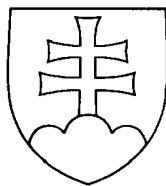


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 10.12.96
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/008 631, 9603344.4
(32) Dátum priority: 14.12.95, 16.02.96
(33) Krajina priority: US, GB
(40) Dátum zverejnenia: 11.01.99
(86) Číslo PCT: PCT/US96/19767, 10.12.96

(21) Číslo dokumentu:

774-98

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

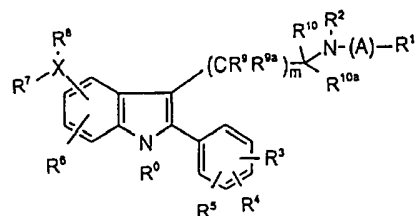
**C 07D 413/02,
A 61K 31/535**

(71) Prihlasovateľ: MERCK & CO., INC., Rahway, NJ, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Goulet Mark, Rahway, NJ, US;
Ashton Wallace T., Rahway, NJ, US;
Chu Lin, Rahway, NJ, US;
Fisher Michael H., Rahway, NJ, US;
Wyvratt Matthew J., Rahway, NJ, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Nepeptidové deriváty, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:
Nepeptidové deriváty všeobecného vzorca (I), význam substituentov R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{10a} , R^0 , X, A a koeficienta m je definovaný v patentových nárokoch, a ich farmaceuticky prijateľné soli. Tieto látky antagonizujú hormón uvoľňujúci gonadotropín a možno ich použiť na liečbu celého radu ochorení, napríklad v prípade porúch sekrécie pohlavných hormónov, pri liečení zhubných nádorov závislých od pohlavných hormónov, v prípade dráždivého čreva, premenštruačného syndrómu, nízkeho vzrastu a podobne. Na tento účel sa nepeptidové deriváty všeobecného vzorca (I) spracujú na farmaceutický prostriedok, ktorý tiež tvorí súčasť vynálezu.



(I)

Nepeptidové deriváty, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka nepeptidových zlúčenín a ich farmaceuticky prijateľných solí, ktoré sú použiteľné ako antagonisty hormónu uvoľňujúceho gonadotropín a sú použiteľné na liečbu radu stavov spojených s pohlavnými u mužov aj u žien a farmaceutických prostriedkov s obsahom uvedených zlúčenín použiteľných u cicavcov.

Doterajší stav techniky

Hormón uvoľňujúci gonadotropín (GnRH), označovaný tiež ako hormón uvoľňujúci luteinizačný hormón (LHRH) je dekaeptid, ktorý hrá kľúčovú úlohu pri reprodukcii človeka. Hormón sa uvoľňuje z hypotalamu a spôsobuje v hypofýze stimuláciu biosyntézy a sekrécie luteinizačného hormónu (LH) a folikuly stimulujúceho hormónu (FSH). LH uvoľňovaný z hypofýzy je primárne zodpovedný za reguláciu produkcie steroidov v pohlavných žľazách u oboch pohlaví, kde FSH reguluje tvorbu spermií u mužov a folikulárny vývoj u žien. Antagonisty a agonisty GnRH sa ukázali ako účinné pri liečení určitých stavov, ktoré vyžadujú inhibíciu uvoľňovania LH/FSH. Liečenie založené na GnRH sa ukázalo byť účinné zvlášť pri liečení endometriózy, maternicových fibroidov, polycystických ochoreniach vaječníkov, predčasnej puberty a zhubných nádorov pohlavných žliaz závislých na steroidných hormónoch, najmä rakoviny prostaty, mliečnych žliaz a vaječníkov. Agonisty a antagonisty GnRH boli tiež používané pri rôznych metódach umelého oplodnenia a boli skúmané ako možné antikoncepčné látky u mužov aj u žien. Bola tiež zistená ich možná použiteľnosť pri liečení pituitárnych gonadotrofných adenómov, obdobia zástavy dýchania v priebehu spánku, syndrómu dráždivého čreva, pre-menštruačného syndrómu, benígnej hyperplazie prostaty, nadmerného ochlpenia, ako pomocných prostriedkov pri liečení rastovým hormónom u detí s nedostatkom rastového hormónu a u myších modelov lupus. Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť použité aj v kombinácii s bifosfonátmi (bisfosfonovými

kyselinami) a inými prostriedkami, ako sú látky napomáhajúce sekréciu rastového hormónu, napríklad MK-0677, pri liečení a prevencii porúch metabolizmu vápnika, fosfátov a kostí, najmä na prevenciu kostného úbytku pri liečení antagonistami GnRH, a v kombinácii s estrogénmi, progestrónmi, antiestrogénmi, antiprogestínmi a/alebo androgénmi na prevenciu alebo na liečenie kostného úbytku alebo hypogonadálnych symptómov, ako sú návaly horkosti pri liečení antagonistami GnRH.

Ďalej môže byť zlúčenina podľa predkladaného vynálezu podávaná s inhibítorom 5α -reduktázy 2, ako je finasterid alebo episterid; inhibítorom 5α -reduktázy 1 ako 4,7 β -dimetyl-4-aza- 5α -cholestán-3-ón, 3-oxo-4-aza-4,7 β -dimetyl-16 β -(4-chlór-fenoxy)- 5α -androstan a 3-oxo-4-aza-4,7 β -dimetyl-16 β -(fenoxy)- 5α -androstan, ako sa uvádza vo WO 03/23420 a WO 95/11254; dvojitémi inhibítormi 5α -reduktázy 1 a 5α -reduktázy 2 ako 3-oxo-4-aza-17 β -(2,5-trifluórmetylfenylkarbamoyl)- 5α -androstan ako sa opisuje vo WO 95/07927; antiandrogénmi ako je flutamid, casodex a cyproteronacetát a alfa-1-blokátormi ako je prazosín, terazosín, doxazosín, tamsulosín a alfuzosín.

Zlúčenina podľa predkladaného vynálezu môže byť ďalej používaná v kombinácii s rastovým hormónom, hormónom sekretujúcim alebo uvoľňujúcim rastový hormón, na oneskorenie puberty u detí s nedostatkom rastového hormónu, ktorým umožní pokračovať v raste pred uzavretím epifýz a zástavou rastu v puberte.

Bežné antagonisty GnRH sú decapeptidy podobné GnRH, ktoré sa zvyčajne podávajú intravenózne alebo subkutánne z dôvodu ich slabej aktivity pri podávaní ústami. Tie majú aminokyseliny substituované zvyčajne v polohách 1, 2, 3, 6 a 10.

Nepeptidové látky antagonizujúce GnRH ponúkajú možnosť výhodného podávania ústami. Nepeptidové látky antagonizujúce GnRH boli opísané v európskej prihláške 0 219 292 a v De, B. a ďalší, J. Med. Chem., 32, 2036 až 2038 (1989), vo WO 95/28405, WO 95/29900 a EP 0679642, všetko Takeda Chemical Industries, Ltd.

Substituované indoly známe v danej oblasti techniky zahŕňujú zlúčeniny opísané v nasledujúcich patentoch a patentových prihláškach. US patent No. 5.030,640 opisuje α -heterocyklické etanolaminoalkylindoly, ktoré sú mocnými β -agonistami. US patent No. 4,544, 663 opisuje indolamínové deriváty, ktoré sú

údajne použiteľné ako prostriedky na zníženie mužskej plodnosti. WO 90/05721 opisuje kyseliny alfa-amino-indol-3-octové použiteľné ako prostriedky proti cukrovke, obezite a skleróze. Francúzsky patent 2,181,559 opisuje deriváty indolu so sedatívnym, neuroleptickým, analgetickým, hypotenzívnym, antiserotonínovým a adrenolytickým účinkom. Belgický patent 879381 opisuje 5-tioamid 3-aminoalkyl-1H-indol a karboxamidové deriváty ako kardiovaskulárne prostriedky použiteľné na liečenie zvýšeného krvného tlaku, Raynaudovej choroby a migrény.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález sa týka zlúčenín, ktoré sú nepeptidovými antagonistami GnRH, ktoré môžu byť použité na liečenie radu stavov spojenými s pohlavnými hormónmi u mužov aj u žien, spôsobu ich výroby a farmaceutických prostriedkov s ich obsahom použiteľných na liečenie cicavcov.

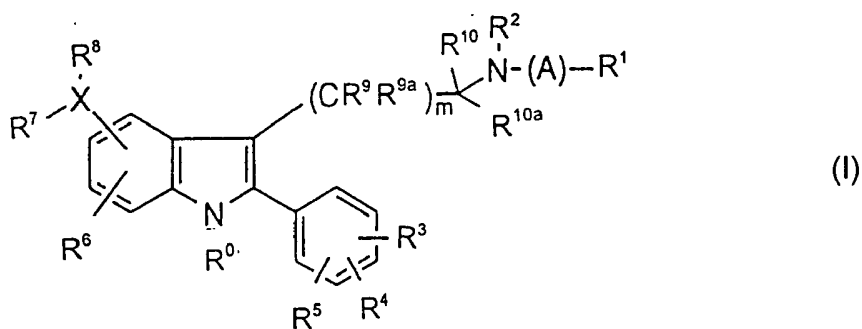
Pre svoj účinok antagonizujúci hormón GnRH sú zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu použité na liečenie radu ochorení spojených s pohlavnými hormónmi u mužov aj u žien. Tieto stavy zahŕňujú endometriózu, fibroidy maternice, polycystické ochorenia vaječníkov, nadmerné ochlpenie, predčasnú pubertu, zhubné nádory závislé na steroidných hormónoch ako je rakovina prostaty, mliečnych žliaz a vaječníkov, gonadotrofné adenómy hypofýzy, zástavy dýchania v priebehu spánku, syndróm dráždivého čreva, premenštruačný syndróm a benígne hypertrófie prostaty. Sú tiež použiteľné ako doplnková látka na liečenie nedostatku rastového hormónu a malého vzrastu a na liečenie systémovej lupus erythematosus. Ďalej môžu byť zlúčeniny podľa vynálezu použiteľné pri oplodnení *in vitro* a ako antikoncepcné prostriedky. Zlúčeniny môžu byť tiež použiteľné v kombinácii s androgénmi, estrogénmi, progesterónmi, antiestrogénmi a antiprogestogénmi na liečenie endometriózy, fibroidov a pri liečení antikoncepcii. Môžu tiež byť použité v kombinácii s testosterónom alebo inými androgénmi alebo antiprogestogénmi u mužov ako antikoncepcia. Tieto zlúčeniny môžu byť tiež použité v kombinácii s inhibítorom enzýmu konvertujúcim angiotenzín, ako je enalapril alebo kaptopril, s antagonistom receptora angiotenzínu II ako je losartan alebo inhibítorom renínu na liečenie fibroidov maternice. Navyše môžu byť zlúčeniny podľa vynálezu použité tiež

v kombinácii s bisfosfonátmi (bisfosfónovými kyselinami) a ďalšími prostriedkami na liečenie a prevenciu porúch metabolizmu vápnika, fosfátu a kostí, najmä pri prevencii kostného úbytku v priebehu liečenia antagonistami GnRH a v kombinácii s estrogénmi, progesterónmi a/alebo androgénmi na prevenciu alebo na liečenie kostného úbytku alebo hypogonadálnych príznakov ako sú návaly horkosti v priebehu liečenia antagonistami GnRH.

Naviac môže byť zlúčenina podľa vynálezu podávaná spolu s inhibítorom 5 α -reduktázy 2, ako je finasterid alebo episterid; inhibítorom 5 α -reduktázy 1 ako je 4,7 β -dimetyl-4-aza-5 α -cholestan-3-ón, 3-oxo-4-aza-4,7 β -dimetyl-16 β -(fenoxy)-5 α -andros-tan, ako sa opisuje vo WO 93/23420 a WO 95/11254; dvojitémi inhibítormi 5 α -reduktázy 1 a 5 α -reduktázy 2 ako je 3-oxo-4-aza-17 β -(2,5-trifluórmetylfenyl-karbamoyl)-5 α -androstan ako sa opisuje vo WO 95/07927; antiandrogénmi ako je flutamid, casodex a cyproteronacetát, a alfa-1-blokátormi ako je prazosín, terazosín, doxazosín, tamsulosín a alfuzosín.

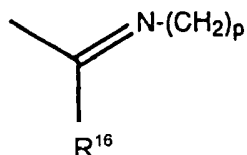
Ďalej môže byť zlúčenina podľa predkladaného vynálezu použitá v kombinácii s rastovým hormónom, hormónom uvoľňujúcim alebo sekretujúcim rastový hormón, na oneskorenie puberty u detí s nedostatkom rastového hormónu, ktoré im umožnia pokračovať v raste pred uzavretím epifýz a zastavením rastu v puberte.

Predkladaný vynález sa týka zlúčenín všeobecného vzorca



kde

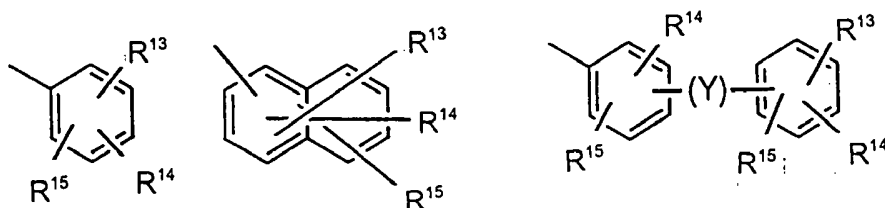
A je C₁-C₆ alkyl, substituovaný C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cykloalkyl, substituovaný C₃-C₇ cykloalkyl, C₃-C₆ alkenyl, substituovaný C₃-C₆ alkenyl, C₃-C₆ alkynyl, substituovaný C₃-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy alebo C₀-C₅ alkyl-S(O)_n-C₀-C₅ alkyl, C₀-C₅ alkyl-O-C₀-C₅ alkyl, C₀-C₅ alkyl-NR¹⁸-C₀-C₅ alkyl, kde R¹⁸ a C₀-C₅ alkyl môžu byť spojené za vytvorenia kruhu,



alebo jednoduchú väzbu.

R⁰ je atóm vodíka, C₁-C₆ alkyl, substituovaný C₁-C₆ alkyl, kde substituenty sú definované nižšie; aryl, substituovaný aryl, aralkyl alebo substituovaný aralkyl, kde substituenty sú definované pre R³, R⁴ a R⁵;

R¹ je



kde

Y znamená B, C alebo chemickú väzbu,

B znamená O, S(O)_n, C(O), NR¹⁸ alebo C(R¹¹R¹²)_p,

C znamená B(CH₂)_p,

R² je atóm vodíka, C₁-C₆ alkyl, substituovaný C₁-C₆ alkyl, aralkyl, substituovaný aralkyl, aryl, substituovaný aryl, alkyl-OR¹¹, C₁-C₆(NR¹¹R¹²), C₁-C₆(CONR¹¹R¹²) alebo C(NR¹¹R¹²)NH;

R² a A spolu tvoria kruh s 5 až 7 atómami;

R³, R⁴ a R⁵ sú nezávisle atóm vodíka, C₁-C₆ alkyl, substituovaný C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, substituovaný C₂-C₆ alkenyl, CN, nitro, C₁-C₃ perfluóralkyl, C₁-C₃ perfluóralkoxy, aryl, substituovaný aryl, aralkyl, substituovaný aralkyl, R¹¹O(CH₂)_p-, R¹¹C(O)O(CH₂)_p-, R¹¹OC(O)(CH₂)_p-, -(CH₂)_pS(O)_nR¹⁷, -(CH₂)_pC(O)NR¹¹R¹² alebo

halogén, kde R^{17} je atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 perfluóralkyl, aryl alebo substituovaný aryl;

R^3 a R^4 spolu tvoria karbocyklický kruh s 3 až 7 atómami uhlíka alebo heterocyklický kruh obsahujúci 1 až 3 heteroatómy zvolené z atómov N, O a S;

R^6 je atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, aryl, substituovaný aryl, C_1 - C_3 perfluóralkyl, CN, NO_2 , atóm halogénu, $R^{11}O(CH_2)_p$, $NR^{21}C(O)R^{20}$, $NR^{21}C(O)NR^{20}R^{21}$ alebo SO_nR^{20} ;

R^7 je atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl alebo substituovaný C_1 - C_6 alkyl, pokiaľ je X atóm vodíka alebo halogén, tak R^7 nie je prítomný;

R^8 je $C(O)OR^{20}$, $C(O)NR^{20}R^{21}$, $NR^{20}R^{21}$, $C(O)R^{20}$, $NR^{21}C(O)R^{20}$, $NR^{21}C(O)NR^{20}R^{21}$, $NR^{20}S(O)_2R^{21}$, $NR^{21}S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $OC(O)R^{20}$, $OC(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{20} , SO_nR^{20} , $S(O)_nNR^{20}R^{21}$, heterocyklický kruh alebo bicyklický kruh s 1 až 4 heteroatómami zvolenými z N, O alebo S, ktorý môže byť prípadne substituovaný R^3 , R^4 a R^5 , C_1 - C_6 alkyl alebo substituovaný C_1 - C_6 alkyl; alebo

R^7 a R^8 spolu tvoria heterocyklický kruh obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov zvolených z N, O alebo S, ktorý môže byť prípadne substituovaný R^3 , R^4 a R^5 ;

R^9 a R^{9a} sú nezávisle atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl; aryl alebo substituovaný aryl, aralkyl alebo substituovaný aralkyl, kde $m \neq 0$; alebo

R^9 a R^{9a} spolu tvoria karbocyklický kruh s 3 až 7 atómami alebo $\parallel$

kde $m \neq 0$;

R^9 a A spolu tvoria heterocyklický kruh obsahujúci 3 až 7 atómov uhlíka a jeden alebo viac heteroatómov kde $m \neq 0$; alebo

R^{10} a R^{10a} sú nezávisle atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, aryl, substituovaný aryl, aralkyl alebo substituovaný aralkyl; alebo

R^{10} a R^{10a} spolu tvoria karbocyklický kruh s 3 až 7 atómami alebo $\parallel$

R^9 a R^{10} a spolu tvoria karbocyklický kruh s 3 až 7 atómami uhlíka alebo heterocyklický kruh obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov, kde $m \neq 0$; alebo

R^9 a R^2 spolu tvoria heterocyklický kruh obsahujúci 3 až 7 atómov uhlíka a jeden alebo viac heteroatómov, kde $m \neq 0$; alebo

R^{10} a R^2 spolu tvoria heterocyklický kruh obsahujúci 3 až 7 atómov uhlíka a jeden alebo viac heteroatómov;

R^{10} a A spolu tvoria heterocyklický kruh obsahujúci 3 až 7 atómov uhlíka a jeden alebo viac heteroatómov; alebo

R^{11} a R^{12} sú nezávisle atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, aryl, substituovaný aryl, aralkyl, substituovaný aralkyl, karbocyklický kruh s 3 až 7 atómami alebo substituovaný karbocyklický kruh obsahujúci 3 až 7 atómov;

R^{11} a R^{12} spolu môžu tvoriť prípadne substituovaný kruh s 3 až 7 atómami;

R^{13} je atóm vodíka, OH, NR^7R^8 , $NR^{11}SO_2(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $NR^{11}SO_2(\text{substituovaný } C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $NR^{11}SO_2(\text{aryl})$, $NR^{11}SO_2(\text{substituovaný aryl})$, $NR^{11}SO_2(C_1-C_3 \text{ perfluóralkyl})$, $SO_2NR^{11}(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $SO_2NR^{11}(\text{substituovaný } C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $SO_2NR^{11}(\text{aryl})$, $SO_2NR^{11}(\text{substituovaný aryl})$, $SO_2NR^{11}(C_1-C_3 \text{ perfluóralkyl})$, $SO_2NR^{11}(C(O)C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $SO_2NR^{11}(C(O)\text{-substituovaný } C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $SO_2NR^{11}(C(O)\text{-aryl})$, $SO_2NR^{11}(C(O)\text{-substituovaný aryl})$, $S(O)_n(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $S(O)_n(\text{substituovaný } C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $S(O)_n\text{aryl}$, $S(O)_n(\text{substituovaný aryl})$, $C_1-C_3 \text{ perfluóralkyl}$, $C_1-C_3 \text{ perfluóralkoxy}$, $C_1-C_6 \text{ alkoxy}$, substituovaný $C_1-C_6 \text{ alkoxy}$, COOH, halogén, NO_2 alebo CN;

R^{14} a R^{15} sú nezávisle atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, substituovaný C_2 - C_6 alkenyl, CN, nitro, C_1 - C_3 perfluóralkyl, C_1 - C_3 perfluóralkoxy, aryl, substituovaný aryl, aralkyl, substituovaný aralkyl, $R^{11}O(CH_2)_p$, $R^{11}C(O)O(CH_2)_p$, $R^{11}OC(O)(CH_2)_p$, $-(CH_2)_pS(O)_nR^{17}$, $-(CH_2)_pC(O)NR^{11}R^{12}$ alebo atóm halogénu, kde R^{17} je atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 perfluóralkyl, aryl alebo substituovaný aryl;

R^{16} je atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, alebo $N(R^{11}R^{12})$;

R^{18} je atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, $C(O)OR^{11}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $S(O)_nR^{11}$;

R^{20} a R^{21} sú nezávisle atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, aryl, substituovaný aryl, aralkyl, substituovaný aralkyl, karbocyklický kruh s 3 až 7 atómami, substituovaný karbocyklický kruh s 3 až 7 atómami, heterocyklický kruh alebo bicyklický heterocyklický kruh s 1 až 4 heteroatómami zvolenými z N, O alebo S, ktorý môže byť prípadne substituovaný R^3 , R^4 a R^5 , C_1 - C_6 alkyl substituovaný heterocyklickým kruhom alebo bicyklickým heterocyklickým kruhom s 1 až 4

heteroatómami zvolenými z N, O alebo S, ktorý môže byť prípadne substituovaný R^3 , R^4 a R^5 ;

R^{20} a R^{21} môžu spolu tvoriť prípadne substituovaný kruh s 3 až 7 atómami;

X je N, O, $S(O)_n$, $C(O)$, $(CR^{11}R^{12})_p$; jednoduchá väzba až R^8 , C_2-C_6 alkenyl, substituovaný C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl alebo substituovaný C_2-C_6 alkynyl, kde X je O, $S(O)_n$, $C(O)$ alebo $CR^{11}R^{12}$ je možné len R^8 ;

m je 0 až 3;

n je 0 až 2;

p je 0 až 4 a

substituenty na alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl sú zvolené zo skupiny C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 cykloalkyl, aryl, substituovaný aryl, aralkyl, substituovaný aralkyl, hydroxy, oxo, kyano, C_1-C_6 alkoxy, atóm fluóru, $C(O)OR^{11}$, aryl C_1-C_3 alkoxy, substituovaný aryl C_1-C_3 alkoxy a arylové substituenty sú definované ako pre R^3 , R^4 a R^5 ; alebo ich farmaceuticky prijateľných adičných solí alebo hydrátov alebo kde je to použiteľné, geometrického alebo optického izoméru alebo racemickej zmesi.

Pokiaľ nie je uvedené alebo označené inak, v opise a nárokoch budú platiť nasledujúce definície.

Ak sa v niektorej zložke vzorca I vyskytuje akákoľvek premenná (napríklad aryl, heterocyklyl, R^1 a podobne) viac ako raz, jej definícia u každého výskytu je nezávislá na jej definícii u každého ďalšieho výskytu. Kombinácie substituentov a/alebo premenných sú prípustné len v tom prípade, ak týmito kombináciami vznikajú stabilné zlúčeniny.

Termín „alkyl“ označuje tak rozvetvené ako aj priame nasýtené alifatické uhľovodíkové skupiny so špecifickým počtom atómov uhlíka, napríklad metyl (Me), etyl (Et), propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, oktyl, nonanyl, decyl, undecyl, dodecyl a ich izoméry, ako je izopropyl (i-Pr), izobutyl (i-Bu), sek.-butyl (s-Bu), terc.-butyl (t-Bu), izopentán, izohexán a podobne.

Termín „aryl“ zahrnuje fenyl a naftyl. Výhodne je arylom fenyl.

Termín „halogén“ alebo „halo“ má označovať fluór, chlór, bróm a jód.

Termín „heterocyklyl“ alebo „heterocyklický kruh“ je definovaný všetkými nearomatickými heterocyklickými kruhmi obsahujúcimi 3 až 7 atómov a 1 až 3 heteroatňomy zvolené z N, O a S, ako je oxirán, oxetán, tetrahydrofurán,

tetrahydropyrán, pyrrolidín, piperidín, tetrahydropyridín, tetrahydropyrimidín, tetrahydrotiofén, tetrahydrotiopyrán, morfolín, hydantoín, valerolaktám, pyrrolidinón a podobne.

Ako sa tu používa termín „prostriedok“ má zahrňovať produkt obsahujúci špecifické zložky v špecifikovaných množstvách, rovnako ako akýkoľvek produkt, ktorý vznikne, priamo alebo nepriamo z kombinácie špecifických zložiek v špecifikovaných množstvách.

Naviac je odborníkom v danej oblasti techniky známe, že veľa z uvádzaných heterocyklických skupín môže existovať vo viacerých ako jednej tautomérnej forme. Predpokladá sa, že všetky tieto tautoméry sú v rámci vynálezu zahrnuté.

V rámci vynálezu sú zahrnuté tieto optické izoméne formy, t.j. zmesi enantiomérov alebo diastereomérov, napríklad racemátov, rovnako ako jednotlivé enantioméry alebo diastereoméry uvádzaných zlúčenín. Tieto jednotlivé enatioméry sa označujú bežným spôsobom podľa nimi spôsobenej optickej rotácie symbolmi (+) a (-), (L) a (D), (l) a (d) alebo ich kombináciami. Tieto izoméry môžu byť tiež označené podľa ich absolútnej priestorovej konfigurácie písmenami (S) a (R), znamenajúcimi ľavý a pravý.

Jednotlivé optické izoméry môžu byť pripravené za použitia bežných rozdeľovacích postupov, napríklad pôsobením vhodnej optickej aktívnej kyseliny, rozdelením diastereomérov a spätným získaním požadovaného izoméru. Naviac môžu byť jednotlivé optické izoméry vyrobené asymetrickou syntézou.

Daný chemický vzorec alebo názov bude naviac zahrňovať farmaceuticky prijateľné adičné soli a solváty, ako sú hydráty.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu, pokiaľ sú samé účinné, môžu byť podávané v prostriedkoch vo forme ich farmaceuticky prijateľných adičných solí z dôvodu zaistenia stability, ľahkosti kryštalizácie, zvýšenej rozpustnosti a iných požadovaných vlastností.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť podávané vo forme farmaceuticky prijateľných solí. Termín „farmaceuticky prijateľná soľ“ má zahrňovať všetky prijateľné soli. Príkladom kyselín použiteľných na vytváranie solí sú kyselina chlorovodíková, dusičná, sírová, fosforečná, mravčia, octová, trifluóroctová, propiónová, maleínová, jantárová, jablčná, metánsulfónová a podobne, ktoré môžu

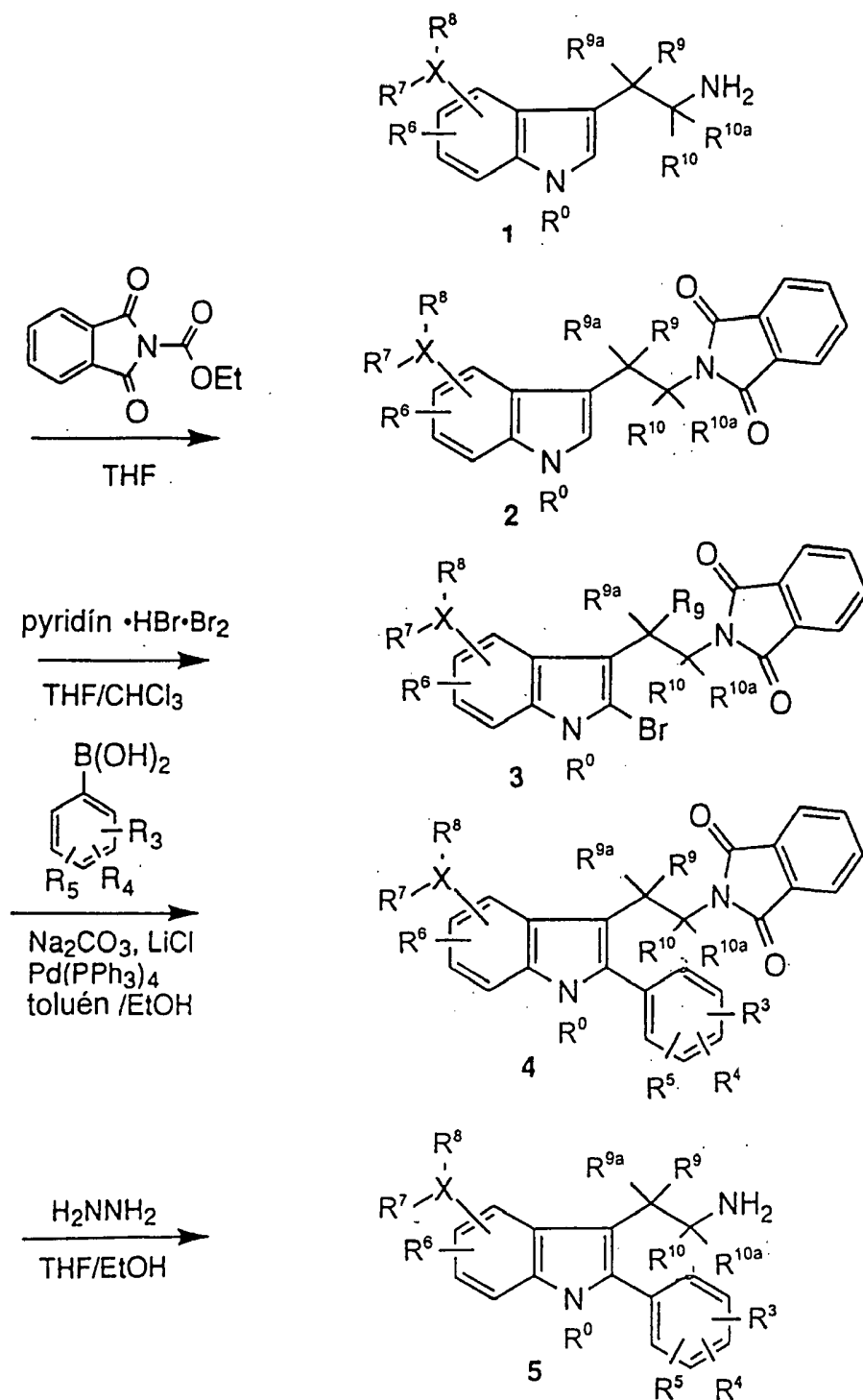
byť použité ako dávkovacia forma na modifikáciu rozpustnosti alebo charakteristík hydrolýzy alebo môžu byť použité na získanie oneskoreného uvoľňovania alebo na získanie prekursorov. V závislosti na konkrétnych funkčných skupinách prítomných v zlúčeninách podľa predkladaného vynálezu zahrnujú farmaceuticky prijateľné soli zlúčenín podľa vynálezu soli vytvorené z kationov ako je sodík, draslík, hliník, vápnik, lítium, horčík, zinok a z báz ako je amónny ión, etyléndiamín, N-metylglutamín, lyzín, arginín, ornitín, cholín, N,N'-dibenzyl-etyléndiamín, chlórprokaín, dietanolamín, prokaín, N-benzylfenetylamín, dietylamín, piperazín, tris(hydroxymetyl)aminometán a tetrametylamóniumhydroxid. Tieto soli môžu byť pripravené štandardnými postupmi, napríklad reakciou voľnej kyseliny s vhodnou organickou alebo anorganickou bázou alebo alternatívne reakciou voľnej bázy s vhodnou organickou alebo anorganickou kyselinou.

V prípade, že je v zlúčenine prítomná aj skupina kyseliny (-COOH) alebo alkoholu, môžu byť tiež použité farmaceuticky prijateľné estery, napríklad metyl, etyl, butyl, acetát, maleát, pivaloyloxymetylester a podobne a estery známe v stave techniky na modifikáciu rozpustnosti alebo charakteristík hydrolýzy na použitie v prostriedkoch na oneskorené uvoľňovanie alebo s prekursorami.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu môžu byť chirálne centrá iné ako sú centrá, ktorých stereochemický stav je znázornený vo vzorci I a preto sa môžu vyskytovať vo forme racemátov, racemických zmesí a ako jednotlivé enantioméry alebo diastereoméry, pričom v rámci vynálezu sú zahrnuté všetky tieto izomérne formy rovnako ako ich zmesi. Navyše môžu existovať niektoré kryštalické formy zlúčenín podľa predkladaného vynálezu ako polymorfné a ako také sú tiež zahrnuté v rámci predkladaného vynálezu. Navyše môžu niektoré zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu vytvárať solváty s vodou alebo s bežnými organickými rozpúšťadlami. Tieto solváty sú tiež zahrnuté v rámci vynálezu.

Zlúčeniny podľa vynálezu je možné pripraviť radom postupov, ktoré budú uvedené v nasledujúcich reakčných schémach. V týchto schémach majú jednotlivé substituenty vyššie uvedený význam, ak nie je priamo uvedené inak.

Schéma A

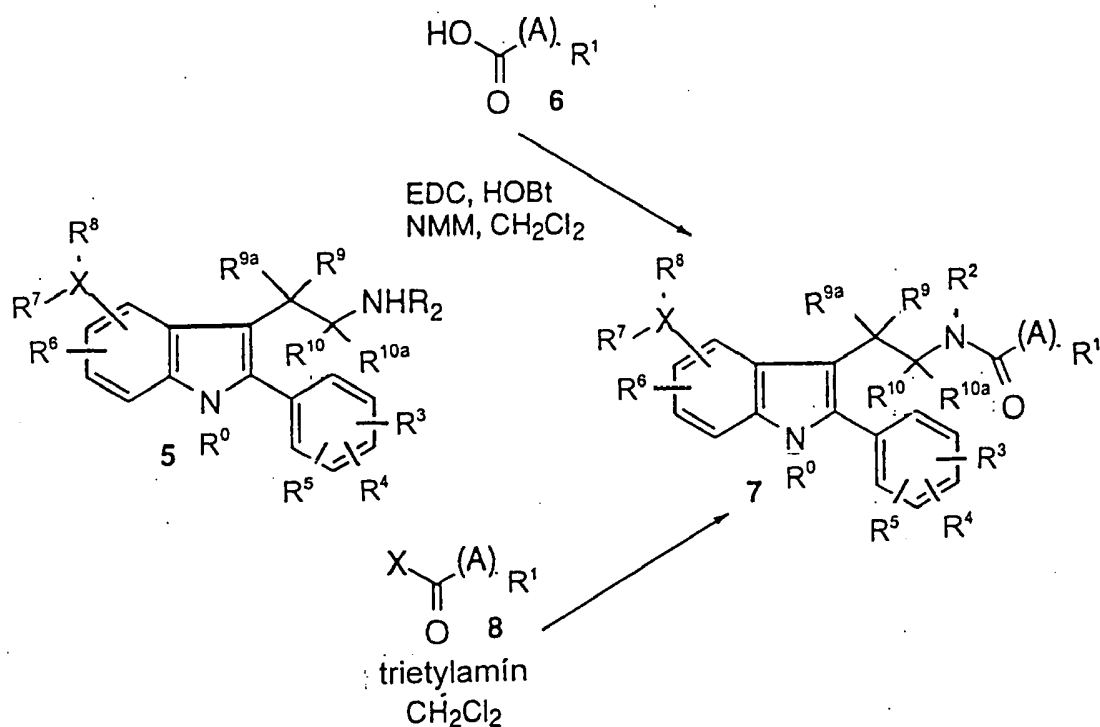


Reakčná schéma A

Ako je ukázané v reakčnej schéme A, pôsobenie N-karboxyftalimidu v inertnom organickom rozpúšťadle ako je tetrahydrofurán pri teplote 20 až 65 °C,

s výhodou 65 °C, po dobu 12 až 48 hodín, na tryptamín (1) poskytuje zodpovedajúci N-ftalimidotryptamínový derivát (2). N-ftalimidotryptamín (2) môže byť ďalej modifikovaný pôsobením bromičného činidla ako je bromid perbromid pyridínia, tribromid pyrolidónu a podobne, v inertnom organickom rozpúšťadle ako je tetrahydrofurán, metylénchlorid, chloroform alebo ich zmesi pri 0 až 25 °C po dobu 30 minút až 4 hodiny za vzniku 2-brómtryptamínu (3). Bromid (3) môže reagovať s kyselinou arylboritou (vyrobenou podľa opisu v Gronowitz, S.; Hornfeldt, A, B.; Yang, A, H.; Chem. Scr. 1986, 26, 311 až 314) s katalýzou paládia, slabou bázou ako je vodný uhličitan sodný a podobne a zdrojom chloridových iónov ako je chlorid lítový v inertnom rozpúšťadle ako je toluén, benzén, etanol, propanol alebo ich zmesi pri teplote 25 až 100 °C, výhodne 80 °C, po dobu 1 až 8 hodín za poskytnutia 2-aryltryptamínového derivátu (4). Nakoniec je možné odstrániť ftalimidovú skupinu pôsobením vodného hydrazínu v inertnom rozpúšťadle ako je metanol alebo etanol pri teplote 0 až 25 °C po dobu 4 až 24 hodín na látku (4) za získania tryptamínu (5).

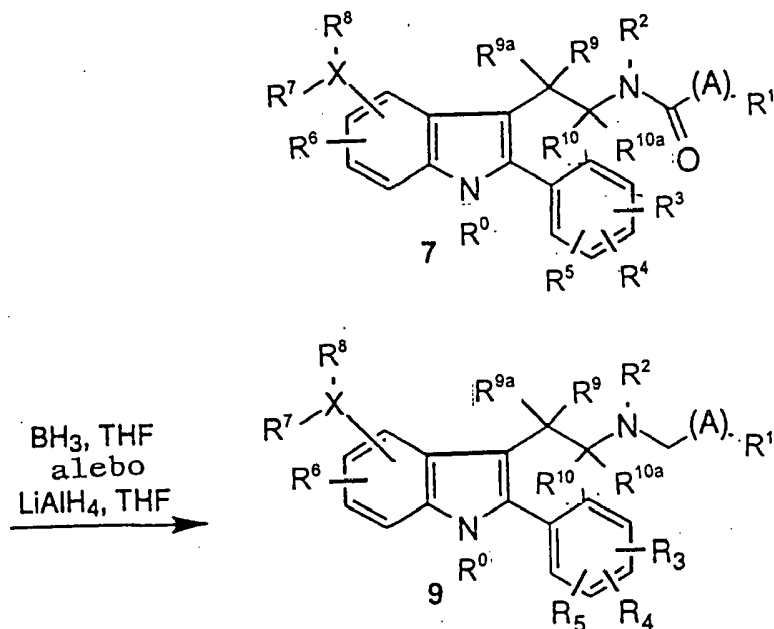
Schéma B



Reakčná schéma B

Ako je uvedené v reakčnej schéme B, 2-aryltryptamín môže byť kondenzovaný s karboxylovou kyselinou typu (6) s použitím väzbového činidla hydrochloridu 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodimidu (EDC), 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) a podobne s alebo bez prítomnosti 1-hydroxybenztriazolu (HOBt) a terciárnej amínovej bázy ako je N-metylmorfolín (NMM), trietylamin a podobne. V inertnom organickom rozpúšťadle ako je metylénchlorid, chloroform, dimetylformamid alebo ich zmesi pri teplote miestnosti alebo podobnej teplote po dobu 3 až 24 hodín za poskytnutia zodpovedajúceho amidového derivátu (7). Alternatívne sa na 2-aryltryptamín (5) pôsobí aktívnym esterom alebo chloridom kyseliny typu (8) v inertnom rozpúšťadle ako je metylénchlorid, chloroform, tetrahydrofurán, dietyléter a podobne a terciárnou amínovou bázou ako je trietylamin, diizopropyletylamin, pyridín a podobne pri teplote 0 až 25 °C po dobu 30 minút až 4 hodiny za poskytnutia látky (7).

Schéma C

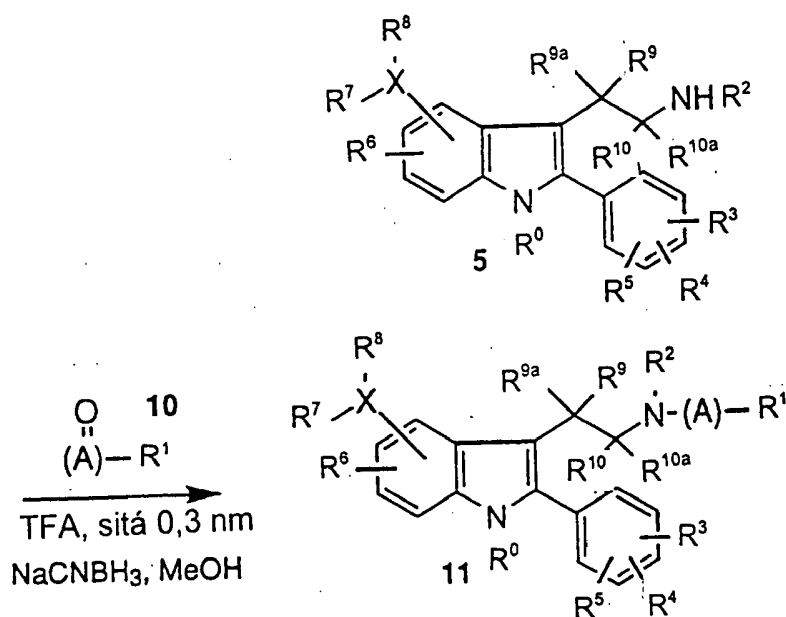


Reakčná schéma C

Ako je ukázané v reakčnej schéme C, amidový karbonyl látky (7) môže byť redukovaný pôsobením boranu, lítiumalumíniumhydridu alebo ekvivalentných

zdrojov hydridu v inertnom organickom rozpúšťadle ako je tetrahydrofurán, dietyléter, 1,4-dioxán a podobne pri teplote 25 až 100 °C, výhodne 65 °C po dobu 1 ž 8 hodín za poskytnutia zodpovedajúcej amínovej zlúčeniny (9).

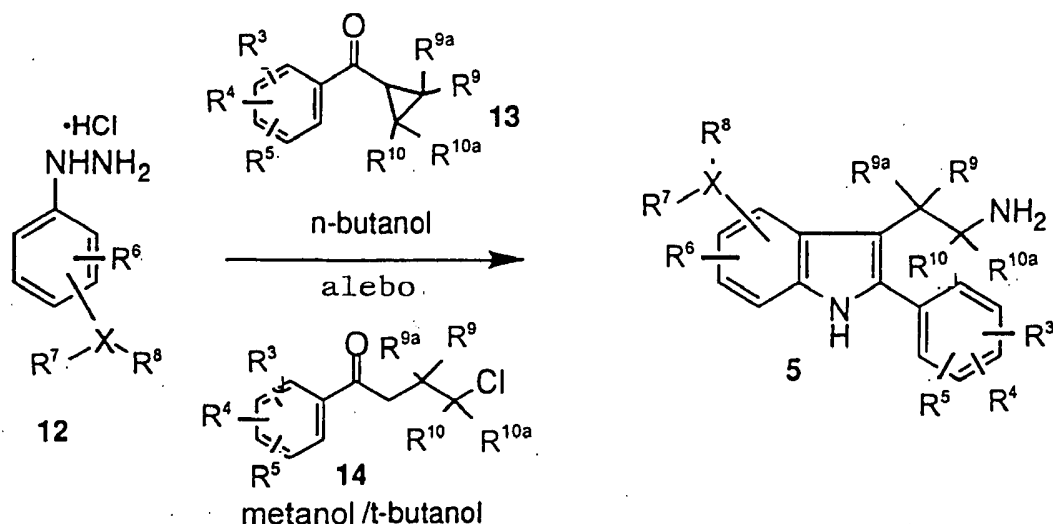
Schéma D



Reakčná schéma D

Ako je vidieť v reakčnej schéme D, môže byť 2-aryltryptamín (5) modifikovaný pôsobením aldehydu alebo ketónu typu (10) v prítomnosti slabej kyseliny ako je kyselina trifluóroctová (TFA), octová a podobne v prítomnosti alebo v neprítomnosti vysušujúceho prostriedku ako sú molekulové sitá 0,3 nm alebo síran horečnatý a zdroje hydridu ako je borohydrid alebo kyanoborohydrid sodný v inertnom organickom rozpúšťadle ako je metanol, etanol, izopropylalkohol, tetrahydrofurán, dichlórmetán, chloroform alebo ich zmesi pri teplote 0 až 25 °C po dobu 1 až 12 hodín za poskytnutia zodpovedajúceho sekundárneho alebo terciárneho amínového derivátu (11).

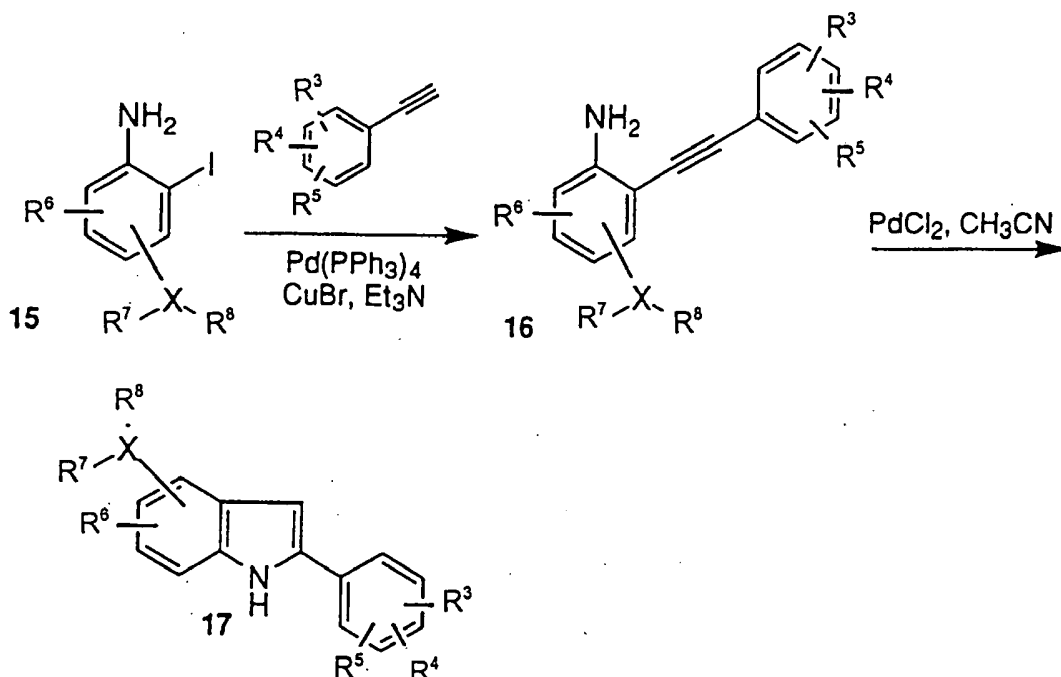
Schéma E



Reakčná schéma E

Ako je ukázané v reakčnej schéme E, pôsobenie arylcyklopropylketónu typu (13) v polárnom organickom rozpúšťadle ako je metanol, etanol, n -propanol, izopropanol, n -butanol, t -butanol, výhodne n -butanol, pri teplote 70 až 120 °C po dobu 8 až 24 hodín na arylhydrazín alebo chlorid arylhydrazínu (12) poskytne 2-aryltryptamín (5). Alternatívne, ak sa na arylhydrazín alebo chlorid arylhydrazínu (12) pôsobí arylbutylketónom typu (14) obsahujúcim odštiepiteľnú skupinu (chlorid, bromid, jodid, O -metánsulfonát, O -trifluórmotánsulfonát a podobne) v polohe 4 v polárnom rozpúšťadle ako je metanol, etanol, n -propanol, izopropylalkohol, n -butanol, t -butanol alebo ich zmesi pri izbovej teplote po dobu 30 minút až 2 hodiny a potom sa zmes zahrieva na teplotu 65 až 100 °C po dobu 4 až 24 hodín, čím sa získa 2-aryltryptamín (5).

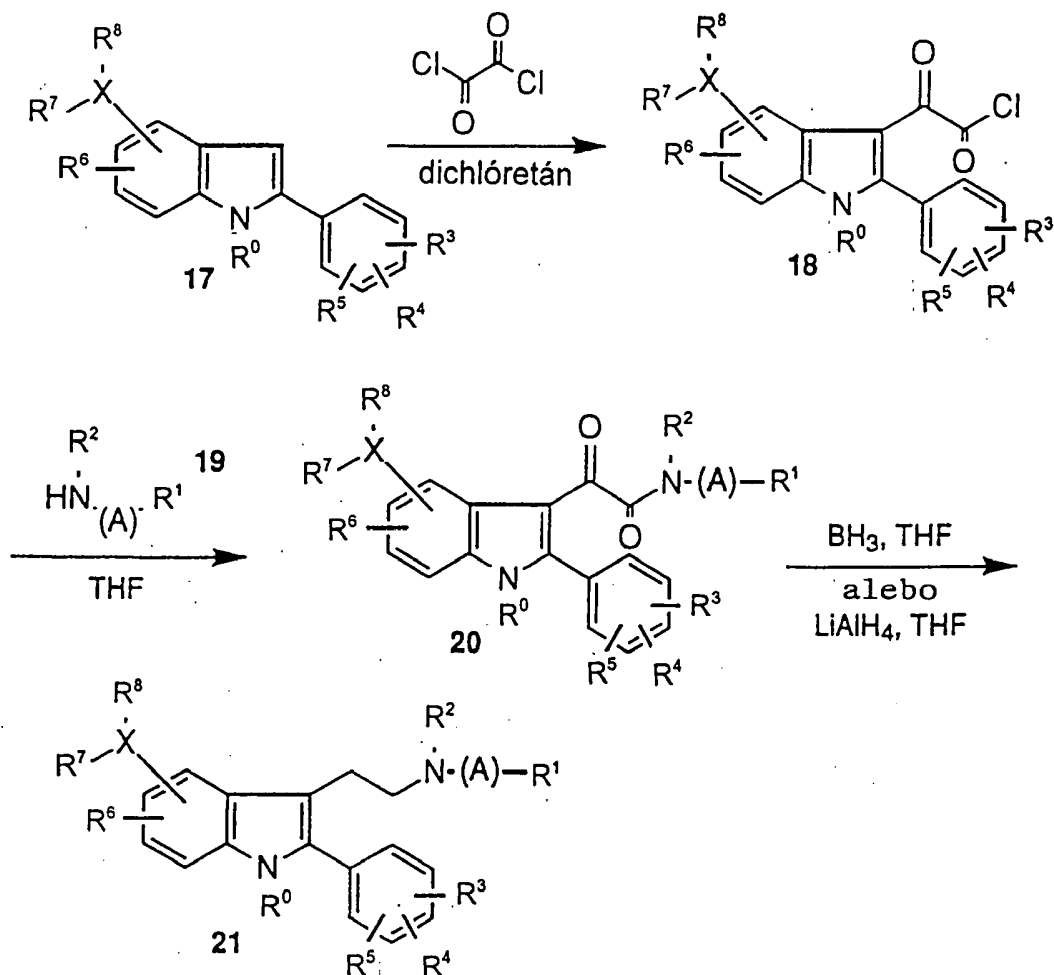
Schéma F



Reakčná schéma F

Ako je ukázané v reakčnej schéme F, jodanilíny typu (15) môžu reagovať s arylacetylénmi, vhodným paládiovým katalyzátorom ako je tetrakis(trifenylfosfín)-paládium, halogenidom meďným ako je bromid meďný v inertnom organickom rozpúšťadle ako je trietylamin pri teplote 50 až 88 °C po dobu 30 minút až 5 hodín za vzniku diarylacetylénu (16). Acetylén (16) môže byť ďalej modifikovaný pôsobením paladnatým katalyzátorom ako je chlorid paladnatý alebo octan paladnatý v inertnom organickom rozpúšťadle ako je acetonitril pri teplote 50 až 82 °C po dobu 30 minút až 6 hodín za poskytnutia 2-arylidolu (17).

Schéma G

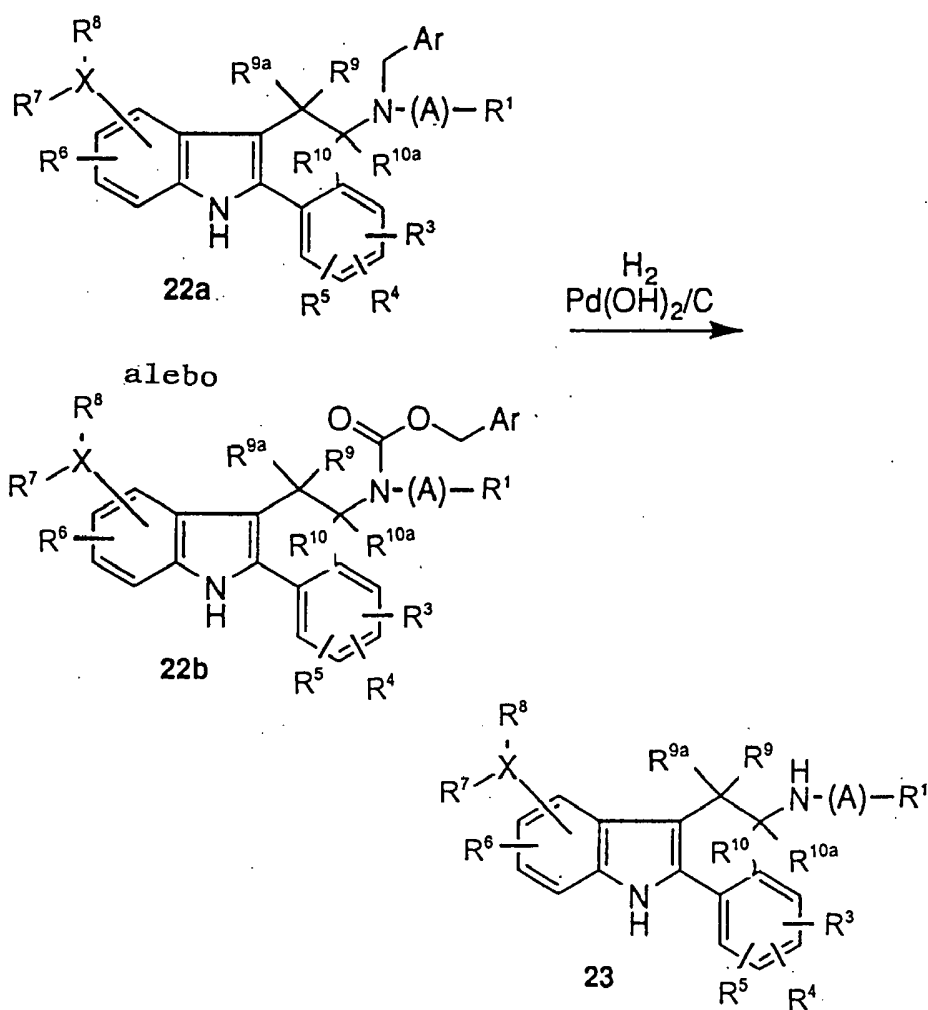


Reakčná schéma G

Ako je uvedené v reakčnej schéme G, pôsobením oxalylchloridu samotného alebo v inertnom organickom rozpúšťadle ako je metylénchlorid, chloroform, dichlóretán, tetrahydrofurán a podobne, pri teplote 25 až 65 °C po dobu 3 až 24 hodín na 2-arylindol (17) poskytne acylchloridový addukt (18). Surový produkt (18) môže reagovať s aminosťom typu (19) v inertnom organickom rozpúšťadle ako je dietyléter, tetrahydrofurán, metylénchlorid, chloroform a podobne a aminosťovej báze ako je trietylamin, diizopropyletylamin alebo pyridín pri teplote 0 až 25 °C po dobu 30 minút až 4 hodiny za poskytnutia amidového derivátu (20). Amid (20) môže byť ďalej modifikovaný pôsobením redukujúceho činidla ako je boran alebo

lítiumalumíniumhydrid v inertnom organickom rozpúšťadle ako je tetrahydrofurán pri zvýšených teplotách, výhodne pod spätným chladičom, po dobu 1 až 5 hodín za poskytnutia zlúčeniny (21).

Schéma H

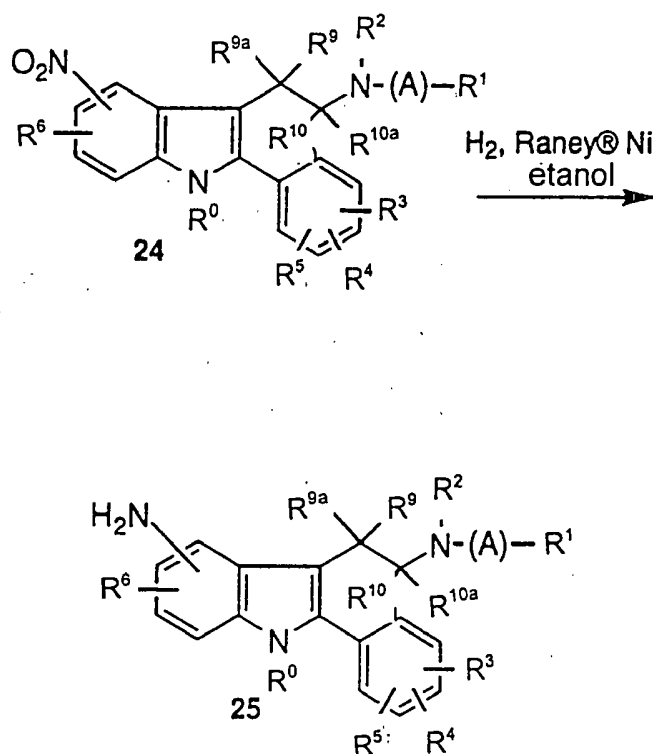


Reakčná schéma H

Ako je ukázané v reakčnej schéme H, N-benzylové deriváty typu (22a) alebo N-benzyloxykarbonylové deriváty typu (22b) môžu byť redukované za poskytnutia

sekundárných amínových analógov (7) pôsobením vodíka (0,1 MPa) a vhodného katalyzátora ako je paládium na uhlí, hydroxid paladnatý na uhlí a podobne, v inertnom organickom rozpúšťadle ako je tetrahydrofurán, etylacetát, metanol, etanol alebo ich zmesi, do ktorého bola pridaná slabá kyselina ako je 30%-ná vodná kyselina octová, po dobu 10 minút až 3 hodiny alebo pokiaľ neboli arylové skupiny odstránené za vzniku sekundárneho amínu.

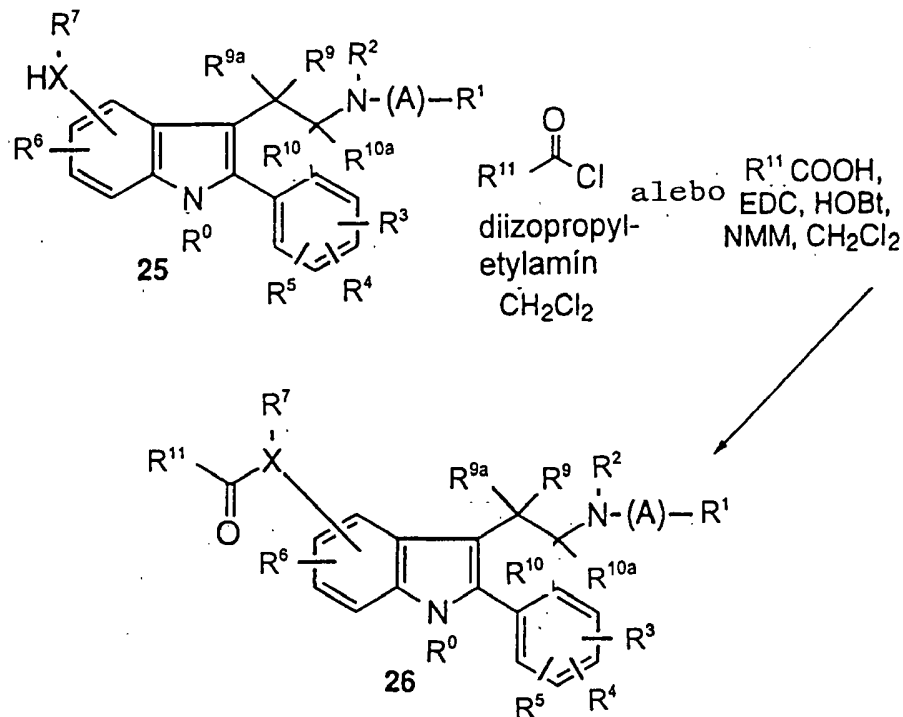
Schéma I



Reakčná schéma I

Ako je ukázané v reakčnej schéme I, pôsobením vodíka (0,1 MPa) na nitroindol typu (24) v prítomnosti vhodného katalyzátora ako je Raney^R Nickel v inertnom rozpúšťadle ako je etanol, metanol a podobne pri izbovej teplote po dobu 2 až 12 hodín vznikne zodpovedajúci aminoindolový derivát (25).

Schéma J

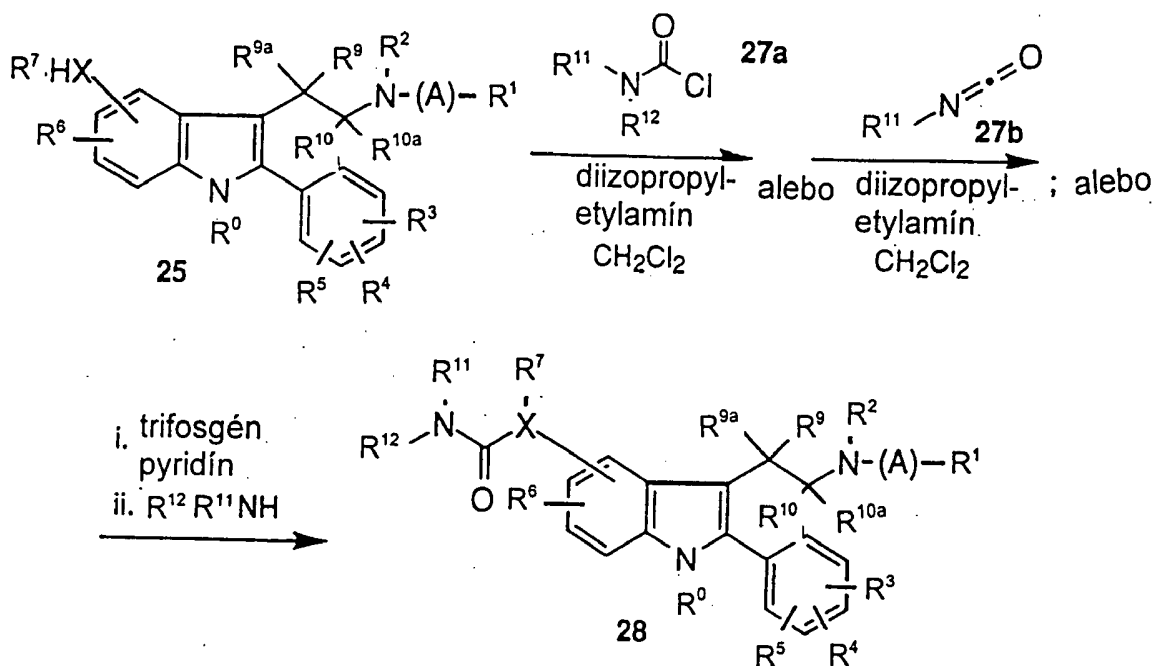


Reakčná schéma J

Ako je ukázané v reakčnej schéme J, amino- alebo hydroxyindol (25) môže byť modifikovaný acyláciou pri rôznych podmienkach. Napríklad pôsobením chloridu kyseliny, anhydridu kyseliny alebo aktívneho esteru a amínovej bázy ako je trietylamín, diizopropyletylamín, pyridín a podobne na látku (25) v inertnom organickom rozpúšťadle ako je metylénchlorid, chloroform, tetrahydrofurán alebo ich zmesi pri 0 °C za teploty miestnosti po dobu 1 až 12 hodín vzniknú zodpovedajúce amidové esterové deriváty (26). Alternatívne môže reagovať zlúčenina (25) s karboxylovou kyselinou pôsobením jedného z mnohých bežne používaných dehydratačných činidiel. Napríklad pôsobením vhodnej karboxylovej kyseliny a hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu (EDC), 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) a podobne na aminoindol (25) s alebo bez 1-hydroxybenzotriazolu (HOBT) a terciárnej amínovej bázy ako je N-metylmorfolín (NMM), trietylamín a podobne, v inertnom organickom rozpúšťadle ako je metylénchlorid,

chloroform, dimetylformamid alebo ich zmesi pri teplote blízkej izbovej teplote 3 až 24 hodín vznikne zodpovedajúci amidový alebo esterový derivát (26).

Schéma K

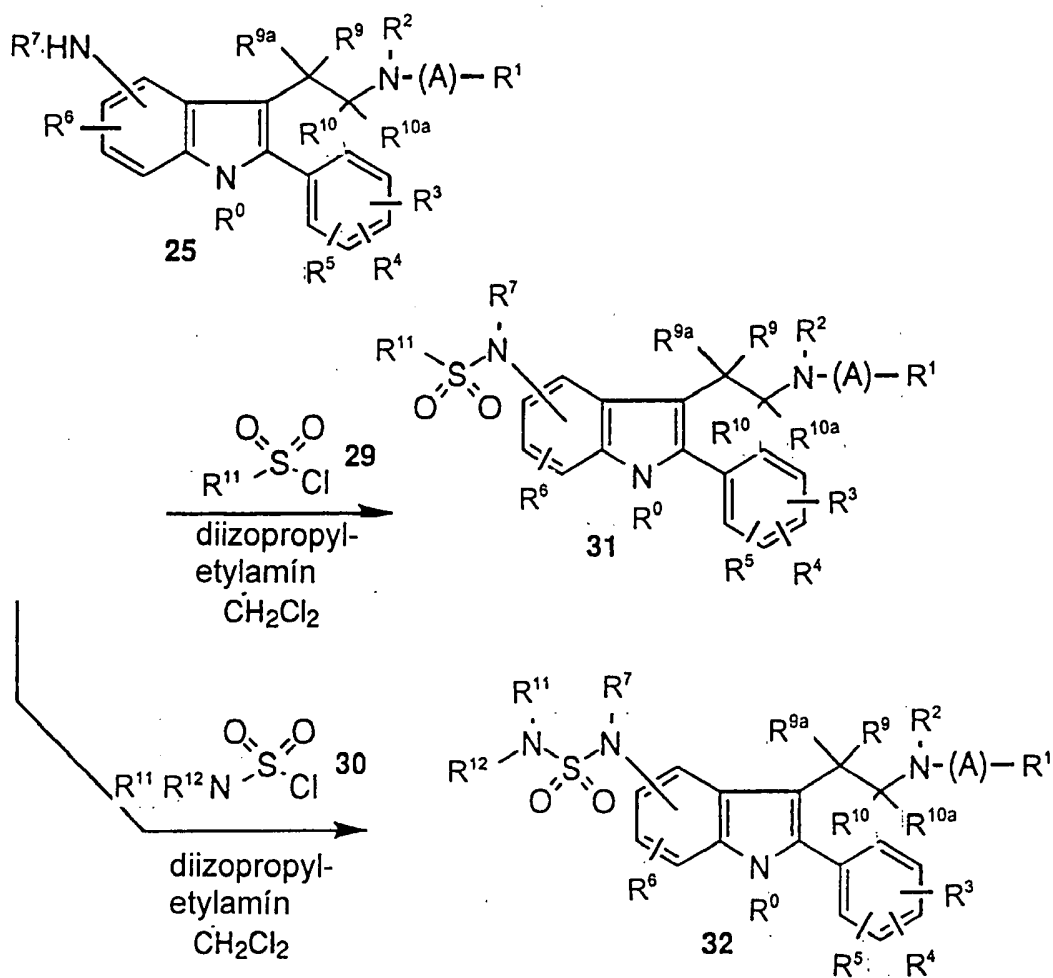


Reakčná schéma K

Ako je ukázané v reakčnej schéme K, močovínové alebo karbamátové deriváty látky (25) môžu byť pripravené reakciou s karbamoylchloridom typu (27a) alebo alternatívne s izokyanátovým činidlom typu (27b) a amínovou bázou ako je pyridín, trietylamin, diizopropyletylamin, N-metylmorfolín a podobne v inertnom organickom rozpúšťadle ako je metylénchlorid, chloroform, dimetylformamid, tetrahydrofurán alebo ich zmesi pri teplote 0 až 65 °C po dobu 1 až 72 hodín za vzniku zlúčeniny (28). Zlúčenina (25) môže byť tiež modifikovaná pôsobením bis(elektrofilného)-čínidla ako je fosgén, trifosgén, 1,1'-karbonylimidazol, N,N'-disukcínimidylkarbonát a podobne s alebo bez prídavku amínovej bázy ako je pyridín, trietylamin, diizopropyletylamin, N-metylmorfolín v inertnom rozpúšťadle ako je metylénchlorid, chloroform a podobne pri teplote -20 až 0 °C po dobu 20 minút až 2 hodiny. Po tejto dobe sa na reakčnú zmes pôsobí vhodným mono- alebo

disubstituovaným amínom pri teplote -20 až -25 °C po dobu 1 až 5 hodín za poskytnutia analógu močoviny alebo karbamátu (28).

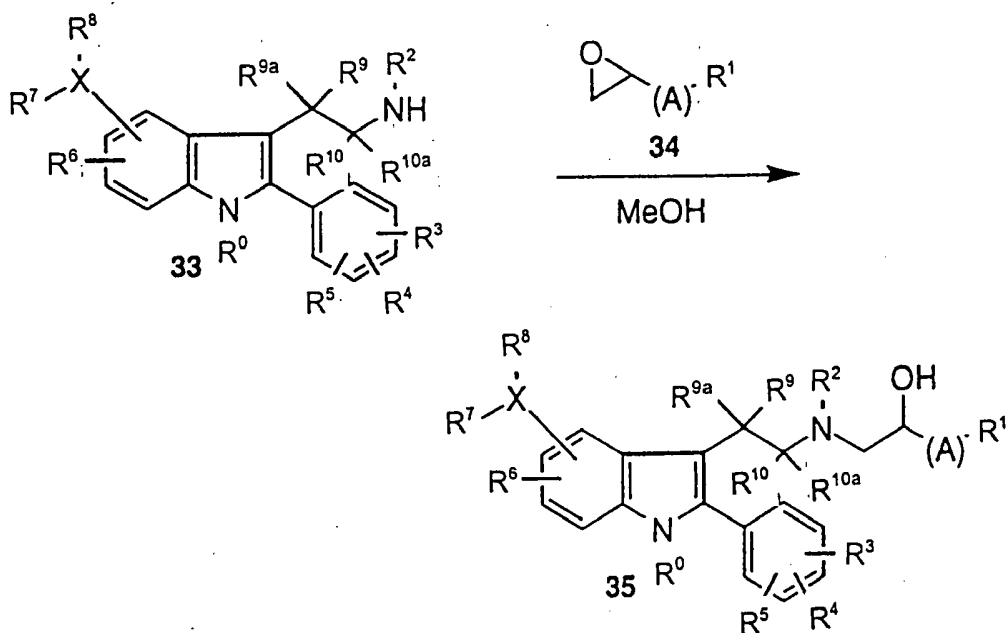
Schéma L



Reakčná schéma L

Ako je uvedené v reakčnej schéme L, amín (25) môže byť modifikovaný pôsobením vhodného sulfonylchloridu typu (29) alebo sulfamylchloridu typu (30) spolu s amínovou bázou ako je pyridín, trietylamin, diizopropyletylamin, N-metylmorfolín v inertnom rozpúšťadle ako je metylénchlorid, chloroform, dichlóretán a podobne pri teplote -20 až -25 °C po dobu 20 minút až 2 hodiny za poskytnutia zodpovedajúceho N-sulfónamidu (31) alebo N-sulfamylamidu (32).

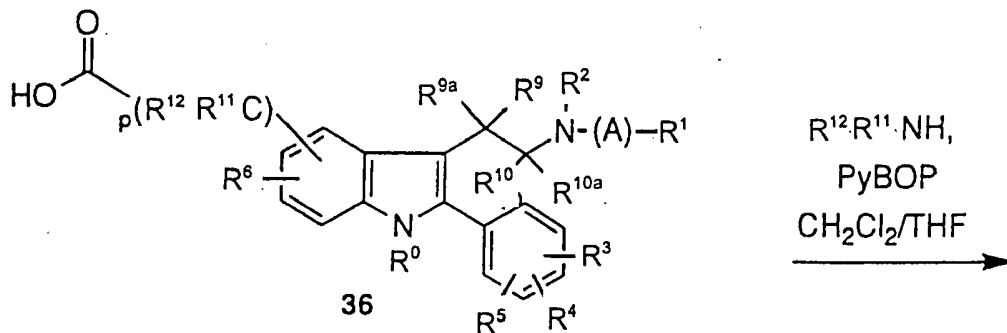
Schéma M

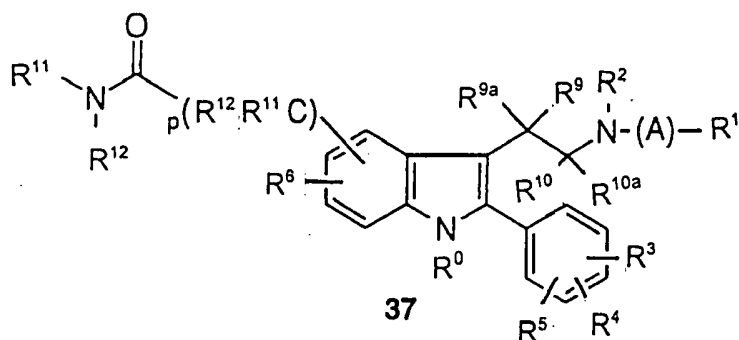


Reakčná schéma M

Ako je ukázané v reakčnej schéme M, 2-aryltryptamín (33) môže byť modifikovaný pôsobením epoxidu ako je (34) v inertnom organickom rozpúšťadle ako je metanol, etanol, izopropylalkohol, butanol, terc.-butanol alebo ich zmesi pri teplote 65 až 110 °C po dobu 8 až 20 hodín za poskytnutia zodpovedajúceho aminoalkoholového derivátu (35).

Schéma N





Reakčná schéma N

Ako je ukázané v reakčnej schéme N, amidové deriváty indolového derivátu obsahujúceho kyselinu ako je (36) môžu byť pripravené pôsobením vhodného amínu ($R^{12}R^{11}NH$) a vhodného väzbového činidla ako je benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrolidino)fosfónium hexafluórfosfát (PyBOP), benzotriazol-1-yloxy-tris(dimetylamino)fosfónium hexafluórfosfát (BOP), 1-(3-dimetyletylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid hydrochlorid (EDC), 1,3-dicyklohexylkarbodiimid (DCC) a podobne s alebo bez 1-hydroxybenzotriazolu (HOBt) s terciárnej amínovej bázy ako je N-metylmorfolín (NMM), trietylamín a podobnej látky v inertnom organickom rozpúšťadle ako je metylénchlorid, chloroform, tetrahydrofurán, dimetylformamid alebo ich zmesi pri teplote blízkej teplote miestnosti po dobu 3 až 24 hodín za vzniku zodpovedajúceho amínového derivátu (37).

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú použiteľné pri liečení rôznych stavov spojených s pohlavnými hormónmi u mužov aj u žien. Táto skutočnosť sa prejavuje v ich schopnosti pôsobiť ako antagonizujúce látky neuropeptidového hormónu GnRH, ako je ukázané aktivitou v nasledujúcich testoch *in vitro*.

Test väzby na receptor pre GnRH potkanej hypofýzy

Surové plazmové membrány pripravené z tkanív potkanej hypofýzy boli inkubované v pufri Tris.HCl (50 mM, pH 7,5) s obsahom bovinného sérového albumínu (0,1 %), [I-125]D-t-Bu-Ser6-Pro9-etylamid-GnRH a požadovanej koncentrácie testovanej zlúčeniny. Testovacie zmesi boli inkubované 90 až 120

minút pri teplote 4 °C a potom boli rýchlo prefiltrované a opakovane premyté na filtri zo sklenených vlákien. Rádioaktivita na membráne naviazaných rádioligandov bola stanovená gama-čítačom. Z týchto dát bola odhadnutá hodnota IC₅₀ väzby rádioligandu na receptory pre GnRH v prítomnosti testovanej zlúčeniny.

Test inhibície uvoľňovania LH

Aktívne zlúčeniny z testu väzby na receptor pre GnRH boli ďalej vyhodnocované v teste uvoľňovania LH *in vitro* na potvrdenie ich antagonistickej aktivity (blokovanie GnRH-indukované uvoľňovanie LH).

Príprava vzorky

Testované zlúčeniny boli rozpustené a zriedené v DMSO. Konečná koncentrácia DMSO v inkubačnom médiu bola 0,5 %.

Test

Samci potkanov Wistar (150 až 200 g) boli získaní z laboratória Charles River Laboratories (Wilmington, MA). Potkany boli udržiavané pri konštantnej teplote (25 °C) v cykle 12 hodín svetlo a 12 hodín tma. Strava a voda boli k dispozícii podľa ľubovôle. Zvieratá boli usmrtené dekapitáciou a hypofýzy boli asepticky odstránené a umiestnené v roztoku Hank's Balances Salt Solution (HBSS) v 50 ml polypropylénovej centrifugačnej kyvete. Kyveta bola centrifugovaná 5 minút pri 250 x g a HBSS bol odstránený odsatím. Hypofýzy boli premiestnené do jednorázovej Petriho misky a nadrobno rozkrájané pomocou skalpelu. Rozkrájané tkanivo bolo potom premiestnené do 50 ml jednorázovej centrifugačnej kyvety suspendovaním fragmentov tkaniva trikrát po sebe v 10 ml HBSS obsahujúcom 0,2% kolagenázu a 0,2% hyaluronidázu. Bunková disperzia bola premiestnená do vodného kúpeľa s teplotou 37 °C za mierneho miešania na 30 minút. Na konci inkubácie boli bunky 20 až 30 X nasaté pipetou a nerozštiepené fragmenty hypofýz boli ponechané 3 až 5 minút sa usadiť. Suspendované bunky boli odstránené odsatím a potom centrifugované 5 minút pri 12 000 g. Potom boli bunky resuspendované v kultivačnom médiu. Nerozštiepené časti hypofýz boli rozštiepené

30 ml alikvótni štiepiacich enzýmov ako je uvedené vyššie celkom trikrát zmesou kolagenáza/hyaluronidáza. Výsledné bunkové suspenzie boli spojené, počítané a zriedené na koncentráciu 3×10^5 buniek/ml a 1,0 ml tejto suspenzie bolo umiestnených do každej jamky 24-jamkovej misky (Costar, Cambridge, MA). Bunky boli udržiavané v atmosfére vlhkého 5 % CO_2 - 95 % vzduchu pri teplote 37 °C 3 až 4 dni. Kultivačné médium sa skladalo z DMEM s obsahom 0,37 % NaHCO_3 , 10 % konského séra, 2,5 % fetálneho bovinného séra, 1 % neesenciálnych aminokyselín, 1 % glutamínu a 0,1 % gentamycínu. V deň experimentu boli bunky premyté trikrát 1,5 hodiny pred experimentom a ešte dvakrát bezprostredne pred začiatkom experimentu médiom DMEM s obsahom 0,37 % NaHCO_3 , 10 % konského séra, 2,5 % fetálneho bovinného séra, 1 % neesenciálnych aminokyselín (100 x), 1 % glutamínu (100 x), 1 % penicilín/streptomycínu (10 000 jednotiek penicilínu a 10 000 µg streptomycínu na ml) a 25 mM HEPES pH 7,4). Uvoľňovanie LH bolo iniciované prídavkom 1 ml čerstvého média obsahujúceho testované zlúčeniny v prítomnosti 2 nM GnRH do každej jamky v duplikátoch. Inkubácia bola uskutočnená pri teplote 37 °C počas 3 hodín. Po inkubácii bolo médium odstránené a centrifugované 15 minút pri 2000 x g na odstránenie všetkého bunkového materiálu. Supernatant bol odstránený a testovaný na prítomnosť LH postupom RIA s dvojakou protilátkou s použitím materiálov, získaných od Dr. A. F. Parlow (Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA).

Zlúčeniny vzorca I sú použiteľné v rade oblastí ovplyvňovaných GnRH. Môžu byť použité pri liečení stavov spojených s pohlavnými hormónmi, rakovín závislých na pohlavných hormónoch, benígnej hypertrófie prostaty alebo myómu maternice. Rakoviny závislé na sexuálnych hormónoch, ktoré môžu byť úspešne liečené podávaním zlúčenín podľa tohto vynálezu zahŕňujú rakovinu prostaty, maternice, mliečnych žliaz a gonadotrofné adenómy hypofýzy. Ďalšie stavy závislé na pohlavných hormónoch, ktoré sa môžu zlepšovať pri podávaní zlúčenín podľa predkladaného vynálezu zahŕňujú endometriózu, polycystické ochorenie vaječníkov, fibroidy maternice a predčasnú pubertu. Zlúčeniny môžu byť tiež použité v kombinácii s inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín ako je enalapril alebo kaptopril alebo a antagonistom receptora angiotenzínu II, ako je losartan alebo s inhibítorom renínu na liečenie fibroidov maternice.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť tiež použiteľné na riadenie tehotenstva, ako antikoncepčné prostriedky u mužov a žien, na oplodňovanie *in vitro*, pri liečbe premenštruačného syndrómu, pri liečbe lupus erythematosus, pri liečbe nadmerného ochlpenia, syndrómu dráždivého čreva a porúch spánku ako je prerušenie dýchania v spánku.

Ďalšie použitie zlúčenín podľa vynálezu je ako pomocných látok pri liečbe rastovým hormónom u detí s nedostatkom rastového hormónu. Zlúčeniny môžu byť podávané s rastovým hormónom alebo zlúčeninou zvyšujúcou endogénnu produkciu alebo uvoľňovanie rastového hormónu. Boli vyvinuté určité zlúčeniny, ktoré stimulujú uvoľňovanie endogénneho rastového hormónu. Peptidy známe ako stimulujúce uvoľňovanie endogénneho rastového hormónu zahŕňujú hormón uvoľňujúci rastový hormón, peptidy GHRP-6 a GHRP-1 uvoľňujúci rastový hormón (opisované v US patente No. 4,411,890, PCT zverejnenej patentovej prihláške No. WO 89/07110 a zverejnenej PCT patentovej prihláške No. WO 89/07111) a GHRP-2 (opisovaný v zverejnenej PCT patentovej prihláške No. WO 93/04081) rovnako ako hexarelin (J. Endocrinol. Invest., 15 (dodatok 4), 45, (1992)). Ďalšie zlúčeniny, ktoré stimulujú uvoľňovanie endogénneho rastového hormónu sa napríklad opisujú v nasledujúcej literatúre: US patent No. 3,239,345; US patent No. 4,036,979; US patent No. 4,411,890; US patent No. 5,206,235; US patent No. 5,283,241; US patent No. 5,284,841; US patent No. 5,310,737; US patent No. 5,317,017; US patent No. 5,374,721; US patent No. 5,430,144; US patent No. 5,434,261; US patent No. 5,438,136; zverejnená patentová prihláška EPO No. 0,144,320; zverejnená patentová prihláška EPO 0,513,974; zverejnená patentová prihláška PCT No. WO 94/07486; zverejnená patentová prihláška PCT No. WO 94/08583; zverejnená patentová prihláška PCT No. WO 94/11012; zverejnená patentová prihláška PCT No. WO 94/13696; zverejnená patentová prihláška PCT No. WO 94/19367; zverejnená patentová prihláška PCT No. WO 95/03289; zverejnená patentová prihláška PCT No. WO 95/03290; zverejnená patentová prihláška PCT No. WO 95/09633; zverejnená patentová prihláška PCT No. WO 95/11029; zverejnená patentová prihláška PCT No. WO 95/12598; zverejnená patentová prihláška PCT No. WO 95/13069; zverejnená patentová prihláška PCT No. WO 95/14666; zverejnená patentová prihláška PCT No. WO 95/16675; zverejnená

patentová prihláška PCT No. WO 95/16692; zverejnená patentová prihláška PCT No. WO 95/17422; zverejnená patentová prihláška PCT No. WO 95/17422; zverejnená patentová prihláška PCT No. WO 95/17423; Science, 260, 1640 až 1643 (11. 6. 1993); Ann. Rep. Med. Chem., 28, 177 až 186 (1993); Bioorg. Med. Chem. Ltrs., 4, (22), 2709 až 2714 (1994); a Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92, 7001 až 7005 (júl 1995).

Príklady výhodných látok na sekréciu rastového hormónu použité v predkladanej kombinácii zahŕňujú:

- 1) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-metánsulfonylspiro[3H-indol-3,4'-piperidín]-1'-yl)-karbonyl]-2-(1H-indol-3-yl)etyl]-2-amino-2-metylpropánamid;
- 2) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-metánkarbonylspiro[3H-indol-3,4'-piperidín]-1'-yl)-karbonyl]-2-(1H-indol-3-yl)etyl]-2-amino-2-metylpropánamid;
- 3) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-benzénsulfonylspiro[3H-indol-3,4'-piperidín]-1'-yl)-karbonyl]-2-(1H-indol-3-yl)etyl]-2-amino-2-metylpropánamid;
- 4) N-[1(R)-[(3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyrán-2,4'-piperidín]-1'-yl)-karbonyl]-2-(1H-indol-3-yl)etyl]-2-amino-2-metylpropánamid;
- 5) N-[1(R)-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydrospiro[izochinolí-4,4'-piperidín]-1'-yl)-karbonyl]-2-(1H-indol-3-yl)etyl]-2-amino-2-metylpropánamid;
- 6) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-metánsulfonylspiro[3H-indol-3,4'-piperidín]-1'-yl)-karbonyl]-2-(fenylmetyloxy)etyl]-2-amino-2-metylpropánamid;
- 7) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-metánsulfonylspiro[3H-indol-3,4'-piperidín]-1'-yl)-karbonyl]-2-(fenylmetyloxy)etyl]-2-amino-2-metylpropánamid metánsulfonát;
- 8) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-metánsulfonylspiro[3H-indol-3,4'-piperidín]-1'-yl)-karbonyl]-2-(2',6'-difluórfenylmetyloxy)etyl]-2-amino-2-metylpropánamid;
- 9) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-metánsulfonyl-5-fluórspiro[3H-indol-3,4'-piperidín]-1'-yl)-karbonyl]-2-(fenylmetyloxy)etyl]-2-amino-2-metylpropánamid;
- 10) N-[1(S)-[(1,2-dihydro-1-metánsulfonylspiro[3H-indol-3,4'-piperidín]-1'-yl)-karbonyl]-2-(fenylmetyltio)etyl]-2-amino-2-metylpropánamid;
- 11) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-metánsulfonylspiro[3H-indol-3,4'-piperidín]-1'-yl)-karbonyl]-3-fenylpropyl]-2-amino-2-metylpropánamid;

- 12) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-metánsulfonylspiro[3H-indol-3,4'-piperidín]-1'-yl)-karbonyl]-3-cyklohexylpropyl]-2-amino-2-metylpropánamid;
 - 13) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-metánsulfonylspiro[3H-indol-3,4'-piperidín]-1'-yl)-karbonyl]-4-fenylbutyl]-2-amino-2-metylpropánamid;
 - 14) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-metánsulfonylspiro[3H-indol-3,4'-piperidín]-1'-yl)-karbonyl]-2-(5-fluór-1H-indol-3-yl)etyl]-2-amino-2-metylpropánamid;
 - 15) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-metánsulfonyl-5-fluórspirop[3H-indol-3,4'-piperidín]-1'-yl)-karbonyl]-2-(5-fluór-1H-indol-3-yl)etyl]-2-amino-2-metylpropánamid;
 - 16) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-(2-etoxykarbonyl)metylsulfonylspiro[3H-indol-3,4'-piperidín]-1'-yl)-karbonyl]-2-(1H-indol-3-yl)etyl]-2-amino-2-metylpropánamid;
 - 17) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1,1-dioxospiro[3H-benzotiofén-3,4'-piperidín]-1'-yl)-karbonyl]-2-(fenylmetyloxy)etyl]-2-amino-2-metylpropánamid;
- a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť použité tiež v kombinácii s bisfosfonátmi (bisfosfónovými kyselinami) a ďalšími prostriedkami, ako sú látky napomáhajúce sekrécii rastového hormónu napríklad MK-0677, na liečenie a prevenciu porúch metabolizmu vápnika, fosfátu a kostí, najmä na prevenciu kostného úbytku v priebehu liečenia antagonistami GnRH a v kombinácii s estrogénmi, progesterónmi a/alebo androgénmi na prevenciu a liečenie kostného úbytku alebo hypogonadálnych symptómov ako sú návaly horúčavy v priebehu liečenia antagonistom GnRH.

Bisfosfonáty (bisfosfónové kyseliny) sú známe ako zlúčeniny inhibujúce resorpciu kostí a sú použiteľné na liečenie litiázy kostí ako sa opisuje v US patente 4,621,077 Rosini a ďalší.

V literatúre sa opisuje rad bisfosfónových kyselín, použiteľných na liečenie a prevenciu ochorení, týkajúcich sa resorpcie kostí. Reprezentačné príklady je možné nájsť v nasledujúcich spisoch: US patent No. 3,251,907; US patent No. 3,422,137; US patent No. 3,584,125; US patent No. 3,940,436; US patent No. 3,944,599; US patent No. 3,962,432; US patent No. 4,054,598; US patent No. 4,267,108; US patent No. 4,327,039; US patent No. 4,407,761; US patent No. 4,578,376; US patent No. 4,621,077; US patent No. 4,624,947; US patent No. 4,746,654; US

patent No. 4,761,406; US patent No. 4,922,007; US patent No. 4,942,157; US patent No. 5,227,506; US patent No. 5,270,365; zverejnená prihláška EPO No. 0,252,504 a J. Org. Chem., 36, 3843 (1971).

Výroba bisfosfónových a halogénbisfosfónových kyselín je v danej oblasti techniky dobre známa. Príklady je možné nájsť vo vyššie uvedených odkazoch, ktoré opisujú tieto zlúčeniny ako užitočné pri liečení porúch metabolizmu vápnika alebo fosfátu, najmä ako inhibítory resorpcie kostí.

Výhodné bisfosfonáty sa volia zo skupiny nasledujúcich zlúčenín: kyselina alendronová, kyselina etidrononová, kyselina klodronová, kyselina pamidronová, kyselina tiludronová, kyselina risedronová, kyselina 6-amino-1-hydroxyhexylidénbisfosfónová a kyselina 1-hydroxy-3-(metylpentylamino)-propylidénbisfosfónová; a ich farmaceuticky prijateľných solí. Zvlášť výhodným bisfosfonátom je kyselina alendronová (alendronát) alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ. Zvlášť výhodným bisfosfonátom je alendronát sodný, vrátane trihydrátu alendronátu sodného. Alendronát sodný bol schválený na uvedenie na trh v Spojených štátoch pod obchodnou známkou FOSAMAX^R.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu môžu byť navyše podávané s inhibítorom 5 α -reduktázy 2, ako je finasterid alebo episterid; inhibítor 5 α -reduktázy 1 ako je 4,7 β -dimetyl-4-aza-5 α -cholestan-3-ón; 3-oxo-4-aza-4,7 β -dimetyl-16 β -(4-chlórfenoxy)-5 α -androstán a 3-oxo-4-aza-4,7 β -dimetyl-16 β -(fenoxy)-5 α -androstán, ako sa opisuje vo WO 93/23420 a WO 95/11254, s dvojítmymi inhibítormi 5 α -reduktázy 1 a 5 α -reduktázy 2 ako je 3-oxo-4-aza-17 β -(2,5-trifluórmetylfenylkarbamoyl)-5 α -androstán, opisovaný vo WO 95/07927; antiandrogénmi ako je flutamid, casodex a cyproterónacetát a alfa-1-blokátormi ako je prazosín, terazosín, doxazosín, tamsulosín a alfuzosín.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu môžu byť ďalej použité v kombinácii s rastovým hormónom, hormónom uvoľňujúcim rastový hormón alebo látkami napomáhajúcimi sekréciu rastového hormónu na oneskorenie puberty u detí s nedostatkom rastového hormónu, čo im umožní ďalej rásť pred uzavretím epifýz a zastavením rastu v puberte.

Na kombinované liečenie viac ako jednou aktívnou zložkou, kde aktívne zložky sú v oddelených dávkovacích formách, môžu byť aktívne zložky podávané oddelene alebo spoločne. Navyše môže byť podávanie jednej zložky uskutočnené pred, súčasne alebo po podaní ďalšej zložky.

Farmaceutické prostriedky, obsahujúce aktívnu zložku môžu byť vo forme vhodnej na orálne použitie, napríklad ako sú tablety, pastilky, pilulky, vodné alebo olejové suspenzie, dispergovateľné prášky alebo granuly, emulzie, tvrdé alebo mäkké kapsuly, sirupy alebo elixíry. Prostriedky zamýšľané na orálne použitie môžu byť pripravené niektorou v danej oblasti známou metódou a tieto prostriedky môžu obsahovať jednu alebo viac látok zvolených zo skupiny sladidiel, ochucujúcich látok, farbív a ochranných látok na získanie farmaceuticky elegantných a pre pacientov prijateľných farmaceutických prostriedkov. Tablety obsahujú aktívnu zložku v zmesi s netoxickými farmaceuticky prijateľnými pomocnými látkami, vhodnými na výrobu tabliet. Tieto pomocné látky môžu byť napríklad inertné riedidlá, ako je uhličitan vápenatý, uhličitan sodný, laktóza, fosforečnan vápenatý alebo fosforečnan sodný, granulačné a dezintegračné prostriedky, napríklad kukuričný škrob alebo kyselina algínová, väzbové látky ako je napríklad škrob, želatína alebo akácia a klzné látky ako je napríklad stearan horečnatý, kyselina stearová alebo mastenec. Tablety môžu byť nepoťahované alebo môžu byť potiahnuté známymi spôsobmi na oneskorenie rozpadávania a absorpcie v gastrointestinálnom trakte a tým poskytnutia oneskoreného účinku v priebehu dlhšej doby. Môžu byť použité napríklad oneskorujúce látky ako je monostearát glycerolu alebo distearát glycerolu. Prostriedky môžu byť tiež poťahované spôsobmi opísanými v US patente 4,256,108, 4,166,452 a 4,265,874 za vytvorenia osmotických terapeutických tabliet na riadené uvoľňovanie.

Prostriedky na orálne použitie môžu byť tiež vo forme tvrdých želatínových kapsúl, pričom aktívna zložka sa mieša s inertným tuhým riedidlom, ako je napríklad uhličitan vápenatý, fosforečnan vápenatý alebo kaolín, alebo ako mäkké želatínové kapsuly, kde je aktívna zložka zmiešaná s vodou alebo olejovým prostredím, napríklad arašidovým olejom, kvapalným parafínom alebo olivovým olejom.

Vodné suspenzie obsahujú aktívnu látku v zmesi s pomocnými látkami vhodnými na výrobu vodných suspenzií. Týmto pomocnými látkami sú

suspendujúce prostriedky, napríklad sodná soľ karboxymetylcelulózy, metylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza, alginát sodný, polyvinylpyrolidón, tragakantová guma a akáciová guma, dispergujúce alebo zmáčacie prostriedky, ktorými môžu byť v prírode sa vyskytujúce fosfatidy, napríklad lecitín, alebo kondenzačné produkty alkylénoxidu s masnými kyselinami, napríklad polyoxyetylénstearát alebo kondenzačné produkty etylénoxidu s alifatickými alkoholmi s dlhým reťazcom, napríklad heptadekaetylénoxycetanolom, alebo kondenzačné produkty etylénoxidu s parciálnymi esterami odvodenými z masných kyselín a hexitolu, ako je polyoxyetylénsorbitol monooleát, alebo kondenzačné produkty etylénoxidu s parciálnymi esterami odvodenými z masných kyselín a anhydridov hexitolu, napríklad polyetylénsorbitan monooleát. Vodné suspenzie môžu tiež obsahovať jednu alebo viac ochranných látok, napríklad etyl, alebo n-propyl-p-hydroxybenzoát, jednu alebo viac farbiacich látok, jednu alebo viac ochucujúcich látok a jedno alebo viac sladidiel, ako je sacharóza, sacharín alebo aspartám.

Olejové suspenzie môžu byť pripravené suspendovaním aktívnej zložky v rastlinnom oleji, napríklad arašidovom oleji, olivovom oleji, sezamovom oleji alebo kokosovom oleji alebo v minerálnom oleji ako je tekutý parafín. Olejové suspenzie môžu obsahovať zahusťujúci prostriedok, napríklad včelí vosk, tuhý parafín alebo cetylalkohol. Na získanie prijateľných orálnych prostriedkov môžu byť pridané sladidlá ako sú sladidlá uvedené vyššie a ochucujúce prostriedky. Tieto prostriedky je možné chrániť prídavkom antioxidantu, ako je kyselina askorbová.

Dispergovateľné prášky a granuly vhodné na výrobu vodnej suspenzie prídavkom vody poskytujú aktívnu zložku v zmesi s dispergujúcim alebo zmáčacím prostriedkom, suspendujúcim činidlom a jednou alebo viacerými ochrannými látkami. Vhodné dispergujúce alebo zmáčacie a suspendujúce prostriedky sú vo forme príkladov už uvedené vyššie. Môžu byť tiež prítomné ďalšie pomocné látky, napríklad sladidlá, ochucujúce prostriedky a farbivá.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu tiež môžu byť vo forme emulzií olej vo vode. Olejovou fázou môže byť rastlinný olej, napríklad olivový olej alebo arašidový olej, alebo minerálny olej, napríklad tekutý parafín alebo ich zmesi. Vhodné emulgačné prostriedky môžu byť v prírode sa vyskytujúce fosfatidy, napríklad zo sójových bôbov, lecitín a estery alebo parciálne estery odvodené

z mastných kyselín a anhydridov hexitolu, napríklad sorbitan monooleát a kondenzačné produkty uvedených čiastočných esterov s etylénoxidom, napríklad polyoxyetylén-sorbitan monooleát. Emulzie môžu tiež obsahovať sladidlá a ochucujúce látky.

Sirupy a elixíry môžu byť formulované s použitím sladidiel, napríklad glycerolu, propylénglykolu, sorbitolu alebo sacharózy. Tieto prostriedky môžu tiež obsahovať tíšiacu látku, ochrannú látku a ochucujúce a farbiace prostriedky.

Farmaceutické prostriedky môžu byť vo forme sterilnej injikovateľnej vodnej alebo olejovej suspenzie. Táto suspenzia môže byť zostavená podľa znalostí v danej oblasti techniky s použitím takých dispergujúcich alebo zmáčacích prostriedkov a suspendujúcich prostriedkov, ktoré boli uvedené vyššie. Sterilnými injikovateľnými prostriedkami môže byť aj sterilný injikovateľný roztok alebo suspenzia v netoxickom parenterálne prijateľnom diluente alebo solvente, napríklad ako je roztok v 1,3-butándiole. Medzi prijateľné vehikulá a rozpúšťadlá, ktoré môžu byť použité, patrí voda. Ringerov roztok a izotonický roztok chloridu sodného. Navyše sa bežne používajú ako rozpúšťadlá alebo suspendujúce prostredie sterilné fixované oleje. Na tento účel môže byť použitá akákoľvek zmes fixovaného oleja vrátane syntetických mono alebo diglyceridov. Navyše nájdú použitie v prostriedkoch na injekčné použitie mastnej kyseliny ako je kyselina olejová.

Zlúčeniny vzorca I môžu byť tiež podávané vo forme čapíkov určených na rektálne podávanie liečiva. Tieto prostriedky môžu byť pripravené miešaním liečiva s vhodným nedráždivým nosičom, ktorý je pri normálnych teplotách tuhý, ale skvapalní pri rektálnej teplote, a preto sa bude taviť za uvoľnenia liečiva. Použiteľnými materiálmi sú kakaové maslo a polyetylén-glykoly.

Na miestne použitie sa používajú krémy, masti, gély, roztoky alebo suspenzie a podobne, obsahujúce zlúčeninu vzorca I. (Na účely tejto prihlášky bude miestna aplikácia zahŕňať ústne výplachy a kloktadlá).

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu môžu byť podávané v intranazálnej forme miestnym použitím vhodného intranazálneho nosiča alebo transdermálnou cestou s použitím takých foriem transdermálnych kožných náplastí, ktoré sú v danej oblasti techniky známe. Na podávanie vo forme transdermálneho systému bude podávanie samozrejme v priebehu dávkovacieho režimu kontinuálne skôr ako

prerušované. Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu môžu byť tiež poskytované vo forme čapíkov s použitím základov ako je kakaové maslo, glycerolovaná želatína, hydrogenované rastlinné oleje, zmesi polyetylénglykolov rôznych molekulových hmotností a estery mastných kyselín s polyetylénglykolom.

Dávkovací režim využívajúci zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa volí podľa radu faktorov vrátane typu, druhu, veku, hmotnosti, pohlavia a zdravotného stavu pacienta; vážnosti liečeného stavu; cesty podávania, obličkovej a pečenej funkcie pacienta; a konkrétnej použitej zlúčeniny. Lekár alebo veterinárny lekár s bežnou skúsenosťou v danej oblasti techniky ľahko určí a predpíše účinné množstvo liečiva požadované na prevenciu, zamedzenie, zastavenie alebo zabránenie postupu liečeného stavu. Optimálna presnosť pri dosiahnutí koncentrácie liečiva v účinnom rozmedzí bez toxického pôsobenia vyžaduje režim založený na kinetike dostupnosti liečiva cieľovým miestam. To vyžaduje vziať do úvahy distribúciu, rovnováhu a vylučovanie liečiva. Výhodne sa budú dávky zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu pohybovať od 0,01 do 1000 mg na dospelého človeka za deň. Výhodnejšie sa budú dávky pohybovať od 0,1 do 500 mg/deň. Na orálne podávanie sa prostriedky výhodne poskytujú vo forme tabliet obsahujúcich 0,01 až 1000 mg aktívnej zložky, konkrétne 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100 a 500 mg aktívnej zložky pre symptomatické nastavenie dávky u liečeného pacienta. Účinné množstvo liečiva sa zvyčajne podáva v dávke od približne 0,0002 mg/kg do približne 50 mg/kg telesnej hmotnosti za deň. Rozsah je najmä od približne 0,001 do 1 mg/kg telesnej hmotnosti za deň.

S výhodou sa aktívna látka podľa predkladaného vynálezu podáva v jednej dennej dávke, alebo môže byť celková denná dávka podaná v rozdelených dávkach dvakrát, trikrát alebo štyrikrát denne.

Množstvo účinnej zložky môže byť kombinované s nosnými materiálmi za vytvorenia jednotlivej dávkovacej formy, ktorá sa bude líšiť v závislosti na liečenom pacientovi a použitom spôsobe podávania.

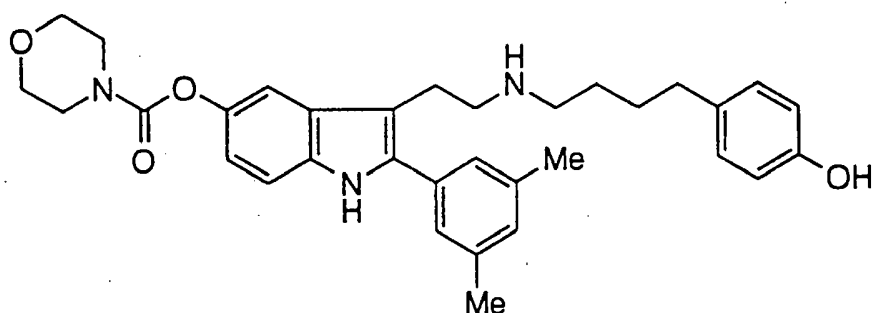
Rozumie sa samozrejme, že špecifická dávka u každého pacienta bude závisieť na rade faktorov vrátane veku, telesnej hmotnosti, celkovom zdravotnom

stave, pohlaví, diéte, dobe podávania, ceste podávania, rýchlosti vylučovania, kombinácii liečiv a vážnosti konkrétneho liečeného ochorenia.

Nasledujúce príklady ilustrujú výrobu niektorých zlúčenín podľa vynálezu a nemajú byť považované za obmedzujúce.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1



2-(3,5-dimetylfenyl)-3-[2-[4-(4-hydroxyfenyl)butylamino]etyl]-1H-indol-5-ylester
kyseliny morfolín-4-karboxylovej

Krok 1A

2-[2-(5-benzyloxy-1H-indol-3-yl)etyl]izoindol-1,3-dión

Do miešanej suspenzie 1,0 g 5-benzyloxytryptamínu v 10 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pridá 0,50 ml trietylamínu a následne 750 mg N-karbetoxyftalimidu. Reakčná zmes sa v olejovom kúpeli zahrieva na teplotu refluxu a po 48 hodinách sa ochladí na teplotu miestnosti, filtruje sa a filtrát sa zahustí vo vákuu. Vytvorená tuhá látka sa uvedie do suspenzie v 50 ml zmesi hexánu a metylénchloridu v pomere 2,5:1. Po filtrácii vznikne 1,3 g výslednej zlúčeniny.

Krok 1B

2-[2-(5-benzyloxy-2-bróm-1H-indol-3-yl)etyl]izoindol-1,3-dión

Do roztoku 800 mg 2-[2-(5-benzyloxy-1H-indol-3-yl)etyl]izoindol-1,3-diónu v zmesi 25 ml bezvodého tetrahydrofuránu a 25 ml bezvodého chloroformu sa pri teplote 0 °C pridá 666 mg pyridíniumhydrobromidperbromidu a zmes sa 23 minút

mieša pri teplote 0 °C. Reakcia sa ukončí pridaním nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a extrahuje sa etylacetátom. Organický podiel sa trikrát premyje nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a trikrát 0,3M roztokom hydrogénsíranu sodného a suší sa nad síranom horečnatým. Produkt sa po absorpcii na silikagél najskôr čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 7:2 a následne rýchlou chromatografiou pri elúcii metylénchloridom za vzniku 632 mg výslednej zlúčeniny.

Krok 1C

2-[2-[5-benzyloxy-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-3-yl]etyl]izoindol-1,3-dión

Do roztoku 500 mg 2-[2-(5-benzyloxy-2-bróm-1H-indol-3-yl)etyl]izoindol-1,3-diónu v zmesi 6 ml etanolu a 16 ml toluénu sa pridá 205 mg kyseliny 3,5-dimetylfenylboritej a následne 2,7 ml 1M roztoku uhličitanu sodného. Do tohto roztoku sa za stáleho miešania pridá 156 mg chloridu lítneho a potom 78 mg tetrakis(trifenylfosfín)paládia a reakčná zmes sa 2 hodiny zahrieva v olejovom kúpeli na teplotu refluxu. Po ochladení na teplotu miestnosti sa zahustí vo vákuu a vytvorený zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu, metylénchloridu a etylacetátu v pomere 15:8:1 a následne 12:8:1 za vzniku 479 mg výslednej zlúčeniny.

Krok 1D

2-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]etyl]izoindol-1,3-dión

Do miešaného roztoku 510 mg 2-[2-(5-benzyloxy-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-3-yl)etyl]izoindol-1,3-diónu v 20 ml bezvodého etylacetátu sa pridá 197 mg 10% roztoku paládia na aktívnom uhlí ako katalyzátora. Reakčná nádoba, v ktorej je inštalovaná banka naplnená vodíkom, sa vyprázdni a znova sa naplní vodíkom. Tento postup sa opakuje trikrát a potom sa reakčná zmes mieša pri teplote miestnosti. Po 37 hodinách sa zmes prepláchne dusíkom, filtruje sa cez infuziorovú hlinku a zahustí sa vo vákuu za vzniku 418 mg výslednej zlúčeniny.

Krok 1E

3-(2-aminoetyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-ol

Do roztoku 418 mg 2-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]etyl]izoindol-1,3-diónu v zmesi 7 ml etanolu a 7 ml tetrahydrofuránu sa pridá 2,5 ml 95% vodného roztoku hydrazínu a reakčná zmes sa 12 hodín mieša pri teplote miestnosti. PO zahustení vo vákuu sa vytvorený zvyšok po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou metylénchloridu, metanolu a hydroxidu amónneho v pomere 89:11:1 za vzniku 228 mg výslednej zlúčeniny.

Krok 1F

4-(4-benzyloxyfenyl)-N-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]etyl]-butyr- amid

Do miešaného roztoku 159 mg kyseliny 4-benzyloxyfenylmaslovej v zmesi 2 ml metylénchloridu a 0,5 ml N,N-dimetylformamidu sa pridá 110 mg 1-hydroxybenztriazolu a 113 mg 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etyl-karboimidhydrochloridu a reakčné činidlá sa miešajú 30 minút. Pridá sa roztoku 144 mg 3-(2-aminoetyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-olu v 4 ml N,N-dimetylformamidu a reakčná zmes sa 6 hodín mieša pri teplote miestnosti. Po zahustení vo vákuu sa vytvorený zvyšok po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 4:5 za vzniku 241 mg výslednej zlúčeniny.

Krok 1G

3-[2-[4-(4-benzyloxyfenyl)butylamino]etyl]-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-ol

Do miešaného roztoku 241 mg 4-(4-benzyloxyfenyl)-N-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]etyl]-butyramidu v 10 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pridajú 4 ml 1M roztoku boranu v tetrahydrofurane a reakčná zmes sa v olejovom kúpeli pomaly zahrieva na teplotu refluxu. Po 2 hodinách sa zmes ochladí na teplotu miestnosti a prebytok boranu sa odstráni pridaním metanolu. Reakčná zmes sa zahustí na polovičný objem, pridá sa 1,4 ml N,N-dimetyletanolamínu a v olejovom kúpeli sa zmes zahrieva na teplotu refluxu. Po 3 hodinách sa zmes ochladí na teplotu miestnosti a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok sa po absorpcii na

silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 92:8 za vzniku 234 mg výslednej zlúčeniny.

Krok 1H

benzylester [4-(4-benzyloxyfenyl)butyl]-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]etyl]karbamovej kyseliny

Do roztoku 234 g 3-[2-[4-(4-benzyloxyfenyl)butylamino]etyl]-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-olu v 5 ml bezvodého metylénchloridu sa pri teplote -78 °C pridá 0,082 ml benzylchloroformátu a 0,104 ml diizopropyletylamínu. Reakčná zmes sa pri teplote miestnosti mieša 1 hodinu a reakcia sa následne skončí pridaním nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Po extrakcii etylacetátom sa organický podiel premyje nasýteným roztokom chloridu amónneho, suší sa nad síranom horečnatým a zahustí sa vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 3:1 a potom 2:1 za vzniku 155 mg výslednej zlúčeniny.

Krok 1I

3-(2-[benzyloxykarbonyl-[4-(4-benzyloxyfenyl)butyl]amino]etyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-ylester morfolín-4-karboxylovej kyseliny

Do miešaného roztoku 20 mg benzylesteru [4-(4-benzyloxyfenyl)butyl]-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]etyl]karbamovej kyseliny v 2 ml bezvodého metylénchloridu sa pri teplote 0 °C pridá 4,8 mg trifosgénu a 0,040 ml 10% roztoku pyridínu v metylénchloride a reakčné činidlá sa 20 minút miešajú. Reakčná zmes sa kanylou pridá do roztoku 0,10 ml morfolínu v 1 ml bezvodého metylénchloridu pri teplote 0 °C. Po zahriatí na teplotu miestnosti na 45 minút sa reakcia skončí pridaním 0,3M roztoku hydrogénsíranu sodného a extrahuje sa etylacetátom. Organický podiel sa premyje trikrát 0,3M roztokom hydrogénsíranu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Po sušení nad síranom horečnatým a zahustení vo vákuu vznikne zvyšok, ktorý sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 3:2 za vzniku 20 mg výslednej zlúčeniny.

Krok 1J

2-(3,5-dimetylfenyl)-3-[2-[4-(4-hydroxyfenyl)butylamino]etyl]-1H-indol-5-ylester
kyseliny morfolín-4-karboxylovej

Do miešaného roztoku 20 mg 3-(2-[benzyloxykarbonyl-[4-(4-benzyloxyfenyl)-butyl]amino]etyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-ylesteru morfolín-4-karboxylovej kyseliny v zmesi 2 ml tetrahydrofuránu a 0,5 ml metanolu sa pridá 16,8 mg 10% roztoku paládia na aktívnom uhlí a následne 0,010 ml 30% roztoku kyseliny octovej vo vode. Po 1,5 hodine miešania pri teplote miestnosti sa reakčná zmes prepláchnie dusíkom, filtruje sa cez infuziorovú hlinku a zahustí sa vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou metylénchloridu, metanolu a hydroxidu amónneho v pomere 90:7:1 za vzniku 12 mg výslednej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum: $m/e = 542 (M + H)$.

Príprava syntetických medziproduktov

Kyselina 4-(4-benzyloxyfenyl)maslová

Krok A

benzylester kyseliny 4-(4-benzyloxyfenyl)maslovej

Do miešaného roztoku 810 mg 4-hydroxyfenylmaslovej kyseliny v 8 ml N,N-dimetylformamidu sa pri teplote 0 °C pridá 290 mg 80% disperzie hydridu sodného v minerálnom oleji a reakčná zmes sa nechá zohriať na teplotu miestnosti. Po 20 minútach sa pridá 1,2 ml benzylbromidu a reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Po 13 hodinách sa reakcia skončí pridaním nasýteného roztoku chloridu amónneho a zmes sa extrahuje etylacetátom. Organický podiel sa štyrikrát premyje vodou, suší sa nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 13:1 za vzniku 1,45 g výslednej zlúčeniny.

Krok B

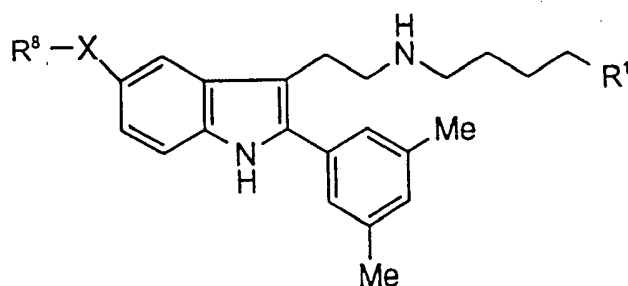
kyselina 4-(4-benzyloxyfenyl)maslová

Do miešaného roztoku 277 mg benzylesteru kyseliny 4-(4-benzyloxyfenyl)-maslovej v zmesi 3 ml metanolu a 1 ml metylénchloridu sa pri teplote 0 °C pridá 1,5 ml 5M roztoku hydroxidu sodného a reakčná zmes sa nechá zohriať na teplotu miestnosti. Po 2 hodinách sa zmes okyslí na pH 2 pridaním vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej a vodný podiel sa extrahuje päťkrát etylacetátom. Organický podiel sa zahustí vo vákuu a vytvorený zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 94:6 a potom zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 96:4 obsahujúcou 0,25% roztok kyseliny trifluóroctovej. Vznikne 196 mg výslednej zlúčeniny.

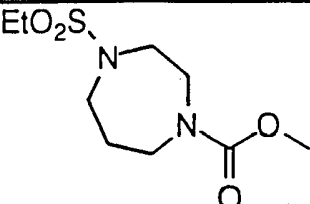
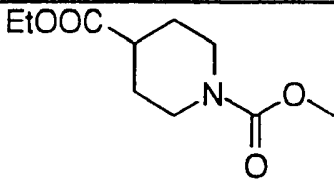
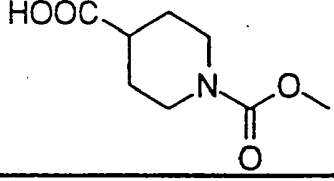
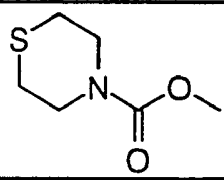
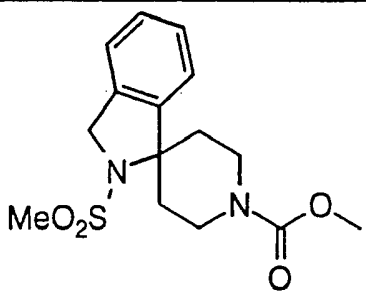
3,5-dimetylfenylboritá kyselina

Do roztoku 1,5 g 5-bróm-m-xylénu v 15 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pri teplote -78 °C pridá 6,4 ml 1,4M roztoku butyllítia v hexáne a reakčná zmes sa 20 minút mieša. Pridá sa 2,8 ml triizopropylboritanu a reakčná zmes sa nechá zohriať na teplotu miestnosti. Po 1,5 hodine sa zmes zahustí na jednu tretinu objemu, ochladí sa na 0 °C a na zmes sa pôsobí 9 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkovej s následným zahriatím na teplotu miestnosti. Po 4 hodinách sa zmes privedie na bázické pH pridaním 2,5M roztoku hydroxidu sodného a zmes sa rozdelí do 75 ml etyléteru a 1,25M roztoku hydroxidu sodného. Organický podiel sa dvakrát extrahuje 1,25M roztokom hydroxidu sodného. Vodný podiel sa ochladí na teplotu 0 °C a okyslí sa pridávaním po kvapkách koncentrovaného roztoku kyseliny chlorovodíkovej na pH 3. Vytvorí sa biela suspenzia, ktorá sa rozpustí v metylénchloride. Organický podiel sa suší nad síranom horečnatým a zahustí sa vo vákuu za vzniku 960 mg výslednej zlúčeniny.

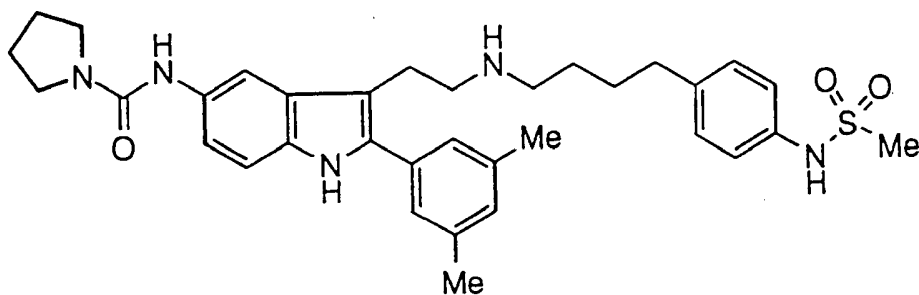
Podľa vyššie uvedeného postupu syntézy sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca



Príklad č.	R ¹	X-R ⁸	m/e
1A	Ph-4-OH	O-CO-1-Piperazín	541 (M + H)
1B	Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -CO-Me	583 (M + H)
1C	Ph-4-OH	O-CO-NH-4-Pyridín	549 (M + H)
1D	Ph-4-OH	O-CO-1-Piperidín	540 (M + H)
1E	Ph-4-OH	O-CO-NH-3-Pyridín	549 (M + H)
1F	Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -SO ₂ -Me	619 (M + H)
1G	Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -Me	555 (M + H)
1H	Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -CH ₂ -CO-NH ₂	598 (M + H)
1I	Ph-4-OH	O-CO-NH-2-Pyridín	549 (M + H)
1J	Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -CO-Et	597 (M + H)
1K	Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -CO-O-Et	613 (M + H)
1L	Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -SO ₂ -Et	633 (M + H)
1M	Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -SO ₂ -CH-(CH ₃) ₂	647 (M + H)
1N	Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -SO ₂ -Ph	681 (M + H)
1O	Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -CO-Pr	611 (M + H)
1P	Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -CO-CH-(CH ₃) ₂	611 (M + H)
1Q	Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -Ph	617 (M + H)
1R	Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -SO ₂ -Pr	647 (M + H)
1S	Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -CH ₂ -CO-OMe	613 (M + H)
1T	Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -CH ₂ -COOH	599 (M + H)
1U	Ph-4-N-(Et)-SO ₂ CH ₃	O-CO-Piperazín -SO ₂ -Et	738 (M + H)
1V	Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -CO-NH-Me	598 (M + H)
1W	Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -CO-NH-Et	612 (M + H)
1X	Ph-4-NHEt	O-CO-Piperazín -SO ₂ -Et	660 (M + H)
1Y	Ph-4-NH ₂	O-CO-Piperazín -SO ₂ -Et	632 (M + H)
1Z	Ph-4-NH-SO ₂ CH ₃	O-CO-Piperazín -SO ₂ -Et	710 (M + H)

1AA	Ph-4-OH		647 (M + H)
1BB	Ph-4-OH		612 (M + H)
1CC	Ph-4-OH		584 (M + H)
1DD	Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -SO ₂ -NHMe	634 (M + H)
1EE	Ph-4-OH		558 (M + H)
1FF	Ph-4-OH		721 (M + H)
1GG	Ph-4-N(Et)SO ₂ -NHMe	O-CO-Piperazín -SO ₂ -Et	--

Príklad 2.1



(2-(3,5-dimetylfenyl)-3-{2-[4-(4-metánsulfonylamino)fenyl]butylamino}etyl)-1H-indol-5-yl)amid kyseliny pyrolidín-1-karboxylovej

Krok 2.1A

N-benzyl-2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-nitro-1H-indol-3-yl]-N-[4-(4-metánsulfonylamino)fenyl]butyl]-2-oxoacetamid

Do roztoku 253 mg 2-(3,5-dimetylfenyl)-5-nitro-1H-indolu v 15 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pridá 0,125 ml oxalyl chloridu a reakčná zmes sa 14 hodín zahrieva v olejovom kúpeli pri teplote 56 °C. Reakčná zmes sa ochladí, zahustí vo vákuu a vytvorený zvyšok sa odstráni azeotropickou destiláciou s benzénom. Surový produkt sa znova rozpustí pri teplote 0 °C v tetrahydrofuráne a na roztok sa pôsobí roztokom 347 mg N-[4-(benzylaminobutyl)fenyl]metánsulfónamidu v 5 ml tetrahydrofuránu a ďalej 0,22 ml trietylaminu. Reakčná zmes sa nechá zohriať na teplotu miestnosti. Po 1 hodine sa zmes rozdelí do etylacetátu a nasýteného roztoku chloridu amónneho a extrahuje sa. Organický podiel sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa nad síranom sodným a zahustí sa. Zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 4:5 a potom 2:3 za vzniku 391 mg výslednej zlúčeniny.

Krok 2.1B

N-{4-[4-(benzyl-{2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-nitro-1H-indol-3-yl]etyl}amino)butyl]fenyl}-metánsulfónamid

Do roztoku 391 mg N-benzyl-2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-nitro-1H-indol-3-yl]-N-[4-(4-metánsulfonylamino)fenyl]butyl]-2-oxoacetamidu v 20 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pridá 5,5 ml 1M roztoku boranu v tetrahydrofuráne a reakčná zmes sa pomaly zahreje v olejovom kúpeli na teplotu refluxu. Po 2 hodinách sa reakčná zmes ochladí a prebytok boranu sa odstráni opatrným pridaním metanolu. Zmes sa zahustí na polovičný objem, pridá sa 1,8 ml N,N-dimetyletanolamínu a zahrieva sa v olejovom kúpeli na teplotu miestnosti a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 3:2 za vzniku 317 mg výslednej zlúčeniny.

Krok 2.1C

N-{4-[4-benzyl-({2-[5-amino-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-3-yl]etyl}benzylamino)-butyl]fenyl}-metánsulfónamid

Do miešaného roztoku 491 mg N-{4-[4-benzyl-({2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-nitro-1H-indol-3-yl]etyl}amino)butyl]fenyl}-metánsulfónamidu v 30 ml aboslútneho etanolu sa pridá približne 30 mg Raney^R niklu. Reakčná nádoba v ktorej je inštalovaná banka naplnená vodíkom, sa vyprázdni a znova naplní vodíkom. Tento postup sa opakuje trikrát a potom sa reakčná zmes mieša pri teplote miestnosti. Po 2,5 hodinách sa reakčná zmes premyje dusíkom, filtruje sa cez infuziorovú hlinku a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 2:3 a potom 1:3 za vzniku 344 mg výslednej zlúčeniny.

Krok 2.1D

[3-{2-{benzyl-[4-(4-metánsulfonylamino)fenyl]butyl}amino}etyl}-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl]amid kyseliny pyrolidín-1-karboxylovej

Do miešaného roztoku 15 mg N-{4-[4-benzyl-({2-[5-amino-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-3-yl]etyl}benzylamino)-butyl]fenyl}-metánsulfónamidu v 1,5 ml bezvodého metylénchloridu sa pridá 0,01 ml pyrolidínkarbamylchloridu a 0,013 ml diizopropyletylamínu. Reakčná zmes sa 24 hodín mieša pri teplote miestnosti, následne sa pridá 0,02 ml pyrolidínkarbamylchloridu a 0,26 ml diizopropyletylamínu. Po 6 dňoch sa reakčná zmes zahustí vo vákuu a zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 95:5 za vzniku 16 mg výslednej zlúčeniny.

Krok 2.1E

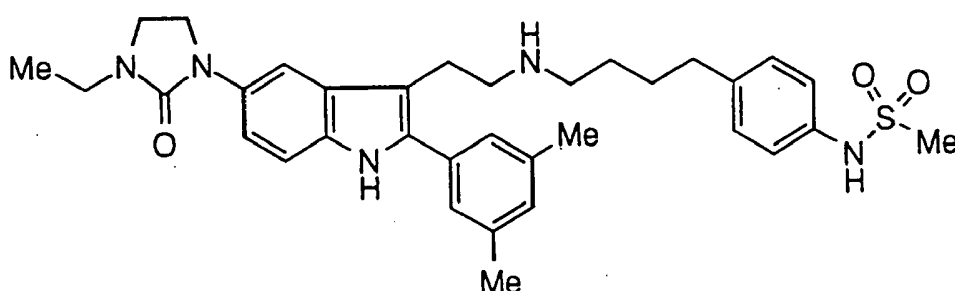
(2-(3,5-dimetylfenyl)-3-{2-[4-(4-metánsulfonylamino)fenyl]butylamino}etyl)-1H-indol-5-yl]amid kyseliny pyrolidín-1-karboxylovej

Do miešaného roztoku 16 mg [3-{2-{benzyl-[4-(4-metánsulfonylamino)fenyl]butyl}amino}etyl}-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl]amid kyseliny pyrolidín-1-karboxylovej v 1 ml tetrahydrofuránu a 3 ml metanolu sa pridá 15 mg 10% roztoku

hydroxidu paladnatého na aktívnom uhlí a následne 0,015 ml 30% roztoku kyseliny octovej vo vode. Reakčná nádoba, v ktorej je inštalovaná banka naplnená vodíkom sa vyprázdni a znova sa naplní vodíkom. Tento postup sa opakuje trikrát a potom sa reakčná zmes mieša pri teplote miestnosti. Po 25 minútach sa reakčná zmes premyje dusíkom, filtruje sa cez infuziorovú hlinku a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou metylénchloridu, metanolu a hydroxidu amónneho v pomere 90:8:1 za vzniku 14 mg výslednej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum: $m/e = 602 (M + H)$.

Príklad 2.2



N-[4-(4-{2-[2-(3,5-dimetylphenyl)-5-(3-etyl-2-oxo-imidazolidín-1-yl)-1H-indol-3-yl]etyl-amino}butyl)fenyl]metánsulfónamid

Krok 2.2A

2-(3,5-dimetylphenyl)-5-amino-1H-indol

Do miešaného roztoku 2 g 2-(3,5-dimetylphenyl)-5-nitro-1H-indolu v 55 ml tetrahydrofuránu a 20 ml metanolu sa pridá 347 mg 10% roztoku hydroxidu paladnatého na aktívnom uhlí a následne 1 ml 30% roztoku kyseliny octovej vo vode. Reakčná nádoba, v ktorej je inštalovaná banka naplnená vodíkom, sa vyprázdni a znova sa naplní vodíkom. Tento postup sa opakuje trikrát a potom sa reakčná zmes mieša pri teplote miestnosti. Po 25 hodinách sa nádoba naplní ďalšími 320 mg katalyzátora a 1 ml 30% roztoku kyseliny octovej vo vode a znova sa privádza vodík. Reakcia trvá celkom tri dni a potom sa zmes nechá prebulbávať

dusíkom, filtruje sa cez infuziorovú hlinku a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 1:1 za vzniku 1,16 g výslednej zlúčeniny.

Krok 2.2B

benzylester [2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl]karbamovej kyseliny

Do roztoku 1,16 g 2-(3,5-dimetylfenyl)-5-amino-1H-indolu v 60 ml bezvodého metylénchloridu sa pri teplote -60 °C pridá 0,86 ml benzylochlórmravčanu a následne 1 ml diizopropyletylamínu. Reakcia sa pomaly nechá zohriať na teplotu 0 °C. Po 45 minútach sa reakcia ukončí pridaním nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho a zmes sa extrahuje metylénchloridom. Organický podiel sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu, metylénchloridu a etylacetátu v pomere 8:8:1 a potom 7:7:1 za vzniku 1,68 g výslednej zlúčeniny.

Krok 2.2C

benzylester [3-(benzyl-[4-(4-nitrofenyl)butyl]aminoxaly)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl]karbamovej kyseliny

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku A príkladu 2.1 sa použitia 1,13 g benzylesteru [2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl]karbamovej kyseliny a benzyl-[4-(4-nitrofenyl)butyl]amínu ako východiskových látok. Vznikne 1,81 g produktu.

Krok 2.2D

benzylester [3-(2-{benzyl-[4-(4-nitrofenyl)butyl]amino}etyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl]karbamovej kyseliny

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku B príkladu 2.1 za použitia 1,81 g benzylesteru [3-(benzyl-[4-(4-nitrofenyl)butyl]aminoxaly)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl]karbamovej kyseliny za vzniku 1,38 g produktu.

Krok 2.2E

3-(2-{benzyl-[4-(4-nitrofenyl)butyl]amino}etyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl-amín

Do roztoku 500 mg benzylesteru [3-(2-{benzyl-[4-(4-nitrofenyl)butyl]-amino}-etyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl]karbamovej kyseliny v 25 ml bezvodého metylénchloridu sa pridá 0,50 ml anizolu a následne 0,035 ml benzylalkoholu. Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti a potom sa po kvapkách pridá 2,94 ml 1M roztoku chloridu amónneho v nitrobenzéne. Po 11,5 hodinách sa reakčná zmes ochladí na teplotu 0 °C, reakcia sa ukončí pridaním nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a reakčná zmes sa rozdelí do etylacetátu a vodného roztoku vínanu sodnodraselného. Organický podiel sa premyje ďalším množstvom vínanu sodnodraselného a suší sa nad síranom sodným. Zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 97:3 za vzniku 354 mg výslednej zlúčeniny.

Krok 2.2F

N-[[3-(2-{benzyl-[4-(4-nitrofenyl)butyl]amino}etyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl-karbamoyl]metyl}acetamid

Do roztoku 32,2 mg kyseliny acetylaminooctovej v 6 ml bezvodého metylénchloridu sa pridá 48 mg 1-hydroxybenztriazolu a následne 50 mg 1-(3-dimetylaminoethyl)-3-etylkarbodiimidhydrochloridu a reakčná zmes sa 50 minút mieša pri teplote miestnosti. Pridá sa roztok 120 mg 3-(2-{benzyl-[4-(4-nitrofenyl)butyl]amino}etyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl-amínu v 2 ml metylénchloridu a v miešaní sa pokračuje. Po 4 hodinách (celkom) sa zmes zahustí vo vákuu a zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 95:5 za vzniku 131 mg výslednej zlúčeniny.

Krok 2.2G

N-[3-(2-{benzyl-[4-(4-nitrofenyl)butyl]amino}etyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl]-N'-etyletán-1,2-diamín

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku B príkladu 2.1 za použitia 131 mg N-[[3-(2-{benzyl-[4-(4-nitrofenyl)butyl]amino}etyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl-karbamoyl]metyl]acetamidu ako východiskovej látky za vzniku 80 mg produktu.

Krok 2.2H

1-[3-(2-{benzyl-[4-(4-nitrofenyl)butyl]amino}etyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl]-3-etylimidazolín-2-ón

Do roztoku 20 mg N-[3-(2-{benzyl-[4-(4-nitrofenyl)butyl]amino}etyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl]-N'-etyletán-1,2-diamínu v 3 ml bezvodého metylénchloridu sa pri teplote 0 °C pridá 9,6 mg N,N'-disukcínimidyluhličitanu a následne 0,110 ml 10% roztoku trietylamínu v metylénchloride. Reakčná zmes sa 30 minút mieša pri nízkej teplote a reakcia sa ukončí pridaním nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho a extrahuje sa etylacetátom. Organický podiel sa premyje nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, suší sa nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu za vzniku 21 mg surovej výslednej zlúčeniny.

Krok 2.2I

1-[3-(2-{[4-(4-nitrofenyl)butyl]benzylamino}etyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl]-3-etylimidazolín-2-ón

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku C príkladu 2.1 za použitia 85 mg 1-[3-(2-{benzyl-[4-(4-nitrofenyl)butyl]amino}etyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl]-3-etylimidazolín-2-ónu ako východiskovej zlúčeniny a vzniku 47,5 mg výsledného produktu.

Krok 2.2J

N-{4-[4-(benzyl-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(3-etyl-2-oxoimidazolidín-1-yl)-1H-indol-3-yl]etyl]amino}butyl]fenyl}metánsulfónamid

Do miešaného roztoku 47,5 mg 1-[3-(2-{[4-(4-nitrofenyl)butyl]benzylamino}etyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl]-3-etylimidazolín-2-ónu v 1,5 ml bezvodého metylénchloridu sa pri teplote 0 °C pridá 0,066 ml 10% roztoku

metánsulfonylchloridu v metylénchloride a následne 0,125 ml 10% roztoku trietylamínu v metylénchloride. Reakčná zmes sa mieša pri nízkej teplote. Počas 2 hodín sa pridá ďalšie množstvo metánsulfonylchloridu a trietylamínu a reakcia sa skončí po troch hodinách pridaním nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Reakčná zmes sa rozdelí do etylacetátu a vody a organický podiel sa postupne premyje nasýteným roztokom chloridu amónneho a nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a suší sa nad síranom sodným. Zvyšok sa po absorpcii čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou metylénchloridu, metanolu a hydroxidu amónneho v pomere 95:5:1 za vzniku 50 mg výsledného produktu.

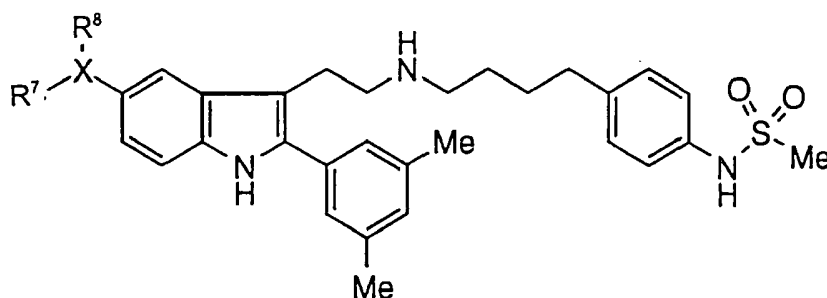
Krok 2.2K

N-[4-(4-{2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(3-etyl-2-oxo-imidazolidín-1-yl)-1H-indol-3-yl]etyl-amino}butyl)fenyl]metánsulfónamid

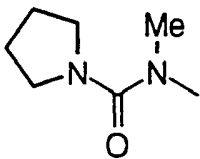
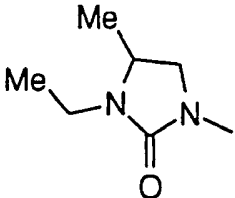
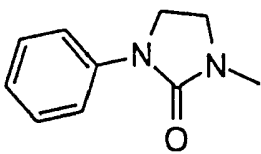
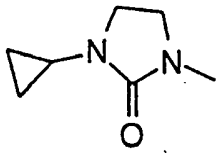
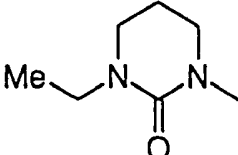
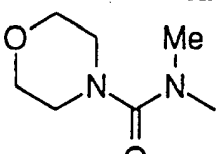
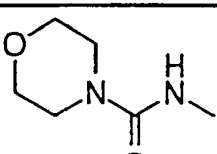
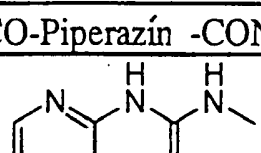
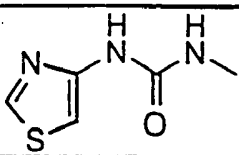
Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku E príkladu 2.1 za použitia 50 mg N-{4-[4-(benzyl-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(3-etyl-2-oxo-imidazolidín-1-yl)-1H-indol-3-yl]etyl}amino)butyl]fenyl}metánsulfónamidu za vzniku 40 mg výslednej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum: $m/e = 602 (M + H)$.

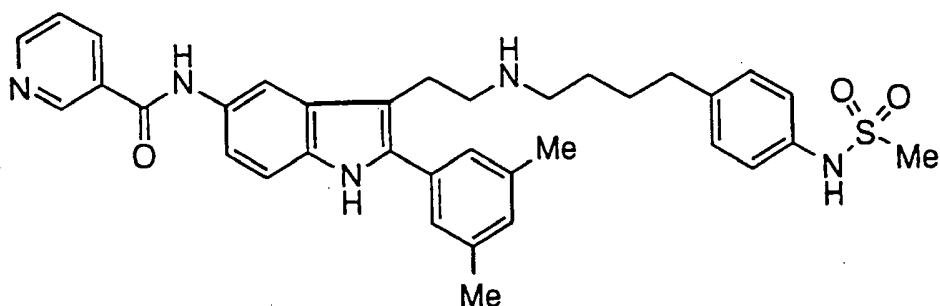
Podľa vyššie uvedeného postupu boli pripravené nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca:



Príklad č.	X-R ⁷ , R ⁸	m/e
2A		709 (M + H)

2B		616 (M + H)
2C		616 (M + H)
2D		650 (M + H)
2E		614 (M + H)
2F		616 (M + H)
2G		632 (M + H)
2H		618 (M + H)
2I	NH-CO-Piperazin -CONHMe	674 (M + H)
2J		626 (M + H)
2K		631 (M + H)

Príklad 3.1



N-(2-(3,5-dimetylphenyl)-3-{2-[4-(4-metánsulfonylamínofenyl)butylamín]etyl}-1H-indol-5-yl)nikotínamid

Krok 3.1A

N-[3-(2-{benzyl-[4-(4-metánsulfonylamínofenyl)butyl]amín}etyl)-2-(3,5-dimetylphenyl)-1H-indol-5-yl]nikotínamid

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku F príkladu 2.2 za použitia 15 mg N-{4-[4-({2-[5-amín-2-(3,5-dimetylphenyl)-1H-indol-3-yl]etyl}-benzylamín)butyl]fenyl}metánsulfónamidu (krok C príkladu 2.1) za vzniku 17 mg výsledného produktu.

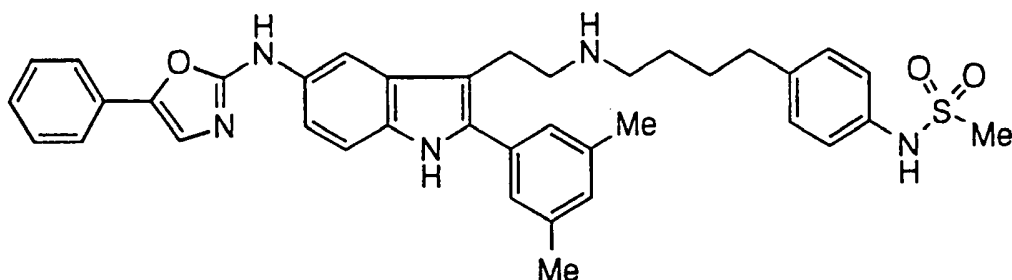
Krok 3.1B

N-(2-(3,5-dimetylphenyl)-3-{2-[4-(4-metánsulfonylamínofenyl)butylamín]etyl}-1H-indol-5-yl)nikotínamid

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku E príkladu 2.1 za použitia 17 mg N-[3-(2-{benzyl-[4-(4-metánsulfonylamínofenyl)butyl]amín}etyl)-2-(3,5-dimetylphenyl)-1H-indol-5-yl]nikotínamidu za vzniku 10 mg výslednej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum: $m/e = 610$ (M + H).

Príklad 3.2



N-[4-(4-{2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-(5-phenyloxazol-2-ylamino)-1H-indol-3-yl]ethyl}amino)butyl]phenyl]metánsulfónamid

Krok 3.2A

terc.-butylester kyseliny {2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-nitro-1H-indol-3-yl]etyl}-[4-(4-metánsulfonylamino)fenyl]butyl]karbamovej

Do roztoku 800 mg N-{4-[4-benzyl-({2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-nitro-1H-indol-3-yl]etyl}amino)butyl]fenyl}-metánsulfónamidu (krok B z príkladu 2.1) v 15 ml tetrahydrofuránu a 4 ml vody sa pri teplote 0 °C pridá roztok 580 mg di-terc.butylhydrogénuhličitanu a následne 317 mg uhličitanu draselného. Vytvorená suspenzia sa pri teplote 0 °C energicky mieša. Po 25 minútach sa reakcia ukončí pridaním nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho v prebytku a zmes sa extrahuje etylacetátom. Organický podiel sa suší nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 1:1 za vzniku 990 mg výslednej zlúčeniny.

Krok 3.2B

terc.-butylester kyseliny {2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-nitro-1H-indol-3-yl]etyl}-[4-(4-amino(dimetánsulfonyl)fenyl)butyl]karbamovej

Do roztoku 300 mg terc.-butylesteru kyseliny {2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-nitro-1H-indol-3-yl]etyl}-[4-(4-metánsulfonylamino)fenyl]butyl]karbamovej v 7 ml metylénchloridu sa pri teplote 0 °C pridá 0,135 ml trietyláminu a 0,066 ml

metánsulfonylchloridu a reakčná zmes sa mieša pri nízkej teplote. Po 30 minútach sa reakcia skončí pridaním nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a rozdelí sa do vody a etylacetátu. Organický podiel sa postupne premyje nasýteným roztokom chloridu amónneho, nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu za vzniku 330 mg surového produktu.

Krok 3.2C

terc.-butylester kyseliny {2-[5-amino-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-3-yl]etyl}-[4-(4-amino(dimetánsulfonyl)fenyl)butyl]karbamovej

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku E príkladu 2.1 za použitia 330 mg terc.-butylesteru kyseliny {2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-nitro-1H-indol-3-yl]etyl}-[4-(4-amino(dimetánsulfonyl)fenyl)butyl]karbamovej a 10% roztoku paládia na aktívnom uhlí ako katalyzátora za vzniku 286 mg výslednej zlúčeniny.

Krok 3.2D

terc.-butylester kyseliny {2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-izokyanato-1H-indol-3-yl]etyl}-[4-(4-amino(dimetánsulfonyl)fenyl)butyl]karbamovej

Do roztoku 120 mg terc.-butylesteru kyseliny {2-[5-amino-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-3-yl]etyl}-[4-(4-amino(dimetánsulfonyl)fenyl)butyl]karbamovej v 8 ml bezvodého metylénchloridu sa pri teplote 0 °C pridá 0,040 ml pyridínu a následne 18,2 mg trifosgénu. Reakčná zmes sa 20 minút mieša pri nízkej teplote, pridá sa 0,025 ml trietylamínu a po ďalších 10 minútach sa zmes po absorpcii na stĺpec silikagélu čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 2:3 za vzniku 106 mg výsledného produktu.

Krok 3.2E

terc.-butylester kyseliny {2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(5-fenyloxazol-2-ylamino)-1H-indol-3-yl]etyl}-[4-(4-amino(dimetánsulfonyl)fenyl)butyl]karbamovej

Do roztoku 30 mg terc.-butylesteru kyseliny {2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-izokyanato-1H-indol-3-yl]etyl}-[4-(4-amino(dimetánsulfonyl)fenyl)butyl]karbamovej v

0,050 ml bezvodého metylénchloridu sa pridá 9 mg 2-azido-1-fenylacetónu a následne 14 mg trifenyľfosfínu. Reakčná zmes sa 4 hodiny mieša pri teplote miestnosti a potom sa po absorpcii na stípec silikagélu čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 3:2, následne 1:1, 2:3 a nakoniec 1:3. Vznikne 13 mg výsledného produktu.

Krok 3.2F

terc.-butylester kyseliny {2-[2-(3,5-dimetyľfenyl)-5-(5-fenyloxazol-2-ylamino)-1H-indol-3-yl]etyl}-[4-(4-metánsulfonylamino-fenyl)butyl]karbamovej

Do roztoku 13 mg terc.-butylesteru kyseliny {2-[2-(3,5-dimetyľfenyl)-5-(5-fenyloxazol-2-ylamino)-1H-indol-3-yl]etyl}-[4-(4-amino(dimetánsulfonyl)-fenyl)butyl]-karbamovej v 0,50 ml tetrahydrofuránu sa pridá 0,125 ml 1,25N roztoku hydroxidu sodného a reakčná zmes sa 30 minút mieša pri teplote miestnosti. Po rozdelení do etylacetátu a vody sa organický podiel postupne premyje nasýteným roztokom chloridu amónneho, nasýteným roztokom hydrógenuhlíčitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 96:4 za vzniku 10 mg produktu.

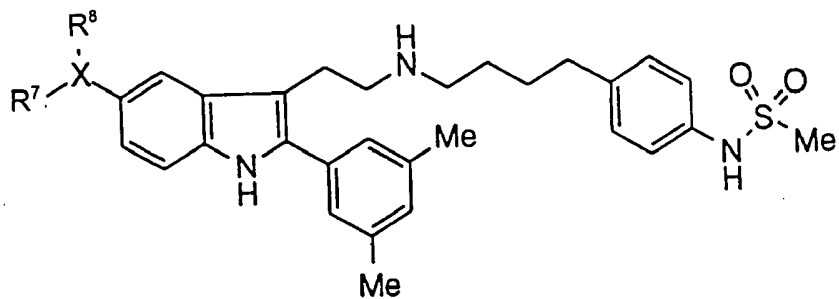
Krok 3.2G

N-[4-(4-{2-[2-(3,5-dimetyľfenyl)-5-(5-fenyl-oxazol-2-ylamino)-1H-indol-3-yl]etyl-amino}butyl)fenyl]metánsulfónamid

Do roztoku 10 mg terc.-butylesteru kyseliny {2-[2-(3,5-dimetyľfenyl)-5-(5-fenyloxazol-2-ylamino)-1H-indol-3-yl]etyl}-[4-(4-metánsulfonylamino-fenyl)butyl]-karbamovej v 0,80 ml metylénchloridu sa pri teplote 0 °C pridá 0,050 ml anizolu a následne sa pridá 0,20 ml kyseliny trifluóroctovej. Reakčná zmes sa mieša pri teplote 0 °C. Po 3 hodinách sa reakčná zmes zahustí vo vákuu a kyselina sa odstráni azeotropickou destiláciou s toluénom. Zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou metylénchloridu, metanolu a hydroxidu amónneho v pomere 90:7:1 za vzniku 8 mg výslednej zlúčeniny.

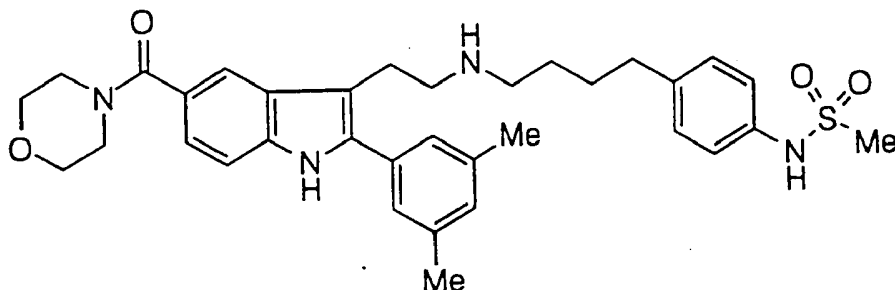
Hmotnostné spektrum: $m/e = 648$ (M + H).

Podľa vyššie uvedeného postupu sa pripravujú zlúčeniny všeobecného vzorca:



Príklad č.	X-R ⁷ , R ⁸	m/e
3A		649 (M + H)
3B		603 (M + H)
3C		599 (M + H)
3D		616 (M + H)
3E		610 (M + H)
3F		610 (M + H)

Příklad 4



N-[4-[4-[2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-(morfolín-4-karbonyl)-1H-indol-3-yl]etylaminó]-butyl]fenyl]metánsulfónamid

Krok 4A

etyléster 3-(2-aminoetyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-karboxylovej kyseliny

Po dusíkom sa mieša zmes 7,60 g (50 mmol) kyseliny 4-hydrazínbenzoovej kyseliny, 10,55 g (50 mmol) 3-chlórpropyl-3,5-dimetylfenylketónu a 200 ml absolútneho etanolu sa zahrieva pod refluxom. Po 12 hodinách sa zmes ochladí a filtruje. Oddelená tuhá látka sa premyje ďalším malým objemom etanolu. Na filtrát sa pôsobí 4 ml koncentrovanej kyseliny sírovej a 4 dni sa mieša pod dusíkom na teplotu refluxu. Do ochladenej zmesi umiestnenej v ľadovom kúpeli sa za stáleho miešania pod dusíkom po kvapkách pridá 21% (objemových) roztok etoxidu sodného v etanole na dosiahnutie bázičského pH, ktoré sa meria pH papierikom. Reakčná zmes sa filtruje a zahusťí vo vákuu pri teplote 30 °C. Zvyšok sa rozdelí do etyléteru a vody a pridávaním nasýteného vodného roztoku chloridu sodného na dosiahnutie rozdelenia podielov. Vodný podiel sa premyje ďalšími 100 ml éteru a zlúčené organické extrakty sa sušia nad síranom sodným, filtrujú sa a zahusťia vo vákuu za vzniku gummy ako zvyšku, ktorý sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou metylénchloridu, metanolu a koncentrovaného roztoku hydroxidu amónneho v pomere 97:3:0,3 a potom 95:5:0,5. Zahustením podielov obsahujúcich produkt vznikne 4,03 g tuhej peny čistého produktu (podľa TLC pri elúcii zmesou metylénchloridu, metanolu a koncentrovaného roztoku

hydroxidu amónneho v pomere 95:5:0,5, ide takmer o homogénny produkt). Zahustením spojených podielov vznikne ďalších 0,93 g zvyšku, ktorý sa znova čistí chromatografiou za vzniku ďalších 0,77 g čistého materiálu. Celkový výťažok syntézy je 4,80 g (29 %).

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) zodpovedá stanovenej štruktúre.

Hmotnostné spektrum: ($\text{PB-NH}_3/\text{Cl}$): $m/e = 337$ ($\text{M} + \text{H}$).

Krok 4B

etyléster 2-(3,5-dimetylphenyl)-3-{2-[4-(4-metánsulfonylamino)fenyl]butylamino]etyl}-1H-indol-5-karboxylovej kyseliny

Do vysušenej nádoby zbavenej vody a vybavenej magnetickým miešadlom sa pridá 672 mg (2,0 mmol) etylesteru 3-(2-aminoetyl)-2-(3,5-dimetylphenyl)-1H-indol-5-karboxylovej kyseliny, 530 mg (2,2 mmol) 4-[4-(metánsulfónamido)fenyl]butyr-aldehydu a 1,20 g (10 mmol) sulfátu horečnatého. Nádoba sa prebubláva dusíkom, v kúpeli ľadu a metanolu sa ochladí na teplotu $-10\text{ }^\circ\text{C}$ až $-5\text{ }^\circ\text{C}$ a za stáleho miešania sa postupne kanylou pridajú 4 ml bezvodého CDCl_3 . Reakčná zmes sa 15 minút mieša pod dusíkom. Prepážka sa potom oddelí a rýchlo sa pridá 100 mg (2,6 mmol) borhydridu sodného. Prepážka sa ihneď vráti na svoje miesto a systém sa znova prebubláva dusíkom. Reakčná zmes sa pri teplote približne $-5\text{ }^\circ\text{C}$ mieša pod dusíkom a kanylou sa postupne pridajú 4 ml bezvodého metanolu. Po 20 minútach pri tejto teplote sa reakcia ukončí pridaním 1 ml acetónu na odstránenie borhydridu sodného. Po niekoľkých ďalších minútach sa zmes odstráni z chladiaceho kúpeľa a rozdelí sa do 25 ml etylacetátu a 25 ml vody. Organický podiel sa premyje 10 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, suší sa nad síranom sodným, filtruje sa a zahustí vo vákuu. Zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 97:3 a potom 95:5. Zahustením spojených podielov produktu vo vákuu vznikne 663 mg (59 %) peny výsledného produktu. Podľa TLC pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 92,5:7,5 ide o homogénny produkt.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 + malé množstvo DMSO-d_6) zodpovedá stanovenej štruktúre. Hmotnostné spektrum: (ESI): $m/e = 562$ ($\text{M} + \text{H}$).

Krok 4C

etyl ester 3-(2-{benzyloxykarbonyl-[4-(4-metánsulfonylamino)fenyl]butyl}amino)etyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-karboxylovej kyseliny

Roztok 646 mg (1,15 mmol) etylesteru 2-(3,5-dimetylfenyl)-3-{2-[4-(4-metánsulfonylamino)fenyl]butylamino}etyl)-1H-indol-5-karboxylovej kyseliny v 5 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pod dusíkom mieša a chladí na teplotu -78°C v kúpeli suchého ľadu a acetónu. pridá sa 200 ml N,N-diizopropyletylamínu a následne sa postupne kanylou pridá 173 ml (207 mg, 1,15 mmol) benzylchlórmravčanu (95% čistota). Po 30 minútach sa roztok odstráni z chladiaceho kúpeľa a nechá sa zohriať na teplotu miestnosti. Reakčná zmes sa rozdelí do 25 ml etylacetátu a 25 ml 5% roztoku hydrogénsíranu draselného. Organický podiel sa premyje ďalšími 25 ml 5% roztoku hydrogénsíranu draselného a potom 10 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Organický podiel sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a zahustí vo vákuu. Zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 98:2 za vzniku 611 mg peny výsledného produktu s výťažkom 76 %. Podľa TLC pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 95:5 ide o homogénny produkt.

500 MHz ^1H NMR: Je zložitá vzhľadom na výskyt rotamérov, ale je v súlade s predpokladanou štruktúrou. Hmotnostné spektrum: (ESI): $m/e = 696 (M + H)$.

Krok 4D

3-(2-{benzyloxykarbonyl-[4-(4-metánsulfonylamino)fenyl]butyl}amino)etyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-karboxylová kyselina

Roztok 600 mg (0,862 mmol) etylesteru 3-(2-{benzyloxykarbonyl-[4-(4-metánsulfonylamino)fenyl]butyl}amino)etyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-karboxylovej kyseliny v 18 ml (9 mmol) 0,50N roztoku hydroxidu draselného v metanole sa mieša pri teplote približne 60°C . Postupne sa pridajú 2,0 ml vody. reakčná zmes sa 10 hodín mieša pod dusíkom pri teplote 60 až 65°C . Ochladená zmes, ktorá obsahuje bielu zrazeninu sa zahustí vo vákuu na malý objem. Vytvorená suspenzia sa rozdelí do 25 ml etylacetátu a 25 ml 0,5N roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Vodný podiel sa oddelí a zrazenina v etylacetátovom podieli sa rozpustí zriedením

25 ml tetrahydrofuránu. Vodný podiel sa extrahuje 10 ml etylacetátu a 10 ml tetrahydrofuránu. Zlúčené organické podiely sa sušia nad síranom horečnatým, filtrujú sa a zahustia vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa rozotrie s dietyléterom, oddelí sa filtráciou a premyje sa éterom. Po sušení vznikne 573 mg produktu ako prášku s výťažkom 100 % s teplotou topenia 211,5 až 213 °C.

Podľa TLC pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 92,5:7,5 ide o takmer homogénny produkt.

500 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6) zodpovedá stanovenej štruktúre. Hmotnostné spektrum: (ESI): $m/e = 668$ ($M + H$).

Krok 4E

benzylester [2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(morfolín-4-karbonyl)-1H-indol-3-yl]etyl]-[4-[4-metánsulfonylamino)fenyl]butyl]-karbamovej kyseliny

V zátoku uzavretej nádobe sa pod dusíkom mieša zmes 33,4 mg (0,050 mmol) 3-(2-{benzyloxykarbonyl-[4-(4-metánsulfonylamino)fenyl]butyl}amino)etyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-karboxylovej kyseliny, 26,0 mg (0,050 mmol) PyBOP činidla, 0,010 ml (7,3 mg, 0,072 mmol) trietylaminu, 0,0065 ml (6,5 mg, 0,075 mmol) morfolínu a 0,0400 ml bezvodého metylénchloridu pri teplote miestnosti. Po 5,5 hodinách sa roztok rozdelí do etylacetátu a nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Organický podiel sa suší nad síranom sodným, filtruje sa a zahustí vo vákuu za vzniku surového produktu, ktorý sa čistí preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve, prípadne na 2 doskách GF silikagélu s priemerom častíc 1000 μm (elučné činidlo: zmes metylénchloridu a metanolu v pomere 93:7) za vzniku kvantitatívneho výťažku produktu, ako amorfnej bielej tuhej látky.

Podľa TLC pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 95:5 ide o homogénny produkt.

500 MHz ^1H NMR (CDCl_3): je zložitá vzhľadom na prítomnosť rotamérov, ale v súlade s predpokladanou štruktúrou. Hmotnostné spektrum: (ESI): $m/e = 732,2$ ($M + H$).

Krok 4F

N-[4-[4-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(morfolín-4-karbonyl)-1H-indol-3-yl]etyl]amino]-butyl]fenyl]metánsulfónamid

V tlakovej nádobe sa pri tlaku vodíka približne 0,315 MPa niekoľko hodín pretrepáva zmes 38 mg (0,05 mmol) benzylesteru [2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(morfolín-4-karbonyl)-1H-indol-3-yl]etyl]-[4-[4-metánsulfonylamino)fenyl]butyl]-karbamovej kyseliny, 10 mg 20% roztoku hydroxidu paládia na aktívnom uhlí a 10 ml 2-metoxyetanolu. Katalyzátor sa odstráni filtráciou cez celit a filtrát sa zahustí vo vákuu. Zvyšok sa čistí preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve na dvoch doskách silikagélu GF s priemerom častíc 1000 μm pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 93:7. Vznikne 17 mg tuhej látky s výťažkom 56 % s teplotou topenia vyššou ako 138 °C (za rozkladu, predbežné mäknutie).

Podľa TLC pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 90:10 ide o homogénny produkt.

500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) zodpovedá stanovenej štruktúre. Hmotnostné spektrum: (ESI): $m/e = 603,3$ ($M + H$).

Príprava syntetických medziproduktov

Krok A

4-chlór-N-metoxý-N-metylbutyramid

Do roztoku 10,0 g 4-chlórbutyrylchloridu v 200 ml bezvodého metylénchloridu sa pridá 10,4 g N,O-dimetylhydroxylamínhydrochloridu. Reakčná zmes sa v ľadovom kúpeli pod dusíkom mieša pri teplote nižšej ako 25 °C a po kvapkách sa pridáva počas 20 minút 29,1 ml trietylamínu. Vytvorí sa zrazenina, ktorá sa po 1,5 hodine pri teplote miestnosti zahustí vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa rozdelí do 100 ml dietyléteru a 100 ml nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Organický podiel sa premyje ďalšími 100 ml nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a vodný podiel sa spätne extrahuje éterom. Zlúčené organické podiely sa sušia nad síranom sodným, filtrujú sa a zahustia vo vákuu za vzniku 10,5 g oleja s výťažkom 90%.

Podľa ^1H NMR (CDCl_3) ide o látku s dostatočnou čistotou. Hmotnostné spektrum ($\text{PB-NH}_3/\text{Cl}$): $m/e = 166$ ($\text{M} + \text{H}$).

Krok B

3-chlórpropyl 3,5-dimetylfenylketón

Do roztoku 10,2 ml (13,9 g, 72 mmol) 5-bróm-m-xylénu v 200 ml bezvodého tetrahydrofuránu, ktorý sa mieša pod dusíkom pri teplote -78°C sa po kvapkách pridá 35,8 ml (84 mmol) 2,5M roztoku n-butyllítia v tetrahydrofuráne. Po 15 minútach pri teplote -78°C sa po kvapkách počas 25 až 30 minút pridá 10,0 g (60 mmol) 4-chlór-N-metoxý-N-metylbutyramidu v 30 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Vytvorený roztok sa udržiava na teplote -78°C po dobu 45 minút a potom sa rýchlo zohreje na teplotu miestnosti. Reakcia sa ukončí pridaním 40 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkovej a rozdelí sa do etylacetátu a vody. Organický podiel sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a potom nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organický roztok sa suší nad síranom sodným, filtruje sa a zahusťuje vo vákuu za vzniku zvyšku, ktorý sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou. Vznikne 8,91 g oleja výslednej zlúčeniny s výťažkom 70 %.

Podľa ^1H NMR (CDCl_3) ide o dostatočne čistý materiál.

Krok AA

N-metoxý-N-metylamid 4-(4-nitrofenyl)maslovej kyseliny

Na miešaný roztok 6,29 g (30 mmol) kyseliny 4-(4-nitrofenyl)maslovej v 90 ml bezvodého metylénchloridu, chladeného vo vodnom kúpeli pod dusíkom, pôsobí 4,17 ml (3,03 g, 30 mmol) trietylamínu a následne 13,26 g (30 mmol) BOP činidla. Po niekoľkých minútach sa pridá 3,22 g (33 mmol) N,O-dimetylhydroxylamínhydrochloridu a následne ďalších 4,59 ml (3,33 g, 33 mmol) trietylamínu. Po 2,5 hodinách sa roztok zriedi 200 ml dietyléteru a dostatočne sa premyje trikrát 100 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkovej raz 100 ml a dvakrát 50 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Organický podiel sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a zahusťuje vo vákuu za vzniku zvyšku, ktorý sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 2:1 a potom 3:2.

Vznikne 6,27 kryštálov výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 39,5 až 41,5 °C s výťažkom 83 %.

Podľa TLC (elúcia zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 1:1) ide o homogénnu látku.

500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) zodpovedá uvedenej štruktúre. Hmotnostné spektrum ($\text{PB-NH}_3/\text{Cl}$): $m/e = 253$ ($\text{M} + \text{H}$).

Krok BB

N-metoxý-N-metylamid 4-(4-aminofenyl)maslovej kyseliny

Zmes 6,05 g (24 mmol) N-metoxý-N-metylamid 4-(4-nitrofenyl)maslovej kyseliny, 50 mg 10% roztoku paládia na aktívnom uhlí a 200 ml etanolu sa 1,5 hodiny pretrepáva s vodíkom (počiatočný tlak vodíka je 0,371 MPa). Spracovanie vodíkom bolo po tejto dobe skončené a podľa TLC došlo k ukončeniu reakcie. Zmes sa pod dusíkom filtruje cez celit, filtrát sa zahustí vo vákuu za vzniku 5,29 g oleja.

Podľa TLC (pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 95:5) ide o homogénnu látku.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) zodpovedá uvedenej štruktúre. Hmotnostné spektrum ($\text{PB-NH}_3/\text{Cl}$): $m/e = 223$ ($\text{M} + \text{H}$).

Krok CC

N-metoxý-N-metylamid 4-{4-(metánsulfónamido)fenyl}maslovej kyseliny

Do miešaného roztoku 5,33 g (24 mmol) N-metoxý-N-metylamid 4-(4-aminofenyl)maslovej kyseliny v 48 ml bezvodého pyridínu, ktorý sa mieša pod dusíkom v ľadovom kúpeli, sa počas 15 minút po kvapkách pridá 1,86 ml (2,75 g, 24 mmol) metánsulfonylchloridu. Po skončení adície sa reakčná zmes nechá na 1,5 hodiny zohriať na teplotu miestnosti. Roztok sa zahustí vo vákuu pri teplote miestnosti. Zvyšok sa zriedi 10 ml metylénchloridu a rozdelí sa do zmesi 100 ml etylacetátu a 100 ml tetrahydrofuránu a do 100 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Organický podiel sa premyje štyrikrát 100 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkovej, potom 50 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a nakoniec 20 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Organický podiel sa zriedi tetrahydrofuránom, suší sa nad síranom horečnatým. Na

zvyšok sa pôsobí aktívnym uhlím a zmes sa filtruje cez celit. Filtračný koláč sa premyje ďalším množstvom tetrahydrofuránu. Po zahustení filtrátu vo vákuu vznikne 4,39 g kryštálov výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 115 až 117 °C s výťažkom 61 %.

Podľa TLC (pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 95:5) ide o homogénnu látku.

400 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6) zodpovedá uvedenej štruktúre. Hmotnostné spektrum ($\text{PB-NH}_3/\text{Cl}$): $m/e = 301$ ($\text{M} + \text{H}$).

Krok DD

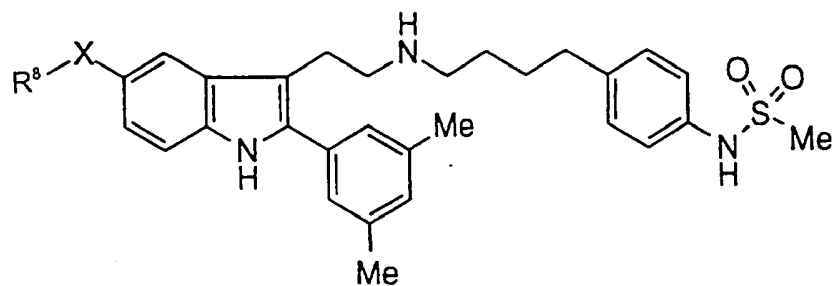
4-[4-(metánsulfónamido)fenyl]butyraldehyd

Reakčná zmes 4,20 g (14 mmol) N-metoxi-N-metylamid 4-[4-(metánsulfónamido)fenyl]maslovej kyseliny a 100 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pod dusíkom mieša v ľadovom kúpeli a postupne sa kanylou pridáva 17,5 ml (17,5 mmol) 1M roztoku lítiumalumíniumhydrodu v tetrahydrofuráne. Po 45 minútach sa opatrne kanylou pridá 70 ml 5% vodného roztoku hydrogénsíranu draselného. reakčná zmes sa odstráni z ľadového kúpeľa, zriedi sa 150 ml vody a pretrepáva sa 150 ml etylacetátu. Mliečne zakalená vodná fáza sa extrahuje 50 ml etylacetátu. Zlúčené organické podiely sa premyjú postupne dvakrát 100 ml 1N roztokom kyseliny chlorovodíkovej, potom raz 50 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, a nakoniec raz 50 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Organický podiel sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 3:2 za vzniku 2,47 g oleja výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 41 až 44 °C s výťažkom 73 %. Pri uskladnení v mrazničke došlo k tuhnutiu materiálu.

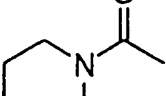
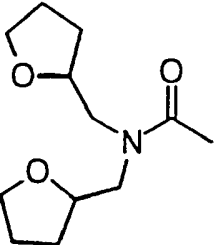
Podľa TLC (pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 1:1) ide o homogénnu látku.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) zodpovedá uvedenej štruktúre. Hmotnostné spektrum ($\text{PB-NH}_3/\text{Cl}$): $m/e = 259$ ($\text{M} + \text{H}$).

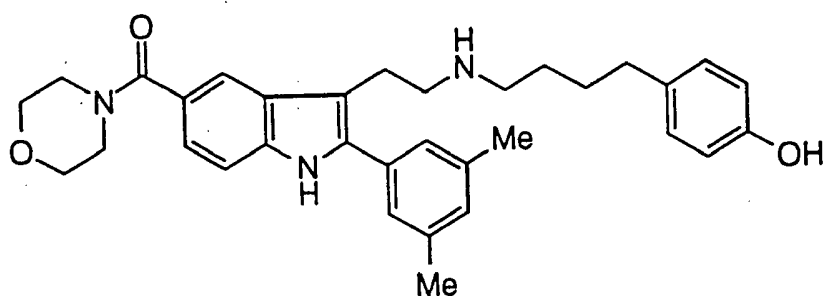
Podľa vyššie uvedeného postupu sa pripravujú zlúčeniny všeobecného vzorca:



Príklad č.	X-R ⁸	m/e
4A		646 (M + H)
4B		587 (M + H)
4C		615 (M + H)
4D		617 (M + H)
4E		617 (M + H)
4F		631 (M + H)
4G		631 (M + H)
4H		613 (M + H)

4I	 <chem>CC(=O)N1CCCCC1</chem>	601 (M + H)
4J	 <chem>CC(=O)N(CCO1CCCCO1)CO2CCCCO2</chem>	701 (M + H)

Príklad 5

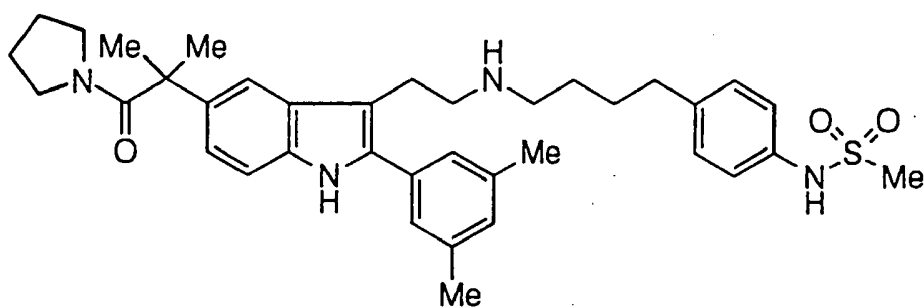


[2-(3,5-dimethylfenyl)-3-[2-[4-(4-hidroxyfenil)butilamino]etil]-1H-indol-5-yl]morfolin-4-ylmetanón

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v príprave príkladu 4.

Hmotnostné spektrum: $m/e = 526$ ($M + H$).

Príklad 6.1



N-[4-[4-[2-[5-(1,1-dimetyl-2-oxo-2-pyrolidín-1-yl-etyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-3-yl]etylamo]butyl]fenyl]metánsulfónamid

Krok 6.1A

etylexer kyseliny 2-[3-(2-aminoetyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl]-2-metyl-propiónovej

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku A príkladu 4. Reakciou etyl-2-(4-hydrazinofenyl)-2-metylpropionátu s 3-chlórpropyl-3,5-dimetylfenylketónom vznikne tuhá pena výslednej zlúčeniny s výťažkom 16 %.

Podľa TLC (pri elúcii zmesou metylénchloridu, metanolu a koncentrovaného hydroxidu amónneho v pomere 95:5:0,5) ide takmer o homogénnu látku.

500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) zodpovedá uvedenej štruktúre.

Hmotnostné spektrum (PB-NH₃/Cl): $m/e = 379$ (M + H)⁺.

Krok 6.1B

etylexer kyseliny 2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-3-[2-[4-(4-metánsulfonylaminofenyl)butyl-amino]etyl]-1H-indol-5-yl]-2-metylpropiónovej

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v príprave kroku B príkladu 4 reakciou etylesteru kyseliny 2-[3-(2-aminoetyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl]-2-metyl-propiónovej a 4-[4-(metánsulfónamido)fenyl]butyraldehydu. Vznikne tuhá pena výslednej zlúčeniny s výťažkom 43 %.

Podľa TLC (pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 92,5:7,5) ide takmer o homogénnu látku.

500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) zodpovedá uvedenej štruktúre.

Hmotnostné spektrum (PB-NH₃/Cl): $m/e = 604$ (M + H).

Krok 6.1C

etylexer kyseliny 2-[3-{2-(benzyloxykarbonyl-[4-(4-metánsulfonylaminofenyl)butyl-amino]etyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl]-2-metylpropiónovej

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku C príkladu 4 za použitia etylesteru kyseliny 2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-3-[2-[4-(4-metánsulfonyl-

aminofenyl)butylamino]etyl]-1H-indol-5-yl]-2-metylpropiónovej s benzylchlórmravčanom. Vznikne tuhá pena výslednej zlúčeniny s výťažkom 72 %.

Podľa TLC (pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 95:5) ide o homogénnu látku.

500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) je zložitá, vzhľadom na prítomnosť rotamérov, ale zodpovedá uvedenej štruktúre.

Hmotnostné spektrum (ESI): $m/e = 738$ ($M + H$).

Krok 6.1D

2-[3-{2-(benzyloxykarbonyl-[4-(4-metánsulfonylamino)fenyl]butyl)-amino}etyl]-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl]-2-metylpropiónová kyselina

Saponifikáciou etylesteru kyseliny 2-[3-{2-(benzyloxykarbonyl-[4-(4-metánsulfonylamino)fenyl]butyl)-amino}etyl]-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl]-2-metylpropiónovej podľa postupu kroku D príkladu 4 po zvýšení reakčnej doby na 30 hodín dôjde k vytvoreniu prášku výslednej zlúčeniny s kvantitatívnym výťažkom. Teplota topenia (postupne za čiastočného rozkladu) je vyššia než 102 °C.

Podľa TLC (pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 92,5:7,5) ide o homogénnu látku.

500 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) je zložitá, vzhľadom na prítomnosť rotamérov.

Zodpovedá uvedenej štruktúre.

Hmotnostné spektrum (ESI): $m/e = 710$ ($M + H$).

Krok 6.1E

benzylester kyseliny [2-[5-(1,1-dimetyl-2-oxo-2-pyrolidín-1-yl-etyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-3-yl]etyl]-[4-(4-metánsulfonylamino)fenyl]butyl]karbamovej

Zmes 60,4 mg (0,085 mmol) [3-[2-[benzyloxykarbonyl-[4-[4-(metánsulfonylamino)fenyl]butyl]amino]etyl]-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl]-2-metylpropiónovej kyseliny, 46,8 mg (0,09 mmol) PyBOP činidla, 0,042 ml (36,3 mg, 0,51 mmol) pyrolidínu a 0,400 ml bezvodého metylénchloridu sa mieša pod dusíkom v zazátkovanej nádobe pri teplote miestnosti. Po 21 hodinách sa roztok rozdelí do etylacetátu a 0,5N roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Organický podiel sa premyje

nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, suší sa nad síranom sodným, filtruje sa a zahustí vo vákuu. Vznikne surový produkt, ktorý sa čistí preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve, prípadne na štyroch doskách silikagélu GF s priemerom častíc 1000 μm (elučné činidlo: zmes metylénchloridu a metanolu v pomere 92,5:7,5, pás produktu sa extrahuje rovnakým systémom rozpúšťadiel) za vzniku 55,0 mg takmer bezfarebnej tuhej peny až sklovitej látky s výťažkom 85 %.

Podľa TLC pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 95:5 ide o produkt s dostatočnou čistotou.

500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) je zložitá, vzhľadom na prítomnosť rotamérov. Zodpovedá stanovenej štruktúre.

Hmotnostné spektrum: (ESI): $m/e = 736,7$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Krok 6.1F

N-[4-[4-[2-[5-(1,1-dimetyl-2-oxo-2-pyrolidín-1-yl-etyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-3-yl]etyl]amino]butyl]fenyl]metánsulfónamid

Pri tlaku vodíka 315 kPa sa v tlakovej nádobe 1,8 hodín pretrepáva zmes 52,6 mg (0,069 mmol) benzylesteru kyseliny [2-[5-(1,1-dimetyl-2-oxo-2-pyrolidín-1-yl-etyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-3-yl]etyl]-[4-(4-metánsulfonylamino)fenyl]-butyl]-karbamovej (krok 1), 25 mg 20% roztoku hydroxidu paládia na aktívnom uhlí, 2,5 ml etanolu, 2,5 ml etylacetátu a 0,010 ml ľadovej kyseliny octovej. Katalyzátor sa odstráni filtráciou cez celit a filtrát sa zahustí vo vákuu. Zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve na štyroch skosených doskách silikagélu GF s priemerom častíc 1000 μm (Analtech) pri elúcii zmesou metylénchloridu, metanolu a koncentrovaného roztoku hydroxidu amónneho v pomere 92,5:7,5:0,75. Pás produktu sa extrahuje rovnakým systémom rozpúšťadiel za vzniku 38,4 mg smotanovo bielej tuhej peny s výťažkom 88 %.

Podľa TLC (elúcia zmesou metylénchloridu, metanolu a koncentrovaného roztoku hydroxidu amónneho v pomere 92,5:7,5:0,75) ide o homogénnu zlúčeninu.

500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) zodpovedá stanovenej štruktúre.

Hmotnostné spektrum: (ESI): $m/e = 629,6$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Príprava syntetických medziproduktov

Krok A

hydrochlorid etyl-2-(4-hydrazínfenyl)acetátu a hydrochlorid kyseliny 2-(4-hydrazínfenyl)-kyseliny octovej

Diazotáciou a redukciou chloridom cínatým diazóniovej soli podľa postupu L. J. Streeta a spol. v J. Med. Chem. 36, 1529 (1993) sa za použitia 13,4 g (75 mmol) etyl-2-(4-aminofenyl)acetátu pripraví zlúčenina ako zmes etylesteru a kyseliny karboxylovej. Materiál sa získa v dvoch podieloch. Prvým podielom je 6,40 g prášku s teplotou topenia vyššou ako 200 °C.

Podľa 400 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6) ide o materiál, obsahujúci zmes kyseliny karboxylovej a etylesteru v molárnom pomere približne 4:3.

Hmotnostné spektrum (PB-NH_3)/Cl: 195 (arylhydrazóniový kation pre etylester).

Druhý podiel obsahuje 4,60 g tuhej látky ako prášku s teplotou vyššou ako 180 °C.

Podľa 400 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6) ide o materiál, obsahujúci zmes kyseliny karboxylovej a etylesteru v molárnom pomere približne 7:1.

Celkový výťažok je 69 %. Vďaka esterifikácii akejkoľvek karboxylovej kyseliny v ďalšom postupe, dôjde k reakcii s esterom a kyselinou na vytvorenie rovnakého produktu.

Krok AA

etyl (+/-)-2-(4-nitrofenyl)propionát

Do roztoku 9,76 g (50 mmol) (+/-)-2-(4-nitrofenyl)propiónovej kyseliny v 150 ml absolútneho etanolu sa pridá 3,0 ml koncentrovaného roztoku kyseliny sírovej. Vytvorený roztok sa pod refluxom 6 hodín mieša v atmosfére dusíka, následne sa ochladí a energicky sa mieša spolu s postupným pridávaním 250 ml nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného, pri ktorom dochádza k peneniu. Zmes sa rozdelí do 750 ml etylacetátu a 500 ml vody. Organický podiel sa premyje 100 ml nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a potom 100 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Organický podiel sa suší nad

síranom horečnatým, prefiltruje sa a zahustí vo vákuu za vzniku 10,86 g oleja s výťažkom 97 %.

Podľa TLC ide o homogénnu zlúčeninu (elúcia zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 9:1).

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) zodpovedá uvedenej zlúčenine.

Krok BB

etyl-2-metyl-2-(4-nitrofenyl)propionát

V ľadovom kúpeli sa pod dusíkom mieša 60% disperzie 924 (23 mmol) hydridu sodného v oleji a počas 10 minút sa postupne pridá roztok 4,68 g (21 mmol) etyl-(+/-)-2-(4-nitrofenyl) propionátu v 20,5 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu. Počas adície sa vytvorí svetlofialová zmes. Zmes sa nechá zohriať na teplotu miestnosti a po 1 hodine sa zmes znova ochladí v ľadovom kúpeli. Postupne sa pridáva kanylou počas 10 minút 1,44 ml (3,28 g, 23 mmol) jódmetánu v 5 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu tak, aby sa vnútorná teplota zmesi pohybovala v rozmedzí od 10 do 15 °C. Reakčná zmes sa nechá zohriať na teplotu miestnosti, čím zmes zhnedne. Po 1 hodine sa pridá ďalších 187 ml (426 mg, 3 mmol) jódmetánu. Nasledujúci deň je reakčná zmes suspenziou šedej látky v zlatožltej kvapaline. Reakčná zmes sa energicky mieša a následne sa reakcia skončí postupným pridávaním 10 ml 5% vodného roztoku hydrogénsíranu draselného. Reakčná zmes sa rozdelí do 400 ml dietyléteru a 400 ml vody. Organický podiel sa trikrát premyje 400 ml vody a potom raz 50 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Organický podiel sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a zahustí vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 19:1 za vzniku 4,31 g oleja výslednej zlúčeniny s výťažkom 87 %.

Podľa TLC ide o homogénnu zlúčeninu (elúcia zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 9:1).

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) zodpovedá uvedenej zlúčenine.

Krok CC

etyl-2-(4-aminofenyl)-2-metylpropionát

Reakčná zmes 4,27 g (18 mmol) etyl-2-metyl-2-(4-nitrofenyl)propionátu, 200 mg 10% roztoku paládia na aktívnom uhlí a 120 ml absolútneho etanolu sa v tlakovej nádobe 2 hodiny pretrepáva v atmosfére vodíka pri tlaku 329 kPa. Katalyzátor sa odstráni filtráciou cez celit v atmosfére dusíka a filtračný koláč sa premyje etanolom. Filtrát sa zahustí vo vákuu pri teplote vyššej ako 50 °C za vzniku 3,74 g oleja výslednej zlúčeniny s výťažkom 100 %.

Podľa TLC ide o homogénnu zlúčeninu (elúcia zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 4:1).

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) zodpovedá uvedenej zlúčenine.

Hmotnostné spektrum (ESI): $m/e = 208$ ($M + H$).

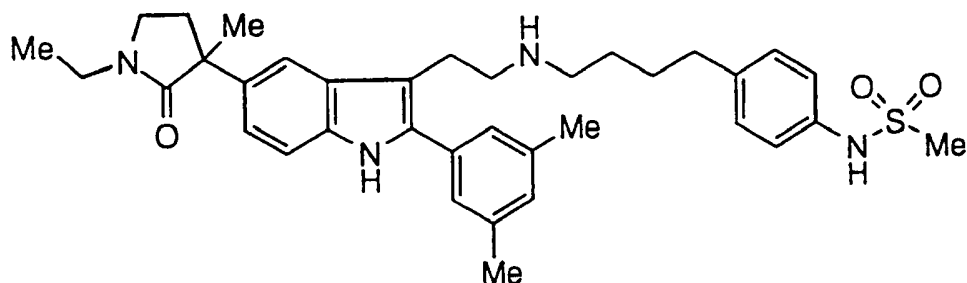
Krok DD

etyl-2-(4-hydrazinofenyl)-2-metylpropionát

V kúpeli ľadu a acetónu sa pri teplote -10 až -5 °C mieša roztok 3,725 g (18 mmol) etyl-2-(4-aminofenyl)-2-metylpropionátu v 18 ml koncentrovaného roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Za stáleho miešania sa do roztoku po kvapkách počas 15 minút pridá 1,29 g (18,7 mmol) dusitanu sodného v 7,5 ml vody. V miešaní sa pri rovnakej teplote pokračuje ďalších 30 minút. Malé množstvo nerozpustnej tuhej látky sa oddelí filtráciou do studenej nádoby. Filtrát sa po kvapkách počas 10 až 15 minút pridá pod dusíkom do roztoku 20,3 g (90 mmol) dihydrátu chloridu cínatého v 14,5 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej umiestneného v ľadovom kúpeli. Pridávanie filtrátu prebieha tak, aby sa vnútorná teplota pohybovala okolo -5 °C. Počas adície sa oddelí gumovitá látka. Po skončení adície sa 1 hodinu zmes mieša pri teplote -10 až -5 °C. Vodný podiel sa dekantuje a vytvorená gumovitá látka sa rozpustí v 250 ml etylacetátu. Na etylacetátový roztok sa opatrne pôsobí 250 ml nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a pretrepáva sa v oddelenej nádobe. Etylacetátový podiel sa premyje 50 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Reakčná zmes sa filtruje a etylacetátový podiel sa suší nad síranom horečnatým. Po filtrácii a zahustení vo vákuu pri teplote miestnosti vznikne 2,59 g oleja výslednej zlúčeniny s výťažkom 65 %.

Podľa 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) ide o zlúčeninu s uvedenou štruktúrou, ktorá obsahuje menšie množstvo nečistôt.

Príklad 6.2



N-[4-[4-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(1-etyl-3-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl)-1H-indol-3-yl]etylamino]butyl]fenyl]metánsulfónamid

Krok 6.2A

(+/-)-N-etyl-N-(2-hidroxyetyl)-2-(4-nitrofenil)propionamid

V kúpeli ľadu a vody sa pod dusíkom mieša roztok 1,95 g (10 mmol) (+/-)-2-(4-nitrofenyl)propiónovej kyseliny a 5,46 g (10,5 mmol) PyBOP činidla v 40 ml bezvodého metylénchloridu. Do tohto roztoku sa pridá 4,87 ml (4,46 g, 50 mmol) 2-(etylamino)etanolu. Po 10 minútach sa chladiaci kúpeľ odstráni a roztok sa nechá zahriať na teplotu miestnosti. Po 4 dňoch sa roztok rozdelí do dietyléteru a 0,5N roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Organický podiel sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a potom nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organický podiel sa suší nad síranom horečnatým a zahusť sa vo vákuu. Zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 99:1 a potom 98:2. Vznikne 1,87 g svetložltého viskózneho oleja s výťažkom 70 %.

Podľa TLC pri elúcii zmesou metylénchloridu, metanolu a kyseliny octovej ide o látku s dostatočnou čistotou.

500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) je zložitá, vzhľadom na prítomnosť rotamérov.
Zodpovedá uvedenej štruktúre.

Hmotnostné spektrum (PB-NH₃/Cl): m/e = 267,2 (M + H).

Krok 6.2B

(+/-)-1-etyl-3-metyl-3-(4-nitrofenyl)pyrolidín-2-ón

Pod dusíkom sa za stáleho miešania chladí v ľadovom kúpeli 1,73 g (6,5 mmol) (+/-)-N-etyl-N-(2-hydroxyetyl)-2-(4-nitrofenyl)propiónamidu v 17 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Pridá sa 1,36 ml (985 mg, 9,75 mmol) trietylamínu a následne sa po kvapkách pridá 0,554 ml (819 mg, 7,15 mmol) metánsulfonylchloridu. Po skončení adície sa zmes vyberie z ľadového kúpeľa a v zátkou uzavretej nádobe sa mieša pri teplote miestnosti. Po 44 hodinách sa zmes zriedi 125 ml dietyléteru a niekoľko minút sa pretrepáva. Reakčná zmes sa filtruje pod dusíkom a premyje sa ďalším množstvom dietyléteru. Filtrát sa zahustí vo vákuu za vzniku 1,85 g surového metánsulfonátu ako červenkastého oleja. Vo vysušenej nádobe sa pod dusíkom mieša 312 mg (7,8 mmol) 60% disperzie hydridu sodného v minerálnom oleji a kanylou sa pridá 10 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Do vytvorenej suspenzii, ktorá sa v ľadovom kúpeli mieša pod dusíkom, sa po kvapkách počas 45 minút pridá roztok surového metánsulfonátu v 10 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Po 20 hodinách sa reakcia tmavohnedej zmesi ukončí pridaním po kvapkách malého množstva ľadovej kyseliny octovej, pričom sa farba zmesi zmení na svetlooranžovú. Po niekoľkých minútach sa zmes zriedi približne 50 ml éteru a ďalej sa mieša. Nerozpustné soli sa odstránia filtráciou (filtračný koláč sa premyje ďalším množstvom éteru) a filtrát sa zahustí vo vákuu. Vytvorený olej sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 2:1 a potom 1:1 za vzniku 786 mg oranžovo zlatého oleja s výťažkom 49 %.

Podľa TLC pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 1:1 ide o látku s dostatočnou čistotou.

500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) zodpovedá uvedenej štruktúre.

Hmotnostné spektrum ($\text{PB-NH}_3/\text{Cl}$): $m/e = 249,1$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Krok 6.2C

(+/-)-3-(4-aminofenyl)-1-etyl-3-metyl-pyrolidín-2-ón

Reakčná zmes 770 mg (3,1 mmol) (+/-)-1-etyl-3-metyl-3-(4-nitrofenyl)-pyrolidín-2-ónu, 50 mg 10% roztoku paládia na aktívnom uhlí a 50 ml absolútneho etanolu sa v tlakovej nádobe 2,5 hodiny pretrepáva pri počiatočnom tlaku vodíka

322 kPa. Katalyzátor sa odstráni filtráciou cez celit v atmosfére dusíka a filtračný koláč sa premyje etanolom. Filtrát sa zahustí vo vákuu za vzniku 684 mg ružovkastého oleja výslednej zlúčeniny s kvantitatívnym výťažkom.

Podľa TLC ide o homogénnu zlúčeninu (elúcia zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 1:1).

500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) zodpovedá uvedenej zlúčenine.

Hmotnostné spektrum ($\text{PB-NH}_3/\text{Cl}$): $m/e = 219,1$ ($\text{M} + \text{H}$).

Krok 6.2D

(+/-)-1-etyl-3-(4-hydrazinofenyl)-3-metyl-pyrolidín-2-ón

Pri teplote približne $-5\text{ }^\circ\text{C}$ sa v kúpeli ľadu a acetónu mieša roztok 676 mg (3,1 mmol) (+/-)-3-(4-aminofenyl)-1-etyl-3-metyl-pyrolidín-2-ónu v 3,1 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Počas 15 minút sa do tohto roztoku po kvapkách pridá roztok 222 mg (3,2 mmol) dusitanu sodného v 1,25 ml vody. Reakčná zmes sa 45 minút mieša pri teplote od -10 do $-5\text{ }^\circ\text{C}$. Chladná zmes sa postupne pri teplote nižšej ako $0\text{ }^\circ\text{C}$ pridá pod dusíkom do roztoku 3,50 g (15,5 mmol) dihydrátu chloridu cínateho v 2,5 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej umiestneného v kúpeli ľadu a acetónu. Po skončení adície sa reakčná zmes mieša v chladiacom kúpeli okolo 30 minút a potom sa zmes rozdelí do 25 ml etylacetátu a 4 ml vody. Vodný podiel sa premyje 10 ml etylacetátu. Na zlúčené etylacetátové podiely sa opatrne pôsobí 25 ml nasýteného vodného roztoku uhličitanu sodného za vzniku hustej zrazeniny a vývoja plynu. Po zriedení ďalším množstvom etylacetátu a vody sa zmes filtruje a filtrát sa premiestni do deliaceho lievika. Etylacetátový podiel sa premyje nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organický podiel sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a zahustí vo vákuu pri teplote miestnosti za vzniku 396 mg viskózneho žltého oleja s výťažkom 55 %. Podľa TLC (elúcia zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 95:5) vytvára produkt jedinú škvrnu. 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) zodpovedá uvedenej zlúčenine.

Krok 6.2E

(+/-)-3-[3-(2-aminoetyl)-2-(3,5-dimetylphenyl)-1H-indol-5-yl]-1-etyl-3-metyl-pyrolidín-2-ón

Roztok 395 mg (1,7 mmol) (+/-)-1-etyl-3-(4-hydrazinofenyl)-3-metyl-pyrolidín-2-ónu a 359 mg (1,7 mmol) 3-chlórpropyl-3,5-dimetylfenylkatónu (příklad 4) v 7 ml absolútneho etanolu sa 60 hodín mieša a zahrieva pod refluxom v atmosfére dusíka. Roztok sa ochladí a zahusťí vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 95:5 a následne zmesou metylénchloridu, metanolu a koncentrovaného roztoku hydroxidu amónneho v pomere 95:5:0,5. Vznikne 71,4 mg produktu s nedostatočnou čistotou, ktorý sa ďalej čistí preparatívnou TLC na 4 skosených doskách silikagélu GF (Analtech) pri elúcii zmesou metylénchloridu, metanolu a koncentrovaného roztoku hydroxidu amónneho. Pás produktu sa extrahuje rovnakým rozpúšťadlom za vzniku 38,4 mg svetlooranžovej tuhej gumy výslednej zlúčeniny s výťažkom 5,8 %.

TLC pri elúcii zmesou metylénchloridu, metanolu a koncentrovaného roztoku hydroxidu amónneho v pomere 90:10:0,1 dokáže homogénnu látku.

Hmotnostné spektrum (PB-NH₃/Cl): m/e = 390,1 (M + H).

Krok 6.2F

N-[4-[4-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(1-etyl-3-metyl-2-oxopyrolidín-3-yl)-1H-indol-3-yl]etylaminobutyl]fenyl]metánsulfónamid

Zmes 37,0 mg (0,095 mmol) (+/-)-3-[3-(2-aminoetyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl]-1-etyl-3-metyl-pyrolidín-2-ónu (časť 5), 25,3 mg (0,105 mmol) 4-[4-(metánsulfónamido)fenyl]butyraldehydu (příklad 4) a 57,0 mg (0,475 mmol) bezvodého síranu horečnatého sa prebubláva dusíkom, v kúpeli ľadu a metanolu sa ochladí pri teplote -10 °C až -5 °C. Za stáleho miešania sa postupne kanylou pridá 0,300 ml bezvodého CDCl₃. Reakčná zmes sa 15 až 20 minút mieša pod dusíkom pri rovnakej teplote. Prepážka sa potom oddelí, rýchlo sa pridá 4,5 mg (0,12 mmol) borhydridu sodného a systém sa znova prebubláva dusíkom. Reakčná zmes sa pri teplote približne -5 °C až -10 °C mieša a postupne sa pridá 0,200 ml bezvodého metanolu. Po 25 minútach pri tejto teplote sa reakčná zmes rozdelí do 5 ml etylacetátu a 5 ml vody. Etylacetátový podiel sa premyje nasýteným roztokom

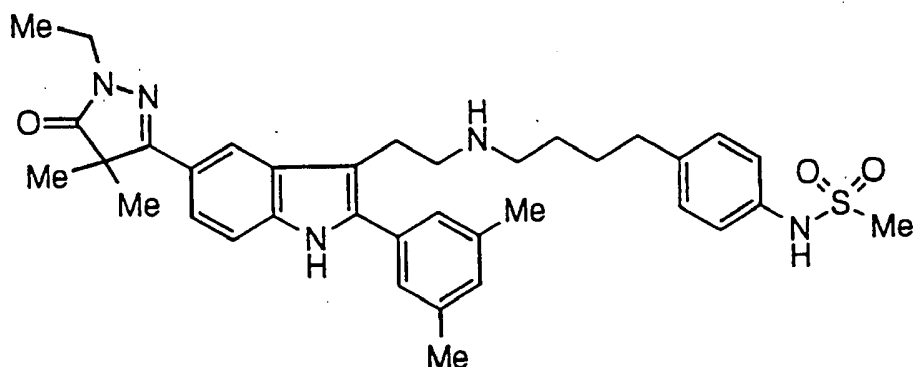
chloridu sodného, suší sa nad síranom sodným, filtruje sa a zahustí vo vákuu. Zvyšok sa čistí preparatívnou TLC na 4 skosených doskách silikagélu GF (Analtech) pri elúcii zmesou metylénchloridu, metanolu a koncentrovaného roztoku hydroxidu amónneho v pomere 92,5:7,5:0,75. Pás produktu sa extrahuje rovnakým rozpúšťadlom za vzniku 32,3 mg svetlej tuhej peny výslednej zlúčeniny s výťažkom 55 %.

TLC pri elúcii zmesou metylénchloridu, metanolu a koncentrovaného roztoku hydroxidu amónneho v pomere 92,5:7,5:0,75 dokáže homogénnu látku.

500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) zodpovedá uvedenej štruktúre.

Hmotnostné spektrum (ESI): $m/e = 615,4$ ($M + H$).

Príklad 6.3



N-[4-[4-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(1-etyl-4,4-dimetyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-1H-indol-3-yl]etylamino]butyl]fenyl]metánsulfónamid

Krok 6.3A

2-etyl-4,4-dimetyl-5-(4-nitrofenyl)-2,4-dihdropyrazol-3-ón

Za stáleho miešania sa pri miernom refluxe 24 hodín mieša zmes 1,00 g (4 mmol) metylesteru kyseliny 2,2-dimetyl-3-(4-nitrofenyl)-3-oxopropiónovej (C. Y. Yang, G. E. Wneck, Polymer, 1992, 33, 4191 až 4196), 3,00 g (20 mmol) etylhydrazínoxalátu, 8 ml 2-metoxyetanolu a 4 ml ľadovej kyseliny octovej. Ochladený roztok sa zahustí vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa rozdelí do etylacetátu a vody. Etylacetátový podiel sa premyje vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organický roztok sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a

zahustí vo vákuu za vzniku 703 mg svetložltých kryštálov s teplotou topenia 121 až 122 °C s výťažkom 67 %.

500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) zodpovedá uvedenej zlúčenine.

Hmotnostné spektrum ($\text{PB-NH}_3/\text{Cl}$): $m/e = 265,1$ ($\text{M} + \text{H}$).

Krok 6.3B

5-(4-aminofenyl)-2-etyl-4,4-dimetyl-2,4-dihydropyrazol-3-ón

Hydrogenáciou 2-etyl-4,4-dimetyl-5-(4-nitrofenyl)-2,4-dihydropyrazol-3-ónu podľa uvedeného postupu kroku C príkladu 6.2 vznikne kvantitatívny výťažok svetlejšťohodej tuhej látky výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 118 až 120,5 °C.

Podľa TLC pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 1:1 a metylénchloridu a metanolu v pomere 98:2 ide o homogénny produkt.

500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) zodpovedá uvedenej zlúčenine.

Hmotnostné spektrum (ESI): $m/e: 232,1$ ($\text{M} + \text{H}$).

Krok 6.3C

2-etyl-5-(4-hydrazinofenyl)-4,4-dimetyl-2,4-dihydropyrazol-3-ón

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu kroku D príkladu 6.2 za použitia 5-(4-aminofenyl)-2-etyl-4,4-dimetyl-2,4-dihydropyrazol-3-ónu. Reakčná zmes sa po redukcii chloridom cínatým mieša v ľadovom kúpeli a opatrne sa na ňu pôsobí prebytkom nasýteného roztoku uhličitanu sodného za vzniku zrazeniny. tento materiál sa prenesie do deliacej nádoby a pretrepáva sa so zmesou etylacetátu a metylénchloridu v pomere 2:1. Pred oddelením podielov sa zmes filtruje. Vodný podiel sa extrahuje ďalším množstvom etylacetátu, Zlúčené organické podiely sa zahustia vo vákuu za vzniku amorfnej svetlejšťtooranžovej tuhej látky s teplotou topenia 131,5 až 135 °C (za rozkladu).

TLC (elúcia zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 95:5).

500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) zodpovedá uvedenej zlúčenine.

Krok 6.3D

5-[3-(2-aminoetyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl]-2-etyl-4,4-dimetyl-2,4-dihydropyrazol-3-ón

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku E príkladu 6.2 za použitia 2-etyl-5-(4-hydrazinofenyl)-4,4-dimetyl-2,4-dihydropyrazol-3-ónu a 3-chlórpropyl-3,5-dimetylfenylketónu (príklad 4). V tomto prípade však reakčná doba je 15 hodín. Surový produkt sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii gradientom pomerov zmesi metylénchloridu a metanolu 97:3 a 95:5 a následne gradientom pomerov zmesi metylénchloridu, metanolu a koncentrovaného roztoku hydroxidu amónneho 95:5:0,5 a 92,5:7,5:0,75. Vznikne svetlá žltá tuhá látka s výťažkom 27 %.

TLC (zmes metylénchloridu, metanolu a koncentrovaného roztoku hydroxidu amónneho 92,5:7,5:0,75) dokáže homogénnu látku.

500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) zodpovedá uvedenej zlúčenine.

Hmotnostné spektrum (PB-NH_3)/CI: $m/e = 403,2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Krok 6.3E

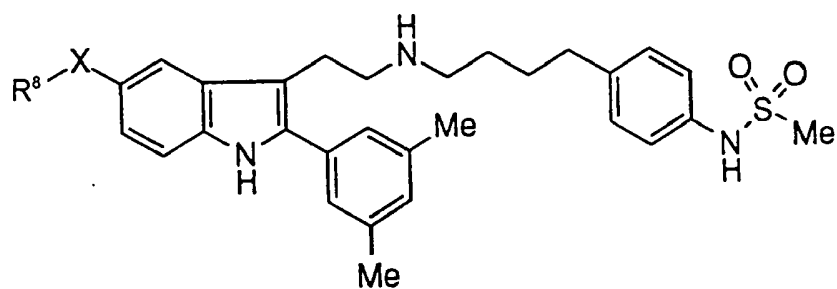
N-[4-[4-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(1-etyl-4,4-dimetyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-1H-indol-3-yl]etylaminobutyl]fenyl]metánsulfónamid

Výsledná zlúčenina sa pripraví redukčnou amináciou 4-[4-(metánsulfónamido)fenyl]butyraldehydu (príklad 4) s 5-[3-(2-aminoetyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-5-yl]-2-etyl-4,4-dimetyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-ónom podľa postupu uvedeného v kroku F príkladu 6.2. V tomto prípade sa pri preparatívnej TLC na doskách použije na elúcii zmes metylénchloridu a metanolu v pomere 90:10. Na extrakciu produktu sa použije zmes metylénchloridu, metanolu a koncentrovaného roztoku hydroxidu amónneho v pomere 90:10:1. Vznikne svetlá zlatožltá sklovitá látka výslednej zlúčeniny s výťažkom 55 %.

500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) zodpovedá uvedenej zlúčenine.

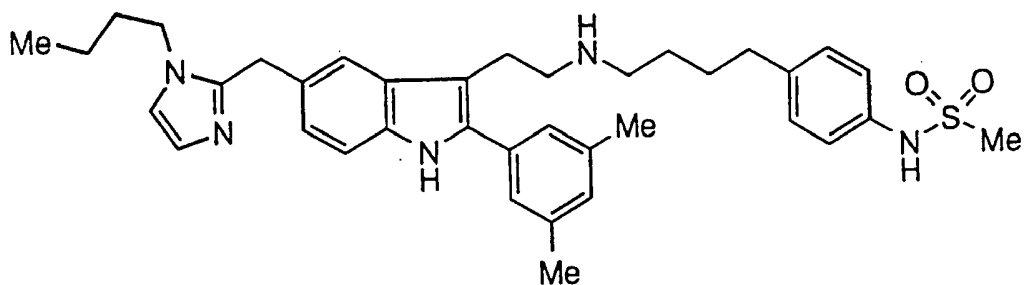
Hmotnostné spektrum (ESI): $m/e = 628,5$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Nasledujúce zlúčeniny uvedeného vzorca sa pripravujú podľa postupu z príkladu 6.1



Príklad č.	X-R ⁸	m/e
6A		657 (M + H)
6B		629 (M + H)
6C		645 (M + H)

Príklad 7.1



N-[4-[4-[2-[5-(1-butyl-1H-imidazol-2-yl-metyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-3-yl]etyl-amino]butyl]fenyl]metánsulfónamid

Krok 7.1A

1-butyl-2-(4-nitrobenzyl)-1H-imidazol

Roztok 6,13 g (25 mmol) etyl-4-nitrofenylacetimidathydrochloridu (R. Forsyth a F. L. Pyman, J. Chem. Soc., 1930, 397) a 8,05 g (50 mmol) 2-(butylamino)acetaldehyddimetylacetátu (R. G. Jones a spol., J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 4000; I. A. Kaye a I. Minsky, J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 2272) v 50 ml etanolu sa pod refluxom 20 hodín mieša v atmosfére dusíka. Roztok sa ochladí a zahustí vo vákuu. Na zvyšok sa pôsobí 50 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkovej, niekoľko minút sa mieša a potom sa extrahuje zmesou 50 ml dietyléru a 10 ml tetrahydrofuránu. Filtrovaný vodný podiel sa 4 hodiny mieša pod dusíkom pri teplote 60 °C a ochladený roztok sa zahustí vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa za silného penenia rozdelí do 100 ml éteru a 50 ml nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Organický podiel sa zahustí a vzniknutý zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí chromatografiou na stĺpci pri elúcii gradientom koncentrácií roztoku metanolu v metylénchloride od 0,5 do 2% za vzniku 1,62 g tmavočerveného oleja s výťažkom 25 %.

Podľa TLC (metylénchlorid a metanol 95:5) ide o látku s dostatočnou čistotou.

300 MHz ^1H NMR (CDCl_3) zodpovedá uvedenej štruktúre.

Hmotnostné spektrum (FAB): $m/e = 260$ ($M + H$).

Krok 7.1B

4-(1-butyl-1H-imidazol-2-ylmetyl)fenylamín

V ľadovom kúpeli sa mieša roztok 259 mg (1 mmol) 1-butyl-2-(4-nitrobenzyl)-1H-imidazolu v 3 ml tetrahydrofuránu a počas 3 až 4 minút sa po kvapkách pridá roztok 1,36 g (6 mmol) dihydrátu chloridu cínatého v 1,8 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Ľadový kúpeľ sa odstráni a zmes sa pod dusíkom mieša 3,5 hodiny pri teplote miestnosti. Následne sa pridá do zmesi 9 ml 50% roztoku hydroxidu sodného a približne 35 g ľadu. Po 2 až 3 minútach sa produkt extrahuje 50 ml dietyléru. Organický podiel sa suší nad síranom sodným, filtruje sa a zahustí vo vákuu. Rozotrením zvyšku s malým množstvom éteru vznikne kryštalická tuhá látka,

ktorá sa zoberie filtráciou a premyje sa petroléterom za vzniku 156 mg svetlej žltohnedej tuhej látky s teplotou topenia 107 až 108 °C s výťažkom 68 %.

Podľa TLC (metylénchlorid a metanol 90:10) ide o látku s dostatočnou čistotou.

300 MHz ^1H NMR (CDCl_3) zodpovedá uvedenej štruktúre.

Hmotnostné spektrum (FAB): $m/e = 230$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Vypočítané pre $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3$: C 73,32, H 8,35, N 18,32

nájdene: C 73,11, H 8,30, N 18,10.

Rovnaký produkt sa získa aj hydrogenáciou nitrozlúčeniny v etanole za prítomnosti 10% roztoku paládia na aktívnom uhlí.

Krok 7.1C

[4-(1-butyl-1H-imidazol-2-ylmetyl)fenyl]hydrazín

Pri teplote približne $-10\text{ }^\circ\text{C}$ sa mieša roztok 383 mg (1,67 mmol) 4-(1-butyl-1H-imidazol-2-ylmetyl)fenylamínu v 1 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a po kvapkách sa pridáva 115 mg (1,67 mmol) dusičnanu sodného v 0,7 ml vody. V miešaní sa pokračuje 30 minút pri teplote v rozmedzí od -10 do $0\text{ }^\circ\text{C}$. Studená reakčná zmes sa pridá za stáleho miešania pod dusíkom postupne do roztoku 1,32 g (5,85 mmol) dihydrátu chloridu cínateho v 1,2 ml koncentrovaného roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Po ukončení adície sa reakčná zmes mieša 5 minút v chladiacom kúpeli a potom sa nechá zohriať na teplotu miestnosti. Reakčná zmes sa znova ochladí a pridaním 50% roztoku hydroxidu sodného sa privedie na bázičné pH a filtruje sa. Filtrát sa zriedi 5N roztokom hydroxidu sodného a opakovane sa extrahuje tetrahydrofuránom. Zlúčené tetrahydrofuránové extrakty sa sušia nad síranom sodným, filtrujú sa a zahustia sa vo vákuu za vzniku 350 mg hnedej kvapaliny s výťažkom 86 %. Zlúčenina sa bez ďalšieho čistenia použije v nasledujúcom postupe syntézy.

Krok 7.1D

2-[5-(1-butyl-1H-imidazol-2-ylmetyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-3-yl]etylamin

Pod dusíkom sa 3 hodiny mieša pri teplote refluxu zmes 350 mg (1,43 mmol) [4-(1-butyl-1H-imidazol-2-ylmetyl)fenyl]hydrazínu a 362 mg (1,72 mmol) 3-

chlórpropyl-3,5-dimetylfenylketónu (príklad 4) v 3 ml 2-metoxyetanolu. Reakčný roztok sa ochladí a zahustí vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 95:5 a následne metylénchloridu, metanolu a koncentrovaného roztoku hydroxidu amónneho za vzniku 50 mg produktu, ktorý sa bez ďalšieho čistenia použije v nasledujúcom postupe syntézy.

Krok 7.1E

N-[4-[4-[2-[5-(1-butyl-1H-imidazol-2-yl-metyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-3-yl]etyl-amino]butyl]fenyl]metánsulfónamid

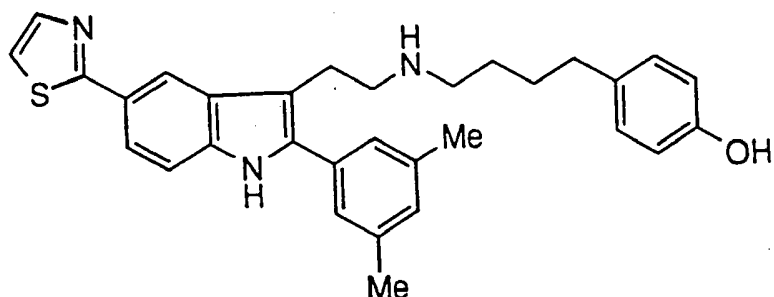
Zmes 50 mg (0,125 mmol) 2-[5-(1-butyl-1H-imidazol-2-ylmetyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-3-yl]etylaminu, 33 mg (0,105 mmol) 4-[4-(metánsulfón-amido)fenyl]butyraldehydu (príklad 4), 75 mg (0,625 mmol) bezvodého síranu horečnatého a 0,800 ml bezvodého CDCl_3 sa pod dusíkom za stáleho miešania 30 minút chladí na teplotu $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Prepážka sa potom oddelí a rýchlo sa pridá 6,1 mg (0,163 mmol) borhydridu sodného. Reakčná zmes sa pri teplote približne $-5\text{ }^\circ\text{C}$ až $-10\text{ }^\circ\text{C}$ mieša a postupne sa pridá 0,200 ml bezvodého metanolu. Po 30 minútach pri teplote $-5\text{ }^\circ\text{C}$ sa reakčná zmes rozdelí o 5 ml etylacetátu a 5 ml vody (pH 10). Etylacetátový podiel sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa nad síranom sodným, filtruje sa a zahustí vo vákuu. Zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii gradientom koncentrácií 5 až 10% roztoku metanolu v metylénchloride. Ďalším čistením preparatívnou TLC na 4 skosených doskách silikagélu GF (Analtech) pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 90:10 vznikne 1,4 mg bielej tuhej látky s teplotou topenia $90\text{ až }92\text{ }^\circ\text{C}$.

TLC pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 90:10 dokáže homogénnu látku.

500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) zodpovedá uvedenej štruktúre.

Hmotnostné spektrum (ESI): $m/e = 626,5$ ($M + H$).

Príklad 7.2



4-[4-[2-[2-(3,5-dimetylphenyl)-5-tiazol-2-yl]-1H-indol-3-yl]etylaminol]butyl]fenol

Krok 7.2A

(4-tiazol-2-ylfenyl)hydrazín

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku C príkladu 7.1 diazotáciou a redukciou 4-tiazol-2-ylfenylamínu chloridom cínatým. [Túto východiskovú zlúčeninu je možné pripraviť napríklad podľa postupu uvedeného v časti B príkladu 7.1 redukciou 2-(4-nitrofenyl)tiazolu (L. I. Belen'kii a spol., Chem. Scr. 1985, 25, 295 až 299)].

V tomto prípade sa však zrazenina vytvorená po pridaní 50% roztoku hydroxidu sodného kvôli bázickému pH oddelí filtráciou a extrahuje sa teplým metylénchloridom. Po filtrácii metylénchloridového roztoku sa filtrát zahustí vo vákuu za vzniku produktu s výťažkom 44 %, ktorý sa bez ďalšieho čistenia použije v nasledujúcom stupni syntézy.

Krok 7.2B

2-[2-(3,5-dimetylphenyl)-5-tiazol-2-yl]-1H-indol-3-yl]etylamin

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku D príkladu 7.1 za použitia (4-tiazol-2-ylfenyl)hydrazínu a 3-chlórpropyl-3,5-dimetylphenylketónu (príklad 4). Vznikne žltá tuhá pena s teplotou topenia 98,5 až 100,5 °C s výťažkom 14 %.

Podľa TLC pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 95:5 ide o homogénny produkt.

500 MHz ^1H NMR (CDCl_3): zlúčenina zodpovedajúca uvedenej štruktúre.

Hmotnostné spektrum: (PB- NH_3/Cl): $m/e = 348,2$ ($\text{M} + \text{H}$).

Krok 7.2C

N-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-tiazol-2-yl-1H-indol-3-yl]etyl]-4-(4-hydroxyfenyl)butyramid

Do suspenzie 100 mg (0,288 mmol) 2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-tiazol-2-yl-1H-indol-3-yl]etylaminu v 1,4 ml bezvodého metylénchloridu sa pridá 69,0 mg (0,360 mmol) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidazolu (EDC) a 52,8 mg (0,391 mmol) 1-hydroxybenztriazolu (HOBT). reakčný roztok sa 20 minút mieša pod dusíkom pri teplote miestnosti. Pridá sa roztok 64,8 mg (0,360 mmol) kyseliny 4-(4-hydroxyfenyl)maslovej v 0,6 ml N,N-dimetylformamidu za postupného vytvorenia homogénneho roztoku. Po 3 hodinách sa roztok zahustí vo vákuu a zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii gradientom koncentrácií roztoku metanolu v metylénchloride od 1 do 3 %. Vznikne 125 mg žltej tuhej látky s teplotou topenia 108 až 109,5 °C s výťažkom 85 %.

Podľa TLC pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 95:5 ide o homogénny produkt.

500 MHz ^1H NMR (CDCl_3): zlúčenina zodpovedajúca uvedenej štruktúre.

Hmotnostné spektrum: (ESI): $m/e = 510,1$ ($\text{M} + \text{H}$).

Krok 7.2D

4-[4-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-tiazol-2-yl-1H-indol-3-yl]etyl]amino]butyl]fenol

Do roztoku 120 mg (0,235 mmol) N-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-tiazol-2-yl-1H-indol-3-yl]etyl]-4-(4-hydroxyfenyl)butyramidu v 4 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pridá 2,12 ml (2,12 mmol) 1M roztoku komplexu boranu a tetrahydrofuránu v tetrahydrofuráne. Vytvorený roztok sa 2,5 hodiny mieša pod dusíkom pri teplote refluxu. Roztok sa ochladí na teplotu miestnosti a reakcia sa ukončí postupným pridávaním prebytku metanolu. Roztok sa zahustí vo vákuu za vzniku zvyšku, na ktorý sa pôsobí 628 mg (7,05 mmol) N,N-dimyletanolamínu a ďalších 2,5 hodiny sa zahrieva na teplotu 100 °C v atmosfére dusíka. Roztok sa zahustí vo vákuu a

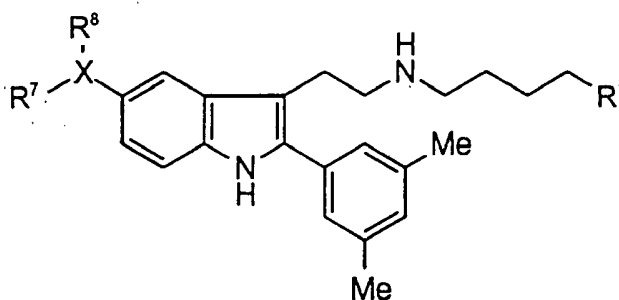
vytvorený zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii gradientom koncentrácií roztoku metanolu v metylénchloride od 2 do 6 %. Vznikne 91 mg bielej tuhej látky s teplotou topenia 121 až 123 °C s výťažkom 78 %.

Podľa TLC pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 90:10 ide o homogénny produkt.

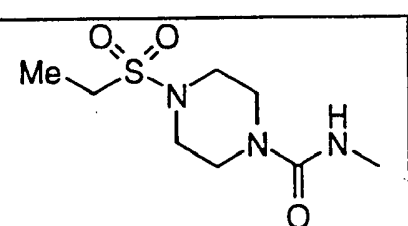
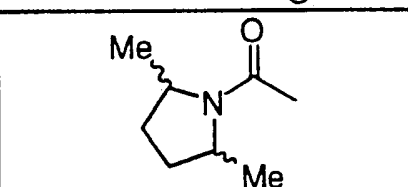
500 MHz ^1H NMR (CDCl_3 + malé množstvo CD_3OD): zlúčenina zodpovedajúca uvedenej štruktúre.

Hmotnostné spektrum: (PB- NH_3/Cl): $m/e = 496,2$ ($M + H$).

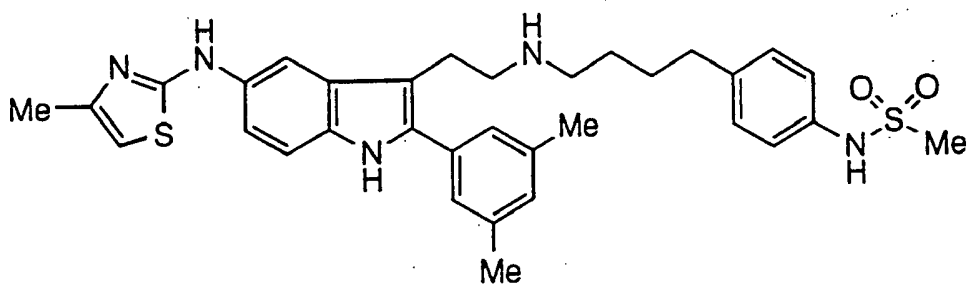
Podľa vyššie uvedeného postupu a podľa postupov uvedených v príkladoch 2 a 4 sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:



Príklad č.	X-R ⁷ , R ⁸	R ¹	m/e
7A		Ph-4-NHSO ₂ Me	581 (M + H)
7B		Ph-4-NHSO ₂ Me	567 (M + H)
7C		Ph-4-NHSO ₂ Me	584 (M + H)
7D		Ph-4-OH	530 (M + H)

7E		Ph-4- NHC(O)Me	673 (M + H)
7F		Ph-4- SO ₂ N(Me) ₂	629 (M + H)

Príklad 8.1



N-[4-[4-[2-[2-(3,5-dimetylphenyl)-5-(4-metylthiazol-2-ylamino)-1H-indol-3-yl]etylamino]-butyl]fenyl]metánsulfónamid

Krok 8.1A

terc.butylester kyseliny [2-[5-amino-2-(3,5-dimetylphenyl)-1H-indol-3-yl]etyl]-[4-(4-metánsulfonylamínofenyl)butyl]karbamovej

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku C príkladu 2.1 za použitia 300 mg terc.butylesteru kyseliny [2-[2-(3,5-dimetylphenyl)-5-nitro-1H-indol-3-yl]etyl]-[4-(4-metánsulfonylamínofenyl)butyl]karbamovej (príklad 3.2A) sa vzniku 217 mg výslednej zlúčeniny.

Krok 8.1B

terc.butylester kyseliny [2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-tioureido-1H-indol-3-yl]etyl]-[4-(4-metánsulfonylamino-fenyl)butyl]karbamovej

Do roztoku 157 mg terc.butylesteru kyseliny [2-[5-amino-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-3-yl]etyl]-[4-(4-metánsulfonylamino-fenyl)butyl]karbamovej v 7 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pri teplote 0 °C pridá 57 mg 1,1'-tiokarbonyldiimidazolu a reakčná zmes sa mieša a nechá sa zohriať na teplotu miestnosti. Po 30 minútach sa zmes ochladí na 0 °C a kanylou sa pridajú 4 ml metylénchloridu nasýteného amoniakom. Reakčná zmes sa znova zahreje na teplotu miestnosti a po 19 hodinách sa reakcia ukončí pridaním nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho a zmes sa extrahuje etylacetátom. Organický podiel sa postupne premyje nasýteným roztokom chloridu amónneho a nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa nad síranom sodným a koncentráta sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 95:5 za vzniku 161 mg výslednej zlúčeniny.

Krok 8.1C

terc.butylester kyseliny [2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(4-metyltiazol-2-ylamino)-1H-indol-3-yl]etyl]-[4-(4-metánsulfonylamino-fenyl)butyl]karbamovej

Do roztoku 15 mg terc.butylesteru kyseliny [2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-tioureido-1H-indol-3-yl]etyl]-[4-(4-metánsulfonylamino-fenyl)butyl]karbamovej v 0,80 ml etanolu sa pridá 0,010 ml chlóracetónu a vytvorená suspenzia sa v olejovom kúpeli zahrieva do refluxu. Po 5 hodinách sa reakčná zmes ochladí na teplotou miestnosti a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 96:4 za vzniku 15 mg výslednej zlúčeniny.

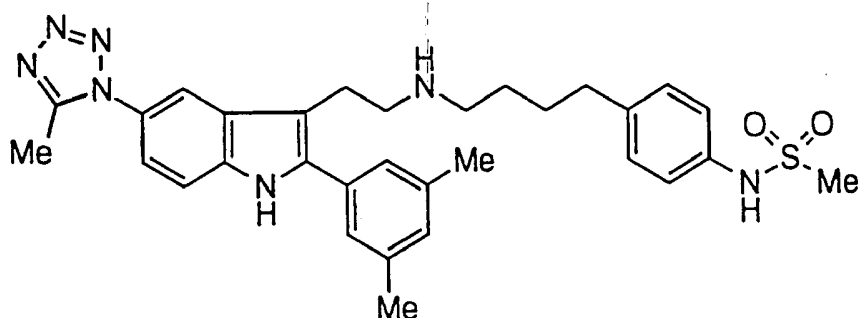
Krok 8.1D

N-[4-[4-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(4-metyltiazol-2-ylamino)-1H-indol-3-yl]etyl]amino]-butyl]fenyl]metánsulfónamid

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku G príkladu 3.2 za použitia 15 mg terc.butylesteru kyseliny [2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(4-metyltiazol-2-ylamino)-1H-indol-3-yl]etyl]-[4-(4-metánsulfonylamino)fenyl]butyl]-karmovej. Vznikne 13 mg výslednej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum: $m/e = 602 (M + H)$.

Príklad 8.2



N-[4-[4-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(5-metyltetrazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]etyl]amino]-butyl]fenyl]metánsulfónamid

Krok 8.2A

terc.butylester kyseliny [2-[5-acetylamino-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-3-yl]etyl]-[4-(4-amino(dimetánsulfonyl)fenyl)butyl]karmovej

Do roztoku 60 mg terc.butylesteru kyseliny [2-[5-amino-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-3-yl]etyl]-[4-(4-amino(dimetánsulfonyl)fenyl)butyl]karmovej (príklad 3.2C) v 3 ml bezvodého metylénchloridu sa pri teplote 0 °C pridá 0,025 ml pyridínu a následne 0,020 ml anhydridu kyseliny octovej. Reakčná zmes sa mieša pri nízkej teplote a po 15 minútach sa reakcia ukončí pridaním nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Po extrakcii etylacetátom sa organický podiel postupne premyje nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (pH 2) a nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu za vzniku 65 mg výslednej zlúčeniny.

Krok 8.2B

terc.butylester kyseliny [2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(5-metyltetrazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]etyl]-[4-(4-amino(dimetánsulfonyl)fenyl)butyl]karbamovej

Do roztoku 30 mg terc.butylesteru kyseliny [2-[5-acetylamino-2-(3,5-dimetylfenyl)-1H-indol-3-yl]etyl]-[4-(4-amino(dimetánsulfonyl)fenyl)butyl]karbamovej v 1,5 ml bezvodého metylénchloridu sa postupne pridá 22,8 mg trifenyľfosfinu, 6,3 mg imidazolu, 20,7 mg komplexu azidu zinku a pyridínu a 0,014 ml dietylazodikarboxylátu. Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti a po 4 hodinách sa pridá 11,3 mg trifenyľfosfinu, 3,5 mg imidazolu, 11 mg azidu zinku a pyridínu (zinkazid . 2 pyridín) a 0,007 ml azodikarboxylátu. Reakčná zmes sa 3 hodiny zahrieva v olejovom kúpeli na teplotu refluxu. Nádoba s reakčnou zmesou sa ochladí na teplotu miestnosti a reakčná zmes sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 2:3 za vzniku 26 mg výslednej zlúčeniny.

Krok 8.2C

terc.butylester kyseliny [2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(5-metyltetrazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]etyl]-[4-(4-metánsulfonylamino)fenyl]butyl]karbamovej

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku F príkladu 3.2 za použitia 26 mg terc.butylesteru kyseliny [2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(5-metyltetrazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]etyl]-[4-(4-amino(dimetánsulfonyl)fenyl)butyl]karbamovej za vzniku 23 mg výslednej zlúčeniny.

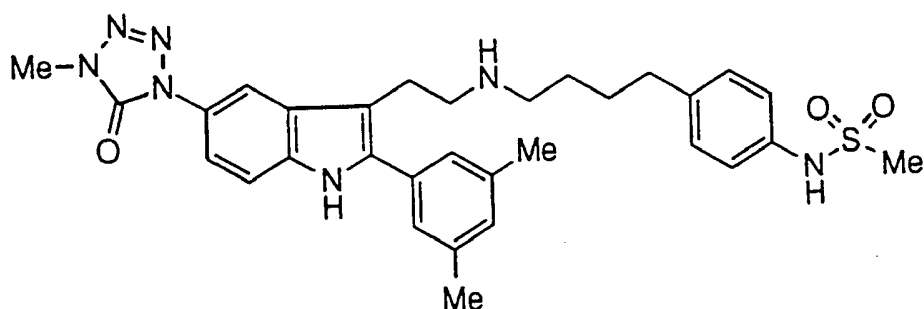
Krok 8.2D

N-[4-[4-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(5-metyltetrazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]etyl]amino]butyl]fenyl]metánsulfónamid

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku G príkladu 3.2 za použitia 23 mg terc.butylesteru kyseliny [2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(5-metyltetrazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]etyl]-[4-(4-metánsulfonylamino)fenyl]butyl]karbamovej. Vznikne 18 mg výslednej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum: $m/e = 572$ (M + H).

Príklad 8.3



N-[4-[4-[2-[2-(3,5-dimetylphenyl)-5-(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-indol-3-yl)]etyl]amino]butyl]fenyl]metánsulfónamid

Krok 8.3A

N,N-[4-[4-[benzyl-2-[2-(3,5-dimetylphenyl)-5-nitro-1H-indol-3-yl]etyl]amino]butyl]-fenyl]metánsulfónamid

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku B príkladu 3.2 za použitia 300 mg N-[4-[4-[benzyl-2-[2-(3,5-dimetylphenyl)-5-nitro-1H-indol-3-yl]-etyl]amino]butyl]-fenyl]metánsulfónamidu (príklad 2.1B). Vznikne 338 mg výsledného produktu.

Krok 8.3B

N,N-[4-[4-[benzyl-2-[2-(3,5-dimetylphenyl)-5-amino-1H-indol-3-yl]etyl]amino]butyl]-fenyl]metánsulfónamid

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku C príkladu 2.1 za použitia 338 mg N,N-[4-[4-[benzyl-2-[2-(3,5-dimetylphenyl)-5-nitro-1H-indol-3-yl]-etyl]amino]butyl]-fenyl]metánsulfónamid. Vytvorí sa 254 mg výsledného produktu.

Krok 8.3C

N,N-[4-[4-[benzyl-2-[2-(3,5-dimetylphenyl)-5-izokyanato-1H-indol-3-yl]etyl]amino]butyl]-fenyl]metánsulfónamid

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku D príkladu 3.2 za použitia 120 mg N,N-[4-[4-[benzyl-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-amino-1H-indol-3-yl]etyl]amino]butyl]-fenyl]metánsulfónamidu. Vznikne 88 mg výsledného produktu.

Krok 8.3D

N,N-[4-[4-[benzyl-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(5-oxo-4,5-dihydrotetrazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]etyl]amino]-butyl]-fenyl]metánsulfónamid

Do čerstvo pripraveného roztoku 0,24 mmol azidu hliníka v 5 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pridá 88 mg N,N-[4-[4-[benzyl-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-izokyanato-1H-indol-3-yl]etyl]amino]-butyl]-fenyl]metánsulfónamidu a zmes sa zahrieva pod refluxom v olejovom kúpeli. Po 23 hodinách sa zmes ochladí na teplotu miestnosti a vleje sa do zmesi 1M roztoku vínanu sodnodraselného a ľadu. Reakčná zmes sa 20 minút energicky mieša a potom sa rozdelí do etylacetátu a vody. Organický podiel sa postupne premyje 1M roztokom vínanu sodnodraselného, nasýteným roztokom chloridu amónneho a nasýteným roztokom chloridu sodného a suší sa nad síranom sodným. Po zahustení sa zvyšok po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou metylénchloridu a metanolu v pomere 91:9 za vzniku 17 mg výslednej zlúčeniny.

Krok 8.3E

N,N-[4-[4-[benzyl-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydrotetrazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]etyl]amino]-butyl]-fenyl]metánsulfónamid

Do roztoku 35 mg N,N-[4-[4-[benzyl-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(5-oxo-4,5-dihydrotetrazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]etyl]amino]-butyl]-fenyl]metánsulfónamidu v 2 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu sa pridá 70 mg uhličitanu draselného a následne 0,015 ml jódmetánu. Reakčná zmes sa 50 minút mieša pri teplote miestnosti a reakcia sa ukončí pridaním nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho. Reakčná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organický podiel sa postupne premyje vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 2:3 za vzniku 26 mg výsledného produktu.

Krok 8.3F

N-[4-[4-[benzyl-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydrotetrazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]etyl]amino]-butyl]-fenyl]metánsulfónamid

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku F príkladu 3.2 za použitia 26 mg N,N-[4-[4-[benzyl-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydrotetrazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]etyl]amino]-butyl]-fenyl]metánsulfónamidu. Vytvorí sa 23 mg výsledného produktu.

Krok 8.3G

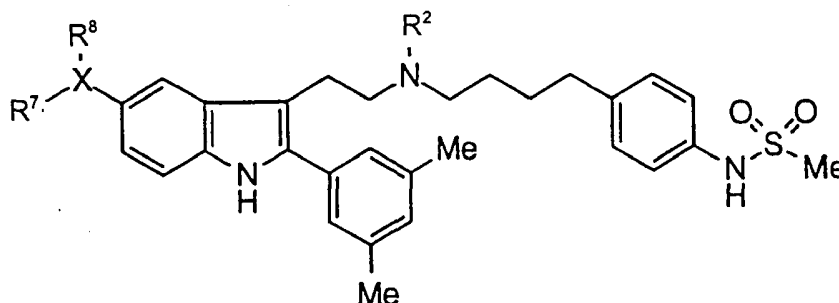
N-[4-[4-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydrotetrazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]etyl]amino]butyl]fenyl]metánsulfónamid

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku E príkladu 2.1 za použitia 23 mg N-[4-[4-[benzyl-[2-[2-(3,5-dimetylfenyl)-5-(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydrotetrazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]etyl]amino]-butyl]-fenyl]metánsulfónamidu.

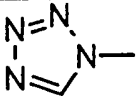
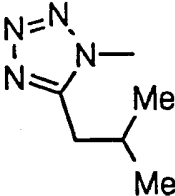
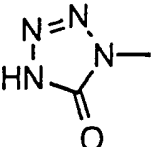
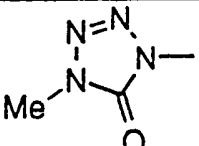
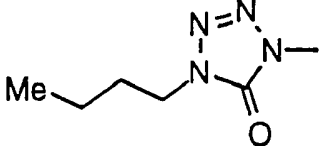
Vznikne 16 mg výsledného produktu.

Hmotnostné spektrum: $m/e = 588$ (M).

Podľa vyššie uvedeného postupu sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

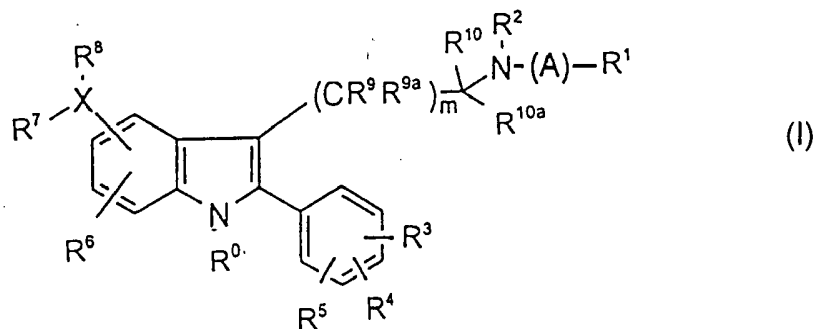


Príklad č.	X-R ⁷ , R ⁸	R ²	m/e
8A		-H	630 (M + H)
8B		-H	644 (M + H)

8C		-H	558 (M + H)
8D		-H	614 (M + H)
8E		-H	574 (M + H)
8F		-Me	602 (M + H)
8G		-H	630 (M + H)

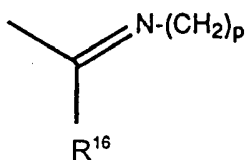
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Nepeptidové deriváty všeobecného vzorca



kde

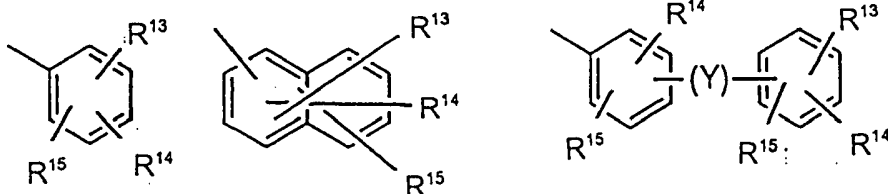
A je C₁-C₆ alkyl, substituovaný C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cykloalkyl, substituovaný C₃-C₇ cykloalkyl, C₃-C₆ alkenyl, substituovaný C₃-C₆ alkenyl, C₃-C₆ alkynyl, substituovaný C₃-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy alebo C₀-C₅ alkyl-S(O)_n-C₀-C₅ alkyl, C₀-C₅ alkyl-O-C₀-C₅ alkyl, C₀-C₅ alkyl-NR¹⁸-C₀-C₅ alkyl, kde R¹⁸ a C₀-C₅ alkyl môžu byť spojené za vytvorenia kruhu,



alebo jednoduchú väzbu.

R⁰ je atóm vodíka, C₁-C₆ alkyl, substituovaný C₁-C₆ alkyl, kde substituenty sú definované nižšie; aryl, substituovaný aryl, aralkyl alebo substituovaný aralkyl, kde substituenty sú definované pre R³, R⁴ a R⁵;

R¹ je



kde

Y znamená B, C alebo chemickú väzbu,

B znamená O, S(O)_n, C(O), NR¹⁸ alebo C(R¹¹R¹²)_p,

C znamená $B(CH_2)_p$;

R^2 je atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, aralkyl, substituovaný aralkyl, aryl, substituovaný aryl, alkyl- OR^{11} , C_1 - $C_6(NR^{11}R^{12})$, C_1 - $C_6(CONR^{11}R^{12})$ alebo $C(NR^{11}R^{12})NH$;

R^2 a A spolu tvoria kruh s 5 až 7 atómami;

R^3 , R^4 a R^5 sú nezávisle atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, substituovaný C_2 - C_6 alkenyl, CN, nitro, C_1 - C_3 perfluóralkyl, C_1 - C_3 perfluóralkoxy, aryl, substituovaný aryl, aralkyl, substituovaný aralkyl, $R^{11}O(CH_2)_p$ -, $R^{11}C(O)O(CH_2)_p$ -, $R^{11}OC(O)(CH_2)_p$ -, $-(CH_2)_pS(O)_nR^{17}$, $-(CH_2)_pC(O)NR^{11}R^{12}$ alebo halogén, kde R^{17} je atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 perfluóralkyl, aryl alebo substituovaný aryl;

R^3 a R^4 spolu tvoria karbocyklický kruh s 3 až 7 atómami uhlíka alebo heterocyklický kruh obsahujúci 1 až 3 heteroatómy zvolené z atómov N, O a S;

R^6 je atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, aryl, substituovaný aryl, C_1 - C_3 perfluóralkyl, CN, NO_2 , atóm halogénu, $R^{11}O(CH_2)_p$ -, $NR^{21}C(O)R^{20}$, $NR^{21}C(O)NR^{20}R^{21}$ alebo SO_nR^{20} ;

R^7 je atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl alebo substituovaný C_1 - C_6 alkyl, pokiaľ je X atóm vodíka alebo halogén, tak R^7 nie je prítomný;

R^8 je $C(O)OR^{20}$, $C(O)NR^{20}R^{21}$, $NR^{20}R^{21}$, $C(O)R^{20}$, $NR^{21}C(O)R^{20}$, $NR^{21}C(O)NR^{20}R^{21}$, $NR^{20}S(O)_2R^{21}$, $NR^{21}S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $OC(O)R^{20}$, $OC(O)NR^{20}R^{21}$, OR^{20} , SO_nR^{20} , $S(O)_nNR^{20}R^{21}$, heterocyklický kruh alebo bicyklický kruh s 1 až 4 heteroatómami zvolenými z N, O alebo S, ktorý môže byť prípadne substituovaný R^3 , R^4 a R^5 , C_1 - C_6 alkyl alebo substituovaný C_1 - C_6 alkyl; alebo

R^7 a R^8 spolu tvoria heterocyklický kruh obsahujúci jeden alebo viac heteroátómov zvolených z N, O alebo S, ktorý môže byť prípadne substituovaný R^3 , R^4 a R^5 ;

R^9 a R^{9a} sú nezávisle atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl; aryl alebo substituovaný aryl, aralkyl alebo substituovaný aralkyl, kde $m \neq 0$; alebo

O

R^9 a R^{9a} spolu tvoria karbocyklický kruh s 3 až 7 atómami alebo ||

kde $m \neq 0$;

R^9 a A spolu tvoria heterocyklický kruh obsahujúci 3 až 7 atómov uhlíka a jeden alebo viac heteroátómov kde $m \neq 0$; alebo

R^{10} a R^{10a} sú nezávisle atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, aryl, substituovaný aryl, aralkyl alebo substituovaný aralkyl; alebo

R^{10} a R^{10a} spolu tvoria karbocyklický kruh s 3 až 7 atómami alebo $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \end{array}$

R^9 a R^{10} a spolu tvoria karbocyklický kruh s 3 až 7 atómami uhlíka alebo heterocyklický kruh obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov, kde $m \neq 0$; alebo

R^9 a R^2 spolu tvoria heterocyklický kruh obsahujúci 3 až 7 atómov uhlíka a jeden alebo viac heteroatómov, kde $m \neq 0$; alebo

R^{10} a R^2 spolu tvoria heterocyklický kruh obsahujúci 3 až 7 atómov uhlíka a jeden alebo viac heteroatómov;

R^{10} a A spolu tvoria heterocyklický kruh obsahujúci 3 až 7 atómov uhlíka a jeden alebo viac heteroatómov; alebo

R^{11} a R^{12} sú nezávisle atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, aryl, substituovaný aryl, aralkyl, substituovaný aralkyl, karbocyklický kruh s 3 až 7 atómami alebo substituovaný karbocyklický kruh obsahujúci 3 až 7 atómov;

R^{11} a R^{12} spolu môžu tvoriť prípadne substituovaný kruh s 3 až 7 atómami;

R^{13} je atóm vodíka, OH, NR^7R^8 , $NR^{11}SO_2(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $NR^{11}SO_2(\text{substituovaný } C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $NR^{11}SO_2(\text{aryl})$, $NR^{11}SO_2(\text{substituovaný aryl})$, $NR^{11}SO_2(C_1-C_3 \text{ perfluóralkyl})$, $SO_2NR^{11}(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $SO_2NR^{11}(\text{substituovaný } C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $SO_2NR^{11}(\text{aryl})$, $SO_2NR^{11}(\text{substituovaný aryl})$, $SO_2NR^{11}(C_1-C_3 \text{ perfluóralkyl})$, $SO_2NR^{11}(C(O)C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $SO_2NR^{11}(C(O)\text{-substituovaný } C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $SO_2NR^{11}(C(O)\text{-aryl})$, $SO_2NR^{11}(C(O)\text{-substituovaný aryl})$, $S(O)_n(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $S(O)_n(\text{substituovaný } C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $S(O)_n\text{aryl}$, $S(O)_n(\text{substituovaný aryl})$, $C_1-C_3 \text{ perfluóralkyl}$, $C_1-C_3 \text{ perfluóralkoxy}$, $C_1-C_6 \text{ alkoxy}$, substituovaný $C_1-C_6 \text{ alkoxy}$, COOH, halogén, NO_2 alebo CN;

R^{14} a R^{15} sú nezávisle atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, substituovaný C_2 - C_6 alkenyl, CN, nitro, C_1 - C_3 perfluóralkyl, C_1 - C_3 perfluóralkoxy, aryl, substituovaný aryl, aralkyl, substituovaný aralkyl, $R^{11}O(CH_2)_p$ -, $R^{11}C(O)O(CH_2)_p$ -, $R^{11}OC(O)(CH_2)_p$ -, $-(CH_2)_pS(O)_nR^{17}$, $-(CH_2)_pC(O)NR^{11}R^{12}$ alebo atóm halogénu, kde R^{17} je atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 perfluóralkyl, aryl alebo substituovaný aryl;

R^{16} je atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, alebo $N(R^{11}R^{12})$;

R^{18} je atóm vodíka, C_1-C_6 alkyl, substituovaný C_1-C_6 alkyl, $C(O)OR^{11}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $S(O)_nR^{11}$;

R^{20} a R^{21} sú nezávisle atóm vodíka, C_1-C_6 alkyl, substituovaný C_1-C_6 alkyl, aryl, substituovaný aryl, aralkyl, substituovaný aralkyl, karbocyklický kruh s 3 až 7 atómami, substituovaný karbocyklický kruh s 3 až 7 atómami, heterocyklický kruh alebo bicyklický heterocyklický kruh s 1 až 4 heteroatómami zvolenými z N, O alebo S, ktorý môže byť prípadne substituovaný R^3 , R^4 a R^5 , C_1-C_6 alkyl substituovaný heterocyklickým kruhom alebo bicyklickým heterocyklickým kruhom s 1 až 4 heteroatómami zvolenými z N, O alebo S, ktorý môže byť prípadne substituovaný R^3 , R^4 a R^5 ;

R^{20} a R^{21} môžu spolu tvoriť prípadne substituovaný kruh s 3 až 7 atómami;

X je N, O, $S(O)_n$, $C(O)$, $(CR^{11}R^{12})_p$; jednoduchá väzba až R^8 , C_2-C_6 alkenyl, substituovaný C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl alebo substituovaný C_2-C_6 alkynyl, kde X je O, $S(O)_n$, $C(O)$ alebo $CR^{11}R^{12}$ je možné len R^8 ;

m je 0 až 3;

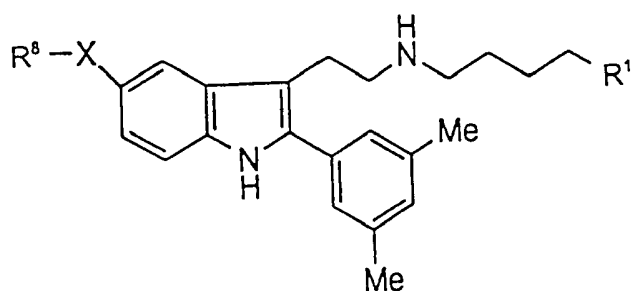
n je 0 až 2;

p je 0 až 4 a

substituenty na alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl sú zvolené zo skupiny C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 cykloalkyl, aryl, substituovaný aryl, aralkyl, substituovaný aralkyl, hydroxy, oxo, kyano, C_1-C_6 alkoxy, atóm fluóru, $C(O)OR^{11}$, aryl C_1-C_3 alkoxy, substituovaný aryl C_1-C_3 alkoxy a arylové substituenty sú definované ako pre R^3 , R^4 a R^5 ;

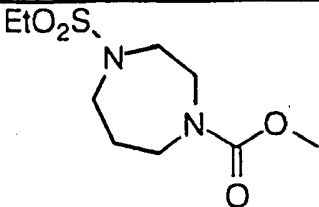
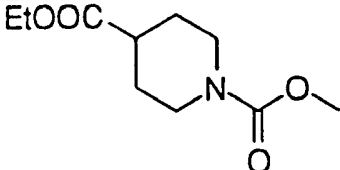
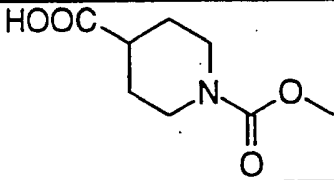
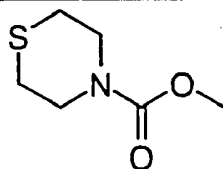
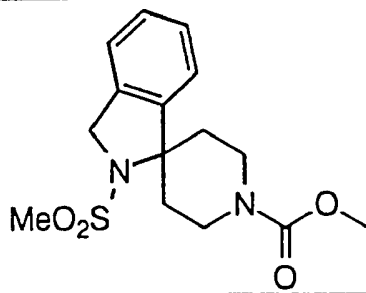
alebo ich farmaceuticky prijateľných adičných solí alebo hydrátov alebo kde je to použiteľné, geometrického alebo optického izoméru alebo racemickej zmesi.

2. Nepeptidové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca



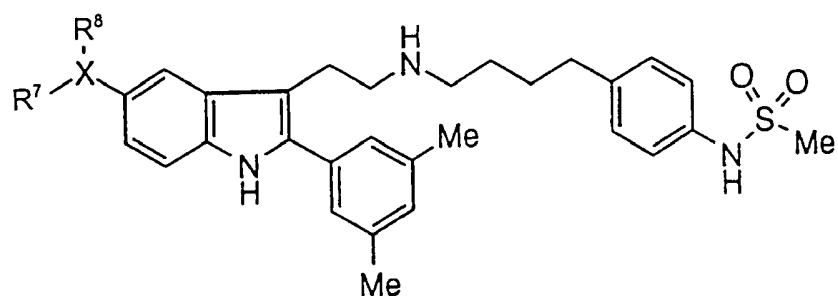
kde R¹ a X-R⁸ sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

R ¹	X-R ⁸
Ph-4-OH	O-CO-1-Piperazín
Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -CO-Me
Ph-4-OH	O-CO-NH-4-Pyridín
Ph-4-OH	O-CO-1-Piperidín
Ph-4-OH	O-CO-NH-3-Pyridín
Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -SO ₂ -Me
Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -Me
Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -CH ₂ -CO-NH ₂
Ph-4-OH	O-CO-NH-2-Pyridín
Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -CO-Et
Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -CO-O-Et
Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -SO ₂ -Et
Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -SO ₂ -CH-(CH ₃) ₂
Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -SO ₂ -Ph
Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -CO-Pr
Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -CO-CH-(CH ₃) ₂
Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -Ph
Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -SO ₂ -Pr
Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -CH ₂ -CO-OMe
Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -CH ₂ -COOH
Ph-4-N-(Et)-SO ₂ CH ₃	O-CO-Piperazín -SO ₂ -Et
Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -CO-NH-Me
Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -CO-NH-Et

Ph-4-NHEt	O-CO-Piperazín -SO ₂ -Et
Ph-4-NH ₂	O-CO-Piperazín -SO ₂ -Et
Ph-4-NH-SO ₂ CH ₃	O-CO-Piperazín -SO ₂ -Et
Ph-4-OH	
Ph-4-OH	
Ph-4-OH	
Ph-4-OH	O-CO-Piperazín -SO ₂ -NHMe
Ph-4-OH	
Ph-4-OH	
Ph-4-N(Et)SO ₂ -NHMe	O-CO-Piperazín -SO ₂ -Et

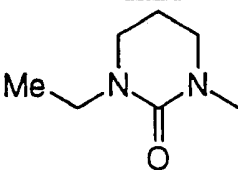
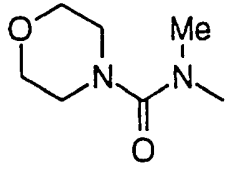
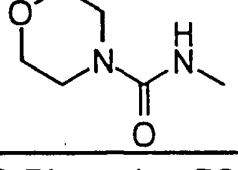
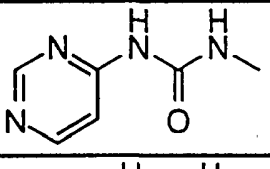
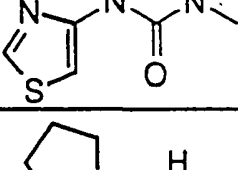
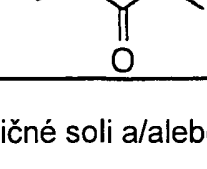
ako aj farmaceuticky prijateľné adičné soli a/alebo hydráty týchto látok a prípadne ich geometrické alebo optické izoméry alebo racemické zmesi.

3. Nepeptidové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca



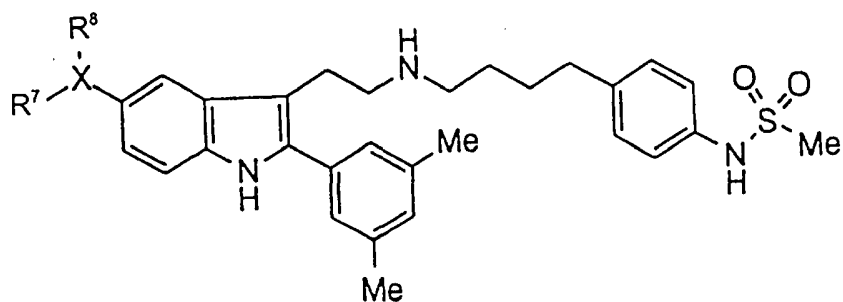
kde X-R⁷R⁸ sú uvedené v tabuľke nižšie:

X-R ⁷ ,R ⁸

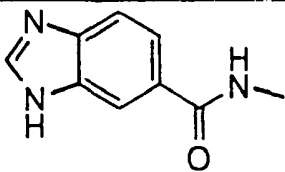
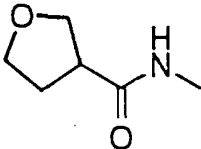
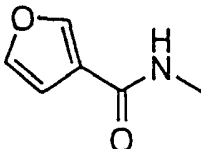
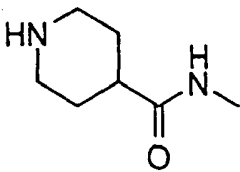
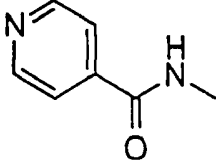
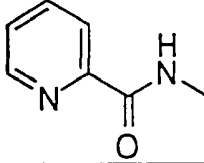
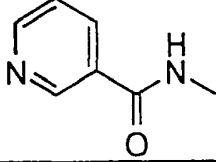
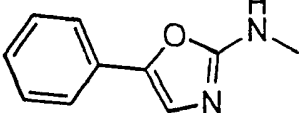



NH-CO-Piperazine-CONHMe




alebo farmaceuticky prijateľné adičné soli a/alebo hydráty týchto látok a prípadne ich geometrické alebo optické izoméry alebo racemické zmesi.

4. Nepeptidové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca

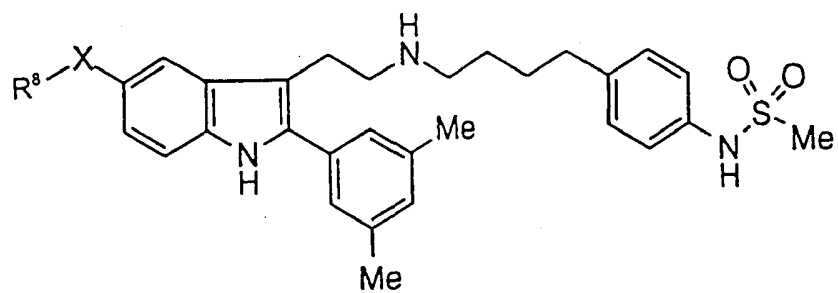


kde X-R⁷R⁸ sú uvedené v tabuľke nižšie:

X-R ⁷ ,R ⁸









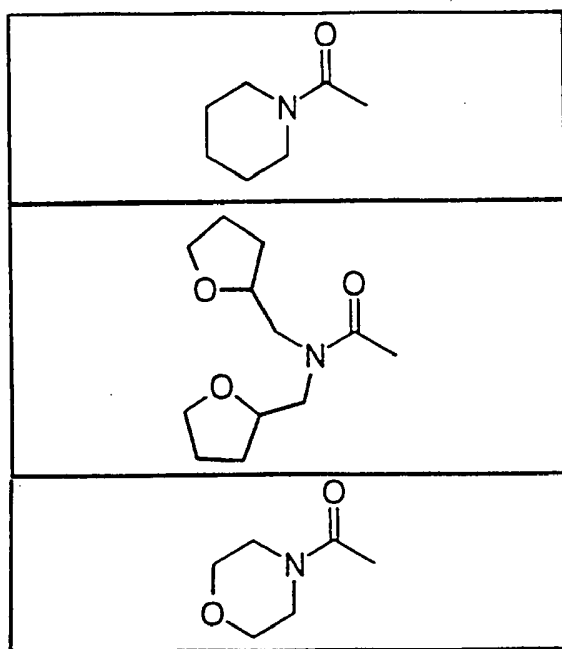
ako aj farmaceuticky prijateľné adičné soli a/alebo hydráty týchto látok a prípadne ich geometrické alebo optické izoméry alebo racemické zmesi.

5. Nepeptidové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca



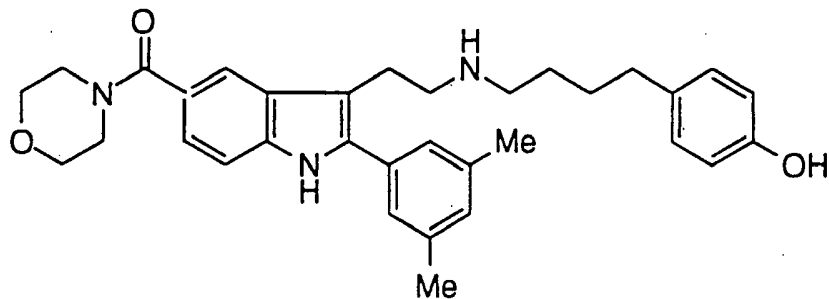
kde X-R⁸ sú uvedené v tabuľke nižšie:

X-R ⁸



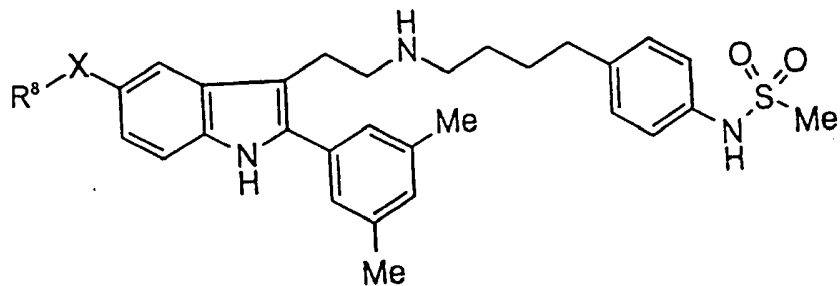
ako aj farmaceuticky prijateľné adičné soli a/alebo hydráty týchto látok a prípadne ich geometrické alebo optické izoméry alebo racemické zmesi.

6. Nepeptidové deriváty podľa nároku 1 vzorca

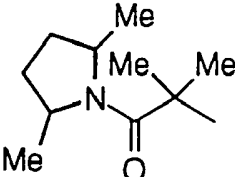
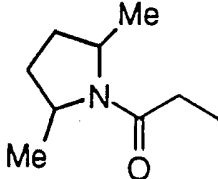
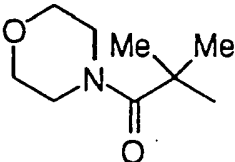
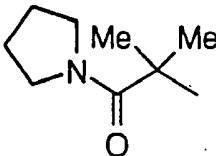
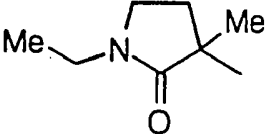
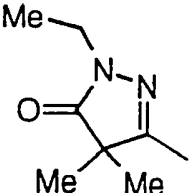


ako aj farmaceuticky prijateľné adičné soli a/alebo hydráty týchto látok a prípadne ich geometrické alebo optické izoméry alebo racemické zmesi.

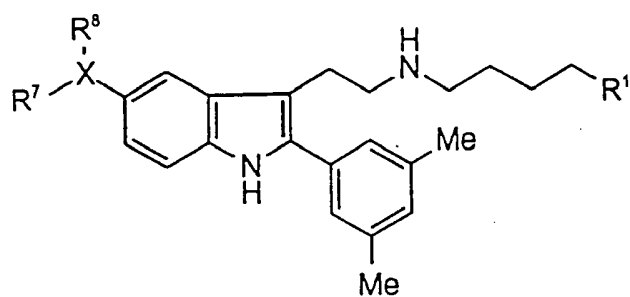
7. Nepeptidové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca



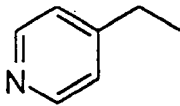
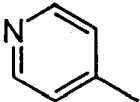
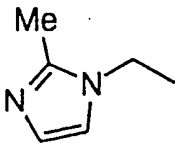
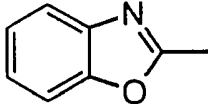
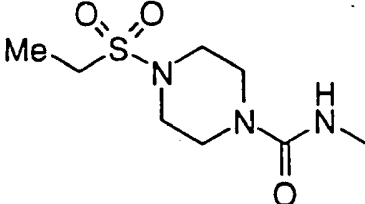
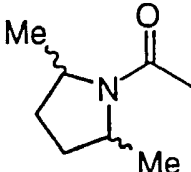
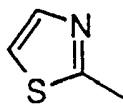
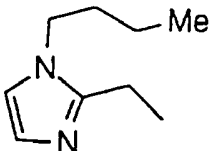
kde X-R⁸ sú uvedené v tabuľke nižšie:

X-R ⁸







8. Nepeptidové deriváty podľa nároku 1, všeobecného vzorca

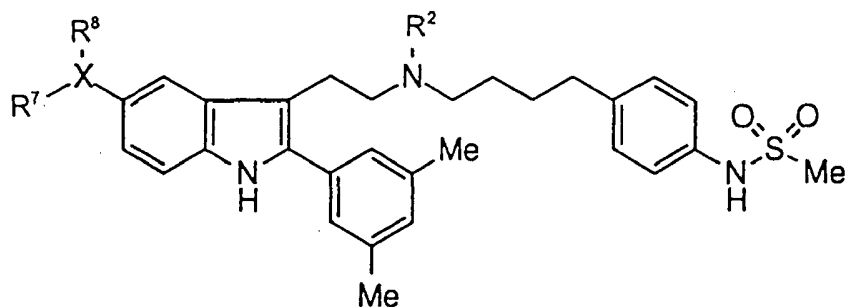


kde R^1 a $X-R^7, R^8$ majú význam, uvedený v nasledujúcej tabuľke:

$X-R^7, R^8$	R^1
	Ph-4-NHSO ₂ Me
	Ph-4-NHSO ₂ Me
	Ph-4-NHSO ₂ Me
	Ph-4-OH
	Ph-4-NHC(O)Me
	Ph-4-SO ₂ N(Me) ₂
	Ph-4-OH
	Ph-4-NHSO ₂ Me

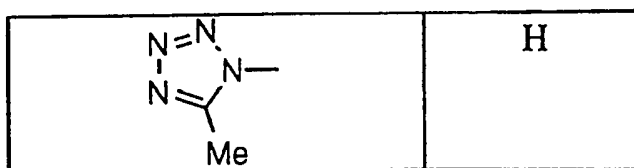
ako aj farmaceuticky prijateľné adičné soli a/alebo hydráty týchto látok a prípadne ich geometrické alebo optické izoméry alebo racemické zmesi.

9. Nepeptidové deriváty podľa nároku 1, všeobecného vzorca



kde X-R⁷R⁸ a R² majú význam, uvedený v nasledujúcej tabuľke:

X-R ⁷ , R ⁸	R ²
	-H
	-H
	-H
	-H
	-H
	-H
	-Me
	-H



ako aj farmaceuticky prijateľné adičné soli a/alebo hydráty týchto látok a prípadne ich geometrické alebo optické izoméry alebo racemické zmesi.

10. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje účinné množstvo nepeptidového derivátu podľa nároku 1 spolu s farmaceuticky prijateľným nosičom.

11. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje inertný nosič a účinné množstvo zlúčeniny, stimulujúcej endogénnu produkciu alebo uvoľňovanie rastového hormónu v kombinácii s nepeptidovým derivátom podľa nároku 1.

12. Nepeptidové deriváty podľa nároku 1 na použitie na prevenciu tehotenstva.

13. Nepeptidové deriváty podľa nároku 1 na použitie na liečenie lupus erythematosus..

14. Nepeptidové deriváty podľa nároku 1 na použitie na liečenie syndrómu dráždivého čreva.

15. Nepeptidové deriváty podľa nároku 1 na použitie na liečenie premenštruačného syndrómu.

16. Nepeptidové deriváty podľa nároku 1 na použitie na liečenie nadmerného ochlpenia.

17. Nepeptidové deriváty podľa nároku 1 na použitie na liečenie porúch spánku ako je zástava dýchania v spánku.

18. Použitie nepeptidových derivátov podľa nároku 1 v kombinácii so zlúčeninou, ktorá stimuluje endogénnu produkciu alebo uvoľňovanie rastového hormónu na výrobu liečiva na liečenie nízkeho vzrastu alebo nedostatku rastového hormónu.

19. Použitie nepeptidových derivátov podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie porúch odvodených z hormónu uvoľňujúceho gonadotropín.

20. Použitie podľa nároku 19, kde poruchou odvodenou z hormónu uvoľňujúceho gonadotropín je stav súvisiaci s pohlavným hormónom.

21. Použitie podľa nároku 19, kde poruchou odvodenou z hormónu uvoľňujúceho gonadotropín je rakovina, benígna hypertrófia prostaty alebo myóm maternice závislej na pohlavnom hormóne.

22. Použitie podľa nároku 21, kde rakovina závislá na pohlavnom hormóne je zo skupiny rakoviny prostaty, maternice, mliečnej žľazy a pituitárnych gonadotropných adenómov.

23. Použitie podľa nároku 21, kde stav závislý na pohlavnom hormóne je zo skupiny endometriózy, polycystické ochorenie vaječníkov, fibroidov maternice a predčasnej puberty.