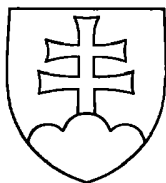


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: 17.02.1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 09/030 102
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 25.02.1998
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 09.04.2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/US99/03388
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO 99/43672

(21) Číslo dokumentu:

1278-2000

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷:

C 07D 417/06
A 61K 31/40
C 07D 409/04
C 07D 401/12
C 07D 403/04
C 07D 209/22
C 07D 209/12
C 07D 209/10
C 07D 401/06
C 07D 209/42

(71) Prihlasovateľ: Genetics Institute, Inc., Cambridge, MA, US,

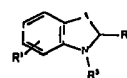
(72) Pôvodca vynálezu: Seehra Jasbir S., Lexington, MA, US;
Xiang YiBin, Acton, MA, US;
Bemis Jean, Arlington, MA, US;
McKew John, Arlington, MA, US;
Kaila Neelu, Natick, MA, US;
Chen Lihren, Cambridge, MA, US;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

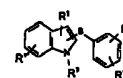
(54) Názov prihlášky vynálezu: **Inhibítory fosfolipázových enzýmov, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:

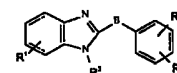
Sú opísané inhibítory fosfolipázových enzýmov všeobecného vzorca (A), (B), (C), (D), (E), (F) a ich použitie na inhibíciu fosfolipázovej aktivity enzýmov a na liečenie zápalových stavov.



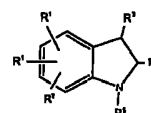
(A)



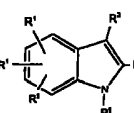
(B)



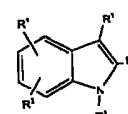
(C)



(D)



(E)



(F)

Inhibitory fosfolipázových enzýmov, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

Oblasť techniky

Súčasný vynález sa týka chemických inhibítorov aktivity rôznych fosfolipázových enzýmov, osobitne enzýmov fosfolipázy A_2 .

Táto prihláška je čiastočným pokračovaním prihlášky č. 08/918,400 podanej 26. augusta 1997, ktorá bola pokračovaním prihlášky č. 08/703,115 zo dňa 26. augusta 1996.

Doterajší stav techniky

Leukotriény a prostaglandíny sú dôležitými mediátormi zápalu. Leukotriény prenášajú zápalové bunky, ako sú napríklad neutrofily, na miesto zápalu, podporujú extravazáciu týchto buniek a stimulujú uvoľnenie superoxidu a proteáz, ktoré poškadzujú tkanivo. Leukotriény hrajú aj patofyziologickú úlohu, a to v hypersenzitívite astmatikov [pozri napríklad B. Samuelson et al., Science, 237: 1171-76 (1987)]. Prostaglandíny podporujú zápalový proces zvyšovaním prietoku krvi a tým aj infiltráciu leukocytov na miesta zápalu. Prostaglandíny zosilňujú aj bolestivú reakciu indukovanú stimulmi.

Prostaglandíny a leukotriény sú nestabilné a nie sú uložené v bunkách, ale namiesto toho sú syntetizované [W. L. Smith, Biochem. J., 259: 315-324 (1989)] z kyseliny arachidónovej ako reakcia na stimuly. Prostaglandíny sa tvoria z kyseliny arachidónovej pôsobením enzýmov COX-1 a COX-2. Kyselina arachidónová je tiež substrátom pre osobitnú enzýmovú dráhu vedúcu ku vzniku leukotriénov.

Kyselina arachidónová, ktorá prichádza do týchto dvoch samostatných zápalových dráh, sa uvoľňuje z polohy sn-2 membránových fosfolipidov fosfolipázou A_2 (ďalej PLA_2). Predpokladá sa, že reakcia katalyzovaná fosfolipázou PLA_2 je krokom obmedzujúcim rýchlosť v biosyntéze sprostredkovanej lipidmi a v tvorbe zápalových prostaglandínov a leukotriénov. Ak fosfolipidový substrát PLA_2 je

triedy fosfatidylcholínu s éterom napojeným v polohe sn-1, produkovaný lyzofosfolipid je bezprostredným prekursorom faktoru aktivujúceho krvné doštičky (ďalej PAF), ďalšieho silného mediátora zápalu [S. I. Wasserman, Hospital Practice, 15: 49-58 (1988)].

Väčšina protizápalových liečebných postupov sa zamerala na zabránenie tvorby buď prostaglandínov alebo leukotriénov z týchto samostatných dráh, ale nie na všetky. Napríklad ibuprofén, aspirín aj indometacín sú NSAID, ktoré inhibujú tvorbu prostaglandínov enzýmami COX-1/COX-2, avšak nemajú nijaký účinok na zápalovú tvorbu leukotriénov z kyseliny arachidónovej v ostatných dráhach. Naopak, zileuton inhibuje iba dráhu, kde sa kyselina arachidónová konvertuje na leukotriény, a to bez ovplyvnenia tvorby prostaglandínov. Ani jeden z týchto bežne používaných protizápalových prostriedkov neovplyvňuje tvorbu PAF.

Priama inhibícia aktivity PLA_2 sa navrhla ako užitočný mechanizmus pre liečivo, čiže na ovplyvnenie zápalovej reakcie [pozri napríklad J. Chang a spol., Biochem. Pharmacol., 36: 2429-2436 (1987)].

Skupina PLA_2 enzýmov, ktorá sa vyznačuje prítomnosťou sekrečného signálu sekvenovaného a napokon aj vylúčeného z bunky, bola sekvenovaná a štruktúrne definovaná. Molekulová hmotnosť týchto vylúčených PLA_2 je približne 14 kD a obsahujú niekoľko disulfidových väzieb, ktoré sú pre aktivitu potrebné. Tieto PLA_2 sa nachádzajú vo veľkých množstvách v pankrease cicavcov, vo včelom jede a v rôznych hadích jedoch [pozri napríklad citácie 13 až 15 v práci autorov Chang a spol. citovanej vyššie; a E.A. Dennis, Drug Devel. Res., 10: 205-220 (1987)]. Avšak sa predpokladá, že enzým v pankrease má tráviacu funkciu a ako taký by nemal byť dôležitý v tvorbe mediátorov zápalu, ktorých tvorba musí byť starostlivo regulovaná.

Stanovila sa primárna štruktúra prvej ľudskej nepankreatickej PLA_2 . Táto nepankreatická PLA_2 sa vyskytuje v krvných doštičkách, v synoviálnej tekutine a v slezine a tiež je to sekretovaný enzým. Tento enzým patrí do uvedenej skupiny [pozri J. J. Seilhamer a spol., J. Biol. Chem., 264: 5335-5338 (1989); R. M. Kramer a spol., J. Biol. Chem., 264: 5768-5775 (1989); a A. Kando a spol., Biochem. Biophys. Res. Commun., 163: 42-48 (1989)]. Je však sporné, či tento enzým je dôležitý v syntéze prostaglandínov, leukotriénov a PAF, pretože nepankreatická

PLA₂ je extrabunkový proteín, ktorý by sa dal ťažko regulovať, a ďalšie enzýmy v biosyntetických dráhach týchto zlúčenín sú vnútrobunkové proteíny. Okrem toho, existujú dôkazy, že PLA₂ je regulovaná proteínkinázou C a G-proteínmi [R. Burch a J. Axelrod, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 84:6374-6378 (1989)], ktoré sú cytosólovými proteínmi, ktoré musia pôsobiť na vnútrobunkové proteíny. Nepankreatická PLA₂ by nemohla fungovať v cytosóle, pretože vysoký redukčný potenciál by redukoval disulfidové väzby a inaktivoval by enzým.

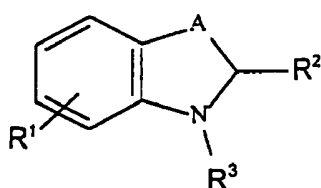
Myšacia PLA₂ bola zistená v bunkovej línii z myších makrofágov označenej RAW 264.7. Zistilo sa, že špecifická aktivita 2 µmol/min/mg, rezistentná voči redukčným podmienkam, je spojená s molekulou približne 60 kD. Tento proteín však nebol vyčistený do homogénneho stavu [pozri C. C. Leslie a spol., Biochem. Biophys. Acta, 963: 476-492 (1988)]. Uvedené citácie sú tu referenčne zahrnuté pre informáciu týkajúcu sa funkcie fosfolipázových enzýmov, osobitne PLA₂.

Cytosólová fosfolipáza A₂ (ďalej „cPLA₂“) bola tiež nájdená a klónovaná. Pozri U.S. Patent č. 5,322,776 a 5,354,677, ktoré sú tu referenčne zahrnuté ako keby boli uvedené v plnom znení. Enzým z týchto patentov je vnútrobunková PLA₂ vyčistená zo svojho prírodného zdroja alebo iným spôsobom vytváraná vo vyčistenej podobe, ktorá funguje vnútrobunkovo a vytvára kyselinu arachidónovú ako odpoveď na zápalové stimuly.

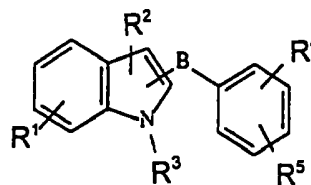
Teraz keď je známych niekoľko fosfolipázových enzýmov, bolo by vhodné nájsť chemické inhibítory pôsobenia enzýmov, ktoré by sa mohli použiť na liečbu zápalových stavov, osobitne tam, kde je potrebná inhibícia vytvárania prostaglandínov, leukotriénov a PAF. V tejto oblasti je ešte potrebné nájsť takéto protizápalové prostriedky na použitie v liečbe viacerých chorobných stavov.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú inhibítory fosfolipázových enzýmov vybrané zo skupiny zlúčenín všeobecných vzorcov:

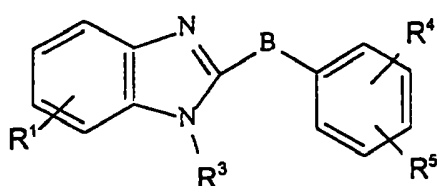


(A)



(B)

a



(C)

alebo ich farmaceuticky prijateľných solí,

kde:

A je nezávislé od všetkých ostatných skupín a volí sa zo skupiny pozostávajúcej z $-\text{CH}_2-$ a $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$;

B je nezávislé od všetkých ostatných skupín a volí sa zo skupiny pozostávajúcej z $-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2\text{O})_n-$, $-(\text{CH}_2\text{S})_n-$, $-(\text{OCH}_2)_n-$, $-(\text{SCH}_2)_n-$, $-(\text{CH}=\text{CH})_n-$, $-(\text{C}\equiv\text{C})_n-$, $-\text{CON}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ a $-\text{N}(\text{R}^6)-$;

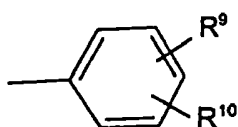
R^1 je nezávislé od všetkých ostatných skupín R a volí sa zo skupiny pozostávajúcej z $-\text{X}-\text{R}^5$, $-\text{H}$, $-\text{OH}$, halogénu, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu a substituovaného arylu;

R^2 je nezávislé od všetkých ostatných skupín R a volí sa zo skupiny pozostávajúcej z $-\text{H}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COR}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-W-(CH}_2)_m\text{-Z-R}^5$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-W-R}^5$, $-\text{Z-R}^5$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, alkenylu a substituovaného arylu;

R^3 je nezávislé od všetkých ostatných skupín R a volí sa zo skupiny pozostávajúcej z $-\text{H}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COR}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-W-(CH}_2)_m\text{-Z-R}^5$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-W-R}^5$, $-\text{Z-R}^5$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylu, alkenylu a substituovaného arylu;

R^4 je nezávislé od všetkých ostatných skupín R a volí sa zo skupiny pozostávajúcej z -H, -OH, -OR⁶, -SR⁶, -CN, -COR⁶, -NHR⁶, -COOH, -CONR⁶R⁷, -NO₂, -CONHSO₂R⁸, C₁-C₅ alkylu, alkenylu a substituovaného arylu;

R^5 je nezávislé od všetkých ostatných skupín R a volí sa zo skupiny pozostávajúcej z -H, -OH, -O(CH₂)_nR⁶, -SR⁶, -CN, -COR⁶, -NHR⁶, -COOH, -NO₂, -COOH, -CONR⁶R⁷, -CONHSO₂R⁸, C₁-C₅ alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, substituovaného arylu, -CF₃, -CF₂CF₃, a



R^6 je nezávislé od všetkých ostatných skupín R a volí sa zo skupiny pozostávajúcej z -H, C₁-C₅ alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu a substituovaného arylu;

R^7 je nezávislé od všetkých ostatných skupín R a volí sa zo skupiny pozostávajúcej z -H, C₁-C₅ alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu a substituovaného arylu;

R^8 je nezávislé od všetkých ostatných skupín R a volí sa zo skupiny pozostávajúcej z C₁-C₃ alkylu, arylu a substituovaného arylu;

R^9 je nezávislé od všetkých ostatných skupín R a volí sa zo skupiny pozostávajúcej z -H, -OH a halogénu, -CN, -OR⁶, -COOH, -CONR⁶R⁷, tetrazolu, CONHSO₂R⁸, -COR⁶, -(CH₂)_nCH(OH)R⁶ a -(CH₂)_nCHR⁶R⁵;

R^{10} je nezávislé od všetkých ostatných skupín R a volí sa zo skupiny pozostávajúcej z -H, -OH a halogénu, -CN, -OR⁶, -COOH, -CONR⁶R⁷, tetrazolu, CONHSO₂R⁸, -COR⁶, -(CH₂)_nCH(OH)R⁶ a -(CH₂)_nCHR⁶R⁵;

W je, použité nezávisle v každom prípade aj v rovnakej zlúčenine, volené zo skupiny pozostávajúcej z -O-, -S-, -CH₂-, -CH=CH-, -C≡C- a -N(R⁶)-;

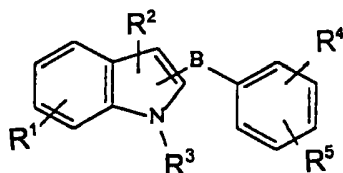
X je nezávislé od všetkých ostatných skupín a je, použité nezávisle v každom prípade aj v rovnakej zlúčenine, volené zo skupiny pozostávajúcej z -O-, -S- a N(R⁶)-;

Z je nezávislé od všetkých ostatných skupín a je, použité nezávisle v každom prípade aj v rovnakej zlúčenine, volené zo skupiny pozostávajúcej z $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ and $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$;

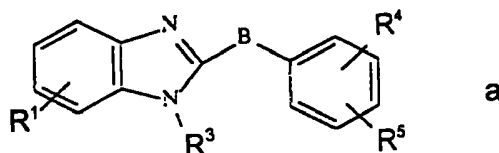
m je, použité nezávisle v každom prípade aj v rámci tej istej zlúčeniny, celé číslo od 0 po 4; a

n je nezávislé od m a je, použité nezávisle v každom prípade aj v rámci tej istej zlúčeniny, celé číslo 0 po 4.

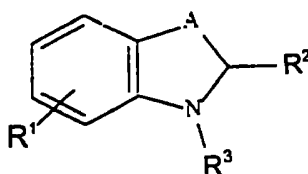
Výhodne, zlúčeniny podľa vynálezu majú inhibičnú aktivitu voči fosfolipázovým enzýmom. Iné výhodné uskutočnenia zahŕňajú zlúčeniny nasledovného chemického vzorca:



zlúčeniny nasledovného chemického vzorca



zlúčeniny nasledovného chemického vzorca



V osobitne výhodných uskutočneniach A je $-\text{CH}_2-$ a R^2 je $-(\text{CH}_2)_n-\text{W}-(\text{CH}_2)_m-$, ZR^5 . Tieto výhodné zlúčeniny zahŕňajú tie, kde n je 1, m je 1, W je $-\text{S}-$ a Z je $-\text{CO}-$; tie, kde R^5 je $-\text{NHR}^6$; tie, kde R^6 je substituovaná arylová skupina a tie, kde uvedená

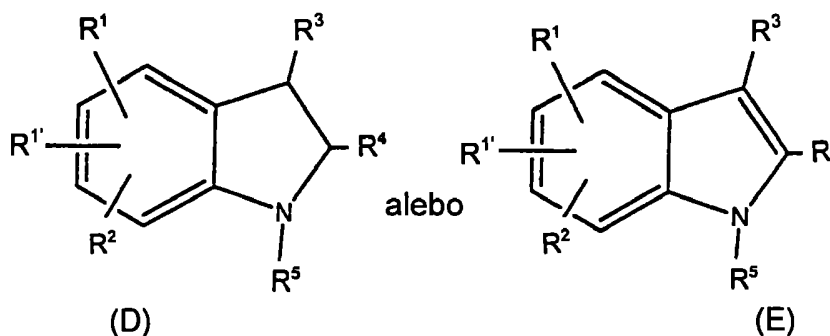
arylová skupina je substituovaná jedným alebo dvoma substituentami nezávisle volenými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, $-\text{CF}_3$,

$-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_p\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_p\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{C}_6\text{H}_5)$,

$-(\text{CH}_2)_p\text{CONH}_2$ a $-\text{CHR}^{11}\text{COOH}$, kde R^{11} sa volí zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, alkenylu, alkinylu, $-(\text{CH}_2)_p\text{OH}$ a $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{CH}_3$, a kde p je celé číslo od 0 do 4. Iné výhodné zlúčeniny zahŕňajú tie, kde R^1 sa volí zo skupiny pozostávajúcej z $-\text{H}$ a $-\text{OCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$ a R^3 je $-\text{COR}^5$, R^5 je $-\text{OCH}_2\text{R}^6$ a R^6 je substituovaná arylová skupina.

V osobitne výhodných zlúčeninách uvedená arylová skupina je substituovaná jedným alebo viacerými substituentami volenými zo skupiny pozostávajúcej z $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ a $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Medzi zlúčeniny podľa tohto vynálezu patria zlúčeniny vzorca



kde

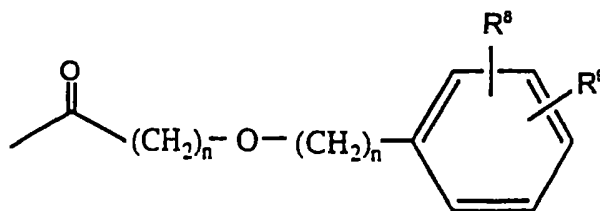
R^1 a $\text{R}^{1'}$ sú nezávisle $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-\text{Z-C}_1\text{-C}_6$ alkyl, fenyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z-(CH}_2)_n\text{-fenyl}$, benzyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z-(CH}_2)_n\text{-benzyl}$, naftyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z-(CH}_2)_n\text{-naftyl}$, pyrimidinyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z-(CH}_2)_n\text{-pyrimidinyl}$, pričom alkylová, fenylová, benzylová, naftylová a pyrimidinyllová skupina je voliteľne substituovaná jedným až troma substituentami, ktoré sú halogén, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ alebo $-\text{OH}$;

Z je O alebo S;

n je celé číslo 0 až 3;

R^2 je H, halogén, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy, $-\text{CHO}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH-C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})_2$, $-\text{N-SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ alkyl alebo $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ alkyl;

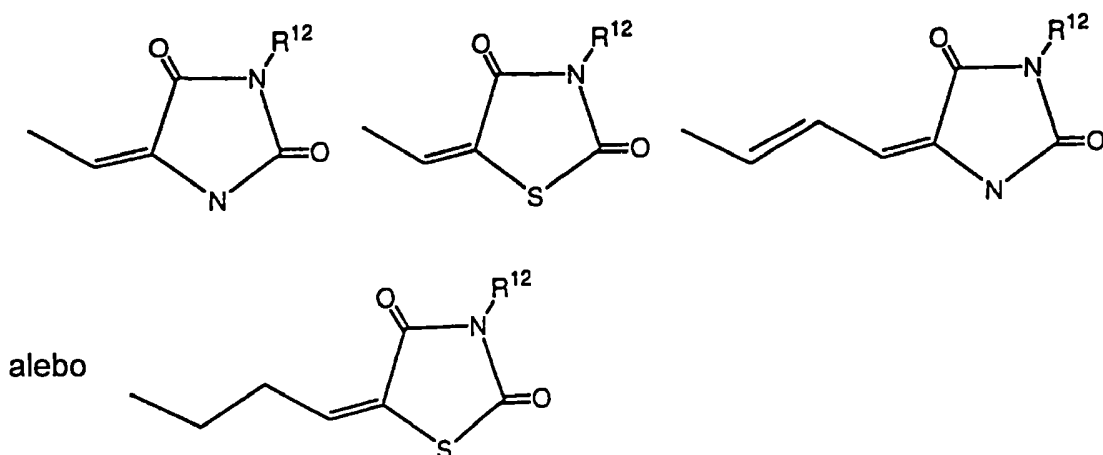
R^3 je H, halogén, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy, $-\text{CHO}$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{-(CH}_2)_n\text{-CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH-C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})_2$, $-\text{N-SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ alkyl alebo časť, ktorej vzorec je



n je nezávisle všade celé číslo 0 až 3;

R^8 a R^9 je nezávisle všade H, $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{COOH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{COOH}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, alebo $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})_2$;

R^4 je $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{COOH}$, $-\text{CH}=\text{CH}\text{COOH}$, tetrazol, $-(\text{CH}_2)_n\text{-tetrazol}$, časť $-\text{L}^1\text{-M}^1$ alebo časť, ktorej vzorec je



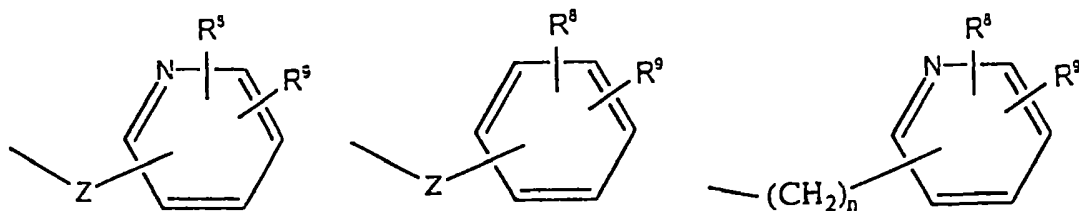
R^{12} je H, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_3\text{-C}_6$ cykloalkyl, fenyľ alebo benzyľ, pričom cykloalkylová, fenylová alebo benzylová skupina je voliteľne substituovaná jednou až tromi skupinami, ktorými je halogén, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{COOH}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$ alebo $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})_2$;

L^1 je $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-(CH}_2)_n\text{-}$, $-\text{C(O)-O-}$, $-\text{C(O)-(CH}_2)_n\text{-O-}$, $-\text{C(O)-N-}$ alebo $(\text{CH}_2)_n\text{-S-(CH}_2)_n\text{-C(O)-N-}$;

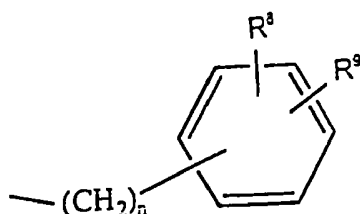
M^1 je COOH alebo časť, ktorá je



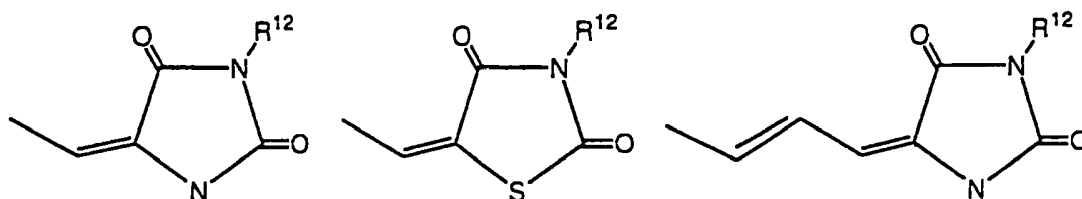
R^{10} je -H, -COOH, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-CF_3$, -OH, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-C_1-C_6$ alkyl, $-O-C_1-C_6$ alkyl,



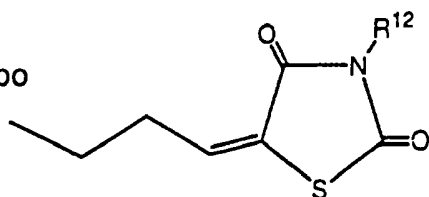
alebo



s podmienkou že časť alebo kombinácia častí zahŕňajúcich R^3 obsahuje kyslú skupinu, ktorá je karboxylová kyselina alebo časť, ktorej vzorec je



alebo

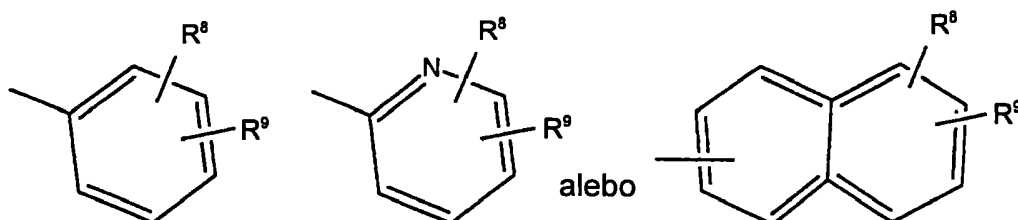


R^5 je:

a) časť, ktorej vzorec je $-L^2-M^2$;

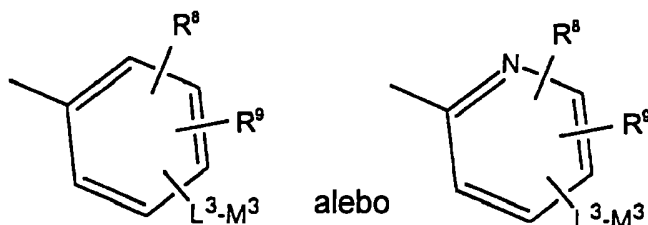
L^2 je chemická väzba alebo mostíková skupina, ktorá je $-(CH_2)_n-Z-$, $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_n-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-(CH_2)_n-O-$, $-C(O)-N-$ alebo $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-C(O)-N-$;

M^2 je $-C_1-C_6$ alkyl, $-O-C_1-C_6$ alkyl,



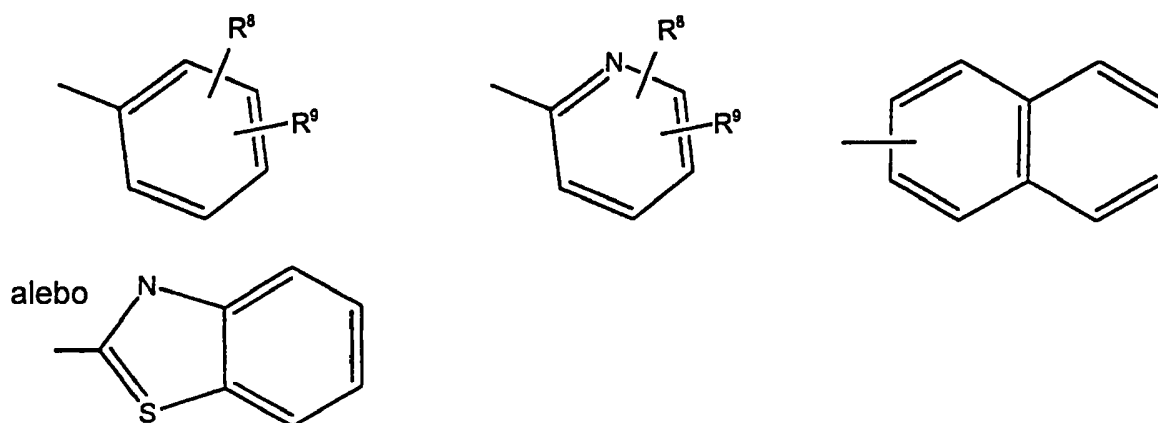
kde R^8 a R^9 boli definované vyššie a môžu byť substituované kdekoľvek na cyklickom alebo bicyklickom kruhu; alebo

b) časť, ktorej vzorec je



kde L^3 je chemická väzba alebo skupina $-CH_2-$, $-CH_2-Z-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$ alebo $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_n$;

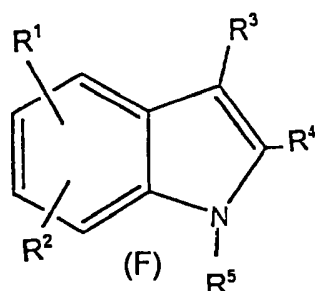
M^3 je $-(CH_2)_n-C_3-C_5$ cykloalkyl, furanyl, tienyl, pyrolyl,



alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Medzi práve definovanými skupinami sú výhodné tie, v ktorých hlavnou časťou molekuly je indol. Medzi týmito indolovými molekulami je ďalšia podskupina molekúl, kde R^1 a R^2 znamenajú vodík, a časti R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^9 a R^{10} , n , L^1 , L^2 , M^1 a M^2 boli určené vyššie. V tejto podskupine je ďalšia výhodná podskupina, kde R^1 je v polohe 5 indolu.

Medzi zlúčeniny tohto vynálezu patria aj zlúčeniny vzorca

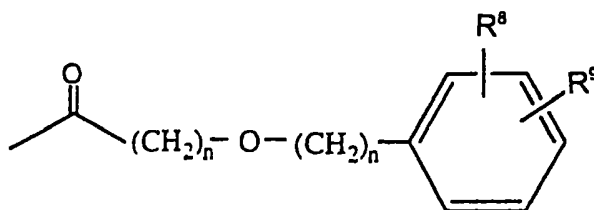


kde

R^1 je $-O-C_1-C_6$ alkyl, $-S-C_1-C_6$ alkyl, $-O$ -fenyl, $-S$ -fenyl, $-O$ -benzyl, $-S$ -benzyl, pričom alkylová, fenylová alebo benzylová skupina je voliteľne substituovaná jedným až tromi substituentami, ktoré sú halogén, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$ alebo $-OH$;

R^2 je H, halogén, $-CF_3$, $-OH$, $-C_1-C_{10}$ alkyl, výhodne $-C_1-C_6$ alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, výhodne $-C_1-C_6$ alkoxy, $-CHO$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_6$ alkyl, $-N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, $-N-SO_2-C_1-C_6$ alkyl alebo $-SO_2-C_1-C_6$ alkyl;

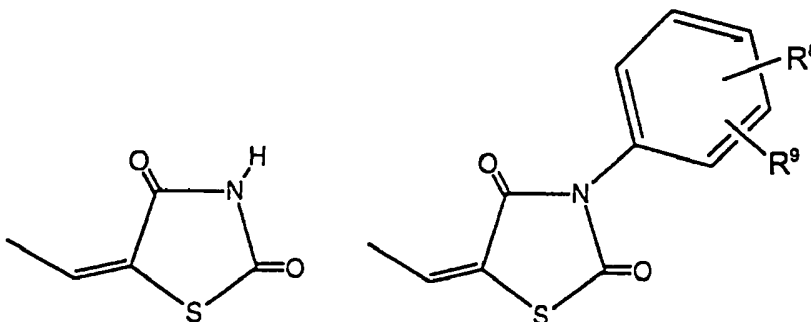
R^3 je H, halogén, $-CF_3$, $-OH$, $-C_1-C_{10}$ alkyl, výhodne $-C_1-C_6$ alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, výhodne $-C_1-C_6$ alkoxy, $-CHO$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_6$ alkyl, $-N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, $-N-SO_2-C_1-C_6$ alkyl, $-SO_2-C_1-C_6$ alkyl, alebo časť, ktorej vzorec je



n je nezávisle všade celé číslo 0 až 3;

R^8 a R^9 je nezávisle všade H, $-COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-C_1-C_6$ alkyl, $-O-C_1-C_6$ alkyl, $-NH(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ alebo $-N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$;

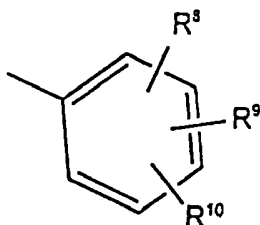
R^4 je časť $-L^1-M^1$ alebo



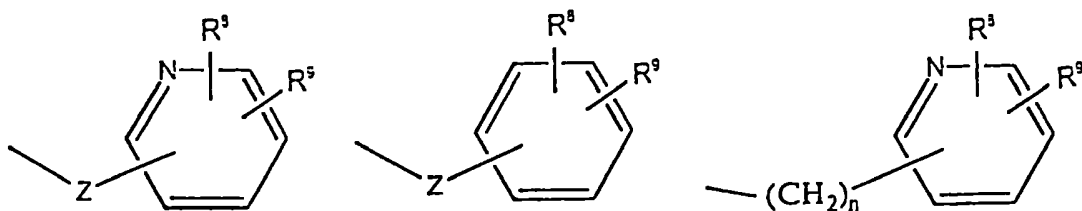
alebo

L^1 je chemická väzba alebo mostíková skupina, ktorá je $-(CH_2)_n-O-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-(CH_2)_n-O-$, $-C(O)-N-$ alebo $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-C(O)-N-$;

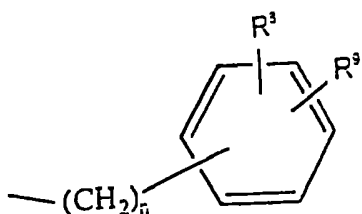
M^1 je časť



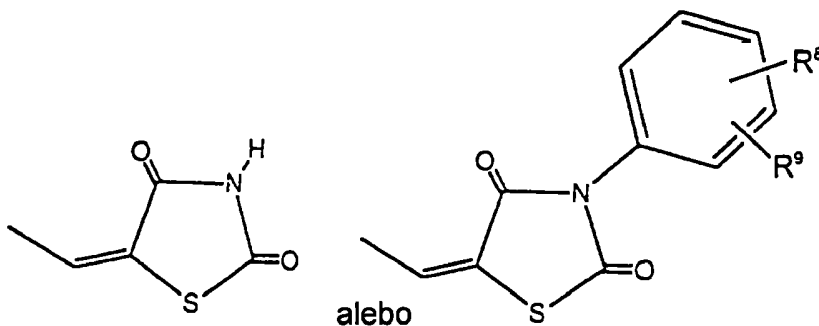
R^{10} je H , $-COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-C_1-C_6$ alkyl, $-O-C_1-C_6$ alkyl,



alebo



s podmienkou, že kombinácia častí zahŕňajúcich R^4 obsahujú karboxylovú kyselinu alebo časť, ktorej vzorec je



R^5 je štruktúra vzorca $-L^2-M^2$;

L^2 je chemická väzba alebo mostíková skupina $-(CH_2)_n-O-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-(CH_2)_n-O-$, $-C(O)-N-$ alebo $(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-C(O)-N-$;

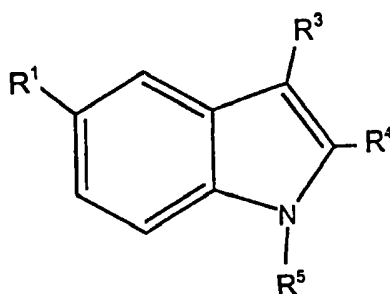
M^2 je $-C_1-C_6$ alkyl, $-O-C_1-C_6$ alkyl,



kde R^8 , R^9 a R^{10} boli určené vyššie;

alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

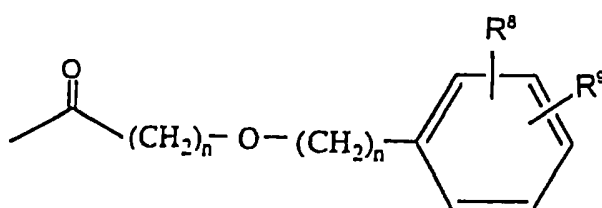
Výhodné sú aj zlúčeniny uvedenej skupiny so štruktúrou



kde

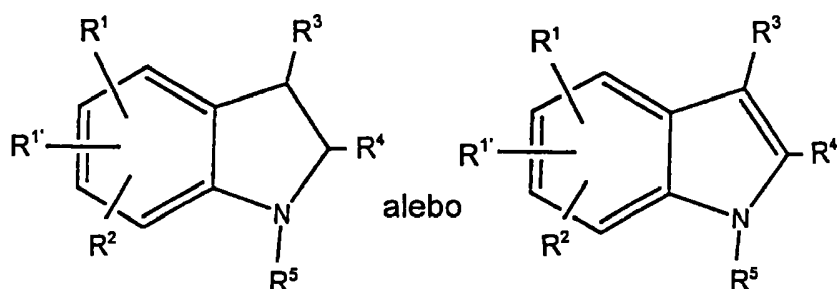
R^1 je $-O-C_1-C_6$ alkyl, $-S-C_1-C_6$ alkyl, $-O$ -fenyl, $-O$ -benzyl, $-S$ -benzyl, pričom alkylová, fenylová alebo benzylová skupina je voliteľne substituovaná jedným až tromi substituentami, ktoré sú halogén, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$ alebo $-OH$;

R^3 je H, halogén, $-CF_3$, $-OH$, $-C_1-C_{10}$ alkyl, výhodne $-C_1-C_{10}$ alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, výhodne C_1-C_{10} alkoxy, $-CHO$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_6$ alkyl, $-N(C_1-C_6$ alkyl) $_2$, $-N-SO_2-C_1-C_6$ alkyl, $-SO_2-C_1-C_6$ alkyl alebo časť, ktorej vzorec je



kde R^4 , R^5 , R^8 , R^9 a R^{10} bolo definované vyššie, alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ.

Medzi zlúčeniny podľa vynálezu patria aj zlúčeniny vzorca



kde

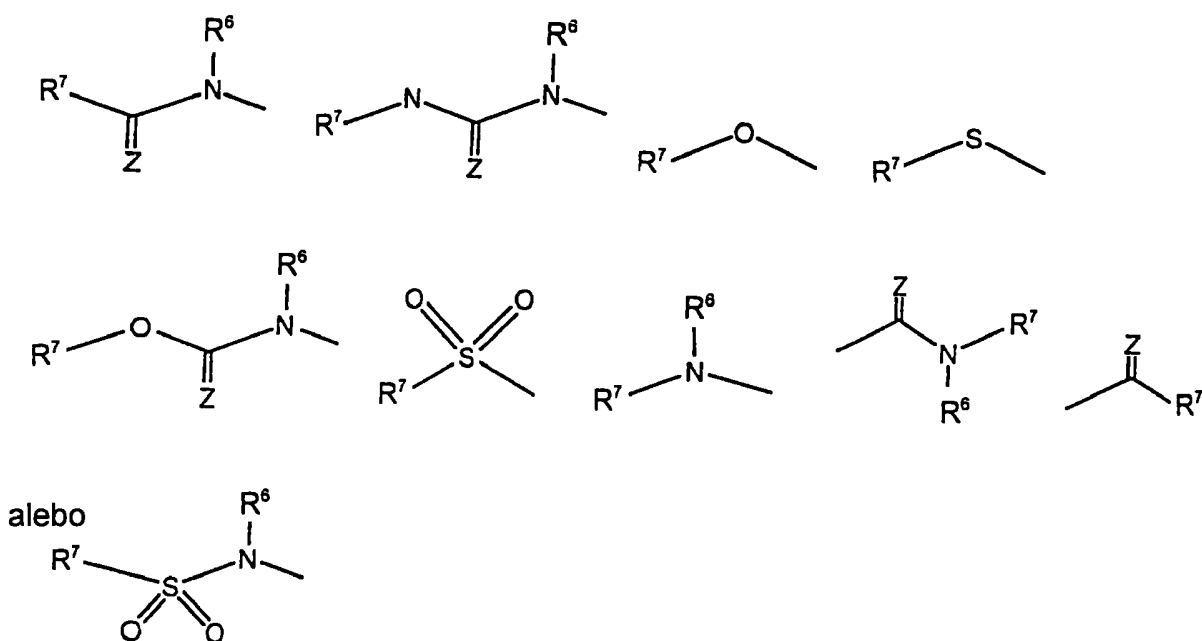
R^1 a $R^{1'}$ je nezávisle H, halogén, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, výhodne $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-\text{S-C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, výhodne $-\text{S-C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy, výhodne, výhodne $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, fenyl, $-\text{O-fenyl}$, $-\text{S-fenyl}$, benzyl, $-\text{O-benzyl}$, $-\text{S-benzyl}$; alebo kruhová časť skupiny a), b) alebo c) dole, priamo naviazaná na jadro indolu alebo naviazaná na jadro indolu mostíkom $-\text{S}-$, $-\text{O}-$ alebo $-(\text{CH}_2)_n-$;

a) päťčlenné heterocyklické jadro obsahujúce jeden alebo dva heteroatómy, ktoré sú N, S alebo O, zahŕňa, ale neobmedzuje sa iba na furán, pyrol, tiofén, imidazol, pyrazol, izotiazol, izoxazol, pyrrolidín, pyrrolín, imidazolidín, pyrazolidín, pyrazol, pyrazolín, imidazol, tetrazol, oxatiazol, pričom päťčlenné heterocyklické jadro je voliteľne substituované jedným až tromi substituentami, ktorými je halogén, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, výhodne $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy, výhodne $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$; alebo

b) šesťčlenné heterocyklické jadro obsahujúce jeden, dva alebo tri heteroatómy, ktoré sú N, S alebo O, zahŕňa, ale neobmedzuje sa iba na pyrán, pyridín, pyrazín, pyrimidín, pyridazín, piperidín, piperazín, tetrazín, tiazín, tiadizín, oxazín alebo morfolín, pričom šesťčlenné heterocyklické jadro je voliteľne substituované jedným až tromi substituentami, ktorými je halogén, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, výhodne $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy, výhodne $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $-\text{CHO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ alebo $-\text{OH}$; alebo

c) bicyklická kruhová časť voliteľne obsahujúca jeden až tri heteroatómy, ktoré sú N, S alebo O, zahŕňa, ale neobmedzuje sa iba na benzofurán, chromén, indol, izoindol, indolín, izoindolín, naftalén, purín, indolizín, indazol, chinolín, izochinolín, chinolizín, chinazolín, cinolín, ftalazín alebo naftyridín, pričom bicyklická kruhová časť je voliteľne substituovaná jedným až tromi substituentami, ktoré sú halogén, C₁-C₁₀ alkyl, výhodne C₁-C₆ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, výhodne C₁-C₆ alkoxy, -CHO, -NO₂, -NH₂, -CN, -CF₃, -OH; alebo

d) časť, ktorej vzorec je



Z je O alebo S;

R⁶ sa volí zo zodpovedajúcich členov skupiny H, -CF₃, C₁-C₁₀ alkyl, výhodne C₁-C₆ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, výhodne C₁-C₁₀ alkoxy, fenyl, -O-fenyl, -S-fenyl, benzyl, -O-benzyl alebo -S-benzyl, pričom fenylové a benzylové jadro týchto skupín je voliteľne substituované jedným až tromi substituentami, ktoré je halogén, C₁-C₁₀ alkyl, výhodne C₁-C₆ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, výhodne C₁-C₁₀ alkoxy, -CHO, -NO₂, -CN, -CF₃ alebo -OH;

R⁷ sa volí zo zodpovedajúcich členov skupiny -OH, -CF₃, C₁-C₁₀ alkyl, výhodne C₁-C₆ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, výhodne C₁-C₆ alkoxy, -NH₂, -(CH₂)_n-NH₂, -NH-(C₁-C₆ alkyl), -N-(C₁-C₆ alkyl)₂, -(CH₂)_n-NH-(C₁-C₆ alkyl), -(CH₂)_n-N-(C₁-C₆ alkyl)₂, fenyl, -O-fenyl, benzyl, alebo -O-benzyl; alebo

a) päťčlenné heterocyklické jadro obsahujúce jeden alebo dva heteroatómy, ktoré sú N, S alebo O, zahŕňa, ale neobmedzuje sa iba na furán, pyrol, tiofén, imidazol, pyrazol, izotiazol, izoxazol, pyrolidín, pyrrolín, imidazolidín, pyrazolidín, pyrazol, pyrazolín, imidazol, tetrazol, oxatiazol, pričom päťčlenné heterocyklické jadro je voliteľne substituované jedným až tromi substituentami, ktorými je halogén, C_1 - C_{10} alkyl, výhodne C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_{10} alkoxy, výhodne C_1 - C_6 alkoxy, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$; alebo

b) šesťčlenné heterocyklické jadro obsahujúce jeden, dva alebo tri heteroatómy, ktoré sú N, S alebo O, zahŕňa, ale neobmedzuje sa iba na pyrán, pyridín, pyrazín, pyrimidín, pyridazín, piperidín, piperazín, tetrazín, tiazín, tiadizín, oxazín alebo morfolín, pričom šesťčlenné heterocyklické jadro je voliteľne substituované jedným až tromi substituentami, ktorými je halogén, C_1 - C_{10} alkyl, výhodne C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_{10} alkoxy, výhodne C_1 - C_6 alkoxy, $-CHO$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$ alebo $-OH$; alebo

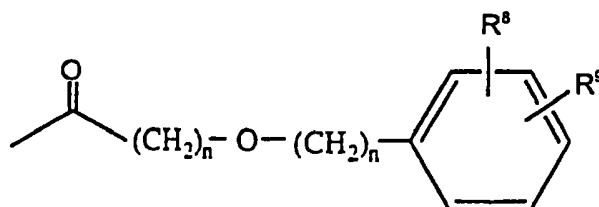
c) bicyklická kruhová časť obsahujúca 8 až 10 atómov v kruhu a voliteľne obsahujúca jeden až tri heteroatómy, ktoré sú N, S alebo O, zahŕňa, ale neobmedzuje sa iba na benzofurán, chromén, indol, izoindol, indolín, izoindolín, naftalén, purín, indolizín, indazol, chinolín, izochinolín, chinolizín, chinazolín, cinolín, ftalazín alebo naftyridín, pričom bicyklická kruhová časť je voliteľne substituovaná jedným až tromi substituentami, ktoré sú halogén, C_1 - C_{10} alkyl, výhodne C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_{10} alkoxy, výhodne C_1 - C_6 alkoxy, $-CHO$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$ -OH;

n je celé číslo 0 až 3, výhodne 1 až 3, výhodnejšie 1 až 2;

R^2 je H, halogén, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$ -OH, C_1 - C_{10} alkyl, výhodne C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_{10} alkoxy, výhodne C_1 - C_6 alkoxy, $-CHO$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_6$ alkyl, $-N(C_1-C_6$ alkyl) $_2$, $-N-SO_2-C_1-C_6$ alkyl, alebo $-SO_2-C_1-C_6$ alkyl;

R^3 je H, halogén, $-CF_3$, $-OH$, $-C_1-C_{10}$ alkyl, C_1 - C_{10} alkoxy, $-CHO$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)-(CH_2)_n-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_6$ alkyl, $-N(C_1-C_6$ alkyl) $_2$, $-N-SO_2-C_1-C_6$ alkyl, $-SO_2-C_1-C_6$ alkyl, fenyl, fenylloxy, benzyl, benzyloxy- $C(O)$ -fenyl, $-C(O)$ -benzyl, $-CH_2-(C_3-C_6$ cykloalkyl), $-C(O)-OH$, $C(O)-C_1-C_6$ alkyl, $-C(O)-O-C_1-C_6$ alkyl, $-C(O)-CF_3$, $-(CH_2)_n-S-CH_2-(C_3-C_5$ cykloalkyl), pričom kruhy jednotlivých R^3 skupín sú voliteľne

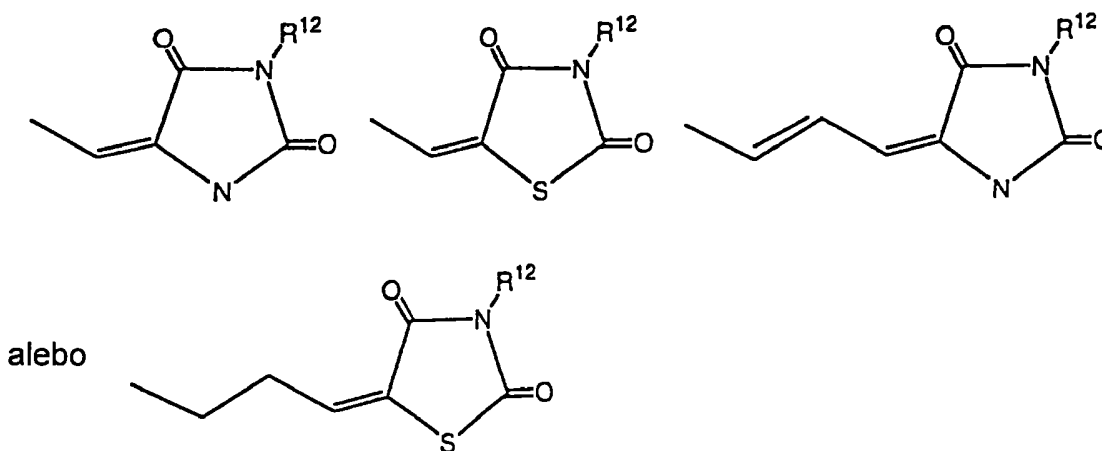
substituované 1 až 3 skupinami, ktoré sú halogén, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)-OH$ alebo $-OH$; alebo časť, ktorej vzorec je:



n je nezávisle v každom prípade celé číslo 0 až 3;

R^8 a R^9 sú v každom prípade nezávisle H, $-COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-C_1$ - C_6 alkyl, $-O-C_1$ - C_6 alkyl, $-NH(C_1$ - C_6 alkyl), alebo $-N(C_1$ - C_6 alkyl) $_2$;

R^4 je $COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-CH=CH-COOH$, tetrazol, $-(CH_2)_n$ -tetrazol, časť L^1 - M^1 alebo časť, ktorej vzorec je:

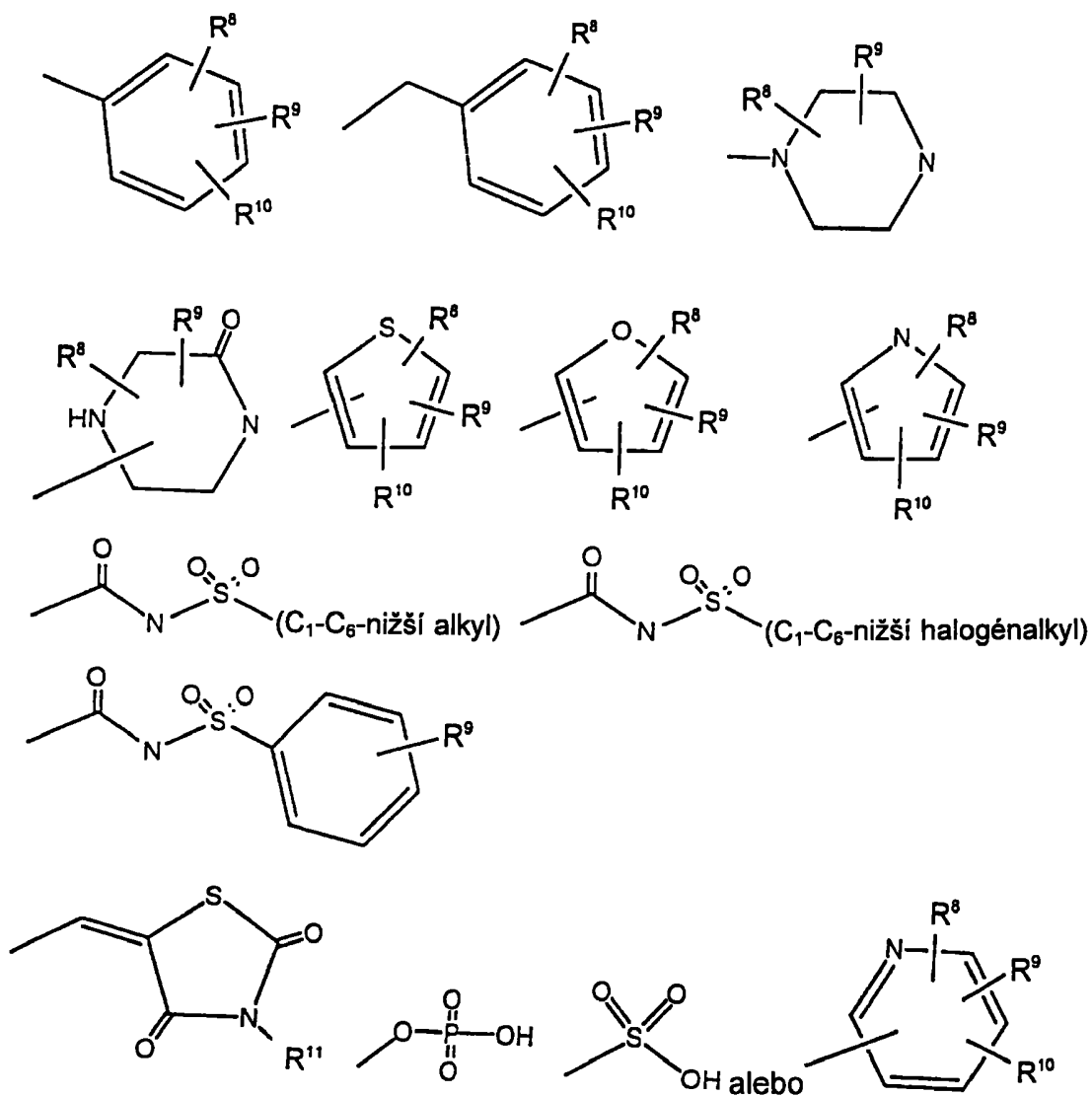


R^{12} je H, $-CF_3$, C_1 - C_6 alkyl, $-(CH_2)_n-C_3$ - C_6 cykloalkyl, fenyľ alebo benzyl, pričom cykloalkylová, fenylová alebo benzylová skupina je voliteľne substituovaná 1 alebo 3 skupinami, ktoré sú $-CF_3$, $-OH$, $-COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, C_1 - C_6 alkyl, $-O-C_1$ - C_6 alkyl, $-NH(C_1$ - C_6 alkyl), alebo $-N(C_1$ - C_6 alkyl) $_2$;

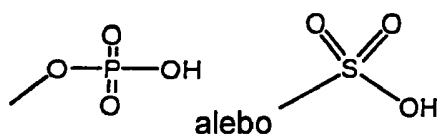
L^1 je $-(CH_2)_n$ -, $-S$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)-O$ -, $-(CH_2)_n-O$ -, $-(CH_2)_n-S$ -, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-S-CH_2$ -, $-(CH_2)_n-C(O)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-S-CH_2$ -, $-C(Z)-N(R^6)$ -, $-C(Z)-N(R^6)-(CH_2)_n$ -, $-C(O)-C(Z)-N(R^6)$ -, $-C(O)-C(Z)-N(R^6)-(CH_2)_n$ -, $-C(Z)-$

NH-SO₂⁻, -C(Z)-NH-SO₂-(CH₂)_n⁻, -C(O)-(CH₂)_n-O-, -C(O)-N alebo -(CH₂)_n-S-(CH₂)_n-C(O)-N-;

M¹ je -COOH alebo časť, ktorá je:

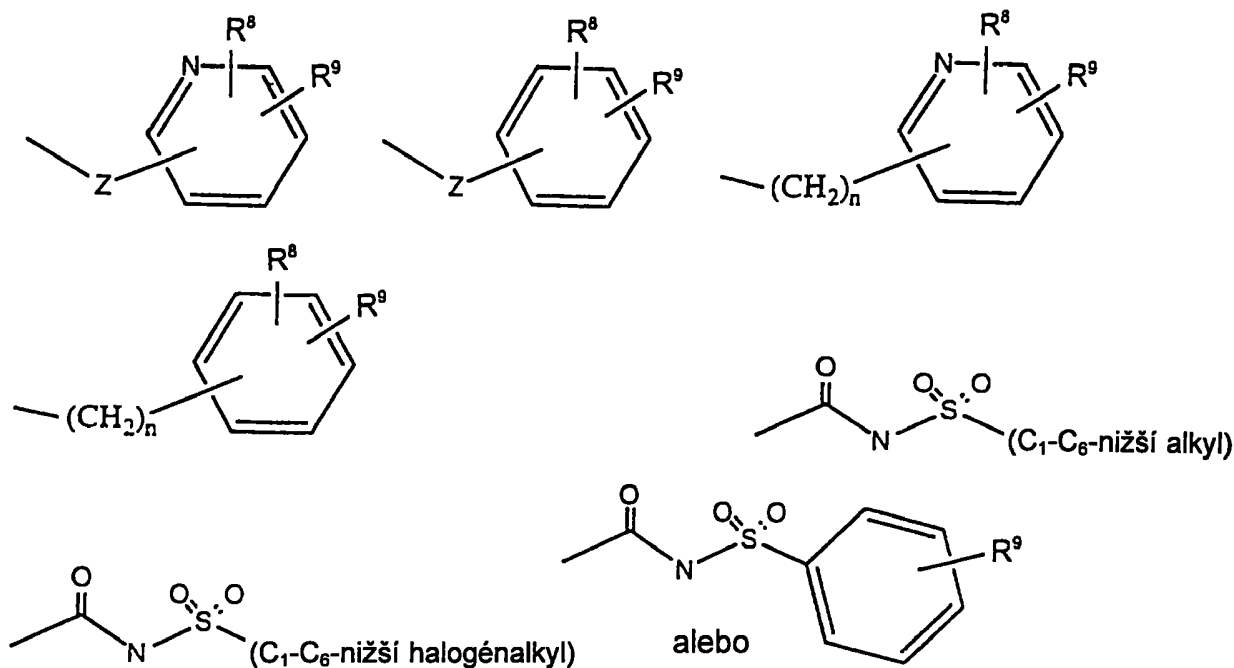


R⁸ je v každom prípade nezávisle H, -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, tetrazol,

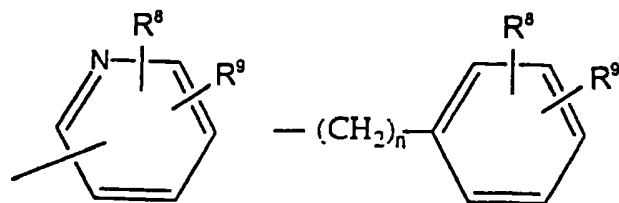


R^9 je v každom prípade nezávisle H, halogén, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n$ - COOH , $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C(O)}-\text{COOH}$, $-\text{C}_1$ - C_6 alkyl, $-\text{O}-\text{C}_1$ - C_6 alkyl, $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_6 alkyl) alebo $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 alkyl) $_2$;

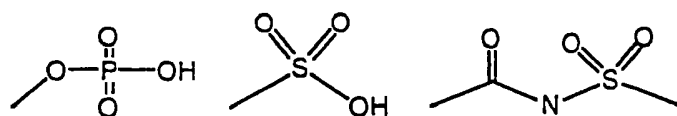
R^{10} je H, $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n$ - COOH , $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C(O)}-\text{COOH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C(O)}-\text{COOH}$, $-\text{C}_1$ - C_6 alkyl, $-\text{O}-\text{C}_1$ - C_6 alkyl,

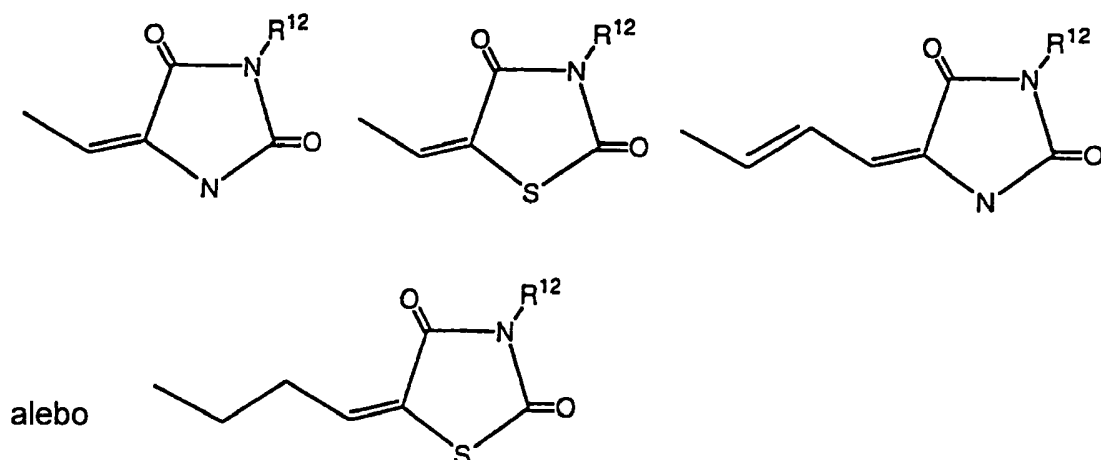


R^{11} je H, C_1 - C_6 nížeší alkyl, C_1 - C_6 cykloalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n$ - COOH , $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C(O)}-\text{COOH}$,



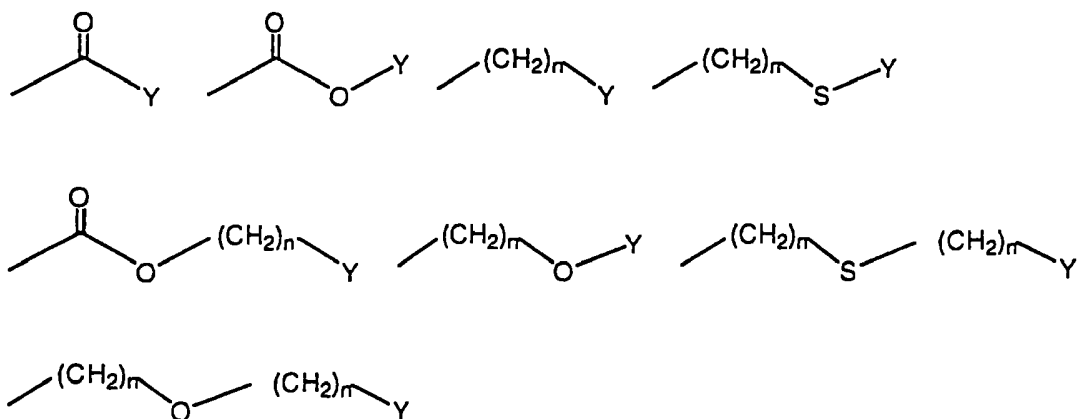
s podmienkou, že časť alebo kombinácia častí zahŕňajúcich R^4 obsahuje kyslú skupinu, ktorá je karboxylová kyselina, tetrazol alebo časť, ktorej vzorec je:





R^5 je C_1 - C_6 nižší alkyl, C_1 - C_6 nižší alkoxy, $-(CH_2)_n$ - C_3 - C_{10} cykloalkyl, $-(CH_2)_n$ - S - $(CH_2)_n$ - C_3 - C_{10} cykloalkyl, $-(CH_2)_n$ - O -(CH_2) $_n$ - C_3 - C_{10} cykloalkyl, alebo skupiny:

a) $-(CH_2)_n$ -fenyl- O -fenyl, $-(CH_2)_n$ -fenyl- CH_2 -fenyl, $-(CH_2)_n$ - O -fenyl- CH_2 -fenyl, $-(CH_2)_n$ -fenyl- $(O-CH_2$ -fenyl) $_2$, $-CH_2$ -fenyl- $C(O)$ -benzotiazol alebo časť, ktorej vzorec je:



kde n je celé číslo 0 až 3, výhodne 1 až 3, výhodnejšie 1 až 2,

Y je C_3 - C_5 cykloalkyl alebo

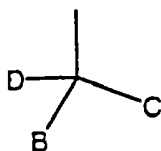
a) päťčlenné heterocyklické jadro obsahujúce jeden alebo dva heteroatómy, ktoré sú N, S alebo O včítane, avšak nie výlučne iba furán, pyrol, tiofén, imidazol, pyrazol, izotiazol, izoxazol, pyrolidín, pyrolín, imidazolidín, pyrazolidín, pyrazolín, imidazol, tetrazol, oxatiazol, pričom päťčlenné heterocyklické jadro je voliteľne substituované 1 až 3 substituentami, ktoré sú halogén, C_1 - C_{10} alkyl,

výhodne C_1-C_6 alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, výhodne C_1-C_6 alkoxy, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$ alebo $-CF_3$; alebo

b) šesťčlenné heterocyklické jadro obsahujúce jeden, dva alebo tri heteroatómy, ktoré sú N, S alebo O včítanie, avšak nie len pyrán, pyridín, pyrazín, pyrimidín, pyridazín, piperidín, piperazín, tetrazín, tiazín, tiadizín, oxazín alebo morfolín, pričom šesťčlenné heterocyklické jadro je voliteľne substituované 1 až 3 substituentami, ktoré sú halogén, C_1-C_{10} alkyl, výhodne C_1-C_6 alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, výhodne C_1-C_6 alkoxy, $-CHO$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$ alebo $-OH$; alebo

c) bicyklická kruhová časť obsahujúca 8 až 10 atómov v kruhu a voliteľne obsahujúca 1 až 3 heteroatómy, ktoré sú N, S alebo O včítane, avšak nielen benzofurán, chromén, indol, izoindol, indolín, izoindolín, naftalén, purín, indolizín, indazol, chinolín, izochinolín, chinolizín, chinazolín, cinolín, ftalazín alebo naftyridín, pričom bicyklická kruhová časť je voliteľne substituovaná 1 až 3 substituentami, ktoré sú halogén, C_1-C_{10} alkyl, výhodne C_1-C_6 alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, výhodne C_1-C_6 alkoxy, $-CHO$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$ alebo $-OH$;

d) časť, ktorej vzorec je $-(CH_2)_n-A$, $-(CH_2)_n-S-A$, alebo $-(CH_2)_n-O-A$, kde A je časť



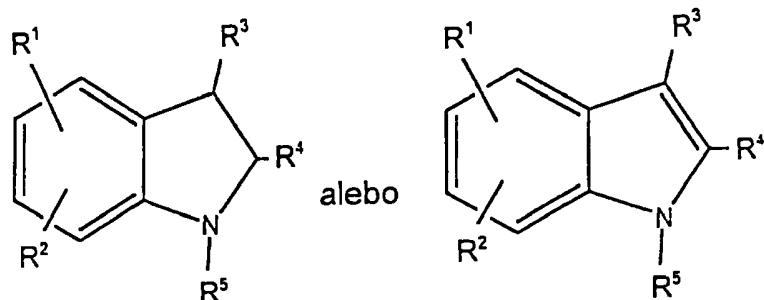
kde

D je H, C_1-C_6 nižší alkyl, C_1-C_6 nižší alkoxy, $-CF_3$ alebo $-(CH_2)_n-CF_3$;

B a C je nezávisle fenylová, pyridinylová, pyrimidinylová, furylová, tienylová alebo pyrolylová skupina, každá je voliteľne substituovaná 1 až 3, výhodne 1 až 2 substituentami, ktoré sú H, halogén, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OH$, $-C_1-C_6$ alkyl, C_1-C_6 alkoxy, $-NH_2$ alebo $-NO_2$;

alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Výhodné zlúčeniny zahŕňajú tie, ktorých vzorec je



kde

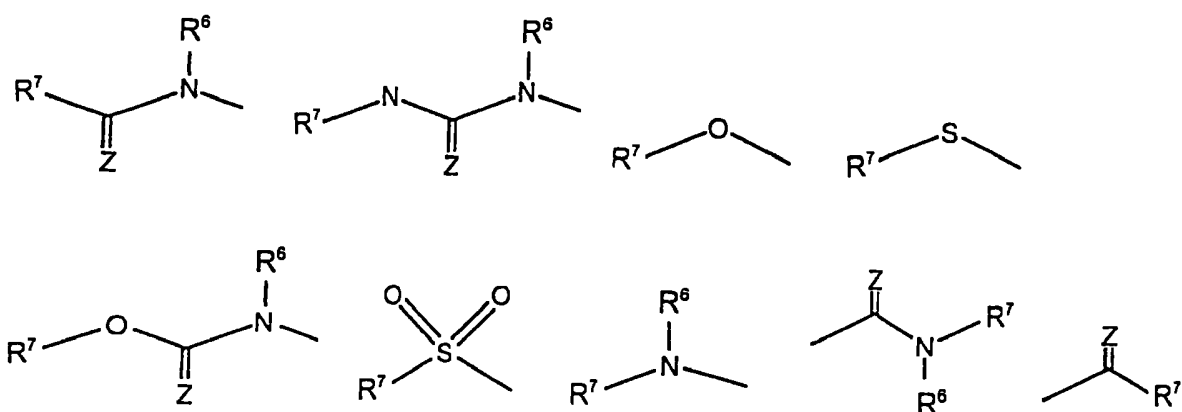
R^1 je H, halogén, $-CF_3$, $-OH$, $-C_1-C_{10}$ alkyl, výhodne $-C_1-C_6$ alkyl, $S-C_1-C_{10}$ alkyl, výhodne $-S-C_1-C_6$ alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, výhodne C_1-C_6 alkoxy, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, fenyl, $-O$ -fenyl, $-S$ -fenyl, benzyl, $-O$ -benzyl, $-S$ -benzyl; alebo kruhová časť skupín a), b) alebo c), dole, priamo naviazaná na jadro indolu mostíkom $-S-$, $-O-$ alebo $(CH_2)_n$;

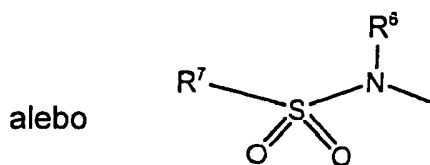
a) furán, pyrol alebo tiofén, voliteľne substituovaný 1 až 3 substituentami, ktoré sú halogén, C_1-C_{10} alkyl, výhodne C_1-C_6 alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, výhodne C_1-C_6 alkoxy, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, CF_3 ; alebo

b) pyridín, pyrimidín, piperidín alebo morfolín, pričom každý z nich je voliteľne substituovaný 1 až 3 substituentami, ktoré sú halogén, C_1-C_{10} alkyl, výhodne C_1-C_6 alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, výhodne C_1-C_6 alkoxy, $-CHO$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$ alebo $-OH$; alebo

c) benzofurán, indol, naftalén, purín alebo chinolín, pričom každý je voliteľne substituovaný 1 až 3 substituentami, ktoré sú halogén, C_1-C_{10} alkyl, výhodne C_1-C_6 alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, výhodne C_1-C_6 alkoxy, $-CHO$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$ alebo $-OH$; alebo

d) časť, ktorej vzorec je





Z je O alebo S;

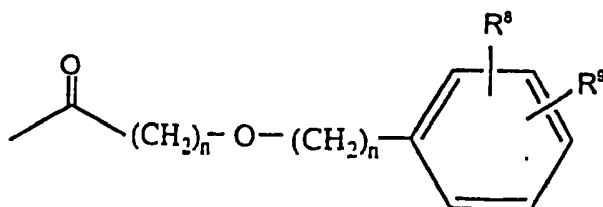
R^6 je relevantný člen skupiny H, $-CF_3$, C_1 - C_{10} alkyl, výhodne C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_{10} alkoxy, výhodne C_1 - C_6 alkoxy, fenylyl, -O-fenylyl, -S-fenylyl, benzyl, -O-benzyl alebo -S-benzyl, pričom fenylové a benzylové jadrá týchto skupín sú voliteľne substituované 1 až 3 substituentami, ktoré sú halogén, C_1 - C_{10} alkyl, výhodne C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_{10} alkoxy, výhodne C_1 - C_6 alkoxy, $-CHO$, $-NO_2$, NH_2 , $-CN$, $-CF_3$ alebo $-OH$;

R^7 je relevantný člen skupiny $-OH$, $-CF_3$, C_1 - C_{10} alkyl, výhodne C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_{10} alkoxy, výhodne C_1 - C_6 alkoxy, $-NH_2$, $-(CH_2)_n-NH_2$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-N-(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, $-(CH_2)_n-NH-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(CH_2)_n-N-(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, fenylyl, -O-fenylyl, benzyl, alebo -O-benzyl, furán, pyrol, tiofén, pyridín, pyrimidín, tiazol, pyrazol alebo morfolín, pričom jadrá týchto skupín sú voliteľne substituované 1 až 3 substituentami, ktoré sú halogén, C_1 - C_{10} alkyl, výhodne C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_{10} alkoxy, výhodne C_1 - C_6 alkoxy, $-CHO$, $-NO_2$, NH_2 , $-CN$, $-CF_3$ alebo $-OH$;

n je celé číslo 0 až 3, výhodne 1 až 3, výhodnejšie 1 až 2;

R^2 je H, halogén, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OH$, C_1 - C_{10} alkyl, výhodne C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_{10} alkoxy, výhodne C_1 - C_6 alkoxy, $-CHO$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, $-N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, $-N-SO_2-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, alebo $-SO_2-C_1-C_6 \text{ alkyl}$;

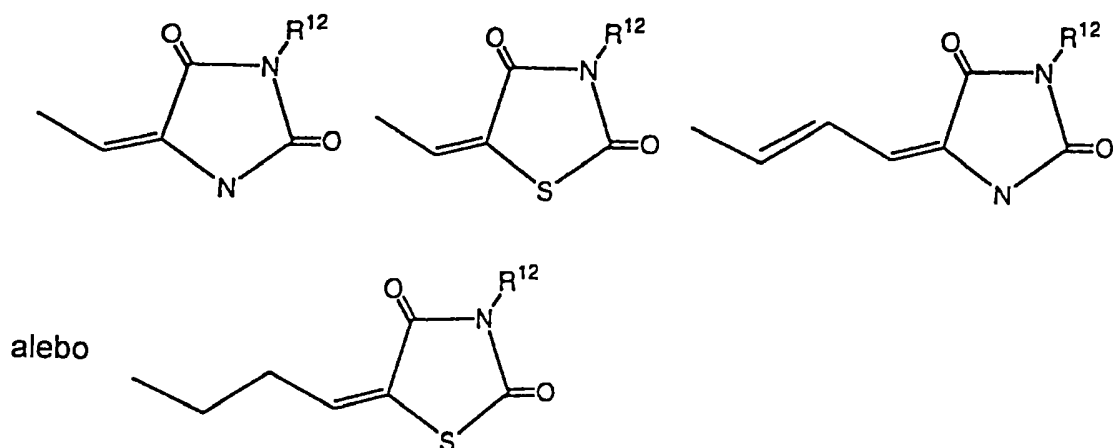
R^3 je H, halogén, $-CF_3$, $-OH$, $-C_1-C_{10}$ alkyl, C_1 - C_{10} alkoxy, $-CHO$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)-(CH_2)_n-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, $-N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, $-N-SO_2-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, $-SO_2-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, fenylyl, fenyloxy, benzyl, benzyloxy- $C(O)$ -fenylyl, $-C(O)$ -benzyl, $-CH_2-(C_3-C_5 \text{ cykloalkyl})$, $-C(O)-OH$, $C(O)-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, $-C(O)-O-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, $-C(O)-CF_3$, alebo $-(CH_2)_n-S-CH_2-(C_3-C_5 \text{ cykloalkyl})$, pričom jadrá relevantných R^3 skupín sú voliteľne substituované 1 až 3 skupinami, ktoré sú halogén, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)-OH$, alebo $-OH$; alebo časť, ktorej vzorec je



n je v každom prípade nezávisle celé číslo 0 až 3;

R^8 a R^9 je v každom prípade nezávisle H, $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{COOH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{COOH}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl), alebo $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl) $_2$;

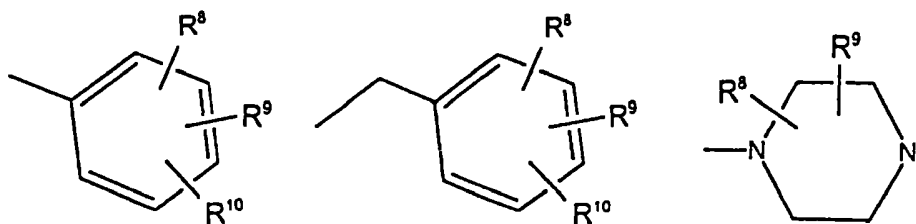
R^4 je $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{COOH}$, $-\text{CH}=\text{CH}\text{COOH}$, tetrazol, $-(\text{CH}_2)_n\text{-tetrazol}$, časť $-\text{L}^1\text{-M}^1$ alebo časť, ktorej vzorec je

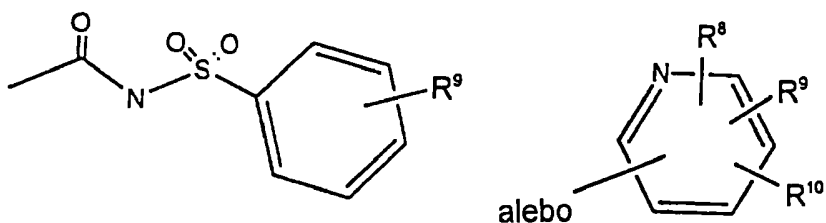
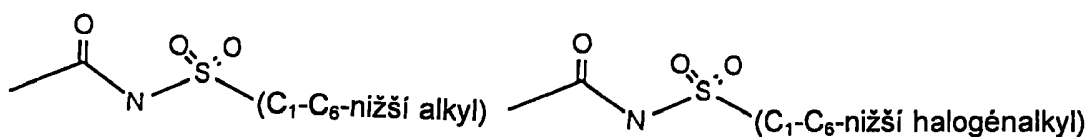
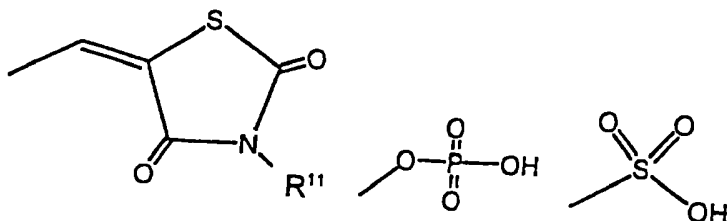
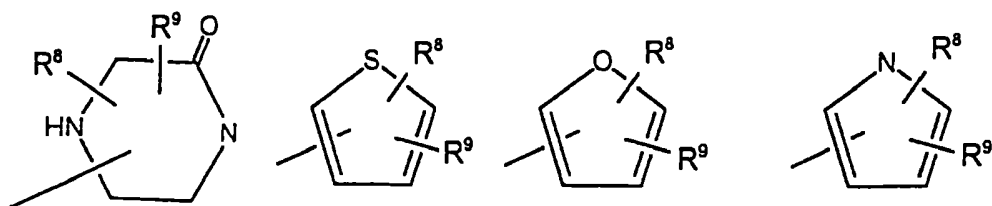


R^{12} je H, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_3\text{-C}_6$ cykloalkyl, fenyľ alebo benzyl, pričom cykloalkylová, fenylová alebo benzylová skupina je voliteľne substituovaná 1 až 3 skupinami, ktoré sú halogén, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{COOH}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl), alebo $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl) $_2$;

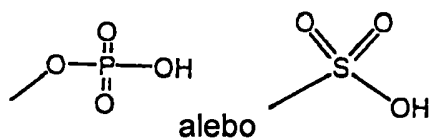
L^1 je $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$, $-\text{S-}$, $-\text{O-}$, $-\text{C(O)-}$, $-\text{C(O)-O-}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-}(\text{CH}_2)_n\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-}(\text{CH}_2)_n\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)-}(\text{CH}_2)_n\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-}(\text{CH}_2)_n\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-}(\text{CH}_2)_n\text{-}$, $-\text{C(Z)-N(R}^6\text{)-}$, $\text{C(Z)-N(R}^6\text{)-}(\text{CH}_2)_n\text{-}$, $-\text{C(O)-C(Z)-N(R}^6\text{)-}$, $-\text{C(O)-C(Z)-N(R}^6\text{)-}(\text{CH}_2)_n\text{-}$, $-\text{C(Z)-NH-SO}_2\text{-}$, $-\text{C(Z)-NH-SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-}$, $-\text{C(O)-}(\text{CH}_2)_n\text{-O-}$, $-\text{C(O)-N-}$, alebo $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-}(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)-N-}$;

M^1 je COOH alebo časť, ktorá je



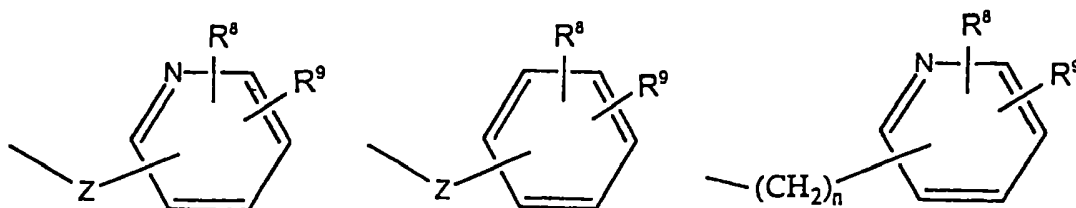


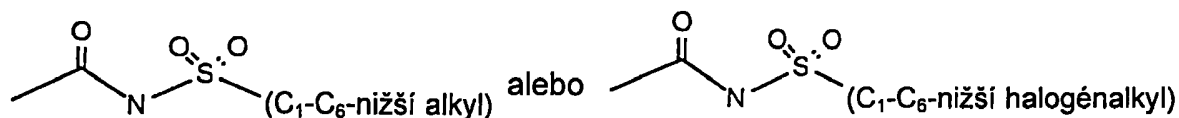
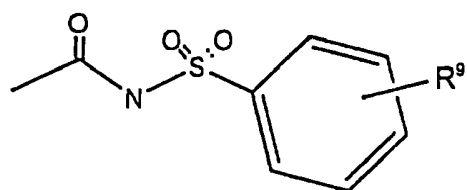
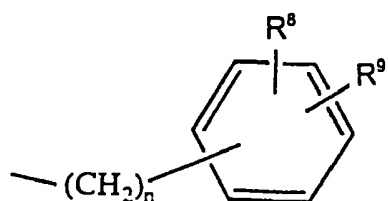
R^8 je v každom prípade nezávisle H, $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{COOH}$, tetrazol,



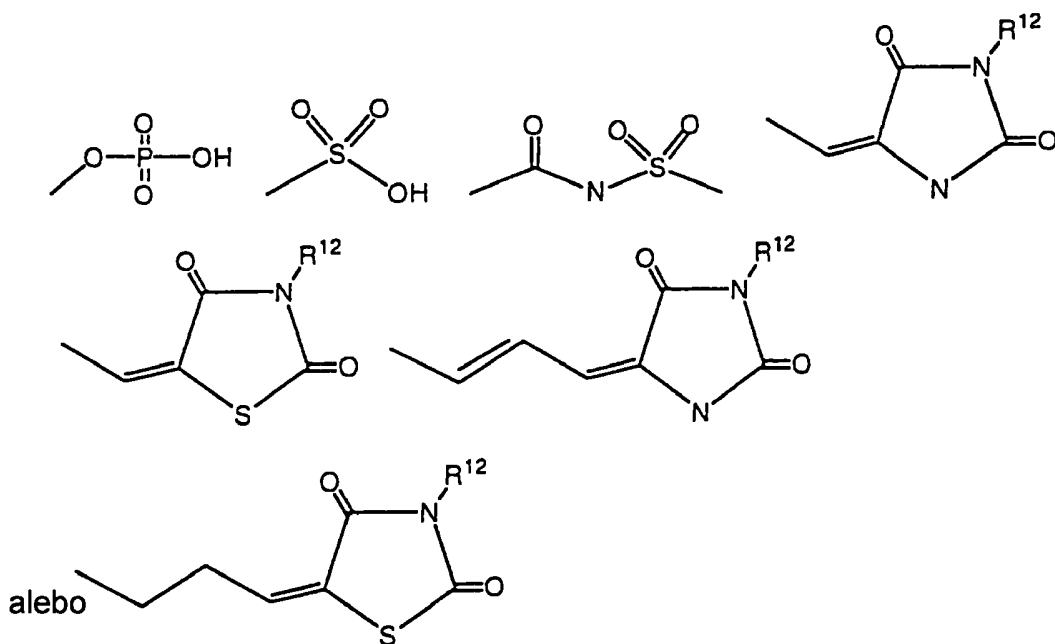
R^9 je v každom prípade nezávisle H, halogén, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{COOH}$, $-\text{C}_1\text{C}_6$ alkyl, $-\text{O-C}_1\text{C}_6$ alkyl, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{C}_6 \text{ alkyl})$, alebo $-\text{N}(\text{C}_1\text{C}_6 \text{ alkyl})_2$;

R^{10} je H, $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{COOH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{COOH}$, $-\text{C}_1\text{C}_6$ alkyl, $-\text{O-C}_1\text{C}_6$ alkyl,

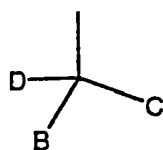




s podmienkou, že časť alebo kombinácia častí zahŕňajúcich R^4 obsahuje kyslú skupinu, ktorá je karboxylová kyselina, tetrazol alebo časť, ktorej vzorec je



R^5 je C_1 - C_6 nižší alkyl, C_1 - C_6 nižší alkoxy, $-(CH_2)_n$ - C_3 - C_{10} cykloalkyl, $-(CH_2)_n$ -S- $(CH_2)_n$ - C_3 - C_{10} cykloalkyl, $-(CH_2)_n$ -O- $(CH_2)_n$ - C_3 - C_{10} cykloalkyl, $-(CH_2)_n$ -feryl-O-feryl, $-(CH_2)_n$ -feryl- CH_2 -feryl, $-(CH_2)_n$ -O-feryl- CH_2 -feryl, $-(CH_2)_n$ -feryl-(O- CH_2 -feryl) $_2$, $-CH_2$ -feryl-C(O)-benzotiazol alebo časť, ktorej vzorec je $-(CH_2)_n$ -A, $-(CH_2)_n$ -S-A alebo $-(CH_2)_n$ -O-A, kde A je časť

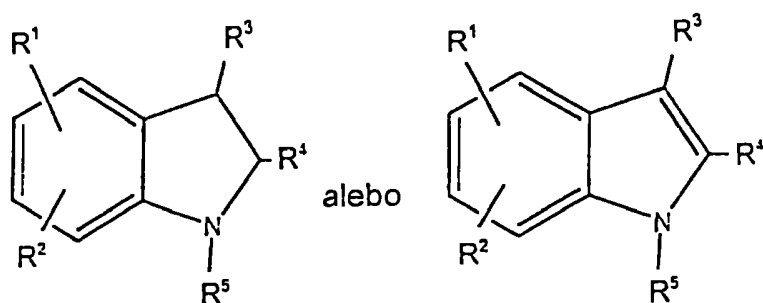


D je H, C₁-C₆ nižší alkyl, C₁-C₆ nižší alkoxy, -CF₃ alebo -(CH₂)_n-CF₃;

B a C je nezávisle fenylová, pyridinylová, pyrimidinylová, furylová, tienylová alebo pyrolylová skupina, každá je voliteľne substituovaná 1 až 3, výhodne 1 až 2 substituentami, ktoré sú H, halogén, -CN, -CHO, CF₃, -OH, -C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, -NH₂ alebo -NO₂;

alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Ďalšie výhodne zlúčeniny sú tie, ktoré majú vzorec



kde

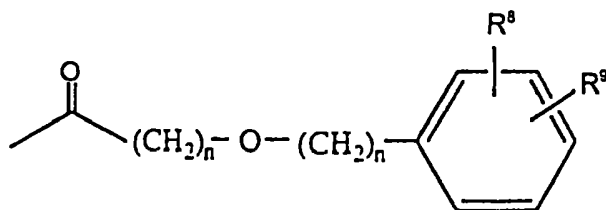
R¹ je H, halogén, -CF₃, -OH, -C₁-C₁₀ alkyl, výhodne -C₁-C₆ alkyl, -S-C₁-C₁₀ alkyl, výhodne -S-C₁-C₆ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, výhodne C₁-C₆ alkoxy, -CN, -NO₂, -NH₂, fenyľ, -O-fenyľ, -S-fenyľ, benzyl, -O-benzyl, -S-benzyl; alebo furán, pyrol alebo tiofén, naviazaný na jadro indolu chemickou väzbou alebo mostíkom -S-, -O- alebo -(CH₂)_n, pričom fenylové, benzylové, furánové, pyrolové alebo tiofénové jadro je voliteľne substituované 1 až 3 substituentami, ktoré sú halogén, C₁-C₁₀ alkyl, výhodne C₁-C₆ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, výhodne C₁-C₆ alkoxy, -NO₂, -NH₂, -CN, -CF₃; alebo

n je celé číslo 0 až 3, výhodne 1 až 3, výhodnejšie 1 až 2;

R² je H, halogén, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, C₁-C₁₀ alkyl, výhodne C₁-C₆ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, výhodne C₁-C₆ alkoxy, -CHO, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH-C₁-C₆ alkyl, -N(C₁-C₆ alkyl)₂, -N-SO₂-C₁-C₆ alkyl, alebo -SO₂-C₁-C₆ alkyl;

R³ je H, halogén, -CF₃, -OH, -C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, -CHO, -C(O)CH₃, -C(O)-(CH₂)_n-CF₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH-C₁-C₆ alkyl, -N(C₁-C₆ alkyl)₂, -N-SO₂-C₁-C₆ alkyl, -SO₂-C₁-C₆ alkyl, fenyľ, fenyloxy, benzyl, benzyloxy-C(O)-fenyľ, -C(O)-benzyl, -CH₂-(C₃-C₅ cykloalkyl), -C(O)-OH, C(O)-C₁-C₆ alkyl, -C(O)-O-C₁-C₆ alkyl, -C(O)-CF₃,

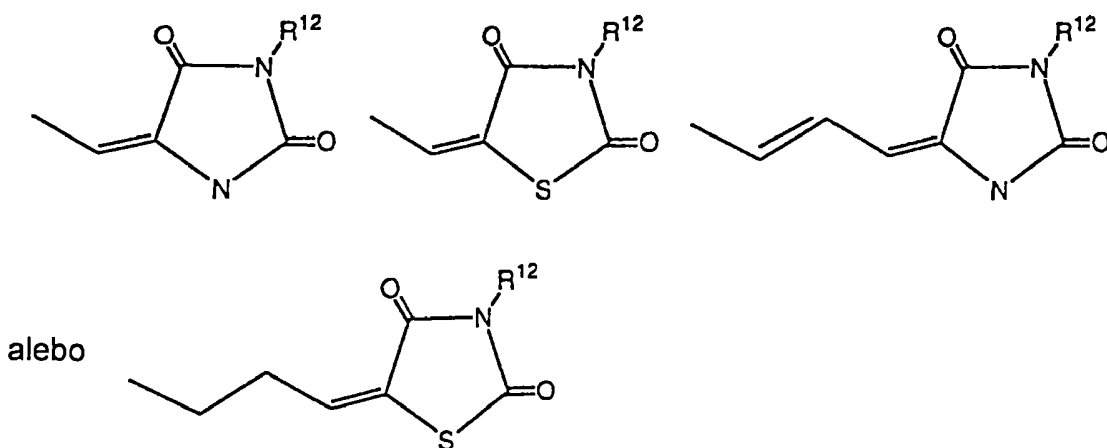
alebo $-(CH_2)_n-S-CH_2-(C_3-C_5 \text{ cykloalky})$, pričom kruhy jednotlivých R^3 skupín sú voliteľne substituované 1 až 3 skupinami, ktoré sú halogén, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)-OH$ alebo $-OH$; alebo časť, ktorej vzorec je:



n je nezávisle v každom prípade celé číslo 0 až 3;

R^8 a R^9 sú v každom prípade nezávisle H, $-COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, C_1-C_6 alkyl, $-O-C_1-C_6$ alkyl, $-NH(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, alebo $-N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$;

R^4 je $COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-CH=CH-COOH$, tetrazol, $-(CH_2)_n$ -tetrazol, časť L^1-M^1 alebo časť, ktorej vzorec je:

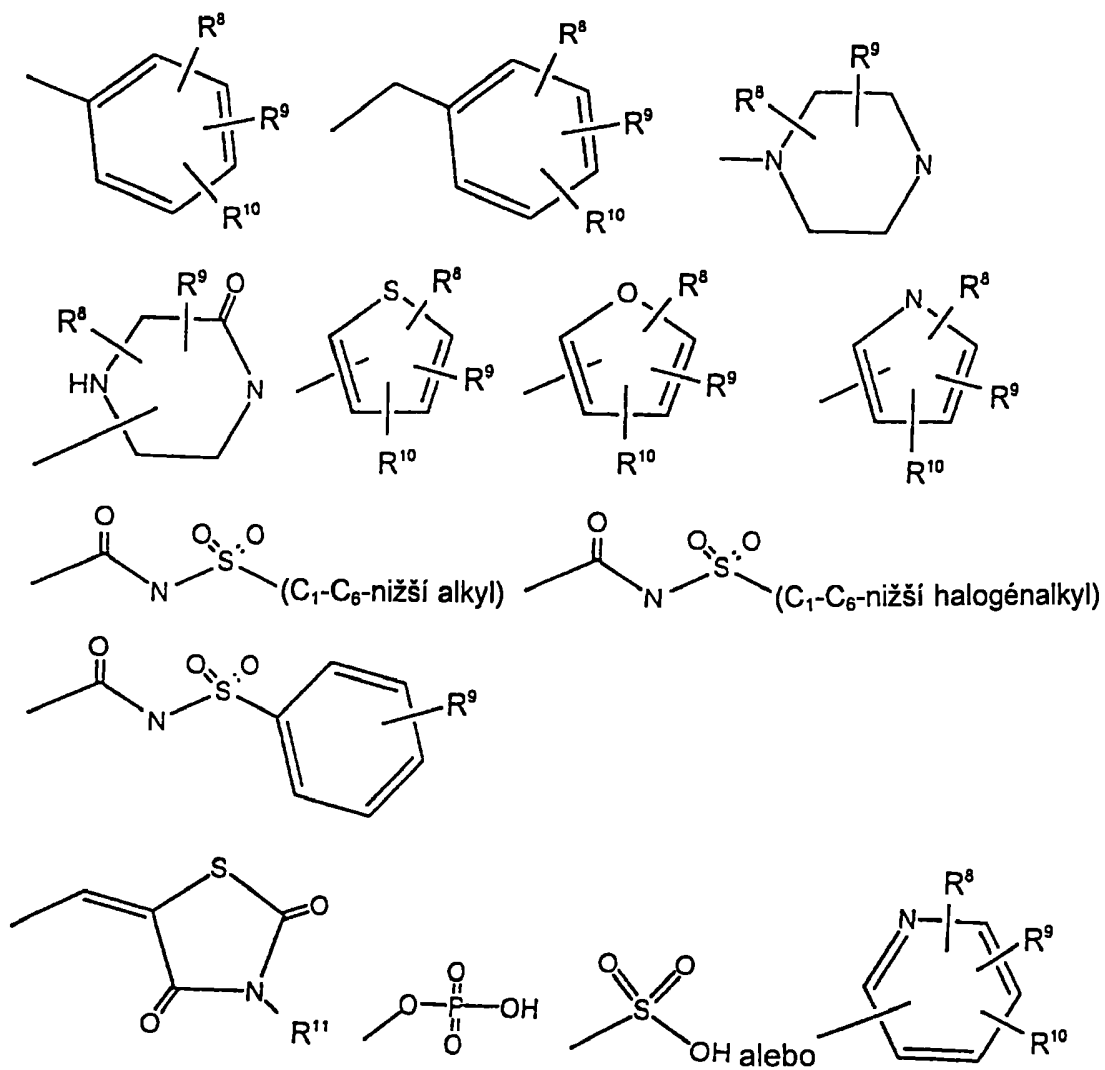


R^{12} je H, $-CF_3$, C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_n-C_3-C_6$ cykloalkyl, fenyľ alebo benzyl, pričom cykloalkylová, fenylová alebo benzylová skupina je voliteľne substituovaná 1 alebo 3 skupinami, ktoré sú $-CF_3$, $-OH$, $-COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, C_1-C_6 alkyl, $-O-C_1-C_6$ alkyl, $-NH(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, alebo $-N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$;

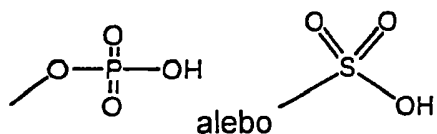
L^1 je $-(CH_2)_n$ -, $-S$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)-O$ -, $-(CH_2)_n-O$ -, $-(CH_2)_n-S$ -, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-S-CH_2$ -, $-(CH_2)_n-C(O)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-S-CH_2$ -, $-C(Z)-N(R^6)$ -, $-C(Z)-N(R^6)-(CH_2)_n$ -, $-C(O)-C(Z)-N(R^6)$ -, $-C(O)-C(Z)-N(R^6)-(CH_2)_n$ -, $-C(Z)-$

NH-SO_2^- , $-\text{C(Z)-NH-SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{C(O)-}(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$, $-\text{C(O)-N}$, alebo $-(\text{CH}_2)_n-\text{S-(CH}_2)_n-\text{C(O)-N-}$;

M^1 je $-\text{COOH}$ alebo časť, ktorá je:

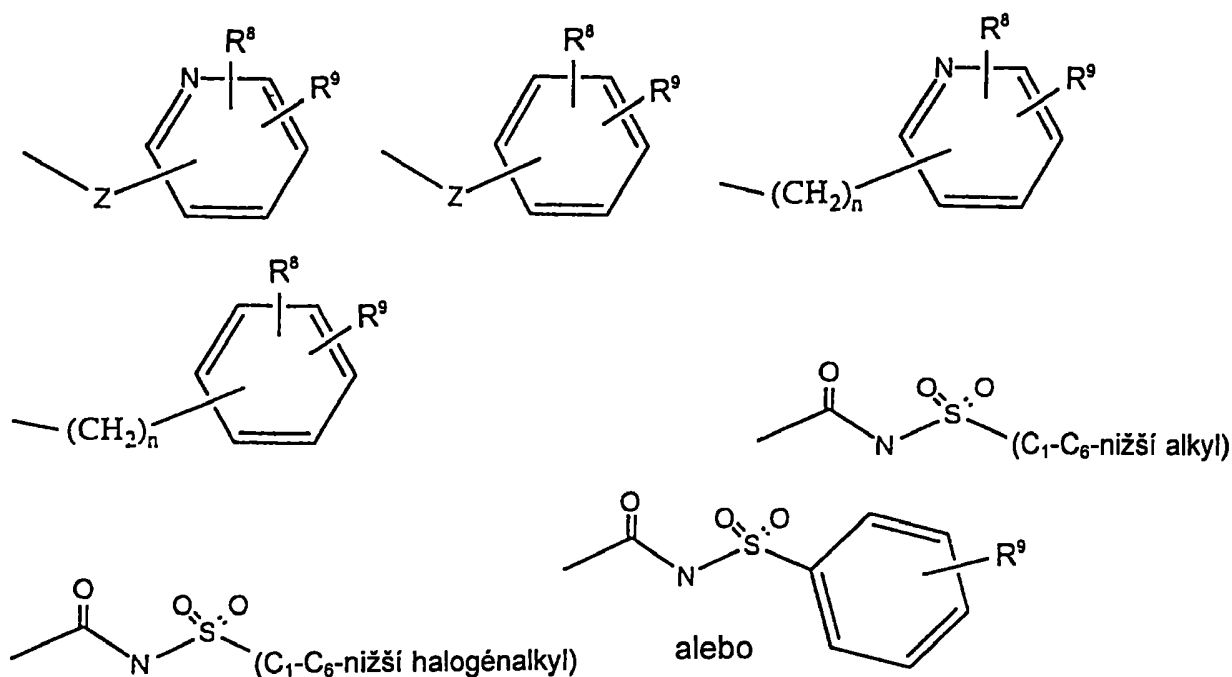


R^8 je v každom prípade nezávisle H , $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C(O)-COOH}$, tetrazol,

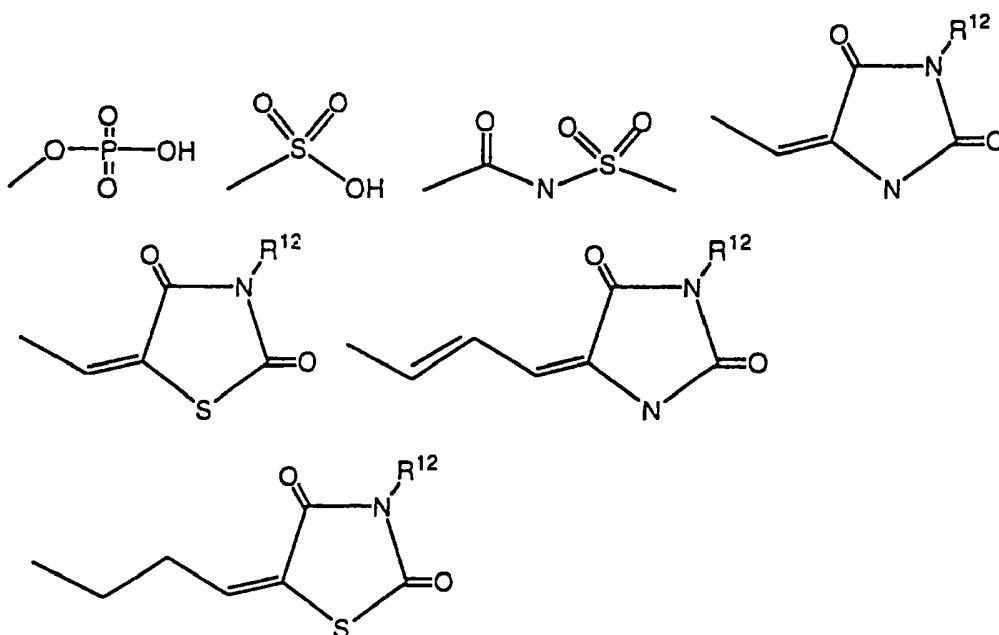


R⁹ je v každom prípade nezávisle H, halogén, -CF₃, -OH, -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -C₁-C₆ alkyl, -O-C₁-C₆ alkyl, -NH(C₁-C₆ alkyl) alebo -N(C₁-C₆ alkyl)₂;

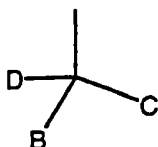
R¹⁰ je H, -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -CF₃, -OH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -C₁-C₆ alkyl, -O-C₁-C₆ alkyl,



s podmienkou, že časť alebo kombinácia častí zahŕňajúcich R⁴ obsahuje kyslú skupinu, ktorá je karboxylová kyselina, tetrazol alebo časť, ktorej vzorec je:



R^5 je C_1 - C_6 nižší alkyl, C_1 - C_6 nižší alkoxy, $-(CH_2)_n$ - C_3 - C_{10} cykloalkyl, $-(CH_2)_n$ -S- $(CH_2)_n$ - C_3 - C_{10} cykloalkyl, $-(CH_2)_n$ -O- $(CH_2)_n$ - C_3 - C_{10} cykloalkyl, $-(CH_2)_n$ -fenyl-O-fenyl, $-(CH_2)_n$ -fenyl- CH_2 -fenyl, $-(CH_2)_n$ -O-fenyl- CH_2 -fenyl, $-(CH_2)_n$ -fenyl-(O- CH_2 -fenyl) $_2$, $-CH_2$ -fenyl-C(O)-benzotiazol alebo časť, ktorej vzorec je $-(CH_2)_n$ -A, $-(CH_2)_n$ -S-A, alebo $-(CH_2)_n$ -O-A, kde A je časť



D je H, C_1 - C_6 nižší alkyl, C_1 - C_6 nižší alkoxy, $-CF_3$ alebo $-(CH_2)_n$ - CF_3 ;

B a C je nezávisle fenylová, pyridinylová, pyrimidinylová, furylová, tienylová alebo pyrolylová skupina, každá je voliteľne substituovaná 1 až 3, výhodne 1 až 2 substituentami, ktoré sú H, halogén, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OH$, $-C_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, $-NH_2$ alebo $-NO_2$; alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Súčasný vynález poskytuje tiež spôsob na inhibíciu fosfolipázovej enzýmovej aktivity enzýmu, ktorý zahŕňa podanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny podľa súčasného vynálezu cicavčíemu subjektu. Poskytujú sa aj spôsoby na liečbu zápalovej reakcie alebo stavu, zahŕňajúce podanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny podľa súčasného vynálezu cicavčíemu subjektu. Poskytujú sa tiež farmaceutické zmesi zahŕňajúce zlúčeniny podľa súčasného vynálezu a farmaceuticky prijateľný nosič.

Farmaceuticky prijateľné soli zlúčenín opísaných v tomto vynáleze sú tak isto súčasťou tohto vynálezu a môžu sa použiť v uskutočneniach vynálezu a spôsoboch opisovaných v tomto vynáleze.

Podľa používania v tomto vynáleze sa výrazy „aryl„ a „substituovaný aryl„ chápu ako monocyklické, osobitne zahŕňajúce päť- a šesťčlenné monocyklické, aromatické a heteroaromatické kruhové časti a bicyklické aromatické a heteroaromatické kruhové časti, osobitne zahŕňajúce tie, ktoré majú 9 až 10 atómov v kruhu. Medzi týmito arylovými skupinami sú fenylové jadrá včítane jadier fenoxi-,

benzylových, benzyloxy-, bifenylových a iných podobných častí. Arylové a heteroarylové skupiny podľa tohto vynálezu tiež zahŕňajú:

a) päťčlenné heterocyklické jadro obsahujúce jeden alebo dva heteroatómy, ktoré sú N, S alebo O včítane, avšak nie výlučne iba furán, pyrol, tiofén, imidazol, pyrazol, izotiazol, izoxazol, pyrolidín, pyrolín, imidazolidín, pyrazolidín, pyrazol, pyrazolín, imidazol, tetrazol alebo oxatiazol; alebo

b) šesťčlenné heterocyklické jadro obsahujúce jeden, dva alebo tri heteroatómy, ktoré sú N, S alebo O včítanie, avšak nie výlučne iba pyrán, pyridín, pyrazín, pyrimidín, pyridazín, piperidín, piperazín, tetrazín, tiazín, tiadizín, oxazín alebo morfolín, alebo

c) bicyklická kruhová časť obsahujúca 1 až 3 heteroatómy v kruhu, ktoré sú N, S alebo O včítane, avšak nielen benzofurán, chromén, indol, izoindol, indolín, izoindolín, naftalén, purín, indolizín, indazol, chinolín, izochinolín, chinolizín, chinazolín, cinolín, ftalazín alebo naftyridín, pričom bicyklická kruhová časť je voliteľne substituovaná 1 až 3 substituentami, ktoré sú halogén, C₁-C₁₀ alkyl, výhodne C₁-C₆ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, výhodne C₁-C₆ alkoxy, -CHO, -NO₂, -NH₂, -CN, -CF₃ alebo -OH;

a) päťčlenné heterocyklické jadro obsahujúce v jadre jeden alebo dva heteroatómy, ktoré sú N, S alebo O včítane, avšak nie výlučne iba benzofurán, chromén, indol, izoindol, indolín, izoindolín, naftalén, purín, indolizín, indazol, chinolín, izochinolín, chinolizín, chinazolín, cinolín, ftalazín alebo naftyridín.

„Substituované arylové skupiny„ podľa tohto vynálezu zahŕňajú také časti, ktoré sú voliteľne substituované 1 až 3 substituentami, ktoré sú halogén, C₁-C₁₀ alkyl, výhodne C₁-C₆ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, výhodne C₁-C₆ alkoxy, -CHO, -COOH alebo ich estery, -NO₂, -NH₂, -CN, -CF₃ alebo -OH alebo ich kombinácie, ako je napríklad -CH₂CF₃, -NH(CH₃), atď.

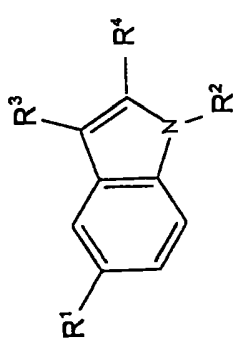
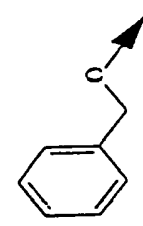
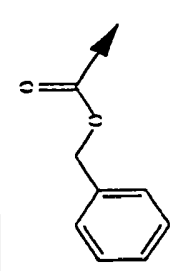
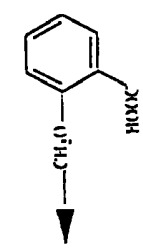
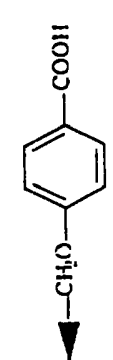
Výhodná podskupina týchto skupín, voliteľne substituovaná podľa uvedeného opisu, zahŕňa časti tvorené benzénovým, pyridínovým, naftylénovým alebo chinolínovým jadrom. Ďalšia výhodná skupina zahŕňa jadrá furánu, pyrolu, tiofenu, pyrimidínu a morfolínu. Výhodná skupina bicyklických aromatických skupín zahŕňa jadrá benzofuránu, indolu, naftalénu a chinolínu.

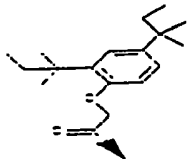
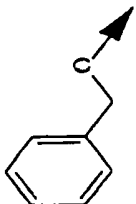
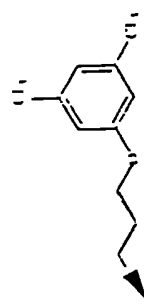
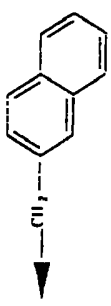
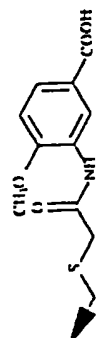
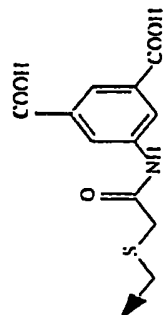
Alkylové, alkenylové a alkinylové skupiny uvádzané v tomto vynáleze označujú skupiny s 1 až 10, výhodne 1 až 6 atómami uhlíka, a môžu byť priame, rozvetvené alebo cyklické. Pokiaľ sa to neuvádza inak, je výhodné, aby tieto skupiny boli priame alebo rozvetvené. Halogény uvádzané v tomto vynáleze zahŕňajú F, Cl, Br a I.

Výhodné zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú uvedené nižšie v tabuľke I až VI. Spôsoby syntézy zlúčenín uvedených v tabuľke I až VI sú opísané nižšie. Čísla zlúčenín v tabuľkách zodpovedajú číslam príkladov, ktoré opisujú syntézu danej zlúčeniny.

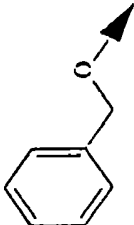
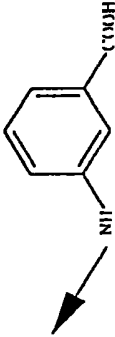
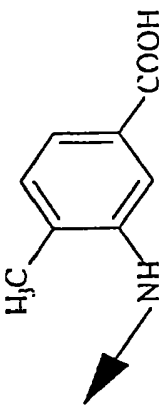
V tabuľkách I až VI sú aj údaje o zlúčeninách uvedených v zozname testu „LysoPC„ a v kumarínovom teste (pozri nižšie príklad 88). V stĺpcoch údajov tabuliek sú výsledky uvedené ako hodnota „IC₅₀“, ktorá znamená koncentráciu zlúčeniny, ktorá inhibuje 50 % aktivity fosfolipázového enzýmu v takom teste. Tam, kde sa uvádza číselná hodnota IC₅₀, „NA„ znamená, že inhibičná aktivita takej zlúčeniny nebola zodpovedajúcim testom sledovaná a prázdne okienko znamená, že zlúčenina nebola takým testom sledovaná v čase prijímania súčasnej prihlášky.

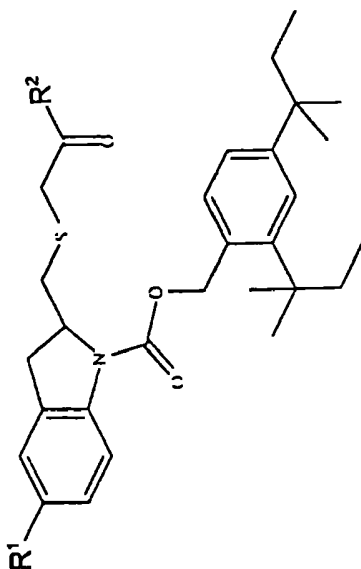
Tabuľka I

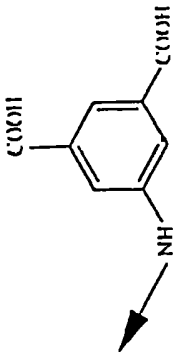
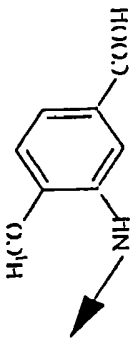
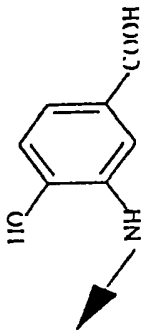
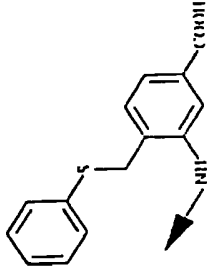
						
Príklad č.	R¹	R²	R³	R⁴	IC ₅₀ (μM)	
					LysoPC skúška	Kumari- nová skúška
1			-H		47	
2					6	

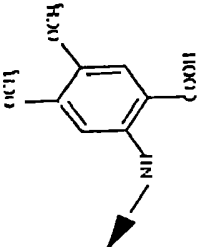
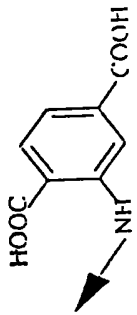
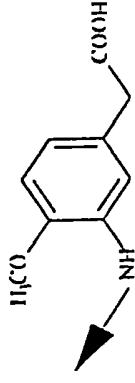
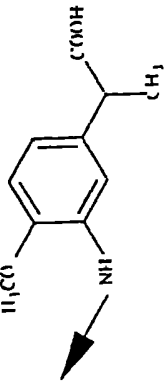
12	CH ₃ O-	-CH ₃			4	10
13		-CH ₂ CH ₃			0,5	12
14			-COCH ₃		1,9	14
15					1,9	14
16					6,5	13
						
						

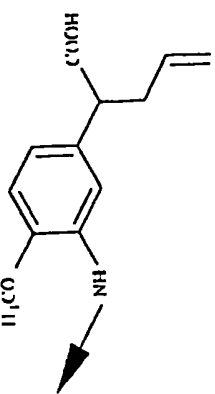
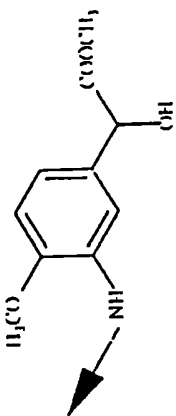
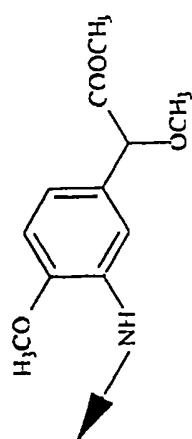
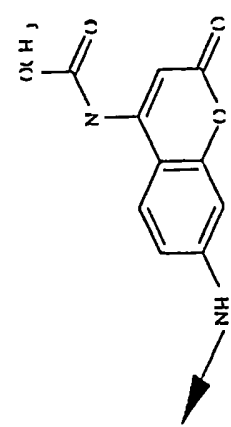
Tabuľka II

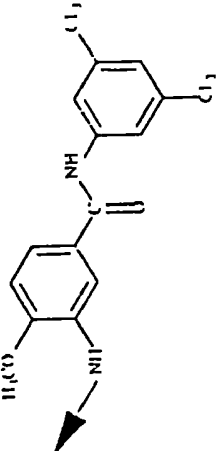
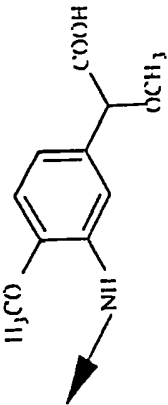
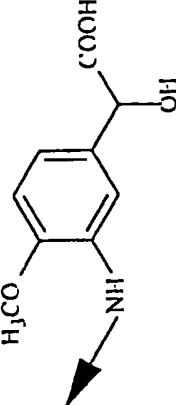
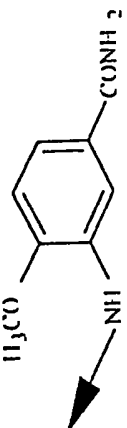
Príklad č.	R ¹	R ²	IC ₅₀ (μM)	
			LysoPC skúška	Kumari- nová skúška
17			0,32	6
18			0,28	10

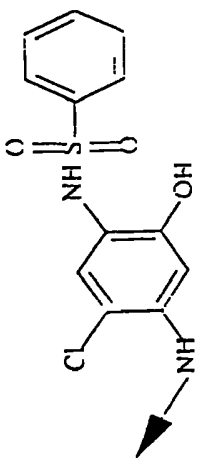
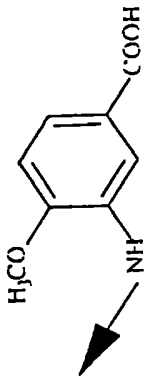


19			0,21	4
20			0,28	9
21			0,29	4,5
22			0,10	5

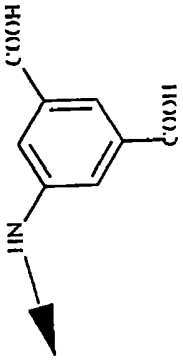
23			0,95	5
24			1,6	2,5
25			1,3	10
26			1,2	18

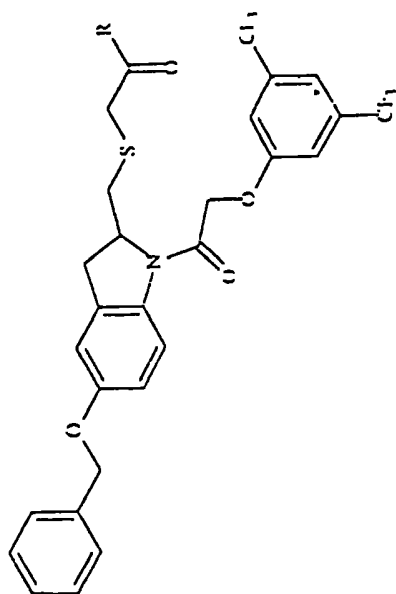
27		13	
28		-	-
29		-	-
30		28	

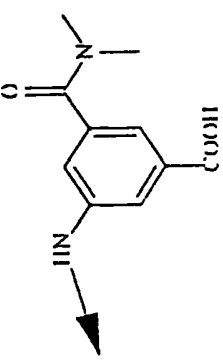
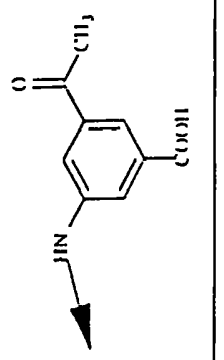
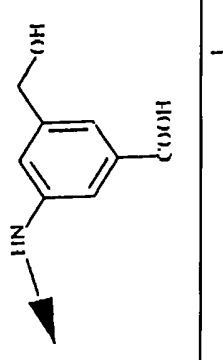
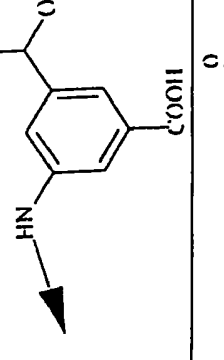
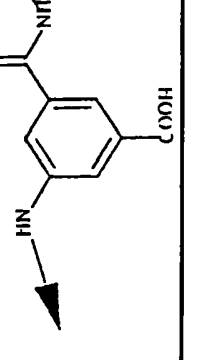
31	44		5	
32	3,8		5	
33	2,6		>50	
34	24			

35			9,1	28
36	-H		2,3	4

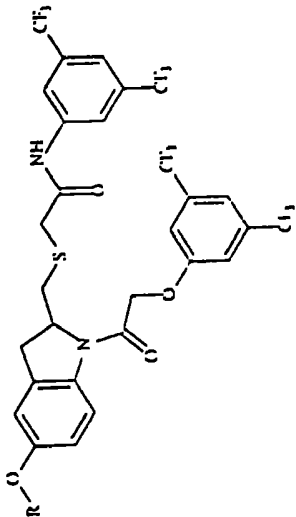
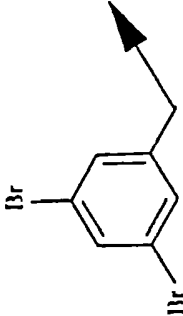
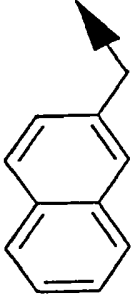
Tabuľka III

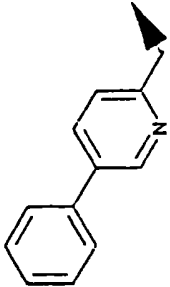
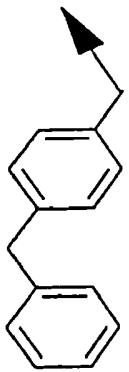
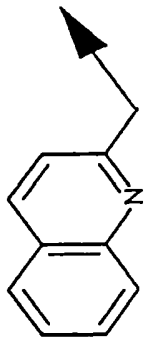
Príklad č.	R	IC ₅₀ (μM)	
		LysoPC skúška	Kumarínová skúška
37	-OH	7,6	>30
38		6,9	>50



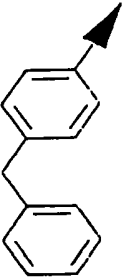
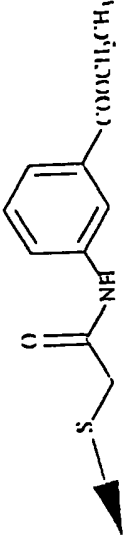
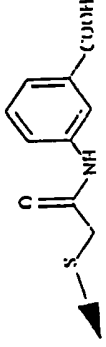
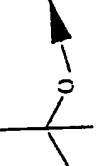
39		4,3	18
40		6,2	11
41		2,2	22
42		7,8	14
43		7,1	21

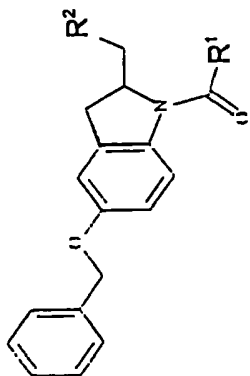
Tabuľka IV

		IC ₅₀ (μM)	
		LysoPC skúška	Kumarínová skúška
		27	>30
44	H-		5
45		0,37	
46		0,71	10

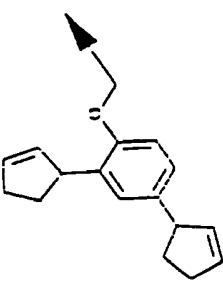
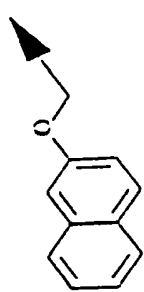
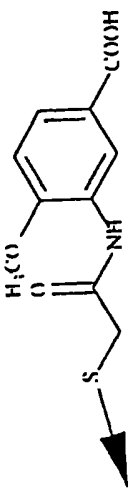
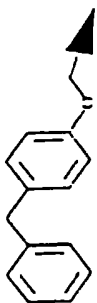
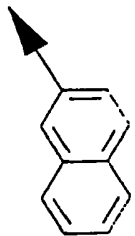
47		1,6	16
48		0,3	5,5
49	CH ₃ ⁻	40	>50
50		4,4	>50

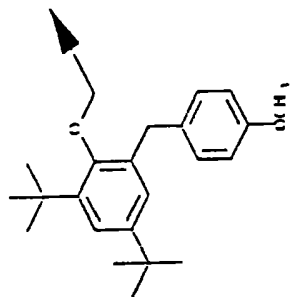
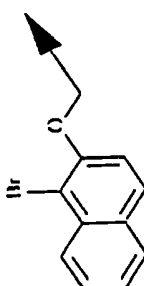
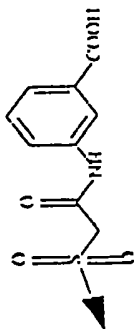
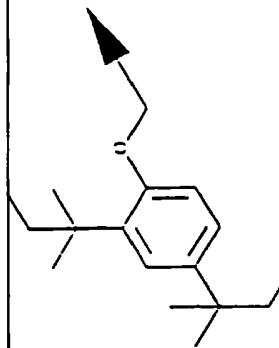
Tabuľka V

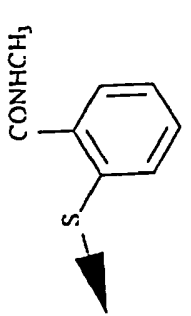
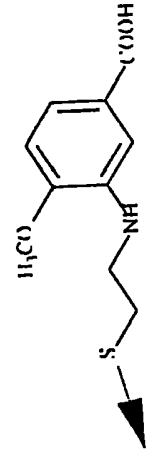
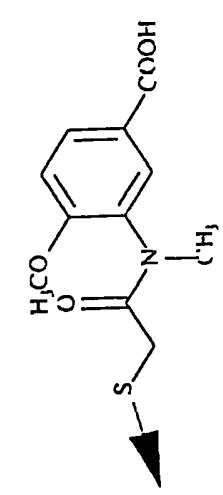
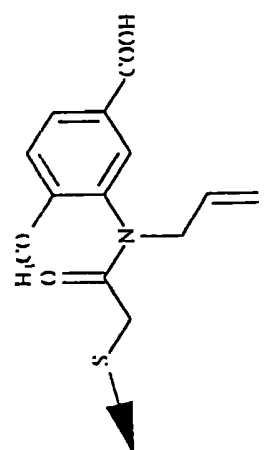
Príklad č.	R ¹	R ²	IC ₅₀ (μM)	
			LysoPC skúška	Kumarínová skúška
51			36	
52			8,0	26
53			15	>64



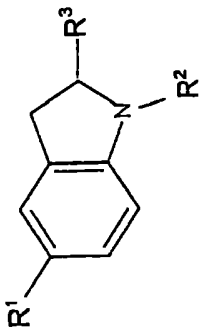
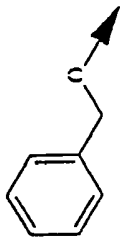
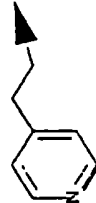
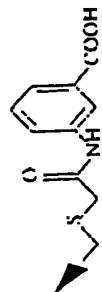
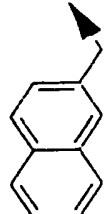
54		0,23	14
55		0,45	12
56		0,47	5
57		0,26	8

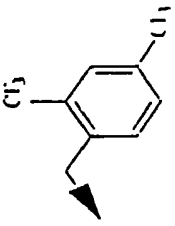
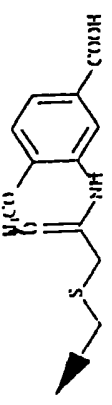
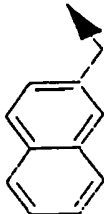
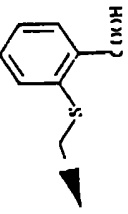
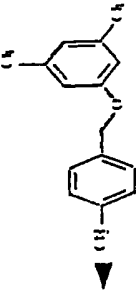
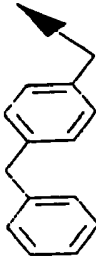
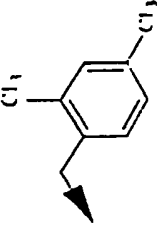
58				0,56	4
59				8,7	>30
60				4,6	>30
61				12,1	>20

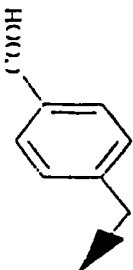
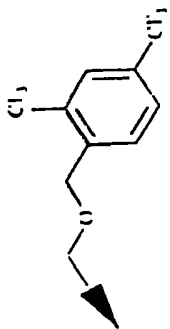
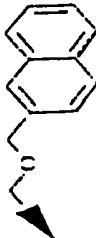
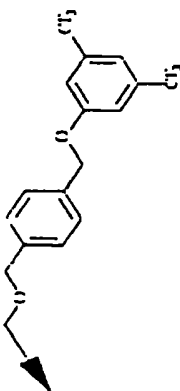
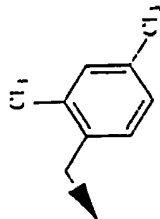
62			1,7	8
63				
64			17,6	>64
65	CH ₃ (CH ₂) ₃ O-			
66			2,3	6
67			0,22	10

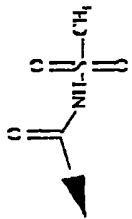
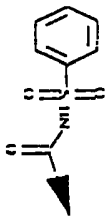
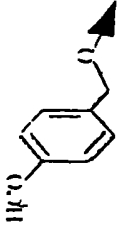
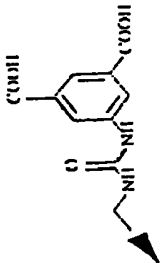
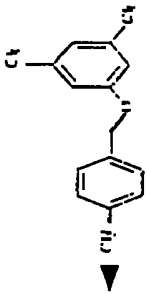
68		>50	>50
69		19,4	6
70		0,84	19
71		5,9	12

Tabuľka VI

				IC ₅₀ (μM)	
Príklad č.	R¹	R²	R³	LysoPC skúška	Kumarínová skúška
72				>64	
73				1,9	6
74				1,1	5

75				7,0	6,2
76					4,5
77					2,5
78					3
79					4,2

80						16
81					3,2	15
82					0,1	15
83	H-			>50	>50	

84				23	>50
85				21	>50
86					17
87					6,5

Zlúčeniny podľa súčasného vynálezu sa testovali aj na *in vivo* aktivitu v teste edému potkanej tlapky podľa spôsobu opísaného v príklade 89. Výsledky sú uvedené v tabuľke VII.

Tabuľka VII

Číslo zlúčeniny	% inhibície edému indukovaného karagenanom v potkanej tlapke
8	29
10	8,9
14	34,2
15	21,8
16	26,3
17	29,3
19	10,5
20	19,5
25	17,5
26	10,3
32	26,7
33	4,2
46	12,5
47	7,8
50	11,7
67	17,5
70	21,7
76	8,2
77	13,0

Tak ako je to použité v tomto vynáleze, „fosfolipázová enzýmová aktivita,“ znamená pozitívnu aktivitu v teste na metabolizmus fosfolipidov (výhodne jeden z testov opísaných nižšie v príklade 88). Zlúčenina má „inhibičnú aktivitu fosfolipázového enzýmu,“ (výhodne cPLA) v akomkoľvek dostupnom teste (výhodne v teste opísanom nižšie v príklade 88 alebo 89) na enzýmovú aktivitu. Vo výhodných uskutočneniach zlúčenina má (1) hodnotu IC_{50} nižšiu ako približne 25 μM , výhodne nižšiu ako približne 6 μM , meranú testom LysoPC; (2) hodnotu IC_{50} nižšiu ako približne 50 μM vo vezikulovom teste; (3) hodnotu IC_{50} nižšiu ako približne 1 μM v PMN teste; (4) hodnotu IC_{50} nižšiu ako približne 15 μM v kumarínovom teste; a/alebo (5) merateľnú aktivitu (výhodne najmenej približne 5%-né zníženie edému, výhodnejšie aspoň približne 10%-né zníženie, výhodnejšie aspoň približne 15%-né zníženie, najvýhodnejšie približne 20- až 30%-né zníženie) v teste na edém potkanej tlapy indukovaný karagenanom.

Zlúčeniny podľa súčasného vynálezu sú užitočné na inhibíciu fosfolipázovej aktivity (výhodne cPLA₂) a sú preto užitočné v „liečbe,“ (t.j. v liečbe, prevencii alebo zmiernení) zápalových alebo so zápalom súvisiacich reakcií alebo stavov (napríklad reumatickej artritídy, psoriázy, astmy, zápalového ochorenia hrubého čreva, a iných ochorení sprostredkovaných prostaglandínmi, leukotriénmi alebo PAF) a iných stavov, ako je napríklad osteoporóza, kolitída, myelogénna leukémia, diabetes, chradnutie a ateroskleróza.

Súčasný vynález zahŕňa farmaceutické prostriedky a terapeutické spôsoby liečby alebo použitia, ktoré využívajú zlúčeniny podľa súčasného vynálezu.

Zlúčeniny podľa súčasného vynálezu možno použiť vo farmaceutickom prostriedku, keď sa skombinujú s farmaceuticky prijateľným nosičom. Takýto prostriedok môže tiež obsahovať (okrem zlúčeniny alebo zlúčenín podľa súčasného vynálezu a nosiča) riedidlá, plnivá, soli, tlmivé roztoky, stabilizátory, rozpúšťadlá a iné materiály známe v problematike. Výraz „farmaceuticky prijateľný,“ znamená netoxický materiál, ktorý neruší účinnosť biologickej aktivity účinnej zložky (zložiek). Vlastnosti nosiča budú závisieť od spôsobu podania. Farmaceutický prostriedok môže ďalej obsahovať iné protizápalové látky. Takéto prídavné látky a/alebo činidlá

sa môžu zahrnúť do farmaceutického prostriedku, aby sa vytvoril synergický účinok so zlúčeninami podľa súčasného vynálezu, alebo aby sa minimalizovali vedľajšie účinky spôsobené zlúčeninou podľa súčasného vynálezu.

Farmaceutický prostriedok podľa vynálezu môže byť vo forme lipozómu, v ktorom sú zlúčeniny podľa súčasného vynálezu zlúčené, okrem iných farmaceuticky prijateľných nosičov, s amfipatickými prostriedkami, ako sú napríklad lipidy, ktoré existujú v agregovanej forme ako micely, nerozpustné jednovrstvy, tekuté kryštály, alebo lamelové vrstvy vo vodnom roztoku. Vhodné lipidy na lipozómový prostriedok zahŕňajú, bez obmedzenia, monoglyceridy, diglyceridy, sulfatidy, lyzolecitín, fosfolipidy, saponín, žľčové kyseliny a podobne. Príprava takých lipozómových prostriedkov je v medziach zručnosti v problematike, ako sa uvádza napríklad v U.S. patentoch č. 4.235.871, č. 4.501.728, č. 4.837.028, a č. 4.737.232, ktoré sú tu všetky referenčne zahrnuté.

Tak ako sa používa v tomto vynáleze, „terapeuticky účinné množstvo,“ znamená celkové množstvo všetkých účinných zložiek farmaceutického prostriedku alebo spôsobu, ktoré je dostačujúce na dosiahnutie zmyslupnej výhody pre pacienta, t.j. liečby, vyliečenia, prevencie alebo zmiernenia zápalovej reakcie alebo stavu, alebo zvýšenia rýchlosti liečby, vyliečenia, prevencie alebo zmiernenia takých stavov. Ak sa aplikuje na jednotlivú účinnú zložku podanú samostatne, výraz sa vzťahuje iba na túto zložku. Ak sa aplikuje v kombinácii, výraz sa vzťahuje na kombinované množstvá účinných zložiek, výsledkom ktorých je terapeutický účinok, či sa podávajú v kombinácii, po sebe alebo simultánne.

Vo vykonávaní spôsobu liečby alebo použitia podľa súčasného vynálezu, sa terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa súčasného vynálezu podáva cicavcovi so stavom, ktorý sa má liečiť. Zlúčeniny podľa súčasného vynálezu možno podať v súlade so spôsobom vynálezu buď samostatne alebo v kombinácii s inými terapiami, ako sú napríklad liečby využívajúce iné protizápalové prostriedky, cytokíny, lymfokíny alebo iné hematopoetické faktory. Ak sa podávajú spolu s jedným alebo s viacerými inými protizápalovými prostriedkami, cytokínmi, lymfokínmi alebo inými hematopoetickými faktormi, zlúčeniny podľa súčasného vynálezu možno podať s iným protizápalovým prostriedkom (prostriedkami),

cytokínom (cytokínmi), lymfokínom (lymfokínmi), iným hematopoetickým faktorom (faktormi), trombolýtickými alebo antitrombotickými faktormi buď súčasne, alebo po sebe. Ak sa podajú po sebe, ošetrojúci lekár rozhodne o vhodnom poradí podávania zlúčenín podľa súčasného vynálezu v kombinácii s iným protizápalovým prostriedkom (prostriedkami), cytokínom (cytokínmi), lymfokínom (lymfokínmi), iným hematopoetickým faktorom (faktormi), trombolýtickými alebo antitrombotickými faktormi.

Podávanie zlúčenín podľa súčasného vynálezu použitých vo farmaceutickom prostriedku alebo na uskutočnenie súčasného vynálezu možno uskutočniť mnohými konvenčnými spôsobmi, ako je napríklad ústne podanie, inhalácia, alebo kožná, podkožná alebo vnútrožilová injekcia.

Ak sa terapeuticky účinné množstvo zlúčenín podľa súčasného vynálezu podá ústne, zlúčeniny podľa súčasného vynálezu budú vo forme tablety, kapsuly, prášku, roztoku alebo elixíru. Ak sa podá v tabletovej forme, farmaceutický prostriedok podľa vynálezu môže okrem toho obsahovať tuhý nosič ako je napríklad želatína alebo pomocná látka. Tableta, kapsula a prášok obsahuje približne 5 až 95 % zlúčeniny podľa súčasného vynálezu, výhodne asi 25 až 90 % zlúčeniny podľa súčasného vynálezu. Ak sa podá v tekutej forme, môže sa pridať tekutý nosič ako je napríklad voda, petrolej, oleje živočíšneho alebo rastlinného pôvodu, ako je napríklad arašidový olej, minerálny olej, sójový olej alebo sezamový olej, alebo syntetické oleje. Tekutá forma farmaceutického prostriedku môže ďalej obsahovať fyziologický roztok, roztok dextrózy alebo iného sacharidu, alebo glykoly ako je napríklad etylénglykol, propylénglykol, alebo polyetylénglykol. Ak sa podá v tekutej forme, farmaceutický prostriedok obsahuje približne 0,5 až 90 % hmotnostných zlúčeniny podľa súčasného vynálezu, a výhodne približne 1 až 50 % zlúčeniny podľa súčasného vynálezu.

Ak sa terapeuticky účinné množstvo zlúčenín podľa súčasného vynálezu podá vnútrožilovou, kožnou alebo podkožnou injekciou, zlúčeniny podľa súčasného vynálezu budú vo forme nepyrogénneho, parenterálne prijateľného vodného roztoku. Príprava takých parenterálne prijateľných proteínových roztokov, s náležitým dodržaním pH, izotonicity, stability a podobne, je v medziach zručnosti

v problematike. Výhodný farmaceutický prostriedok na vnútrožilovú, kožnú alebo podkožnú injekciu by mal obsahovať, okrem zlúčenín podľa súčasného vynálezu, aj izotonické vehikulum ako je injekcia chloridu sodného, Ringerova injekcia, injekcia dextrózy, injekcia dextrózy a chloridu sodného, Ringerova injekcia s laktátom, alebo iné vehikulum známe v problematike. Farmaceutický prostriedok podľa súčasného vynálezu môže obsahovať stabilizátory, ochranné prostriedky, tlmivé roztoky, antioxidačné prostriedky alebo iné prísady známe odborníkom v problematike.

Množstvo zlúčeniny (zlúčenín) podľa súčasného vynálezu vo farmaceutickom prostriedku podľa súčasného vynálezu bude závisieť od povahy a závažnosti liečeného stavu, a od povahy predchádzajúcich liečení, ktoré pacient už dostal predtým. Napokon ošetrojúci lekár rozhodne o množstve zlúčeniny podľa súčasného vynálezu, ktorým sa bude každý jednotlivý pacient liečiť. Na začiatku ošetrojúci lekár podá nízke dávky zlúčeniny podľa súčasného vynálezu a bude pozorovať reakciu pacienta. Väčšie dávky zlúčeniny podľa súčasného vynálezu možno podávať až do dosiahnutia optimálneho terapeutického účinku pre pacienta, a po dosiahnutí toho bodu sa dávka už ďalej nezvyšuje. Uvažuje sa o tom, že rôzne farmaceutické prostriedky použité na uskutočnenie súčasného vynálezu by mali obsahovať približne 0,1 µg až približne 100 mg (výhodne približne 0,1 mg až približne 50 mg, výhodnejšie približne 1 mg až približne 2 mg) zlúčeniny podľa súčasného vynálezu na 1 kg telesnej váhy.

Trvanie vnútrožilovej terapie používajúcej farmaceutický prostriedok podľa súčasného vynálezu bude rôzne, v závislosti od závažnosti ochorenia, ktoré sa má liečiť, a od stavu a potenciálnej idiosynkratickej odpovede každého jedného pacienta. Uvažuje sa o tom, že trvanie každej aplikácie zlúčenín podľa súčasného vynálezu bude v rozmedzí od 12 do 24 hodín priebežného vnútrožilového podávania. Napokon ošetrojúci lekár rozhodne o vhodnom trvaní vnútrožilovej terapie s použitím farmaceutického prostriedku podľa súčasného vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Spôsoby syntézy príkladov 1 až 87

Zlúčeniny podľa súčasného vynálezu možno pripraviť podľa nasledovných spôsobov. Teploty sú uvedené v stupňoch Celzia.

Spôsob A

Etylester kyseliny indol-2-karboxylovej I sa prekonvertuje na aldehyd II v dvoch krokoch: redukciou s hydridom hlinito-lítnym (LAH) alebo s iným hydridom vo vhodnom rozpúšťadle ako je napríklad tetrahydrofurán (THF) pri 0 °C, a potom oxidáciou s oxidačným činidlom ako je napríklad oxid manganičitý v rozpúšťadle ako je napríklad THF. Deprotonáciou aldehydu II so silnou zásadou, ako je napríklad hexametyldisilylamid draselný (KHMDs) v THF, po ktorej nasleduje reakcia s chlórformátom v prítomnosti zásady, ako je napríklad trietylamin, sa získa karbamát III. III sa transformuje na bromid IV vo dvoch krokoch: (1) redukciou bórhydridom sodným v alkoholovom roztoku a (2) reakciou s bromidom uhličitým v prítomnosti fosfinového činidla ako je napríklad bis(difenyfosfín)propán v dichlórmetáne. Vytesnením brómu v IV fenoxidom draselným, ktorý sa pripraví reakciou fenolu s KHMDs vo vhodnom rozpúšťadle ako je napríklad THF alebo DMF, sa získa éter V. V sa môže prekonvertovať buď na trifluórmetylketón VII alebo na karboxylovú kyselinu IX v rôznych spôsoboch. Reakciou V s trifluórmetyltrimetylsilánom (TMSF₃) v prítomnosti fluoridu tetrabutylamónneho sa získa trifluórmetylalkohol, ktorý sa potom oxiduje perjodínanom (Des-Martinovo činidlo) v dichlórmetáne, čím sa získa ketón VI. V tomto štádiu možno karbamát odstrániť buď kyselinou trifluóroctovou (TFA) alebo zásadou, ako je napríklad hydroxid sodný. Dusík indolu sa potom alkyluje vhodným alkylbromidom v prítomnosti zásady ako je napríklad hydrid sodný, čím sa získa VII. Podobne, V možno zbaviť ochrany pomocou TFA alebo vodnej zásady, a potom sa nechá zreagovať s alkylbromidom, čím vznikne VIII, ktorý sa oxiduje chloritanom sodným vo vodnom THF, čím vznikne kyselina IX.

Spôsob B

Etylester 2-indolytkarboxylovej kyseliny I sa deprotonizuje silnou zásadou ako je napríklad hydrid sodný (NaH) v THF, a potom sa nechá zreagovať s vhodným alkylbromidom, čím vznikne X. Hydrolyza X vodnou zásadou, ako je napríklad hydroxid sodný, a reakciou s anilínom alebo so substituovaným anilínom v prítomnosti karbodiimidu, ako je napríklad dimetylamínopropyletylkarbodiimid hydrochlorid (EDCI) vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad dichlórmetán, sa získa amid XI. XI sa hydrolyzuje na zodpovedajúcu kyselinu XII vo vodnej zásade ako je napríklad hydroxid sodný.

Spôsob C

Indol I možno brominovať v polohe 3 reakciou s brómom alebo s *N*-bróm-sukcinimidom vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad chlorid uhličitý alebo dichlórmetán, čím sa získa bromid XIII. Reakciou XIII s vhodným alkylbromidom v prítomnosti silnej zásady ako je napríklad NaH v THF alebo DMF sa získa indol XIV. Kopuláciou XIV sprostredkovaná paládiom s vhodným alkénom v prítomnosti fosfinu a zásady, ako je napríklad trietylamín, vznikne 3-substituovaný indol XV. XV možno prekonvertovať na amid XVII v dvojkrokovej reakcii: (1) hydrolyzou s vodnou zásadou, ako je napríklad NaOH, a (2) kopuláciou s amínom v prítomnosti karbodiimidu, ako je napríklad EDCI. Ester XIV možno pretransformovať na lítiovú soľ XVIII hydrolyzou s vodnou zásadou, a potom reakciou s hydroxidom lítnym vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad éter. Lítiovaním s *n*-butyllítom vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad THF, a potom acyláciou s acylchloridom v THF sa získa ketón XIX. Karbodiimidom (EDCI) katalyzované spojenie XIX a vhodného amínu produkuje amid XX.

Spôsob D

Indol I možno prekonvertovať na XXI vo dvoch krokoch: (1) redukciou s LAH v rozpúšťadle, ako je napríklad THF, a (2) silyláciou s *t*-butyldimetylsilylchloridom (TBDMSCl) v rozpúšťadle, ako je napríklad dichlórmetán alebo DMF v prítomnosti zásady, ako je napríklad imidazol. Vystavením XXI účinkom Grignardovho činidla,

ako je napríklad etylmagnéziumbromid, v rozpúšťadle ako je napríklad THF pri -60°C , acyláciou výslednej horečnatej soli s vhodným acylchloridom, ako je napríklad acetylchlorid v éteri, a napokon alkyláciou na atóme dusíka s alkylhalogénom, ako je napríklad etylbromid, v prítomnosti silnej zásady, ako je napríklad NaH v DMF, sa získa ketón XXII. Silylová skupina na XXII sa odstráni s použitím fluoridu tetrabutylamónneho v rozpúšťadle, ako je napríklad THF, výsledný alkohol sa potom prekonvertuje na bromid s použitím bromidu uhličitého a bis(difenyfosfín)-etán v rozpúšťadle, ako je napríklad dichlórmétán, čím sa získa bromid XXIII. Vytesnením brómu v XXIII tiolovou zlúčeninou v prítomnosti zásady, ako je napríklad Cs_2CO_3 , alebo alkoholom v prítomnosti silnej zásady, ako je napríklad NaH v DMF, sa získa XXIV (sírnik resp. éter).

Spôsob E

Aldehyd II pripravený spôsobom A možno alkylovať vhodným alkylbromidom (alebo jodidom), ako je napríklad benzylbromid alebo etyljodid, v prítomnosti silnej zásady, ako je napríklad hydrid sodný alebo KHMDS, v rozpúšťadle ako je napríklad DMF, čím sa získa XXV. XXV možno prekonvertovať na nenasýtenú kyselinu XXVI vo dvoch krokoch: (1) Wittigovou reakciou s vhodným činidlom, ako je napríklad trimetylfosfónoacetát, v prítomnosti zásady, ako je napríklad hydrid sodný, v rozpúšťadle, ako je napríklad THF, a (2) hydrolýzou vodným hydroxidom sodným. Kopulačnou reakciou XXVI s amínom katalyzovanou diimidom, ako je napríklad EDCI (dimetylamínopropyletylkarbodiimid hydrochlorid) a potom hydrolýzou s vodnou zásadou, ako je napríklad hydroxid sodný, sa získa XXVII.

Spôsob F

Indol I sa redukuje s LAH v rozpúšťadle, ako je napríklad THF. Druhou redukciou s kyanobórhydridom sodným v rozpúšťadle, ako je napríklad kyselina octová, sa získa alkohol XXVIII. Ochranou dusíka v XXVIII *t*-butoxykarbonylom (BOC) s použitím di-*t*-butyldikarbonátu $((\text{BOC}_2)\text{O})$ v prítomnosti zásady, ako je napríklad trietylamin, sa získa karbamát XXIX. Hydroxylová skupina v XXIX sa mesiluje s použitím mesylchloridu a trietylaminu v rozpúšťadle, ako je napríklad

dichlórmétán, a potom sa vytesní buď tiolom alebo alkoholom, ako bolo opísané v spôsobe D, čím vznikne indol XXX. Odstránením ochrany z XXX s použitím kyseliny trifluóroctovej sa získa XXXI, ktorý je buď acylovaný (acylchlorid, trietylamin, dichlórmétán) alebo alkylovaný (alkylhalogén, K_2CO_3 , DMF), čím vznikne XXXII alebo XXXIII.

Spôsob G

Karboxylová kyselina XXXIV sa prekonvertuje na aldehyd XXXV v dvoch krokoch: (1) reakciou s *N,O*-dimetylhydroxyamínu v prítomnosti EDCI v rozpúšťadle, ako je napríklad dichlórmétán, a (2) redukciou s diizobutylalumíniumhydridom (DIBAL) v rozpúšťadle, ako je napríklad THF. Vystavením XXXV účinkom trimetylfosfónacetátu v prítomnosti silnej zásady, ako je napríklad KHMDS v rozpúšťadle, ako je napríklad THF, vznikne ester XXXVI. Redukciou XXXVI so zinkom v chlorovodíku a potom cyklizáciou v ohrievanom inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad toluén, sa získa XXXVII. Alkylácia na atóme dusíka XXXVII za podmienok opísaných v spôsobe F, a potom hydrolýzou esteru s vodnou zásadou, ako je napríklad NaOH, sa získa kyselina XXXVIII. XXXVIII možno prekonvertovať na amid XXXIX spojením s vhodným amínom, ako je napríklad benzylamin v prítomnosti EDCI.

Spôsob H

Aldehyd XXXV pripravený spôsobom G sa nechá zreagovať vo Wittigovej reakcii s použitím metyltrifenylfosfóniumjodidu v prítomnosti silnej zásady, ako je napríklad KHMDS alebo NaH v rozpúšťadle, ako je napríklad THF, čím sa získa alkén XL. Redukciou nitroskupiny v XL železným práškom v roztoku chloridu amónneho a potom reakciou s benzylchlórformátom v prítomnosti zásady, ako je napríklad trietylamin, vznikne karbamát XLI. Na XLI sa pôsobí jódem v zásaditom roztoku, ako je napríklad vodný roztok $NaHCO_3$ v THF, čím vznikne jodid XLII. Vytesnením jódu v XLII benzoanom lítym v rozpúšťadle ako je napríklad DMF a potom hydrolýzou s NaOH vzniká alkohol XLIII.

Spôsob I

Indolín XXVIII pripravený spôsobom F alebo spôsobom H môže byť buď acylovaný reakciou s acylchloridom v prítomnosti zásady, ako je napríklad trietylamin, alebo môže byť alkylovaný s použitím alkylhalogénu v prítomnosti K_2CO_3 v rozpúšťadle, ako je napríklad DMF, čím vznikne alkohol XLIV. Reakciou XLIV s mesylchloridom a trietylaminom v rozpúšťadle, ako je napríklad dichlórmetán, a potom vytesnením s tiolom, ako je napríklad metylmerkptoacetát, v prítomnosti zásady, ako je napríklad Cs_2CO_3 , v prítomnosti rozpúšťadla, ako je napríklad acetonitril, vznikne ester XLV. Hydrolyzou XLV s vodnou zásadou, ako je napríklad NaOH, sa získa kyselina XLVI, ktorá sa môže spojiť s amínom katalyzovaným diimidom ako je napríklad EDCI, v rozpúšťadle ako je napríklad dichlórmetán, čím sa získa amid XLVII. XLVII môže byť alkylovaný na atóme dusíka amidu reakciou s alkylhalogénom a silnou zásadou, ako je napríklad NaH v DMF. Hydrolyzou výsledného amidu s vodnou zásadou, ako je napríklad NaOH, sa získa kyselina XLIX. XLIV možno hydrolyzovať aj priamo s NaOH na karboxylovú kyselinu XLVIII.

Spôsob J

Spôsob J ukazuje syntézu alfa-substituovaných esterov kyseliny aminofenyl-octovej. Ester L možno deprotonizovať silnou zásadou, ako je napríklad diizobutylamid lítny (LDA) v rozpúšťadle ako je napríklad THF, a môže sa potom alkylovať alkylhalogénom, ako je napríklad metyljodid, čím sa získa LI. Redukciu LI na LIII možno uskutočniť s použitím hydrogenácie katalyzovanej paládiom v rozpúšťadle ako je napríklad etanol. L možno oxidovať na alkohol LII s použitím LDA a oxaziridínu v rozpúšťadle ako je napríklad THF. Alkyláciou LII s alkylačným činidlom, ako je napríklad metyljodid, v prítomnosti silnej zásady ako je napríklad NaH v DMF, a potom katalytickou hydrogenáciou v prítomnosti paládia sa získa amín LIV.

Spôsob K

Spôsob K ukazuje syntézu substituovaných esterov kyseliny amino-benzoovej. Mono-kyselinu LV možno prekonvertovať na amid LVI nasledovnými krokmi: (1) reakciou oxalylchloridu v dichlórmetáne, čím vznikne kyslý chlorid, a (2) reakciou s vhodným amínom, ako je napríklad dimetylamín. Redukcia nitroskupiny na amín sa uskutoční hydrogenáciou katalyzovanou paládiom podľa opisu v spôsobe J. LV možno redukovať na alkohol LVIII komplexom hydroboránu a THF v THF. Ochranou hydroxyskupiny ako silyléteru s použitím TBDMSCI v prítomnosti imidazolu a potom redukciou nitroskupiny ($H_2/Pd-C$) na amín sa získa LIX. LVIII možno prekonvertovať na sekundárny alkohol LX vo dvoch krokoch: (1) oxidáciou s vhodným činidlom, ako je napríklad oxid manganičitý (MnO_2) v octane etylátom, a (2) adíciou požadovaného Grignardovho činidla ako je napríklad metylmagnéziumbromid v THF. Oxidáciou LX s MnO_2 v THF a redukciou nitroskupiny ($H_2/Pd-C$) sa získa ketón LXIII. Redukciou LVII ($H_2/Pd-C$) sa získa LXI.

Spôsob L

Alkohol LXIV pripravený spôsobom I možno debenzylovať hydrogenolýzou katalyzovanou paládiom na uhlíku v rozpúšťadle ako je napríklad etanol. Na výsledný alkohol sa pôsobí *p*-metoxybenzylchloridom v prítomnosti K_2CO_3 v rozpúšťadle, ako je napríklad THF, čím sa získa LXV. Alkohol LXV možno pretransformovať na éter alebo sulfid LXVI spôsobmi opísanými v spôsobe D. Odstránením ochrany *p*-metoxybenzylovej skupiny s TFA v rozpúšťadle ako je napríklad dichlórmetán, a následnou alkyláciou nad kyslíkom s vhodným činidlom, ako je napríklad 4-benzylbenzylbromid, v prítomnosti K_2CO_3 v rozpúšťadle, ako je napríklad THF, sa získa LXVII.

Experimentálna časť

Nasledujúce príklady súčasný vynález ďalej ilustrujú. Všetky teploty uvádzané v príkladoch sú v stupňoch Celzia. Všetky zlúčeniny boli charakterizované spektrami protónovej magnetickej rezonancie získanými spektrometrom Varian Gemini 300 alebo ekvivalentnými prístrojmi.

Príklad 1

Kyselina 2-(2-(1-fenylmetoxykarbonyl-5-fenylmetoxy)indolyl)metoxybenzoová

Krok 1

2-(5-Fenylmetoxy)indolylaldehyd

12,3 g (42 mmol) etyl 2-(5-fenylmetoxy)indolyl)karboxylátu sa rozpustilo v 100 ml THF, ku ktorému sa pridalo 130 ml (130 mmol) 1 M roztoku hydridu hlinito-lítneho v THF pri 0 °C. Reakcia sa miešala pri tejto teplote 2 hodiny a zastavila sa pomalým pridaním 65 ml 6 N roztoku NaOH. Produkt sa vyextrahoval octanom etylnatým, a organická fáza sa premyla vodným chloridom amónnym. Odparením rozpúšťadla sa získal surový alkohol, ktorý sa bez ďalšieho čistenia rozpustil v 400 ml THF, pridalo sa 52 g oxidu manganičitého a zmes sa cez noc miešala pri izbovej teplote. Po odstránení oxidu manganičitého filtráciou a po vyčistení flash chromatografiou s použitím hexánu:octanu etylnatého 3:1 sa získalo 8,15 g požadovanej zlúčeniny.

Krok 2

Benzyl-(1-(2-formyl-5-fenylmetoxy)indolyl)formát

K roztoku 6,9 g (27,5 mmol) aldehydu z kroku 1 v 140 ml THF sa pomaly pridalo 61 ml (30,5 mmol) 0,5 M roztoku bis(trimetylsilyl)amidu draselného v toluéne pri -35 °C. Po miešaní 10 minút pri tejto teplote sa pridalo 4,4 ml (29,5 mmol) benzylchlórformátu pri -35 °C a zmes sa potom ohrievala z -35 °C na 0 °C po dobu 3,5 hodiny. Reakcia sa zastavila vyliatím do vodného chloridu amónneho. Vodným spracovaním a flash chromatografiou s použitím 12:1 toluénu:octanu etylnatého sa získalo 4,8 g požadovanej zlúčeniny.

Krok 3

Benzyl-(1-(2-hydroxymetyl-5-fenylmetoxy)indolyl)formiát

K roztoku 2,9 g (7,5 mmol) aldehydu z kroku 2 v 40 ml THF a 20 ml trifluóretanolu sa pri 0 °C pridalo 760 mg (20 mmol) bórhydridu sodného. Zmes sa miešala 30 minút pri 0 °C a potom sa zastavila pridaním vodného chloridu

amónneho. Flash chromatografiou s použitím 2:1 hexánu:octanu etylnatého sa získalo 2,2 g požadovanej zlúčeniny.

Krok 4

Benzyl-(1-(2-brómmetyl-5-fenylmetoxy)indolyl)formiát

K roztoku 2,2 g (5,7 mmol) alkoholu z kroku 3 a 2,05 g (5,0 mmol) 1,3-bis(difenyfosfín)propánu v 60 ml dichlórmétanu sa pridal roztok 2,0 g (6 mmol) bromidu uhličitého v 4 ml dichlórmétanu pri 15 °C. Zmes sa miešala 2 hodiny pri izbovej teplote a pridal sa 1 g (3 mmol) 1,3-bis(difenyfosfín)propánu pri izbovej teplote. Po 1 hodine miešania sa reakcia zastavila pridaním vodného chloridu amónneho. Vodným spracovaním a flash chromatografiou s použitím 4:1 hexánu:octanu etylnatého sa získalo 1,7 g požadovanej zlúčeniny.

Krok 5

Benzyl-(1-(2-(2-formylfenoxy)metyl-5-fenylmetoxy)indolyl)formiát

K roztoku 439 mg (3,6 mmol) metyl-2-hydroxybenzoátu v 18 ml THF sa pri 0 °C pridalo 6 ml (3 mmol) 0,5 M roztoku bis(trimetylsilyl)amidu draselného v toluéne. Roztok sa miešal 10 minút pri 0 °C, potom sa k nemu pridal roztok 1,25 g (2,8 mmol) bromidu, pripraveného v kroku 4, v THF pri 0 °C. Reakcia sa ohriala na izbovú teplotu a miešala sa pri tejto teplote 2 hodiny. Po vodnom spracovaní (NH_4Cl /octan etylnatý) sa organické rozpúšťadlo oddelilo, vysušilo nad síranom sodným a odparilo sa. Produkt sa previedol do tuhého stavu a premyl sa octanom etylnatým:hexánom 1:1. Výťažok 690 mg (51 %).

Krok 6

120 mg (0,24 mmol) aldehydu z kroku 5 sa rozpustilo v 11 ml 5:1:5 THF-acetonitrilu-2,2-dimetyletanolu. K tomuto roztoku sa pridal roztok 56 mg (0,5 mmol) chloritanu sodného v 0,5 ml vody a 1 kvapka vodného roztoku peroxidu vodíka. Po 4 hodinách sa pridalo ďalších 56 mg (0,5 mmol) chloritanu sodného. Zmes sa miešala tri dni pri izbovej teplote. Vodným spracovaním a flash chromatografiou

s použitím 2,5:1:0,05 hexánu:octanu etylnatého:kyseliny octovej sa získalo 110 mg požadovanej zlúčeniny.

Príklad 2

Kyselina 4-(2-(1-fenylmetoxykarbonyl-5-fenylmetoxy)indolyl)metoxybenzoová

Požadovaná zlúčenina sa pripravila podľa spôsobu opísaného v príklade 1, avšak s použitím 4-hydroxybenzaldehydu.

Príklad 3

Kyselina 3-(2-(1-fenylmetoxykarbonyl-5-fenylmetoxy)indolyl)metoxybenzoová

Požadovaná zlúčenina sa pripravila podľa spôsobu opísaného v príklade 1, avšak s použitím 3-hydroxybenzaldehydu.

Príklad 4

Benzyl(1-(2-(2-(1-oxo-2,2,2-trifluóretyl)fenoxy)metyl-5-fenylmetoxy)indolyl)formiát

Krok 1

Benzyl(1-(2-(2-(1-hydroxy-2,2,2-trifluóretyl)fenoxy)metyl-5-fenylmetoxy)indolyl)-formiát

Roztok 0,4 g (0,8 mmol) aldehydu, pripraveného v kroku 1 príkladu 1, v 4 ml THF sa ochladil na 0 °C. Pridalo sa k nemu 0,24 ml (1,6 mmol) trifluórmetyltrimetylsilánu a 5 mg trihydrátu fluoridu tetrabutylamónneho. Reakcia sa miešala 2,5 hodiny pri 0 °C, a pridalo sa ďalších 0,2 ml (1,3 mmol) trifluórmetyltrimetylsilánu a 5 mg trihydrátu fluoridu tetrabutylamónneho. Po miešaní 2 hodiny pri 0 °C sa reakcia spracovala vodným chloridom amónnym a octanom etylnatým. Po vyčistení silikagélou chromatografiou s použitím 4:1 hexánu:octanu etylnatého sa získal zodpovedajúci TMS éter. Reakciou TMS éteru s 1,3 ml 1 N roztoku HCl pri izbovej teplote, vodným spracovaním s použitím roztoku soli a octanu etylnatého a po

chromatografickom vyčistení s použitím 3:1 hexánu:octanu etylnatého sa získalo 230 mg požadovanej zlúčeniny.

Krok 2

K roztoku 150 mg (0,27 mmol) trifluóretanolu, pripraveného v kroku 1, v 5,5 ml dichlórmetánu sa pridalo 255 mg (0,6 mmol) Dess-Martinovho jodistanu. Zmes sa miešala 1 hodinu pri izbovej teplote a potom sa rozdelila medzi vodný NaHCO_3 a octan etylnatý. Organická fáza sa raz premyla vodným NaHCO_3 a vyčistila sa chromatograficky s použitím 3:1 hexánu:octanu etylnatého, čím sa získalo 150 mg požadovanej zlúčeniny.

Príklad 5

Kyselina 3-(2-(1-benzyl-5-benzyloxy)indolkarboxamido)benzoová

Krok 1

Etyl-2-(1-benzyl-5-benzyloxy)indolkarboxylát

K roztoku 1 g (3,4 mmol) etyl-5-benzyloxyindol-2-karboxylátu v 12 ml DMF sa pri izbovej teplote pridal hydrid sodný (0,163 g, 60%-ná olejová disperzia, 4,07 mmol). Reakcia sa miešala 30 minút. V tom čase sa pridala benzylbromid (0,44 ml, 3,73 mmol) a reakcia sa miešala ďalšiu hodinu. Po ukončení reakcie (monitorovanej pomocou TLC = 0,5 R_f v 3:1 hexáne:octane etylnatom) sa reakcia zastavila vodou, vyextrahovala sa octanom etylnatým (3x). Organické vrstvy sa vysušili nad síranom horečnatým, skoncentrovali sa a použili sa v ďalšom kroku.

Krok 2

Kyselina 2-(1-benzyl-5-benzyloxy)indolkarboxylová

Ester (3,4 mmol) pripravený v kroku 2 sa rozpustil v THF (20 ml), metanole (20 ml) a potom sa pridala 1 N NaOH (25 ml). Reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc, počas ktorého času sa reakcia skoncentrovala, zriedila sa vodou, okyslila sa na pH 5 pomocou 10%-nej HCl a vyextrahovala sa octanom etylnatým (3x), organické extrakty sa vysušili nad síranom horečnatým a skoncentrovali sa,

čím vznikla indolová kyselina (1,14 g, 94,2 %, TLC = 0,5 R_f v 1:1 hexáne:octane etylinatom s 1%-nou kyselinou octovou).

Krok 3

Etyl-3-(2-(1-benzyl-5-benzyloxy)indolkarboxamido)benzoan

Kyselina (0,54 g, 1,5 mmol) z kroku 2, 1-(3-dimetylaminoethyl)-3-etylkarbodiimid (EDCI) (0,32 g, 1,66 mmol), 4-dimetylamino-4-pyridín (DMAP) (0,018 g, 0,15 mmol) a etyl-3-aminobenzoan (0,27 g, 1,66 mmol) sa cez noc miešali v tetrahydrofuráne (9 ml) pri izbovej teplote. Ďalší deň sa reakcia zriedila octanom etylnatým a vodou, vyextrahovala sa octanom etylnatým (3x), vysušila sa nad síranom horečnatým a skoncentrovala sa. Surový materiál sa vyčistil na silikagéli s použitím 3:1 hexánu:octanu etylnatého, čím vznikol čistý amid (0,578 g, 76 %, TLC = 0,4 R_f v 3:1 hexáne:octane etylinatom).

Krok 4

Ester (0,578 g, 1,15 mmol), pripravený v kroku 3, sa rozpustil v THF (13,6 ml), metanole (13,6 ml) a potom sa pridal 1 N NaOH (9,6 ml). Reakčná zmes sa miešala cez noc pri izbovej teplote, kedy sa zmes skoncentrovala, zriedila vodou, okyslila na pH 5 pomocou 10%-nej HCl, a vyextrahovala sa octanom etylnatým (3x), organické extrakty sa vysušili nad síranom horečnatým a skoncentrovali sa, čím vznikla požadovaná zlúčenina (0,437 g, 80 %, TLC = 0,5 R_f v 3:1 hexáne:octane etylinatom s 1%-nou kyselinou octovou).

Príklady 6, 7, 8, 9, 10 a 11 v tabuľke 1 sa pripravili spôsobmi z príkladu 5 s použitím vhodných amínov a alkylhalogénov.

Príklad 12

Kyselina 3-(2-(3-(2,4-bis(1,1-dimetylpropyl)fenoxyacetyl)-5-metoxi-1-metyl)indolyl)-metyltioacetamido-4-metoxybenzoová

Krok 1

2-(5-Metoxi)indolylmetanol

Etyl-5-metoxy-2-indolkarboxylát (30 g, 102 mmol) sa rozpustí v 250 ml THF a ochladí sa na 0 °C a cez adičný lievik sa pridá hydrid hlinito-lítny (LAH) (255 ml 1,0 M roztoku v THF) v priebehu 40 minút. Reakcia sa miešala ďalšie 2 hodiny pri 0 °C a potom sa spracovala pridaním 4 N NaOH (190 ml). Výsledné soli sa prefiltrujú a premyjú octanom etylnatým (3x400 ml), filtráty sa zlúčia a vysušia nad MgSO₄ a skoncentrujú sa s výťažkom 24,8 g alkoholu, ktorý sa použil priamo v ďalšej reakcii.

Krok 2

2-(5-Metoxy)indolylmetoxy-*tert*-butyldimetylsilán

Surový indolalkohol pripravený v kroku 1 (6,2 g, 32,6 mmol) sa rozpustil v DMF (10,5 ml). K tomuto roztoku sa pridali imidazol (5,5 g, 81,5 mmol) a *t*-butyldimetylsilylchlorid (5,4 g, 35,8 mmol). Zmes sa miešala cez noc pri izbovej teplote. Reakcia sa vyliala do vody a vyextrahovala octanom etylnatým (3x). Organické vrstvy sa vysušili nad síranom horečnatým a skoncentrovali sa. Surový materiál sa vyčistil na silikagélovej kolóne s použitím 19:1 hexánu:octanu etylnatého, čím sa získal čistý produkt (9,5 g, 31 mmol, výťažok 94 %, TLC: 0,8 R_f v toluéne:octane etylnatom 2:1).

Krok 3

3-(2-*tert*-Butyldimetylsilyloxymetyl-5-metoxy)indolyl-(2,4-bis(1,1-dimetylpropyl)fenoxy)metylketón

2,32 g (7,95 mmol) kyseliny 2,4-bis-*tert*-amylfenoxyoctovej sa rozpustilo v dichlórmetáne (21 ml) a pridali sa oxalylchlorid (1,4 ml, 16,1 mmol) a potom dimetylformamid (0,5 ml) pri izbovej teplote. Po hodine sa reakcia skoncentruje a azeotropuje s toluénom a nechá sa vo vysokom vákuu 2 hodiny.

V ďalšej reakčnej nádobe sa roztok silylom chráneného indolu pripraveného v kroku 2 (2 g, 6,56 mmol) v éteri (20 ml) pridali po kvapkách k etylmagnéziumbromidu (2,4 ml z 3 M roztoku v éteri, 7,2 mmol) v éteri (10 ml), pričom éter sa udržiaval pri -78 °C. Reakcia sa miešala 2 hodiny pri -60 °C. K tomuto reakčnému roztoku sa pomaly pridali vyššie pripravený kyslý chlorid v éteri (4 ml). Reakcia sa udržiavala ďalšie 2 hodiny medzi -50 °C a -60 °C. Reakcia sa potom zastavila

nasýteným hydrogenuhlíčitanom sodným. Vyextrahovala sa octanom etylnatým (3x). Organické vrstvy sa vysušili nad síranom horečnatým a skoncentrovali sa. Surový materiál sa vyčistil na silikagélovej kolóne s použitím 19:1 hexánu:octanu etylnatého, čím sa získal čistý produkt (2,36 g, 50 %, TLC: 0,15 R_f v hexáne:octane etylnatom 19:1).

Krok 4

3-(2-*terc*-Butyldimetylsilyloxymetyl-5-metoxymetyl)indolyl-(2,4-bis(1,1-dimetylpropyl)fenoxy)metylketón

Ku ketónu (1,97 g, 3,4 mmol) z kroku 3 v 12 ml DMF sa pri izbovej teplote pridal hydrid sodný (0,163 g, 60%-ná olejová disperzia, 4,07 mmol). Reakcia sa miešala 30 minút. V tomto čase sa pridal metyljodid (0,23 ml, 3,73 mmol) a reakcia sa miešala ďalšiu hodinu. Po zavŕšení reakcie (monitorovanej pomocou TLC) sa zastavila vodou a vyextrahovala sa octanom etylnatým (3x). Organické vrstvy sa vysušili nad síranom horečnatým, skoncentrovali sa a surový produkt sa použil v ďalšom kroku.

Krok 5

3-(2-Hydroxymetyl-5-metoxymetyl)indolyl-(bis-2,4-(1,1-dimetylpropyl)fenoxy)-metylketón

Zmes *N*-metylindolu pripraveného v kroku 4 (2,01 g, 3,4 mmol) a fluoridu tetrabutylamónneho (TBAF) (8,5 ml z 1 M roztoku v THF, 8,5 mmol) v THF (17,9 ml) sa miešala hodinu pri izbovej teplote. V tomto čase sa reakcia zriedila octanom etylnatým a vodou, vyextrahovala sa octanom etylnatým (3x), vysušila sa nad síranom horečnatým a skoncentrovala sa. Surový materiál sa vyčistil na silikagéli s použitím hexánu:octanu etylnatého 2:1, čím sa získal čistý alkohol (0,82 g, 60 %, TLC: 0,3 R_f v 2:1 hexáne:octane etylnatom).

Krok 6

Metyl 3-(2-(3-(2,4-bis(1,1-dimetylpropyl)fenoxy)acetyl-5-metoxymetyl)indolyl)metyl-tioacetamido)-4-metoxybenzoan

Indolalkohol pripravený v kroku 5 (0,20 g, 0,43 mmol) sa rozpustil v dichlórmetáne (0,7 ml) a pôsobilo sa naň trimetylamínom (0,1 ml, 0,64 mmol) a ochladil sa na 0 °C, v tomto čase sa počas 5 minút pridal mesylchlorid (0,04 ml, 0,52 mmol) a potom sa pridali dve kvapky DMF. Reakcia sa miešala ďalšie dve hodiny pri 0 °C, potom sa skoncentrovala a použila priamo v ďalšej reakcii.

Vyššie pripravený mesilát sa rozpustil v DMF (0,8 ml). Roztok sa zbavil plynov prebublávaním dusíka počas 10 minút. Pridal sa uhličitan cézny (0,25 g, 1,29 mmol), potom sa pridal tiol (0,11 g, 0,43 mmol) pripravený v medziprodukte 1. Zmes sa miešala cez noc, potom sa vyliala do nasýteného chloridu amónneho a vyextrahovala sa octanom etylnatým (3x), vysušila sa a skoncentrovala. Surový materiál sa vyčistil na silikagélovej kolóne s použitím hexánu:octanu etylnatého 2:1, čím sa získal surový produkt (0,12 g, 40 %, TLC: 0,3 R_f v hexametáne:octane etylnatom 1:1).

Krok 7

Ester pripravený v kroku 6 (0,12 g, 0,17 mmol) sa rozpustil v THF (1,0 ml), metanole (1,0 ml) a potom sa pridal 1 N NaOH (0,4 ml). Reakčná zmes sa miešala cez noc pri izbovej teplote, v tomto čase sa skoncentrovala, zriedila vodou, okyslila na pH 5 pomocou 10%-nej HCl a vyextrahovala sa octanom etylnatým (3x), organické extrakty sa vysušili nad síranom horečnatým a skoncentrovali sa, čím sa získala požadovaná zlúčenina (85 mg, 72 %, TLC = 0,3 R_f v 1:1 hexáne:octane etylnatom s 1%-nou kyselinou octovou).

Príklady 13, 14, 15 a 16 v tabuľke 1 sa pripravili spôsobom z príkladu 12 s použitím etyl-2-(5-benzyloxy)indolkarboxylátu, acetylchloridov a vhodných alkylhalogénov.

Príklad 17

Kyselina 3-(2-(5-benzyloxy-1-(2,4-bis(1,1-dimetyl)propyl)fenoxycetyl)indolyl)metyl-tioacetamidobenzoová

Krok 1

2-(5-Benzyloxy)indolinylnmetanol

Etyl-5-benzyloxy-2-indolkarboxylát (30 g, 102 mmol) sa rozpustil v 250 ml THF a ochladil sa na 0 °C, potom sa cez adičný lievnik počas 40 minút pridal k nemu hydrid hlinito-lítňý (LAH) (255 ml z 1,0 M roztoku v THF). Reakcia sa miešala 2 hodiny pri 0 °C a potom sa spracovala pridaním 4 N NaOH (190 ml). Výsledné soli sa prefiltrovali a premyli sa octanom etylňatým (3x400 ml), filtráty sa zlúčili, vysušili nad MgSO₄ a skoncentrovali s výťažkom 24,8 g. Tento surový materiál sa potom rozpustil v ľadovej kyseline octovej (260 ml) a výsledný žltý roztok sa ochladil na 15 °C, po častiach počas 10 minút sa pridal kyanobórhydrid sodný (18,5 g, 294 mmol), a výsledná zmes sa miešala 3 hodiny. Reakcia sa zastavila pomalým vyliatím do 1,5 litra takmer nasýteného NaHCO₃, vyextrahovala sa octanom etylňatým (3x), vysušila sa nad MgSO₄ a skoncentrovala sa s výťažkom oranžovej tuhej látky (29,6 g).

Krok 2

tert-Butyl-1-(5-benzyloxy-2-hydroxymetyl)indolinylnformiát

25 g (85 mmol) surového alkoholu pripraveného v kroku 1 a 4-dimetylaminopyridín (DMAP) (1,19 g, 9,78 mmol) sa rozpustil v dichlórmetáne (180 ml). Roztok sa ochladil na 0 °C a potom sa k nemu pridal trietylamín (13,6 ml, 98 mmol). Po 10 minútach miešania sa syringe pumpou pridal roztok di-*tert*-butyldikarbonátu (21,3 ml, 98 mmol) rozpustený v dichlórmetáne (20 ml) počas 2 hodín. Po hodine miešania sa reakcia zastavila pridaním napoly nasýteného NH₄Cl a vyextrahovala sa s CH₂Cl₂ (3x), vysušila sa nad MgSO₄ a skoncentrovala sa s výťažkom 36,3 g žltého oleja, ktorý sa vyčistil stĺpcovou chromatografiou s použitím gradientu hexánu:octanu etylňatého 9:1 až 4:1 až 1:1, čím sa získal produkt (15,25 g, 44 %).

Krok 3

Etyl-2-(5-benzyloxy-1-*tert*-butoxykarbonyl)indolinylnmetyltioacetát

Karbamát pripravený v kroku 2 (15,25 g, 43 mmol) sa rozpustil v dichlórmétáne (180 ml) a pôsobilo sa naň trietylaminom (9,0 ml, 64,4 mmol). Roztok sa ochladil na -10 °C, v tom čase sa počas 5 minút pridal mesylchlorid (4,3 ml, 56 mmol). Reakcia sa miešala ďalšie 2 hodiny pri -10 °C, potom sa skoncentrovala a použila priamo v ďalšej vytesňovacej reakcii.

Vyššie pripravený mesilát sa rozpustil v DMF (85 ml, odplynenie rozpúšťadla sa veľmi odporúča), pridal sa uhličitan cézny (35 g, 107,3 mmol) a potom ešte sa pridal etyltioacetát (4,70 ml, 42,9 mmol). Zmes sa miešala 1 deň, potom sa vyliala do napoly nasýteného roztoku chloridu amónneho a vyextrahovala sa octanom etylnatým (3x), vysušila sa, skoncentrovala a chromatografovala (gradient hexánu:octanu etylnatého 10:1 až 4:1) s výťažkom 8,55 g žltého olejovitého produktu.

Krok 4

Kyselina 2-(5-benzyloxy-1-*tert*-butoxykarbonyl)indolinyImetyltiooctová

K roztoku indolínesteru pripraveného v kroku 3 (5 g, 11 mmol) v 1 M roztoku hydroxidu draselného v metanole (100 ml) sa pridala voda (10 ml). Reakcia sa miešala dve hodiny pri izbovej teplote, v tom čase sa zriedila vodou, okysliła sa na pH 5 pomocou 10%-nej HCl a vyextrahovala sa octanom etylnatým (3x), organické extrakty sa vysušili nad síranom horečnatým a skoncentrovali sa s výťažkom kyseliny indolínovej (4,5 g, 95,5%, TLC = 0,5 R_f v 2:1 hexáne:octane etylnatom s 1%-nou kyselinou octovou). Surový materiál sa použil priamo v ďalšom kroku.

Krok 5

Etyl-3-(2-(5-benzyloxy-1-*tert*-butoxykarbonyl)indoliny)metyltioacetamidobenzoan

Kyselina (3 g, 7 mmol) pripravená v kroku 4, 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (1,6 g, 8,4 mmol), 4-dimetylaminopyridín (0,85 g, 7 mmol) a etyl-3-aminobenzoan (1,27 g, 7,7 mmol) sa miešal cez noc v tetrahydrofuráne (43 ml) pri izbovej teplote. Nasledujúci deň sa reakcia zriedila octanom etylnatým a vodou, vyextrahovala sa octanom etylnatým (3x), vysušila sa nad síranom horečnatým a skoncentrovala sa. Surový materiál sa vyčistil na silikagéli s použitím 3:1

hexánu:octanu etylnatého, čím vznikol produkt (3,4 g, 85 %, TLC = 0,3 R_f v 3:1 hexáne:octane etylnatom).

Krok 6

Etyl-3-(2-(5-benzyloxy)indoliny)metyltioacetamidobenzoan

K indolínu (3,4 g, 5,9 mmol) z kroku 5 sa pridala kyselina trifluóroctová (24 ml) a reakcia sa miešala 1 hodinu pri 0 °C. Reakcia sa zastavila pridaním vody a TFA sa neutralizovala pridaním hydrogenuhličitanu sodného, vodná vrstva sa vyextrahovala octanom etylnatým (3x), vysušila sa nad síranom horečnatým a skoncentrovala sa. Surový materiál sa vyčistil na silikagéli s použitím 2:1 hexánu:octanu etylnatého, čím sa získal produkt (2,7 g, 96 %, TLC = 0,3 R_f v 2:1 hexáne:octane etylnatom).

Krok 7

Etyl-3-(2-(5-benzyloxy-1-(2,4-bis(1,1-dimetyl)propyl)fenoxyacetyl)indoliny)-metyltioacetamidobenzoan

Kyselina 2,4-bis(1,1-dimetylpropyl)fenoxyoctová (0,228 g, 0,78 mmol) sa rozpustila v dichlórmétáne (2 ml), ku ktorému sa pridal oxalylchlorid (0,14 ml, 1,6 mmol) a potom dimetylformamid (0,1 ml) pri izbovej teplote. Po hodine sa reakcia skoncentrovala a azeotropovala s toluénom a nechala sa dve hodiny vo vysokom vákuu. Indolínester (0,308 g, 0,65 mmol) pripravený v kroku 6 a 4-dimetylaminopyridín (0,008 g, 0,066 mmol) sa rozpustili v dichlórmétáne (1,2 ml) a potom sa pridal vyššie pripravený kyslý chlorid v dichlórmétáne (0,5 ml), potom sa pridal trietylamin (0,28 ml, 1,95 mmol). Reakcia sa miešala cez noc pri izbovej teplote a potom sa zriedila octanom etylnatým a vodou, vyextrahovala sa octanom etylnatým (3x), vysušila sa nad síranom horečnatým a skoncentrovala sa. Surový materiál sa vyčistil na silikagéli s použitím 2:1 hexánu:octanu etylnatého s výťažkom produktu (0,291 g, 60 %, TLC = 0,4 R_f v 2:1 hexáne:octane etylnatom).

Krok 8

Ester (0,231 g, 0,31 mmol) z kroku 7 sa rozpustil v THF (4,3 ml), metanole (4,3 ml) a potom sa pridal 1 N NaOH (3,2 ml). Reakčná zmes sa miešala cez noc pri izbovej teplote, v tom čase sa skoncentrovala, zriedila vodou, okysliła na pH 5 pomocou 10%-nej HCl a vyextrahovala sa octanom etylnatým (3x), organické extrakty sa vysušili nad síranom horečnatým a skoncentrovali sa, čím vznikol požadovaný produkt (0,207 g, 93,2 %, TLC = 0,3 R_f v 2:1 hexáne:octane etylnatom s 1,5%-nou kyselinou octovou).

Príklad 18

Kyselina 3-(2-(-5-benzyloxy-1-(2,4-bis(1,1-dimety)propyl)fenoxyacetyl)indoliny)-metyltioacetamido-4-metylbenzoová

Krok 1

Etyl-2-(5-benzyloxy)indolinylmetyltioacetát

N-*tert*-butoxykarbonylindolín (3,0 g, 6,6 mmol) pripravený v kroku 3 príkladu 17 sa pridal do banky a ochladil sa na 0 °C. K tejto reakčnej zmesi sa pridala kyselina trifluóroctová (35 ml) a reakcia sa miešala 1 hodinu pri 0 °C a potom 1 hodinu pri izbovej teplote. Reakcia sa zastavila pridaním vody, a TFA sa zneutralizovala pridaním tuhého hydrogenuhličitanu sodného, vodná vrstva sa vyextrahovala octanom etylnatým (4x) a vysušila sa nad síranom horečnatým a skoncentrovala sa na oranžový olej (1,85 g, 79 %), ktorý sa použil priamo v ďalšom kroku.

Krok 2

Etyl-2-(5-benzyloxy-1-(2,4-bis(1,1-dimety)propyl)fenoxyacetyl)indolinylmetyltioacetát

Kyselina 2,4-bis(1,1-dimety)propyl)fenoxyoctová (2,0 g, 6,8 mmol), dichlórmetán (15 ml), oxalylchlorid (1,2 ml, 13,6 mmol) a dimetylformamid (0,1 ml) sa miešali 45 minút pri 0 °C, za ten čas sa reakcia skoncentrovala a azeotropovala s toluénom (1x) a koncentrovala sa vo vysokom vákuu 2 hodiny pred použitím. Indolínester (1,85 g, 5,2 mmol) pripravený v kroku 1, a 4-dimetylamínopyridín (0,08

g) sa rozpustil v dichlórmétáne (15 ml) a pridal sa vyššie pripravený kyslý chlorid v dichlórmétáne (5 ml), potom sa pridal trietylamin (0,95 ml, 6,8 mmol). Reakcia sa miešala 16 hodín pri izbovej teplote, spracovala sa a skoncentrovala (4,0 g, oranžový olej), chromatografoval sa s použitím gradientu 9:1 až 6:1 hexánu:octanu etylnatého s výťažkom produktu (2,5 g, 75 %), ktorý sa použil v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

Krok 3

Kyselina 2-(5-benzyloxy-1-(2,4-bis(1,1-dimetyl)propyl)fenoxyacetyl)indolinylnetyltiooctová

Ester (2,5 g, 3,9 mmol) pripravený v kroku 2 sa rozpustil v THF (20 ml), metanole (6 ml) a potom sa pridal 1 N hydroxid sodný (12 ml). Výsledná zmes sa miešala 24 hodín, za ktorý čas sa skoncentrovala, zriedila vodou, okysliť sa na pH 4 pomocou koncentrovanej HCl a vyextrahovala sa octanom etylnatým (4x), organické extrakty sa vysušili nad síranom horečnatým, skoncentrovali sa a vyčistili chromatograficky (3:1 hexán:octan etylnatý s 1%-nou kyselinou octovou) s výťažkom 1,17 g (50 %) produktu ako bielej tuhej látky.

Krok 4

Metyl 3-(2-(5-benzyloxy-1-(2,4-bis(1,1-dimetyl)propyl)fenoxyacetyl)indolinylnetyltioacetamido-4-metylbenzoan

Kyselina (0,20 g, 0,33 mmol) pripravená v kroku 3, EDCI (0,08 g, 0,43 mmol), DMAP (4 mg, 0,03 mmol) a metyl-3-amino-4-hydroxybenzoan (0,06 g, 0,33 mmol) sa rozpustil v THF (3 ml) a refluxoval sa 16 hodín. Vodným spracovaním s chloridom amónnym a octanom etylnatým a čistením silikagélou chromatografiou (hexán:octan etylnatý 3:1) sa získalo 0,13 g (52 %) produktu ako bielej tuhej látky.

Krok 5

Požadovaná zlúčenina sa pripravila z esteru pripraveného v kroku 4 podľa spôsobu opísaného v kroku 3.

Príklady 17 až 36 v tabuľke 2 sa pripravili podľa spôsobov opísaných buď v príklade 17 alebo v príklade 18.

Príklad 37

Kyselina 2-(5-benzyloxy-1-(3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxycetyl)indoliny)metyltiooctová

Krok 1

2-(5-Benzyloxy-1-(3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxycetyl)indoliny)metanol

Litrová banka s guľatým dnom vysušená v peci a vybavená magnetickým miešadlom a vyrovnávacím oddeľovacím lievikom sa naplnila 17,0 g (59 mmol) kyseliny 3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxycetovej, DMF (5 kvapiek) a bezvodým CH_2Cl_2 (300 ml). Po kvapkách sa počas 10 minút pridal oxalylchlorid (23 ml, 263 mmol). Po miešaní 2,5 hodiny pri izbovej teplote sa rozpúšťadlo a nadbytočný oxalylchlorid odstránili vo vákuu, čím sa získal kyslý chlorid ako biela tuhá látka. Táto sa okamžite použila v ďalšej reakcii.

Litrová banka s guľatým dnom vysušená v peci a vybavená magnetickým miešadlom a vyrovnávacím oddeľovacím lievikom sa naplnila 15,3 g (60 mmol) 2-(5-benzyloxy)indoliny)metanolom pripraveným v kroku 1 príkladu 17, DMAP (0,73 g, 6 mmol) a bezvodým CH_2Cl_2 (300 ml). Po ochladení na 0 °C sa po kvapkách pridal roztok vyššie pripraveného kyslého chloridu (59 mmol) v bezvodom CH_2Cl_2 (100 ml), potom sa pridal NEt_3 (9 ml, 64,7 ml). Po miešaní 1 hodinu pri 0 °C sa reakčná zmes premyla nasýteným roztokom NaHCO_3 (100 ml), 1 N roztokom HCl (100 ml) a H_2O (100 ml), vysušila sa nad Na_2SO_4 a prefiltrovala sa. Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Čistením stĺpcovou chromatografiou v silikagéli s použitím 25 až 40 % AcOEt v hexáne sa získal produkt ako bledožltá tuhá látka. Výťažok 22,0 g (71 %).

Krok 2

Etyl-2-(5-benzyloxy-1-(3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxycetyl)indoliny)metyltioacetát

500-mililitrová banka s guľatým dnom vysušená v peci a vybavená magnetickým miešadlom sa naplnila alkoholom (19,0 g, 36,15 mmol) pripraveným v kroku 1, bezvodým CH_2Cl_2 (300 ml), a NEt_3 (7,5 ml, 54,23 mmol). Po kvapkách sa

počas 2 minút pridal MsCl a reakčná zmes sa miešala 10 minút pri izbovej teplote. Roztok sa zriedil s CH_2Cl_2 (500 ml) a premyl sa 1N roztokom HCl (100 ml) a nasýteným roztokom NaHCO_3 (100 ml). Roztok CH_2Cl_2 sa vysušil nad Na_2SO_4 a prefiltraval sa. Rozpúšťadlo sa odstránilo a mesilát sa použil v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

500-mililitrová banka s guľatým dnom vysušená v peci a vybavená magnetickým miešadlom sa naplnila etyltioacetátom (4,2 ml, 38,5 mmol) a bezvodým THF (75 ml). Po ochladení v kúpeli so suchým ľadom/acetónom sa pridal $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ (1 M roztok v THF, 50 ml, 50 mmol). Po 15 minútach sa pridal roztok vyššie pripraveného mesilátu (21 g, 35 mmol) v bezvodom THF (60 ml). Po 15 minútach sa reakčná zmes nechala ohriať na izbovú teplotu. Po miešaní 100 minút pri izbovej teplote sa reakcia ohrievala 4 hodiny do spätného toku. Roztok sa nechal ochladnúť na izbovú teplotu. Zriedil sa s CHCl_3 (500 ml), premyl sa nasýteným roztokom Na_2CO_3 (200 ml) a 1 N roztokom HCl (200 ml). Organický roztok sa vysušil nad Na_2SO_4 a prefiltraval sa. Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Surový materiál sa vyčistil stĺpcovou chromatografiou na silikagéli s použitím 15%-ného AcOEt v hexáne, čím sa získalo 13,8 g (63 %) produktu.

Krok 3

250-mililitrová banka s guľatým dnom vysušená v peci a vybavená magnetickým miešadlom sa naplnila esterom (12,45 g, 19,8 mmol) pripraveným v kroku 2, THF (100 ml), MeOH (33 ml) a H_2O (33 ml). Pridal sa $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,08 g, 25,7 mmol) a reakčná zmes sa miešala 3 hodiny pri izbovej teplote. Rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu. Zvyšok sa rozmiešal v 1 N roztoku HCl (200 ml) a vyextrahoval sa s použitím AcOEt (2x400 ml). Zlúčené extrakty sa premyli s 1 N roztokom HCl (100 ml), vysušili sa nad Na_2SO_4 a prefiltrovali sa. Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, čím sa získala požadovaná zlúčenina. Výťažok 11,9 g (100 %).

Príklad 38

Kyselina 5-(2-(-5-benzyloxy-1-(3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxycetyl)indoliny)metyltioacetamido)benzén-1,3-dikarboxylová

Krok 1

5-(2-(-5-benzyloxy-1-(3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxyacetyl)indoliny)metyltioacetamido)-benzén-1,3-dikarboxylát

100-mililitrová banka s guľatým dnom vysušená v peci a vybavená magnetickým miešadlom sa naplnila kyselinou (1,2 g, 2 mmol) pripravenou v kroku 3 príkladu 37, bezvodým THF (40 ml), EDCI (0,544 g, 2,8 mmol), DMAP (0,024 g, 0,2 mmol) a kyselinou 5-amino-1,3-benzéndikarboxylovou (0,46 g, 2,2 mmol). Reakčná zmes sa ohrievala do spätného toku až kým sa pomocou TLC nedala pozorovať už nijaká zmena. Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Zvyšok sa rozpustil v CH_2Cl_2 (200 ml), premyl sa s 1 N roztokom HCl (25 ml), vysušila sa nad Na_2SO_4 a prefiltraval sa. Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Surový materiál sa vyčistil stĺpcovou chromatografiou na silikagéli s použitím 1 až 2%-ného MeOH v CH_2Cl_2 , čím sa získalo 1,2 g (77 %) produktu.

Krok 2

25-mililitrová banka s guľatým dnom vybavená magnetickým miešadlom sa naplnila esterom (0,6 g, 0,76 mmol) pripraveným v kroku 1, THF (7,5 ml), NaOH (2,5 ml) a H_2O (2,5 ml). Pridal sa $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,084 g, 2 mmol), a reakčná zmes sa miešala 6 hodín pri izbovej teplote. Rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu. Zvyšok sa rozmiešal do 1 N roztoku HCl (10 ml) a vyextrahoval sa s AcOEt (2x50 ml). Zlúčené extrakty sa vysušili nad Na_2SO_4 a prefiltrovali sa a odstránili vo vákuu. Surový materiál sa vyčistil stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent: 5%-ný MeOH v CHCl_3 + 0,5 až 0,7%-ný AcOH) s výťažkom 0,28 g (46 %) požadovanej zlúčeniny.

Príklady 39, 40, 43 v tabuľke 3 sa pripravili podľa spôsobov opísaných v príklade 38.

Príklad 41

Kyselina 5-(2-(-5-benzyloxy-1-(3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxyacetyl)indoliny)metyltioacetamido)-3-hydroxymetylbenzoová

Krok 1

Metyl-5-(2-(-5-benzyloxy-1-(3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxyacetyl)indoliny)metyltioacetamido)-3-*terc*-butyldimetylsilyloxymetylbenzoan

Táto zlúčenina sa pripravila podľa spôsobu opísaného v kroku 1 príkladu 38.

Krok 2

Metyl-5-(2-(-5-benzyloxy-1-(3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxyacetyl)indoliny)metyltioacetamido)-3-hydroxymetylbenzoan

25-mililitrová banka s guľatým dnom vysušená v peci a vybavená magnetickým miešadlom sa naplnila silylpropektedesterom (1,32 g, 1,5 mmol) pripraveným v kroku 1, bezvodým THF (10 ml) a TBAF (1 M roztok v THF, 2,5 mol ekvivalent). Reakčná zmes sa miešala 3 hodiny pri izbovej teplote. Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Olejovitý zvyšok sa vyčistil stĺpcovou chromatografiou na silikagéli s použitím 0 až 30 % AcOEt v CH₂Cl₂ s výťažkom 0,94 g (92 %) požadovaného produktu.

Krok 3

Požadovaná zlúčenina sa pripravila podľa spôsobu opísaného v kroku 2 príkladu 38.

Príklad 42 v tabuľke 3 sa pripravil podľa spôsobov opísaných v príklade 41.

Príklad 44

Kyselina 5-(2-(-5-hydroxy-1-(3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxyacetyl)indoliny)metyltioacetamido)benzén-1,3-dikarboxylová

Krok 1

2-(5-Hydroxy-1-(3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxyacetyl)indoliny)metanol

500-mililitrová Parrova hydrogenačná nádoba sa naplnila 2-(5-benzyloxy-1-(3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxyacetyl)indoliny)metanolom (10 g, 19,1 mmol) pripraveným v kroku 1 príkladu 37, 37,5 % Pd na uhlíku (1,0 g), AcOEt (150 ml) a MeOH

(100 ml) a potom sa hydrogenoval 18 hodín pri 345 kPa (50 psi). Reakčná zmes sa prefiltrovala cez celit a skoncentrovala sa vo vákuu, čím sa získal surový produkt. Produkt sa použil v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

Krok 2

2-(5-(4-metoxy)benzyloxy-1-(3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxycetyl)indoliny)metanol

Litrová banka s guľatým dnom vysušená v peci a vybavená magnetickým miešadlom a spätným chladičom sa naplnila alkoholom (8,56 g, 19,7 mmol) pripraveným v kroku 1, veľkosť zrníek K_2CO_3 200 (6,53 g, 47,2 mmol), KI (3,91 g, 23,6 mmol) a napokon *p*-metoxybenzylchloridom (3,2 ml, 23,6 mmol) v 450 ml bezvodého acetonitrilu. Reakčná zmes sa ohrievala 4 hodiny do spätného toku. Reakčná zmes sa rozdelila medzi AcOEt (500 ml) a H_2O (200 ml). Vodná vrstva sa vyextrahovala s AcOEt (3x500 ml). Zlúčené AcOEt extrakty sa premyli roztokom soli (500 ml), vysušili sa nad Na_2SO_4 a prefiltrovali sa. Rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu. Čistením zvyšku stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent: 40 % AcOEt v hexáne) sa získal požadovaný produkt. Výťažok 8,7 g (83 %).

Krok 3

Metyl-5-(2-(-5-(4-metoxy)benzyloxy-1-(3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxycetyl)indoliny)-metyltioacetamido)benzén-1,3-dikarboxylát

100-mililitrová banka s guľatým dnom vysušená v peci a vybavená magnetickým miešadlom sa naplnila alkoholom (3,2 g, 5,77 mmol) pripraveným v kroku 2, a bezvodým CH_2Cl_2 (44 ml). Reakčná zmes sa ochladila na 0 °C a pridal sa bezvodý Et_3N (1,2 ml, 8,61 mmol), potom sa pridal MsCl (0,53 ml, 6,84 mmol). Reakčná zmes sa miešala 5 minút pri 0 °C. Reakčná zmes sa rozdelila medzi CH_2Cl_2 (100 ml) a H_2O (50 ml). Vodná vrstva sa vyextrahovala s CH_2Cl_2 (3x100 ml). Zlúčené extrakty CH_2Cl_2 sa premyli s 1 N roztokom HCl (100 ml), nasýteným roztokom $NaHCO_3$ (100 ml), H_2O (100 ml), roztokom soli (100 ml), vysušili sa nad Na_2SO_4 a prefiltrovali sa. Rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu, čím vznikol mesilát. Mesilát sa použil v nasledujúcej reakcii bez ďalšieho čistenia.

100-mililitrová banka s guľatým dnom vysušená v peci a vybavená magnetickým miešadlom a spätným chladičom sa naplnila s uvedeným mesilátom (3,60 g, 5,70 mmol), bezvodým Cs_2CO_3 (5,19 g, 15,9 mmol) a bezvodým DMF (20 ml). Reakčný roztok sa preháňal 15 minút cez N_2 . Metyl-5-tioacetamido-1,3-benzéndikarboxylát pripravený v medziprodukte 2 sa pridal v jednej dávke a reakčná zmes sa ohrievala 18 hodín na 50 °C. Reakčná zmes sa rozdelila medzi AcOEt (500 ml) a H_2O (200 ml). Vodná vrstva sa vyextrahovala s AcOEt (3x100 ml). Zlúčené extrakty AcOEt sa premyli nasýteným roztokom Na_2CO_3 (100 ml), H_2O (100 ml), roztokom soli (500 ml), vysušili sa nad Na_2SO_4 a prefiltrovali sa. Rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu. Čistením zvyšku stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent: 5%-ný AcOEt v CH_2Cl_2) sa získal produkt. Výťažok 2,5 g (53 %).

Krok 4

Metyl-5-(2-(-5-hydroxy-1-(3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxyacetyl)indoliny)metyltioacetamido)benzén-1,3-dikarboxylát

100-mililitrová banka s guľatým dnom vysušená v peci a vybavená magnetickým miešadlom sa naplnila esterom (2,60 g, 3,17 mmol) pripraveným v kroku 3, a bezvodým CH_2Cl_2 (30 ml). K reakčnej zmesi sa pridala v priebehu 1 minúty TFA (25 ml) v niekoľkých dávkach. Reakčná zmes sa vyliala na 500 ml nasýteného roztoku NaHCO_3 a vyextrahovala sa s CH_2Cl_2 (3x100 ml). Zlúčené extrakty CH_2Cl_2 sa premyli s nasýteným roztokom Na_2CO_3 (200 ml), H_2O (200 ml), roztokom soli (500 ml), vysušili sa nad Na_2SO_4 a prefiltrovali sa. Rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu. Čistením zvyšku stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent: 12,5 % až 20 % AcOEt v CH_2Cl_2) sa získal produkt. Výťažok 1,5 g (68 %).

Krok 5:

25-mililitrová banka s guľatým dnom vybavená magnetickým miešadlom sa naplnila esterom (270 mg, 0,40 mmol) pripraveným v kroku 4, LiOH hydrátom (3,3 ekvivalentu), THF (3,6 ml), MeOH (1,2 ml) a H_2O (1,2 ml). Reakčná zmes bola heterogénna s bielou tuhú látkou suspendovanou v roztoku. Po miešaní 4 hodiny sa pridali ďalšie rozpúšťadlá v pomere 3:1:1 = THF:MeOH: H_2O , aby sa roztok

vyčíril. Reakčná zmes sa miešala 18 hodín pri izbovej teplote a monitorovala sa prostredníctvom TLC. Reakčná zmes sa okyslila pomocou 1 N roztoku HCl na pH = 2 alebo pomocou kyseliny octovej na pH = 4, potom sa rozdelila medzi AcOEt (20 ml) a H₂O (20 ml). Vodná vrstva sa vyextrahovala s AcOEt (3x20 ml). Zlúčené extrakty AcOEt sa premyli s H₂O (20 ml), vysušili sa nad Na₂SO₄ a prefiltrovali sa. Rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu. Čistením zvyšku stĺpcovou chromatografiou na silikagéli a kryštalizáciou z acetónu/hexánu sa získalo 130 mg požadovanej zlúčeniny (50 %).

Príklad 45

Kyselina 5-(2-(5-(3,5-dibróm)benzyloxy-1-(3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxycetyl)indoliny)metyltioacetamido)benzén-1,3-dikarboxylová

Krok 1

Metyl-5-(2-(5-(3,5-dibróm)benzyloxy-1-(3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxycetyl)indoliny)metyltioacetamido)benzén-1,3-dikarboxylát

25-mililitrová banka s guľatým dnom vysušená v peci a vybavená magnetickým miešadlom a spätným chladičom sa naplnila metyl-5-(2-(5-hydroxy-1-(3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxycetyl)indoliny)metyltioacetamido)benzén-1,3-dikarboxylátom (0,19 g, 0,27 mmol) pripraveným v kroku 4 príkladu 4, veľkosť zrníek K₂CO₃ 200 mesh (2,4 ekvivalentu) a 3,5-dibrómbenzylbromidom (1,2 ekvivalentu) v 7,5 ml bezvodého acetonitrilu. Reakčná zmes sa ohrievala 2 hodiny na 70 °C. Reakčná zmes sa rozdelila medzi AcOEt (30 ml) a H₂O (20 ml). Vodná vrstva sa vyextrahovala s AcOEt (3x30 ml). Zlúčené extrakty AcOEt sa premyli roztokom soli (50 ml), vysušili sa nad Na₂SO₄ a prefiltrovali sa. Rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu. Čistením zvyšku stĺpcovou chromatografiou na silikagéli s použitím 15%-ného EtOAc v dichlórmétáne sa získalo 0,20 g produktu (77 %).

Krok 2

Požadovaná zlúčenina sa pripravila z esteru pripraveného v kroku 1 podľa spôsobu opísaného v kroku 5 príkladu 44.

Príklady 46 až 50 v tabuľke 4 sa pripravili podľa spôsobov opísaných v príklade 44, avšak s použitím zodpovedajúceho alkylačného činidla.

Príklad 51

Metyl-3-(2-(5-benzyloxy-1-(4-benzylbenzoyl)indoliny)metyltioacetamido)benzoan

Kyselina 4-benzylbenzoová (0,19 g, 0,91 mmol) sa rozpustila v dichlórmetáne (2,3 ml), potom sa pridal oxalylchlorid (0,16 ml, 1,82 mmol) a dimetylformamid (0,5 ml) pri izbovej teplote. Po jednej hodine sa reakcia skoncentrovala a azeotropovala s toluénom a nechala sa dve hodiny vo vysokom vákuu.

Etyl-3-(2-(5-benzyloxy)indoliny)metyltioacetamidobenzoan (0,308 g, 0,65 mmol) pripravený v kroku 6 príkladu 17 a 4-dimetylaminopyridín (8 mg, 0,066 mmol) sa rozpustil v dichlórmetáne (1,2 ml) a potom sa pridal vyššie pripravený kyslý chlorid v dichlórmetáne (0,5 ml) a trietylamín (0,28 ml, 1,95 mmol). Reakcia sa miešala cez noc pri izbovej teplote. Reakcia sa zriedila octanom etylnatým a vodou, vyextrahovala sa octanom etylnatým (3x), vysušila sa nad síranom horečnatým a skoncentrovala sa. Surový materiál sa vyčistil na silikagéli s použitím 2:1 hexánu:octanu etylnatého s výťažkom 0,354 g požadovaného produktu (81,7 %, TLC = 0,4 R_f v 2:1 hexánu:octanu etylnatého).

Príklad 52

Kyselina 3-(2-(5-benzyloxy-1-(4-benzylbenzoyl)indoliny)metyltioacetamido)-benzoová

Ester (0,354 g, 0,53 mmol) pripravený v príklade 51 sa rozpustil v THF (5,6 ml), metanole (5,6 ml) a potom sa pridal 1 N roztok NaOH (4,2 ml). Reakčná zmes sa miešala cez noc pri izbovej teplote, počas ktorého času sa skoncentrovala, zriedila vodou, okysliła na pH 5 pomocou 10%-nej HCl a vyextrahovala sa octanom etylnatým (3x). Organické extrakty sa vysušili nad síranom horečnatým a skoncentrovali sa, čím vznikol požadovaný produkt (0,32 g, 94,4 %, TLC = 0,3 R_f v 2:1 hexáne octane etylnatom s 1,5%-nou kyselinou octovou).

Príklady 53 až 58 v tabuľke 5 sa pripravili podľa spôsobov opísaných v príklade 51 a 52.

Príklad 59

Kyselina 3-(2-(5-benzyloxy-1-(2-naftoxyacetyl)indoliny)metyltioacetamido)-4-metoxibenzoová

Krok 1

Metyl-3-(2-(5-benzyloxyindoliny)metyltioacetamido)-4-metoxybenzoan

Táto zlúčenina sa pripravila podľa spôsobov opísaných v kroku 6 príkladu 17, avšak s metyl-4-metoxybenzoanom.

Krok 2

Metyl-3-(2-(5-benzyloxy-1-(2-naftoxyacetyl)indoliny)metyltioacetamido)-4-metoxybenzoan

Indolester (0,22 g, 0,45 mmol) pripravený v kroku 1, kyselina 2-naftoxyoctová (0,11 g, 0,53 mmol), EDCI (0,10 g, 0,53 mmol) a DMAP (5 mg, 0,04 mmol) sa navážili do nádoby vybavenej chladičom, nádoba sa prepláchla dusíkom a pridal sa tetrahydrofurán (5 ml) a reakcia sa na 18 hodín uviedla to spätného toku; reakcia sa zriedila napoly nasýteným chloridom amónnym a octanom etylnatým, vyextrahovala sa 3x octanom etylnatým, vysušila sa nad síranom horečnatým, skoncentrovala sa s výťažkom bielej tuhej látky (0,30 g, 100 % surová), ktorá sa použila bez čistenia.

Krok 3

Ester (0,12 g, 0,20 mmol) pripravený v kroku 2 sa rozpustil v THF/metanole a potom sa pridal 1 N roztok hydroxidu sodného (0,8 ml) a výsledná zmes sa miešala 16 hodín pri izbovej teplote a ďalších 5 hodín pri 45 °C, výsledkom spracovania bolo 0,12 g žltej tuhej látky, ktorá sa vyčistila preparatívnou TLC (1:1 hexán:octan etylnatý s 1%-nou kyselinou octovou), čím sa získalo 0,12 g požadovaného produktu (95 %).

Príklady 60 až 62 v tabuľke 5 sa pripravili podľa spôsobov opísaných buď v príklade 59 alebo v príkladoch 51 a 52.

Príklad 64

Kyselina 3-(2-(5-benzyloxy-1-*tert*-butoxykarbonyl)indoliny)metylsulfonylacetamido-benzoová

Krok 1

Etyl-3-(2-(5-benzyloxy-1-*tert*-butoxykarbonyl)indoliny)metylsulfonylacetamido-benzoan

K roztoku etyl-3-(2-(5-benzyloxy-1-*tert*-butoxykarbonyl)indoliny)metyltioacetamidobenzoanu (0,05 g, 0,09 mmol), pripraveného v kroku 5 príkladu 17, v dichlórmetáne (0,1 ml) pri izbovej teplote sa pridala kyselina *m*-chlórperbenzoová (0,06 g zo 60 % *m*-cPBA, 0,21 mmol) a reakcia sa miešala cez noc. Ďalší deň sa reakcia zastavila vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vyextrahovala sa octanom etylnatým (3x), vysušila sa nad síranom horečnatým a skoncentrovala sa. Surový sulfón (0,52 g, 98 %, TLC = 0,3 R_f v 1:1 hexáne:octane etylnatom) sa priamo použil v nasledujúcej reakcii.

Krok 2

Požadovaná zlúčenina sa pripravila podľa spôsobu opísaného v kroku 3 príkladu 59.

Príklady 66 a 65 sa pripravili podľa spôsobov opísaných v príklade 18.

Príklad 67

Kyselina 2-(2-(5-benzyloxy-1-(2,4-bis(1,1-dimetyl)propyl)fenoxycetyl)indoliny)metyltiobenzoová

Krok 1

5-Benzyloxy-1-(2,4-bis(1,1-dimetyl)propyl)fenoxycetyl-2-hydroxymetylinolín

Diizopropyletylamín (3,5 ml, 20,5 mmol), DMAP (0,25 g, 2,05 mmol) a indolínalkohol (4,53 g, 17,7 mmol) pripravený v kroku 1 príkladu 17 sa navážili do nádoby, ktorá sa prepláchla dusíkom a ochladila sa na 0 °C, a kanylou sa pridal 0 °C chladný roztok di-*terc*-amylfenoxyacetylchloridu (20,5 mmol) v CH₂Cl₂ (50 ml). Výsledný roztok sa nechal cez noc ohriať na izbovú teplotu a potom sa zastavil pridaním napoly nasýteného chloridu amónneho a CH₂Cl₂, roztok sa vyextrahoval s použitím CH₂Cl₂ (3x), zlúčené vrstvy sa vysušili nad síranom horečnatým a skoncentrovali sa, čím vznikla žltá pena (10,4 g), ktorá sa vyčistila chromatograficky s použitím gradientu (hexán:octan etylnatý 7:1 až 3:1 až 1:1) s výťažkom 3,62 g produktu.

Krok 2

2-(5-Benzyloxy-1-(2,4-bis(1,1-dimety)propyl)fenoxyacetyl)indolinylnetylmetyl-sulfonát

K roztoku alkoholu (1,2 g, 2,26 mmol) v CH₂Cl₂ (15 ml) pripraveného v kroku 1 sa pridá trietylamín (0,44 ml, 3,16 mmol). Roztok sa ochladí na -50 °C a potom sa pridá mesylchlorid (0,23 ml, 2,93 mmol). Zmes sa mieša 2 hodiny pri -50 °C, zastaví sa nasýteným chloridom amónnym a nechá sa ochladiť na izbovú teplotu. Zmes sa rozmieša v CHCl₃ (50 ml), premyje sa nasýteným hydrogenuhličitanom sodným (1x10 ml), roztokom soli (1x10 ml), vysuší sa (MgSO₄), prefiltruje a skoncentruje sa, čím sa získa produkt (1,19 g, 86 %).

Krok 3

Metyl-2-(2-(-5-benzyloxy-1-(2,4-bis(1,1-dimety)propyl)fenoxyacetyl)indolinylnetyl-tiobenzoan

K roztoku mesilátu (0,54 g, 0,89 mmol), pripraveného v kroku 2, v odplynenom DMF (2 ml) sa pridá CsCO₃ (0,724 g, 2,22 mmol) a metyltiosalicylát (0,134 ml, 0,98 mmol). Zmes sa mieša 4 hodiny, rozmieša sa v octane etylnatom (20 ml), premyje sa roztokom soli (3x3 ml), vysuší sa (MgSO₄), prefiltruje a skoncentruje sa. Chromatograficky (gradient, hexán:octan etylnatý 15:1 až 4:1) sa získalo 0,53 (86 %) požadovanej zlúčeniny vo forme žltého oleja.

Krok 4

Požadovaná zlúčenina sa pripravila podľa spôsobu opísaného v kroku 3 príkladu 59.

Príklad 68 sa pripravil podľa spôsobov opísaných v príklade 67.

Príklad 69

Kyselina 3-(*N*-(2-(-5-benzyloxy-1-(2,4-bis(1,1-dimety)propyl)fenoxyacetyl)indoliny)-metyltioetyl)aminobenzoová

Požadovaný produkt sa pripravil podľa spôsobov opísaných v kroku 3 príkladu 59, avšak s použitím medziproduktu 15.

Príklad 70

Kyselina 3-*N*-metyl-(2-(-5-benzyloxy-1-(2,4-bis(1,1-dimety)propyl)fenoxyacetyl)indoliny)metyltioacetamido-4-metoxybenzoová

100-mililitrová banka s guľatým dnom vysušená v peci, s tromi hrdlami a vybavená miešadlom a vstupom pre dusík sa naplnila mety-3-(2-(-5-benzyloxy-1-(2,4-bis(1,1-dimety)propyl)fenoxyacetyl)indoliny)metyltioacetamido-4-metoxybenzoanom (581 mg, 0,757 mmol) pripraveným v syntéze príkladu 20 s použitím spôsobov opísaných v príklade 18, a injekčnou striekačkou sa pridalo 10 ml THF. K výslednému žltému roztoku sa pridal NaH (60%-ná suspenzia v minerálnom oleji, 30 mg, 0,975 mmol). Reakčná zmes sa miešala 1,5 hodiny pri 25 °C, čím sa získala bledá suspenzia. Pridal sa metyljodid (161 mg, 1,14 mmol) a reakcia sa miešala 2 dni pri 25 °C. Po ochladení na 0 °C sa pridala voda (10 ml) a potom 50 ml napoly nasýteného chloridu amónneho a 100 ml EtOAc. Vrstvy sa odseparovali a vodná fáza sa vyextrahovala 1x s EtOAc (50 ml). Zlúčené organické fázy sa vysušili (síran sodný), prefiltrovali a skoncentrovali sa, čím sa získalo 0,6 g surového produktu vo forme oranžového oleja. Tento materiál sa rozpustil v 15 ml THF a 10 ml metanolu a pridalo sa 7 ml 1 N roztoku NaOH v dusíkovom prostredí. Po miešaní 2 hodiny pri 25 °C sa reakčná zmes skoncentrovala dosucha a pridalo sa 100 ml 1 N HCl a 100 ml EtOAc. Vrstvy sa odseparovali a organická fáza sa vysušila (síran horečnatý), prefiltrovala a skoncentrovala. Získaný surový materiál (0,565 g) sa vyčistil

stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent: chloroform až 3 % MeOH v chloroforme), čím sa získala požadovaná zlúčenina (0,415 g, výťažok 70 %).

Príklad 71 sa pripravil podľa spôsobov opísaných v príklade 70, avšak s použitím alylbromidu.

Príklad 72

Kyselina 3-(2-(5-benzyloxy-1-(2(4-pyridinyl))indolyl)metyltioacetamidobenzoová

Krok 1

Etyl-3-(2-(5-benzyloxy-1-(2-(4-pyridinyl)etyl)indolyl)metyltioacetamidobenzoan

K roztoku etyl-3-(2-(5-benzyloxy)indolyl)metyltioacetamidobenzoanu (0,30 g, 0,63 mmol), pripraveného v kroku 6 príkladu 17, v dichlórmetáne (3,0 ml) a kyseliny octovej (2,0 ml) sa pridal 4-vinylpyridín (0,08 ml, 0,75 mmol). Reakcia sa miešala cez noc pri izbovej teplote. Reakcia sa zastavila napoly nasýteným hydrogenuhličitanom sodným, vyextrahovala sa octanom etylnatým (3x), vysušila sa nad síranom horečnatým a skoncentrovala sa. Surový materiál sa vyčistil na silikagéli s použitím gradientu 2:1 hexánu:octanu etylnatého až 100 % octanu etylnatého s výťažkom 0,023 g produktu (25 %, TLC = 0,7 R_f v octane etylnatom).

Krok 2

Požadovaná zlúčenina sa pripravila podľa spôsobu opísaného v kroku 3 príkladu 59.

Príklad 73

Kyselina 3-(2-(5-benzyloxy-1-(2-naftyl)metyl)indolyl)metyltioacetamidobenzoová

Krok 1

Etyl-3-(2-(5-benzyloxy-1-(2-naftyl)metyl)indolyl)metyltioacetamidobenzoan

Zmes 3-(2-(5-benzyloxy)indolyl)metyltioacetamidobenzoanu (0,2 g, 0,42 mmol) pripraveného v kroku 6 príkladu 17, 2-(brómmetyl)naftalén (0,1 g, 0,42 mmol) a uhličitanu draselného (0,17 g, 1,26 mmol) v *N,N*-dimetylformamide (2 ml) sa

miešala cez noc pri izbovej teplote. Potom sa reakcia zriedila octanom etylnatým a vodou, vyextrahovala sa octanom etylnatým (3x), vysušila sa nad síranom horečnatým a skoncentrovala sa. Surový materiál sa vyčistil na silikagéli s použitím 2:1 hexánu:octanu etylnatého s výťažkom 0,22 g produktu (85 %, TLC = 0,5 R_f v 2:1 hexánu:octanu etylnatého).

Krok 2

Požadovaná zlúčenina sa pripravila podľa spôsobu opísaného v kroku 3 príkladu 59.

Príklady 74 a 75 v tabuľke 6 sa pripravili podľa spôsobov opísaných v príklade 73.

Príklad 76

Kyselina 2-(2-(-5-benzyloxy-1-(2-naftyl)metyl)indoliny)metyltiobenzoová

Krok 1

2-(2-(-5-Benzyloxy-1-(1,1-dimetyl)etoxykarbonyl)indoliny)metylmetylsulfonát

tert-Butyl-1-(5-benzyloxy-2-hydroxymetyl)indolinyľformiát (6,72 g, 19 mmol) pripravený v kroku 2 príkladu 17 sa rozpustil v CH₂Cl₂ (80 ml, pred použitím vysušený nad MgSO₄). Číry žltý roztok sa ochladil v kúpeli so suchým ľadom. Pridal sa Et₃N (4,0 ml) a potom metánsulfonyľchlorid (2,0 ml). Reakčná zmes sa miešala 2 hodiny pri -40 °C, potom sa zastavila s H₂O. Premyla sa nasýteným NaHCO₃ (300 ml) a vodná vrstva sa dvakrát vyextrahovala s CH₂Cl₂. Zlúčené vrstvy CH₂Cl₂ sa vysušili nad MgSO₄, prefiltrovali a odparili sa dosucha, čím vznikol produkt (7,30 g, výťažok 89,1 %), ktorý sa použil priamo v nasledujúcej reakcii.

Krok 2

Metyl-2-(2-(5-benzyloxy-1-(1,1-dimetyl)etoxykarbonyl)indoliny)metyltiobenzoan

Mesilát (7,2 g, 1,8 mmol) pripravený v kroku 1 sa rozpustil v DMF (50 ml). Číry svetlohnedý roztok sa odplynil prudkým prebublávaním s Ar počas 30 minút. Pridal sa uhľičitan cézny (13,8 g), potom metyltiosalicyľát (2,4 ml). Rostok sa zmenil

na jasnožltý a suspenzia sa miešala cez noc. Pridal sa metyltiosalicylát (0,15 ml) na dokončenie reakcie a zmes sa miešala cez noc. Reakcia sa potom zastavila pridaním nasýteného NaHCO_3 (400 ml). Zmes sa vyextrahovala s CH_2Cl_2 (3x) a zlúčený roztok CH_2Cl_2 sa premyl s H_2O (200 ml). Organická vrstva sa vysušila nad MgSO_4 , prefiltrovala a odparila sa dosucha, čím vznikol produkt (9,71 g, 99 %).

Krok 3

Metyl-2-(2-(5-benzyloxy)indoliny)metyltiobenzoan

Octanom etylnatým (75 ml, pred použitím vysušený nad MgSO_4) sa naplnila 500-mililitrová banka s guľatým dnom. Prebublával sa plynň HCl a roztok EtOAc/HCl sa ochladil v ľadovom kúpeli. Metylester (8,4 g) pripravený v kroku 2 sa rozpustil v EtOAc (25 ml, vysušený pred použitím nad MgSO_4). Tento roztok sa preniesol do roztoku HCl/EtOAc injekčnou striekačkou. Roztok sčervenel a miešal sa v ľadovom kúpeli. O hodinu sa objavila biela zrazenina a roztok sa miešal cez noc, aby sa reakcia dokončila. Tuhá látka sa oddelila filtráciou, premyla sa suchým EtOAc , suspendovala sa nasýteným NaHCO_3 (175 ml) a miešala sa s EtOAc (400 ml). Mliečna emulzia sa postupne rozpustila a zmes sa vyčírila. Vrstvy sa odseparovali a vodná vrstva sa vyextrahovala (2x) s EtOAc , kým zlúčené vrstvy EtOAc sa vysušili nad MgSO_4 , prefiltrovali a odparili sa dosucha, čím vznikol produkt (6,06 g, výťažok 90 %).

Krok 4

Metyl-2-(2-(5-benzyloxy-1-(4-benzyl)benzyl)indoliny)metyltiobenzoan

V 50-mililitrovej banke s guľatým dnom sa rozpustil ester (1 g), pripravený v kroku 3, v DMF (6 ml). Pridal sa *p*-benzylbenzylbromid (1 ekvivalent), potom K_2CO_3 (1 ekvivalent). Reakčná zmes sa miešala cez noc pri izbovej teplote. Na dokončenie reakcia sa pridal ďalší *p*-benzylbenzylbromid (0,5 ekvivalentu) a reakcia sa miešala ďalšie 2 hodiny. Po ukončení sa reakcia zriedila s H_2O a vyextrahovala sa s EtOAc (2x). Organické vrstvy sa skombinovali a vysušili nad MgSO_4 . MgSO_4 sa prefiltroval a rozpúšťadlo sa odparilo, čím vznikol olejovitý materiál, ktorý sa cez noc sušil vo vysokom vákuu, čím vznikol produkt (1,59 g, výťažok 109 %).

Krok 5

Ester (1,52 g) pripravený v kroku 4, sa rozpustil v THF (10 ml) v 50-mililitrovej banke s guľatým dnom. Pridal sa k nemu NaOH (1 ekvivalent, 2 N) a potom MeOH (3 ml) a reakcia sa miešala cez noc. Na dokončenie reakcie sa pridal ďalší NaOH (0,3 ekvivalentu) a zmes sa miešala počas celého víkendu. Potom sa okyslila a zriedila s H₂O a vyextrahovala sa s EtOAc (2x). Organické vrstvy sa zlúčili a vysušili nad MgSO₄. MgSO₄ sa prefiltroval a rozpúšťadlo sa odparilo a vysušilo vo vysokom vákuu, čím sa získala surová červenkastá tuhá látka. Táto tuhá látka sa rozpustila v EtOAc a pridal sa hexán na vyzrážanie produktu. Výsledná tuhá látka sa prefiltrovala a nečistý pelet z filtra sa zlúčil s filtrátom a odparil sa dosucha. Na tento materiál sa pôsobilo s EtOAc a s EtOH. Výsledná tuhá látka sa prefiltrovala a potom suspendovala v EtOH s miešaním a ohrievaním pri nízkej teplote. Potom sa nechala ochladiť na izbovú teplotu. Suspenzia sa prefiltrovala a premyla s EtOH, čím sa získal požadovaný produkt (280 mg, výťažok 19 %).

Príklady 77, 78 a 79 v tabuľke 6 sa pripravili podľa spôsobov opísaných v príklade 76.

Príklad 80

Kyselina 4-(1-(5-benzyloxy-2-(bis-2,4-trifluórmetyl)benzyloxymetyl)indoliny)metylbenzoová

Krok 1

Metyl-1-(5-benzyloxy-2-(hydroxymetyl)indoliny)metylbenzoan

2-(5-Benzyloxy)indolinylnmetanol (3,21 g, 12,6 mmol) pripravený v DMF (20 ml), metyl-4-(brómmetyl)benzoan (2,88 g, 14,5 mmol) a uhličitan draselný (1,77 g, ohriaty pred použitím na 125 °C) sa zlúčili a miešali 2 hodiny pri izbovej teplote. Reakcia sa zriedila so 100 ml H₂O a vyextrahovala sa trikrát s EtOAc. Zlúčené vrstvy EtOAc sa odparili dosucha, čím sa získal surový produkt (5,66 g). Surový materiál sa vyčistil na silikagélovej kolóne s použitím hexánu:octanu etylného 3:1 až 2:1. Zodpovedajúce frakcie sa zlúčili, odparili dosucha a ďalej sušili vo vysokom vákuu na produkt (3,00 g, 64 %).

Krok 2

Metyl-4-(1-(5-benzyloxy-2-(bis-2,4-trifluórmetyl)benzyloxymetyl)indoliny)metylbenzoan

Ester (700 mg) pripravený v kroku 1 a bis-(2,4-trifluórmetyl)benzylbromid (0,35 ml) sa rozpustil v DMF (5 ml). Výsledný číry žltý roztok sa ochladil v ľadovom kúpeli a potom sa v malých dávkach pridal NaH (85 mg) počas 5 minút. Suspenzia sa miešala 4 hodiny pri 0 °C. Na dokončenie reakcie sa pridalo ďalších 0,35 ml 2,4-bis(trifluórmetyl)-benzylbromidu a miešalo sa ďalej ešte 3 hodiny 40 minút. Reakcia sa potom zriedila s H₂O a vyextrahovala sa trikrát s EtOAc. Zlúčené vrstvy EtOAc sa odparili, čím vznikol surový produkt, ktorý sa potom vyčistil na silikagélovej kolóne s použitím hexánu:octanu etylatého 8:1. Zodpovedajúce frakcie sa zlúčili a odparili dosucha, čím vznikol produkt (0,417 g, výťažok 38,2 %).

Krok 3

Požadovaná zlúčenina sa pripravila podľa spôsobu opísaného v kroku 5 príkladu 76.

Príklady 81 a 82 v tabuľke 6 sa pripravili podľa spôsobov opísaných v príklade 80.

Príklad 83

Kyselina 5-(2-(1-(2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl)indoliny)karboxamido-1,3-benzéndi-karboxylová

Krok 1

Kyselina 2-(1-(2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl)indoliny)karboxylová

Kyselina 2-indolinykarboxylová (0,43 g, 2,6 mmol) sa rozpustila v DMF (5 ml), umiestnila sa do prostredia N₂ a ochladila sa na 0 °C, pridal sa hydrid sodný (0,26 g zo 60%-nej disperzie, 6,5 mmol) a miešalo sa pri tejto teplote 1 hodinu. Potom sa pridal 2,4-bis(trifluórmetyl)benzylbromid (1,22 ml, 6,5 mmol) a reakcia sa nechala ohriať cez noc na izbovú teplotu. Reakcia sa potom zriedila napoly nasýteným roztokom chloridu amónneho/octanu etylatého, vodná vrstva sa vyextrahovala

octanom etylnatým (3x), organické vrstvy sa vysušili nad síranom horečnatým a skoncentrovali sa. Surový produkt sa vyčistil chromatograficky (hexán:octan etylnatý 9:1), čím sa získalo 0,96 g esteru. Výsledný ester (0,87 g, 0,141 mmol) sa rozpustil v THF/metanole a potom sa pridal 1 N roztok hydroxidu sodného (4,21 ml) a výsledná zmes sa miešala 2 hodiny pri izbovej teplote, spracovala sa chromatograficky (7:1 hexán:octan etylnatý s 1%-nou kyselinou octovou), čím sa získalo 0,58 g produktu.

Krok 2

Kyselina (0,25 g, 0,64 mmol) pripravená v kroku 1 a EDCI (0,16 g, 0,77 mmol) sa rozpustil v THF (2 ml) a refluxoval sa 16 hodín, čím sa po vodnom spracovaní získalo 0,33 g surového produktu. Ester (0,29 g, 0,50 mmol) sa rozpustil v THF/metanole a potom sa pridal 1 N roztok hydroxidu sodného (1,5 ml) a výsledná zmes sa miešala 16 hodín pri izbovej teplote, po spracovaní a vyčistení chromatograficky (1:1 hexán:octan etylnatý s 1%-nou kyselinou octovou) sa získalo 0,22 g požadovanej zlúčeniny.

Príklad 84

N-Metylsulfonyl-2-(1-(2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl)indoliny)karboxamid

Kyselina (0,13 g, 0,32 mmol) pripravená v kroku 1 príkladu 83, EDCI (0,07 g, 0,39 mmol), DMAP (4 mg, 0,03 mmol) a metylsulfonylanilid (0,04 g, 0,39 mmol) sa rozpustili v THF (5 ml) a refluxovali sa 16 hodín, čím sa po spracovaní (0,16 g), vyčistení chromatograficky (98:2 dichlórmetanol:metanol) sa získalo 0,04 g požadovanej zlúčeniny (29 %).

Príklad 85

N-Fenylsulfonyl-2-(1-(bis-2,4-trifluórmetyl)benzyl)indoliny)karboxamid

Požadovaná zlúčenina sa pripravila podľa spôsobu opísaného v príklade 84, avšak s použitím fenylsulfonylamidu.

Príklad 86

Kyselina 5-(2-(5-metoxybenzyloxy-1-(2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl)indoliny)metyl-aminokarboxamido-1,3-benzéndikarboxylová

Krok 1

2-Trimetylsilyletyl-1-(5-benzyloxy-2-hydroxymetyl)indolinyformiát

Litrová banka s guľatým dnom vysušená v peci a vybavená miešadlom sa naplnila 2-(5-benzyloxy)indolinylnmetanolom (33,2 g, 130 mmol) pripraveným v kroku 1 príkladu 17, 2-(trimetylsilyl)etyl-*p*-nitrofenylkarbonátom (36,8 g, 130 mmol), NEt₃ (38 ml, 273 mmol) a 300 ml bezvodého DMF. Reakčná zmes sa miešala 28 hodín pri 60 °C a cez noc pri izbovej teplote. Výsledný roztok sa skoncentroval vo vákuu dosucha a pridal sa 1 l CHCl₃ a 200 ml nasýteného NaHCO₃. Vrstvy sa odseparovali a organická fáza sa vysušila (Na₂SO₄), prefiltrovala a skoncentrovala. Získaný surový materiál (55,7 g) sa vyčistil stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent: 0 až 5 % MeOH v dichlórmétáne), čím sa získal produkt (33,5 g, výťažok 60 %).

Krok 2

2-Trimetylsilyletyl-1-(5-hydroxy-2-hydroxymetyl)indolinyformiát

500-mililitrová Parrova tlaková nádoba vysušená v peci sa naplnila alkoholom (30 g, 75 mmol) pripraveným v kroku 1, Pd/C (10 %, 2,2 g), 100 ml MeOH, a 300 ml EtOAc. Po trepaní cez noc v Parrovom prístroji v atmosfére H₂ (345 kPa (50 psi)) sa reakčná zmes prefiltrovala cez Florisil. Filtrát sa skoncentroval dosucha. Získaný surový materiál (24 g) sa vyčistil stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent: 0 až 3 % MeOH v dichlórmétáne), čím sa získal produkt (20,9 g, výťažok 90 %).

Krok 3

2-Trimetylsilyletyl-1-(5-(4-metoxy)benzyloxy-2-hydroxymetyl)indolinyformiát

Litrová banka s guľatým dnom vysušená v peci a vybavená miešadlom sa naplnila diolom (27,1 g, 87,7 mmol) pripraveným v kroku 2, 4-metoxybenzyl-

chloridom (Aldrich, 15 ml, 110 mmol), K_2CO_3 (veľkosť zrní 200, 30,4 g, 220 mmol), KI (Aldrich, 18,3 g, 110 mmol) a 800 ml bezvodého acetonitrilu. Reakčná zmes sa ohrievala 4 hodiny do refluxu. Roztok sa nechal ochladiť na izbovú teplotu a pridala sa voda (800 ml) a $CHCl_3$ (1,5 l). Vrstvy sa odseparovali a vodná fáza sa vyextrahovala s $CHCl_3$ (800 ml). Zlúčené extrakty sa premyli vodou (200 ml), vysušili sa (Na_2SO_4), prefiltrovali a skoncentrovali sa. Získaný surový materiál (45 g) sa vyčistil stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent: 20 až 25 % EtOAc v hexáne) a kryštalizáciou z EtOAc/hexánu, čím sa získal produkt (22,2 g, výťažok 59 %).

Krok 4

2-Trimetylsilyletyl-1-(5-(4-metoxy)benzyloxy-2-brómmetyl)indolinyľformát

K roztoku 3,0 g (6,4 mmol) alkoholu, pripraveného v kroku 3, v 30 ml dichlórmetánu, sa pridalo 2,53 g (7,6 mmol) bromidu uhličitého a 3,15 g (7,6 mmol) 1,3-bis(difenyľfosfín)propánu. Reakcia sa miešala pri izbovej teplote 18 hodín. Reakcia sa zastavila nasýteným vodným NH_4Cl , a produkt sa vyextrahoval dichlórmetánom. Zlúčené organické extrakty sa premyli roztokom soli a vysušili sa nad $MgSO_4$. Surový produkt sa vyčistil flash chromatografiou s použitím hexánu:octanu etyľnatého 3:2, čím sa získalo 1,51 g produktu.

Krok 5

2-Trimetylsilyletyl-1-(5-(4-metoxy)benzyloxy-2-azidometyl)indolinyľformát

K roztoku 1,4 g (2,6 mmol) bromidu, pripraveného v kroku 4, v 15 ml dimetylformamidu sa pridalo 0,51 g (7,9 mmol) azidu sodného. Reakcia sa ohrievala na 75 °C a miešala sa 18 hodín. Reakcia sa zastavila vodou a produkt sa vyextrahoval octanom etyľnatým. Zlúčené organické vrstvy sa premyli vodou, roztokom soli a vysušili sa nad $MgSO_4$. Surový produkt sa vyčistil flash chromatografiou s použitím hexánu:octanu etyľnatého 4:1, čím sa získalo 1,08 g produktu.

Krok 6

2-Trimetylsilyletyl-1-(5-(4-metoxy)benzyloxy-2-aminometyl)indolinyľformát

K roztoku 0,88 g (1,9 mmol) azidu, pripraveného v kroku 5, v 20 ml etanolu sa pridalo 90 mg (10 % hmotnostných) Pd/CaCO₃. Zmes sa umiestnila do prostredia atmosférického vodíka a miešala sa 18 hodín. Reakcia sa potom prefiltrovala cez vrstvy celitu a organická fáza sa skoncentrovala. Surový produkt sa vyčistil flash chromatografiou s použitím 10 % MeOH/CH₂Cl₂, čím sa získalo 0,717 g produktu.

Krok 7

Metyl-5-(2-(5-metoxybenzyloxy-1-(2-trimetylsilyloxy)etoxykarbonyl)indoliny)metylaminokarboxamido-1,3-benzéndikarboxylát

K roztoku 0,164 g (0,6 mmol) trifosgénu v 5 ml dichlórmetánu sa pridali roztok 0,31 g (1,5 mmol) dimetyl-5-aminoizoftalátu a 0,39 g (3,0 mmol) diizopropyletylaminu v 20 ml dichlórmetánu počas 30 minút pomocou syringe pumpy. Reakcia sa po pridaní miešala 1 hodinu pri izbovej teplote a potom sa v jednej dávke pridali roztok 0,64 g (1,5 mmol) amínu, pripraveného v kroku 5, v 5 ml dichlórmetánu. Reakcia sa miešala 2 hodiny a potom sa zastavila vodou. Produkt sa vyextrahoval octanom etylnatým a zlúčené organické vrstvy premyli vodou, nasýteným vodným NaHCO₃, roztokom soli a vysušili sa nad MgSO₄. Surový produkt sa vyčistil flash chromatografiou s použitím 10 % MeOH/CH₂Cl₂, čím sa získalo 0,78 g produktu.

Krok 8

Metyl-5-(2-(5-metoxybenzyloxy)indoliny)metylaminokarboxamido-1,3-benzéndikarboxylát

K roztoku 0,485 g (0,7 mmol) esteru, pripraveného v kroku 7, v 20 ml acetonitrilu sa pridalo 2,2 ml (2,2 mmol) roztoku 1,0 M fluoridu tetrabutylamónneho v THF. Reakcia sa miešala 18 hodín pri izbovej teplote. Reakcia sa zastavila roztokom soli a produkt sa vyextrahoval octanom etylnatým. Zlúčené organické extrakty sa premyli nasýteným vodným NH₄Cl, roztokom soli, a vysušili sa nad MgSO₄. Surový produkt sa vyčistil flash chromatografiou s použitím 5%-ného MeOH/CH₂Cl₂, čím sa získalo 0,342 g produktu.

Krok 9

Metyl-5-(2-(5-metoxybenzyloxy-1-(bis-2,4-trifluórmetyl)benzyl)indoliny)metylamino-karboxamido-1,3-benzéndikarboxylát

K roztoku 0,15 g (0,3 mmol) indolíndiesteru, pripraveného v kroku 8, v 5 ml dimetylformamidu sa pridalo 0,097 g (0,3 mmol) 2,4-bis(trifluórmetyl)benzylbromidu a 0,12 g (0,9 mmol) uhličitanu draselného. Reakcia sa miešala 18 hodín pri izbovej teplote. Reakcia sa zastavila vodou, a produkt sa vyextrahoval octanom etylnatým. Zlúčené organické extrakty sa premyli vodou, roztokom soli a vysušili sa nad MgSO_4 . Surový produkt sa vyčistil flash chromatografiou s použitím hexánu:octanu etylnatého 1:1, čím sa získalo 0,066 g produktu.

Krok 10

K roztoku 0,063 g (0,1 mmol) diesteru, pripraveného v kroku 9, v 5 ml tetrahydrofuránu sa pridalo 0,8 ml (0,8 mmol) roztoku 1,0 N NaOH a 0,5 ml metanolu. Reakcia sa miešala 18 hodín pri izbovej teplote. Organické rozpúšťadlá sa odparili, a výsledná tuhá látka sa suspendoval vo vode, okyslila sa na pH 3 s 10%-nou HCl. Produkt sa vyextrahoval octanom etylnatým, a zlúčené organické extrakty sa premyli vodou, roztokom soli, a vysušili sa nad MgSO_4 . Surový produkt sa vyčistil flash chromatografiou s použitím 5%-ného MeOH/ CH_2Cl_2 , čím sa získalo 0,049 g požadovanej zlúčeniny.

Príklad 87 sa pripravil podľa spôsobu opísaného v príklade 86, avšak s použitím 4-(3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxyetyl)benzylbromidu.

Medziprodukt 1

Metyl-4-metoxy-3-tioacetamidobenzoan

Krok 1

Bis(metyl-4-metoxy-3-ditioacetamidobenzoan

Dvojlitrová banka s guľatým dnom vysušená v peci a vybavená magnetickým miešadlom sa naplnila kyselinou ditiooctovou (10,2 až 15,5 g, 56 až 85 mmol) a

bezvodým CH_2Cl_2 (50 ml). Po kvapkách sa pridal oxalylchlorid (2,1 mol ekvivalentov) počas 10 minút. Reakčná zmes sa miešala 4 až 5 hodín pri izbovej teplote. Pri izbovej teplote sa po kvapkách pridal metyl-4-metoxy-3-amidobenzoan (2,1 mol ekvivalentov) v bezvodom CH_2Cl_2 (300 až 500 ml) a DMAP (0,1 mol ekvivalentu). Po kvapkách sa počas 30 minút pridal NEt_3 (4,2 mol ekvivalentov). Po miešaní cez noc pri izbovej teplote sa reakčná zmes premyla 1 N roztokom HCl (2x 300 ml), vysušila sa nad Na_2SO_4 a prefiltrovala sa. Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Vyčistením zvyšku stĺpcovou chromatografiou na silikagéli s použitím hexánu:octanu etylného 5:1 sa získal požadovaný produkt s výťažkom 56 %.

Krok 2

Litrová banka s guľatým dnom vybavená magnetickým miešadlom sa naplnila disulfidom, pripraveným v kroku 1 (15,7 až 26,3 g, 36,6 až 57,5 mmol), a PPh_3 (1,1 mol ekvivalentu). Reagencie sa suspendovali v dioxáne/ H_2O (4:1, 375 až 500 ml) a pridal sa koncentrovaný roztok HCl (5 kvapiek). Reakčná zmes sa ohrievala na 40 °C až do spotreby všetkého disulfidu. Rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu. Zvyšok sa ihneď vyčistil stĺpcovou chromatografiou na silikagéli s použitím hexánu:octanu etylného 2:1, čím sa získalo požadovaný produkt, výťažok 89 %.

Medziprodukt 2

Metyl-5-tioacetamido-1,3-benzéndikarboxylát

Požadovaná zlúčenina sa syntetizovala podľa spôsobov opísaných v medziprodukte 1 s použitím 5-amino-1,3-benzéndikarboxylátu.

Medziprodukt 3

Metyl-2-(3-amino-4-metoxyfenyl)-2-metoxyacetát

Krok 1

Metyl-2-(3-nitro-4-metoxyfenyl)acetát

Dvojlitrová banka s guľatým dnom a s tromi hrdlami vysušená v peci a vybavená mechanickým motorom na miešanie, teplomerom na nízke teploty a vyrovnávacím oddeľovacím lievikom, sa naplnila acetanhydridom (631 ml) a potom sa ochladila na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po kvapkách sa pridala dymivá kyselina dusičná (Baker, 90 %, 27 ml) cez oddeľovací lievik chránený sušiacou rúrkou naplnenou CaCl_2 . Po ukončení pridávania sa reakčná zmes nechala 1 hodinu ohriať na $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakčná zmes sa opäť ochladila na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a cez oddeľovací lievik sa po kvapkách pridala kyselina 4-metoxifynyloctová (50 g, 0,28 mol). Po miešaní 1 hodinu pri $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa reakčná zmes nechala počas 20 minút ohriať na $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom sa opäť ohriala na $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakčná zmes sa zastavila s H_2O (500 ml) pri $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a ohriala sa na izbovú teplotu a miešala sa 0,5 hodiny. Reakčná zmes sa rozdelila medzi CH_2Cl_2 (500 ml) a H_2O . Vodná vrstva sa vyextrahovala s CH_2Cl_2 (3x500 ml). Zlúčené extrakty CH_2Cl_2 sa skoncentrovali vo vákuu, čím sa získal žltý olej. Tento sa pomaly pridal k 2 M roztoku NaOH (2 litre) ochladeného na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a cez noc sa miešal pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa rozdelila medzi CH_2Cl_2 (500 ml) a H_2O . Vodná vrstva sa vyextrahovala s CH_2Cl_2 (3x500 ml). Zlúčené extrakty CH_2Cl_2 sa miešali 1 hodinu s 2 M roztokom NaOH (1 l). Vrstvy sa odseparovali a organická vrstva sa premyla s H_2O (500 ml), vysušila sa nad Na_2SO_4 a prefiltrovala sa. Rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu, čím sa získal surový produkt ako svetložltá tuhá látka (56 g). Čistením a kryštalizáciou z MeOH (600 ml) sa získal produkt. Výťažok 48 g (77 %).

Krok 2

Metyl-2-(3-nitro-4-metoxyfenyl)-2-hydroxyacetát

250-mililitrová banka s guľatým dnom vysušená v peci a vybavená magnetickým miešadlom sa naplnila esterom (2,3 g, 10 mmol), pripraveným v kroku 1, a bezvodým THF (100 ml). Reakčná zmes sa ochladila na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a po kvapkách sa počas 10 minút pridal roztok $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ (1,0M v THF, 12 ml, 12 mmol). Po miešaní 30 minút pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa k tmavopurpurovému roztoku po kvapkách pridal roztok racemického gáforsulfonyloxaziridínu (3,4 g, 15 mmol) pripraveného miešaním komerčne dostupného (1S)-(+)-(10-gáforsulfonyl)oxaziridínu (1,7 g) a (1R)-(-)-(10-gáforsulfonyl)oxaziridínu (1,7 g) v 50 ml THF. Po miešaní 30 minút pri

-78 °C sa reakčná zmes zastavila nasýteným roztokom NH_4Cl (45 ml) pri -78 °C a potom sa nechala ohriať na izbovú teplotu. Reakčná zmes sa rozdelila medzi éter (250 ml) a H_2O (50 ml). Vodná vrstva sa vyextrahovala éterom (3x250 ml). Zlúčené éterové extrakty sa premyli roztokom soli (250 ml), vysušili sa nad Na_2SO_4 a prefiltrovali sa. Rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu. Vyčistením stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent: 50%-ný AcOEt v hexáne) sa získal požadovaný produkt. Výťažok 2,2 g (88 %).

Krok 3

Metyl-2-(3-nitro-4-metoxyfenyl)-2-metoxyacetát

10-mililitrová banka s guľatým dnom vysušená v peci a vybavená magnetickým miešadlom sa naplnila alkoholom (0,30 g, 1,24 mmol), pripraveným v kroku 2, AgO (0,68 g, 3,0 mmol) a toluénom (3 ml). K tejto zmesi sa po kvapkách pridal CH_3I (0,36 g, 5,75 mmol). Reakčná banka sa pevne uzavrela a umiestnila sa do sonikačnej komory. Reakčná zmes sa počas miešania sonikovala 18 hodín pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez celit a skoncentrovala sa vo vákuu dosucha. Zvyšok sa vyčistil stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent: 30%-ný AcOEt v hexáne), čím sa získal požadovaný produkt. Výťažok 0,26 g (82 %).

Krok 4

100-mililitrová banka s guľatým dnom vysušená v peci a vybavená magnetickým miešadlom a trojcestným adaptérom spájajúcim banku s balónom vodíka a vodnou vývevou sa naplnila nitrozlúčeninou (0,7 g, 2,6 mmol) 5%-ným Pd nad uhlíkom (10 % hmotnostných) a MeOH (20 ml). Reakčná banka sa umiestnila do vákua prostredníctvom vývevy a potom sa naplnila s H_2 . Tento postup sa opakoval trikrát. Reakčná zmes sa miešala 18 hodín za pozitívneho tlaku H_2 , kým všetok počiatočný materiál nezreagoval. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez celit a skoncentrovala sa vo vákuu dosucha. Zvyšok sa vyčistil stĺpcovou chromatografiou na silikagéli s použitím 10%-ného octanu etylnatého v dichlórmétáne, čím sa získala požadovaná zlúčenina (0,57 g, 97 %).

Medziprodukt 4

Metyl-2-(3-amino-4-metoxyfenyl)-2-*tert*-butyldimetylsilyloxyacetát

25-mililitrová banka s guľatým dnom vysušená v peci a vybavená magnetickým miešadlom sa naplnila alkoholom (0,30 g, 1,24 mmol), pripraveným v kroku 2 medziproduktu 3 a bezvodým CH_2Cl_2 (10 ml). Reakčná zmes sa ochladila na 0 °C a pridal sa 2,6-lutidín (vysušený nad peletmi NaOH, 0,36 ml, 3,11 mmol), potom sa po kvapkách pridal $\text{BuMe}_2\text{SiOTf}$ (0,43 ml, 1,87 mmol). Po miešaní pri 0 °C 30 minút sa reakčná zmes rozdelila medzi CH_2Cl_2 (20 ml) a H_2O (15 ml). Vodná vrstva sa vyextrahovala s CH_2Cl_2 (3x20 ml). Zlúčené extrakty CH_2Cl_2 sa premyli roztokom soli (20 ml), vysušili sa nad Na_2SO_4 a prefiltrovali sa. Rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu. Čistením stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent: 30%-ný AcOEt v hexáne) sa získal požadovaný produkt. Výťažok 0,42 g (95 %).

Krok 2

Požadovaná zlúčenina sa pripravila z nitrozlúčeniny kroku 1 podľa spôsobu opísaného v kroku 4 medziproduktu 3.

Medziprodukt 5

Metyl-2-(3-amino-4-metoxyfenyl)acetát

Požadovaná zlúčenina sa pripravila z nitrozlúčeniny pripravenej v kroku 1 medziproduktu 3 podľa spôsobu opísaného v kroku 4 medziproduktu 3.

Medziprodukt 6

Metyl-2-(3-amino-4-metoxyfenyl)-2-metylacetát

Krok 1

Metyl-2-(3-nitro-4-metoxyfenyl)-2-metylacetát

25-mililitrová banka s guľatým dnom vysušená v peci a vybavená magnetickým miešadlom sa naplnila redestilovaným diizopropylamínom (0,84 ml, 6,0 mmol) a bezvodým THF (10 ml) a ochladil sa na 0 °C. Po kvapkách sa pridá

roztok *n*-BuLi (2,5 M v hexáne, 2,4 ml, 6,0 mmol) počas 5 minút. Po miešaní 15 minút pri 0 °C sa reakčná zmes ochladila na -78 °C a pridal sa po kvapkách roztok esteru (1,13 g, 5,0 mmol), pripraveného v kroku 1 medziproduktu 3, v 10 ml THF. Po miešaní 45 minút pri -78 °C sa po kvapkách pridal dimetylsulfát (1,60 g, 12,5 mmol) a reakčná zmes sa nechala ohriať na izbovú teplotu a miešala sa cez noc. Reakčná zmes sa rozdelila medzi CH₂Cl₂ (50 ml) a H₂O (50 ml). Vodná vrstva sa vyextrahovala s CH₂Cl₂ (3x50 ml). Zlúčené extrakty CH₂Cl₂ sa premyli roztokom soli (50 ml), vysušili sa nad Na₂SO₄ a prefiltrovali sa. Rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu. Čistením stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent: 30%-ný AcOEt v hexáne) sa získalo 0,7 g produktu (58 %).

Krok 2

Požadovaná zlúčenina sa pripravila z nitrozlúčeniny pripravenej v kroku 1 podľa spôsobu opísaného v kroku 4 medziproduktu 3.

Medziprodukt 7

Metyl-3-(3-amino-4-metoxifynyl)-2-alylacetát

Krok 1

Metyl-2-(3-nitro-4-metoxifynyl)-2-alylacetát

Táto zlúčenina sa vyrobila z esteru pripraveného v kroku 1 medziproduktu 3 spôsobom opísaným v kroku 1 medziproduktu 4, ale s použitím alylbromidu.

Krok 2

25-mililitrová v peci vysušená banka s guľatým dnom, vybavená magnetickým miešadlom sa naplnila esterom (0,30 g, 1,13 mmol), pripravenom v kroku 1, SnCl₂·2H₂O (1,28 g, 5,66 mmol) a EtOH (5 ml). Reakčná zmes sa zahriala na 70 °C počas 30 minút. Potom sa reakčná zmes ochladila na teplotu miestnosti a čistila sa na zmesi ľad/voda (20 ml) a alkalizovala sa nasýteným Na₂CO₃ roztokom na pH 8. Potom sa pridal AcOEt (50 ml). Výsledná emulzia sa prefiltrovala cez celit. Filtrát sa rozdelil medzi AcOEt (20 ml) a H₂O (15 ml). Vodná

vrstva sa extrahovala AcOEt (3 x 50 ml). Spojené AcOEt extrakty sa premyli soľankou (50 ml), sušili sa nad Na_2SO_4 a nakoniec sa prefiltrovali. Rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu. Čistením zvyšku pomocou stĺpcovej chromatografie na silikagéli (eluent: 10% AcOEt v CH_2Cl_2) sa získala v nadpise uvedená zlúčenina. Výťažok 0,16 g (60 %).

Medziprodukt 8

Kyselina 2,4-bis(1,1-dimetylpropyl)fenoxyoctová

2,4-Bis(1,1-dimetyl)propylfenol (12 g, 51,2 mmol) v dimetylformamide (100 ml) sa ochladil na teplotu $-30\text{ }^\circ\text{C}$, spracoval sa s tuhým bis(trimetylsilyl)amidom draselným (12,3 g, 61,5 mmol). Reakčná zmes sa miešala 30 minút a potom sa pridal metylbromacetát (5,7 ml, 61,5 mmol), potom sa pri tej istej teplote reakčná zmes miešala ešte 1 hodinu, potom sa odstránil chladiaci kúpeľ a po piatich hodinách sa získal žltý olej (16,6 g, 100 %). Tento olej sa rozpustil v zmesi THF/metanol a opracoval 1N hydroxidom sodným (155 ml) a miešal sa 48 hodín. Reakčná zmes sa koncentrovala, zriedila vodou, okyslila na pH 4 koncentrovanou HCl, extrahovala etylacetátom (4x), sušila nad síranom horečnatým a nakoniec koncentrovala. Kryštalizácia z etylacetátu a hexánu poskytla 12,85 g v nadpise uvedenej zlúčeniny (86 %).

Medziprodukt 9

Kyselina 4-benzylfenoxyoctová

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila zo 4-benzylfenolu spôsobom opísaným pre medziprodukt 8.

Medziprodukt 10

Kyselina 2-naftyloxyoctová

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila z 2-naftolu spôsobom opísaným pre medziprodukt 8.

Medziprodukt 11

Kyselina 3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxyoctová

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila z 3,5-bis(trifluórmetyl)fenolu spôsobom opísaným pre medziprodukt 8.

Medziprodukt 12

Metyl-5-amino-3-(*N,N*-dimetyl)karbamoylbenzoát

Krok 1

Metyl-5-nitro-3-(*N,N*-dimetyl)karbamoylbenzoát

100-mililitrová v peci vysušená banka s guľatým dnom, vybavená magnetickým miešadlom sa naplnila kyselinou 5-nitro-3-metoxycarbonylbenzoovou (3,15 g, 10 mmol), DMF (1 kvapka), bezvodý CH_2Cl_2 (70 ml) a oxalylchlorid (3,7 ml, 42,3 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 2 hodiny. Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu za poskytnutia chloridu kyseliny ako bielej tuhej látky. Produkt sa okamžite použil v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

V peci vysušená banka s guľatým dnom, vybavená magnetickým miešadlom sa naplnila vyššie pripraveným chloridom kyseliny (14 mmol), bezvodým CH_2Cl_2 (50 ml) a hydrochloridom dimetylamínu (70 mmol). Potom sa po kvapkách pridal NEt_3 (2 ml, 144 mmol). Za nepretržitého miešania pri teplote miestnosti počas 30 až 60 minút sa pridal prebytok NEt_3 (1 ml, 72 mmol). Po 30 až 60 minútach sa roztok premyl nasýteným Na_2CO_3 roztokom (2 x 20 ml), sušil sa nad Na_2SO_4 a prefiltroval sa. Roztok sa odparil vo vákuu za vzniku 3,3 g produktu. Použil sa v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

Krok 2

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila z nitrozlúčeniny, pripravenej v kroku 1 spôsobom opísaným v kroku 4 pre medziprodukt 3.

Medziprodukt 13

Metyl-5-amino-3-acetylbenzoát

Krok 1

Metyl-5-nitro-3-acetylbenzoát

250-mililitrová banka s guľatým dnom vysušená v peci sa naplnila di-*tert*-butylmalonátom (2,16 g, 10 mmol), bezvodým toluénom (50 ml) a NaH (60% suspenzia v minerálnom oleji, 0,88 g, 22 mmol). Reakčná zmes sa zahriala na teplotu 80 °C počas 1 hodiny. Pridal sa roztok metyl-5-nitro-3-chlórformylbenzoátu (10 mmol), pripravený v kroku 1 pre medziprodukt 12, v bezvodom toluéne (20 ml) a zmes sa zahrievala počas 2 hodín. Reakčná zmes sa potom ochladila na teplotu miestnosti a pridala sa *p*-toluénsulfónová kyselina (0,21 g, 1,2 mmol). Výsledná zmes sa prefiltrovala a olejový zvyšok sa premyl toluénom, až do získania bielej tuhej látky. Filtráty sa spojili a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Výsledný olej sa rozpustil v bezvodom toluéne (50 ml) a pridala sa kyselina *p*-toluénsulfónová (0,3 g, 1,74 mmol). Po zahriatí do refluxu počas 18 hodín sa reakčná zmes nechala ochladiť na teplotu miestnosti, premyla sa nasýteným Na₂CO₃ roztokom (2 x 25 ml), sušila sa nad Na₂SO₄ a prefiltrovala sa. Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Surový materiál sa čistil stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (eluent: CH₂Cl₂) za vzniku produktu. Výťažok 1,06 g (50 %).

Krok 2

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila z nitrozlúčeniny pripravenej v kroku 1 spôsobom opísaným v kroku 4 pre medziprodukt 3.

Medziprodukt 14

Metyl-5-amino-3-(1-*tert*-butyldimetylsilyloxy)etylbenzoát

Krok 1

Metyl-5-nitro-3-(1-hydroxy)etylbenzoát

V peci vysušená banka s guľatým dnom, vybavená magnetickým miešadlom sa naplnila metyl-5-nitro-3-acetylbenzoátom (0,5 g), pripravenom v kroku 1 pre medziprodukt 13, BH_3 v THF (1M roztok v THF, 5 molekv.) a bezvodým THF. Po miešaní pri teplote miestnosti 24 hodín sa pridala voda (20 ml) a roztok sa koncentroval vo vákuu. Zvyšok sa primiešal do vody (20 ml) a extrahoval sa CHCl_3 (3 x 100 ml). Spojené CHCl_3 extrakty sa premyli nasýteným Na_2CO_3 roztokom (20 ml), sušili sa nad Na_2SO_4 a prefiltrovali sa. Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu za vzniku požadovanej zlúčeniny. Tá sa použila v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

Krok 2

Metyl-5-nitro-3-(1-*tert*-butyldimetylsilyloxy)etylbenzoát

V peci vysušená banka s guľatým dnom, vybavená magnetickým miešadlom sa naplnila alkoholom (0,5 g, 5 mmol), pripravenom v kroku 1, *tert*- BuMe_2SiCl (1,3 molekv.), imidazolom (2,15 molekv.) a bezvodým THF. Po miešaní pri teplote miestnosti 28 hodín sa rozpúšťadlo odstránilo vo vákuu. Zvyšok sa primiešal do vody (50 ml) a extrahoval sa CHCl_3 (2 x 100 ml). Spojené CHCl_3 extrakty sa premyli H_2O (50 ml), sušili sa nad Na_2SO_4 a filtrovali. Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Surový materiál sa čistil na silikagéli za použitia 25 až 50% dichlórmétánu v hexáne za vzniku produktu (0,69 g, 91 %).

Krok 3

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila z nitrozlúčeniny pripravenej z kroku 2 spôsobom opísaným v kroku 4 pre medziprodukt 3.

Medziprodukt 15

Metyl-4-metoxý-3-(2-tioetyl)aminobenzoát

Krok 1

Bis(2-brómetyl)disulfid

Ditioetanol (0,79 ml, 6,48 mmol), tetrabrómmetán (4,3 g, 13,0 mmol) a 1,3-bis(difenylfosfino)propán (5,34 g, 13,0 mmol) sa navážili do banky, nechali sa prebublávať dusíkom, primiešali sa k CH_2Cl_2 (15 ml) a miešali sa 16 hodín. Ďalšie spracovanie pozostávalo z vliatia do polonasýteného (1/2) chloridu amónneho a extrahovania CH_2Cl_2 (3x), sušenia síranom horečnatým a koncentrovania za vzniku (9,0 g) surového produktu, ktorý sa chromatografoval (hexán/etylacetát, 9:1) za vzniku 1,49 g produktu.

Krok 2

Bis(metyl-4-metoxy-3-(2-ditioetyl)aminobenzoát

Bromid (0,39 mg, 1,387 mmol), pripravený v kroku 1 a metyl-3-amino-4-metoxybenzoát (1,00 g, 5,51 mmol) sa pridal do banky, nechali sa prebublávať dusíkom zmiešali sa s DMF (5 ml) a potom sa zahrievali na 60 °C počas 24 hodín, potom sa reakčná zmes zriedila etylacetátom a reakcia sa ukončila pridaním vody. Zmes sa extrahovala s etylacetátom (3x), spojené organické vrstvy sa premyli vodou (3x), sušili a koncentrovali za vzniku 1,27 g produktu, ktorý sa čistil chromatografiou (hexán/etylacetát, 5:1 až 3:1) za vzniku 0,15 g požadovaného produktu.

Krok 3

Disulfid (0,15 g, 0,24 mmol) pripravený v kroku 2 a trifenylfosfín (0,14 g, 0,53 mmol) sa zmiešali s THF (3 ml). Pridala sa H_2O (0,3 ml) a dve kvapky koncentrovanej HCl a výsledná zmes sa miešala pri teplote 40 °C 2 hodiny. Reakčná zmes sa zriedila vodou a etylacetátom, extrahovala sa etylacetátom (3x) a sušila nad síranom horečnatým za vzniku 0,27 g surového produktu, ktorý sa čistil chromatografiou (hexán/etylacetát, 9:1 až 6:1) za vzniku 0,11 g v nadpise uvedenej zlúčeniny.

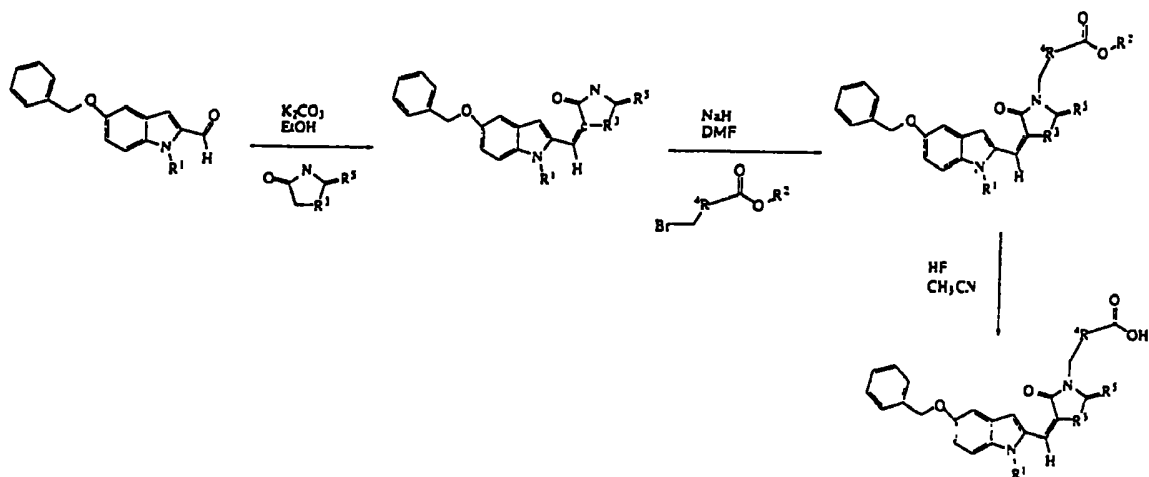
Spôsoby prípravy pre príklady 88 až 135

Ďalšie zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť pripravené nasledujúcimi spôsobmi. Špecifické príklady syntézy zlúčenín podľa týchto spôsobov sú tiež opísané nižšie.

Spôsob A

Aldehyd reaguje s α -uhlíkom heterocyklu ako je napríklad 2,4-tiazolidíndiín, rodanín alebo 2-tiohydantoín v prítomnosti bázy ako je napríklad uhličitan draselný alebo hydroxid draselný v rozpúšťadlovom systéme ako je napríklad zmes voda/etanol alebo etanol. Výsledný produkt sa môže potom *N*-alkylovať s bázou ako je napríklad hydrid sodný v rozpúšťadle ako je DMF alebo DMSO. Výsledná kyselina sa môže získať štiepením esteru fluorovodíkom v rozpúšťadle ako je acetonitril.

Schéma A

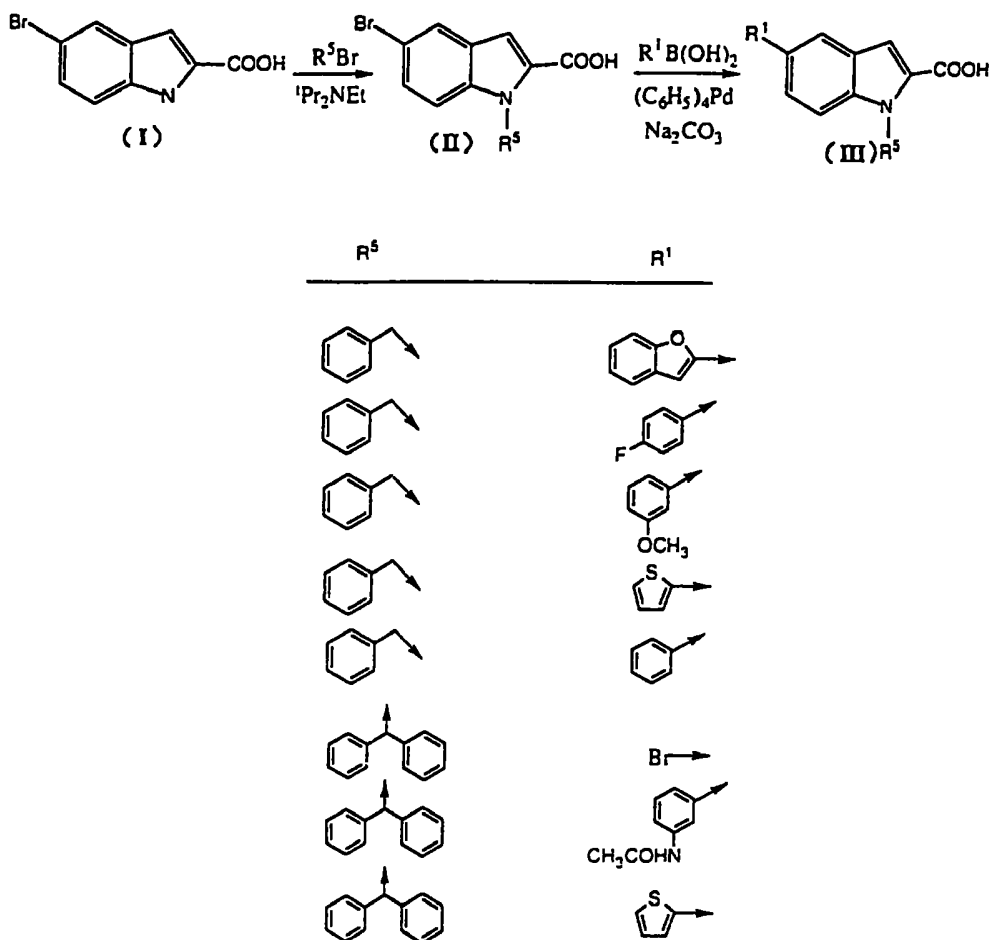


R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
alkyl	alkyl	N, O, S	alkyl	O, S
aryl			aryl	

Spôsob B

Indol-2-karboxylová kyselina sa alkylovala vhodným alkylbromidom a výsledný produkt sa podrobil Suzuki kopulačným podmienkam za použitia $\text{Pd(PPh}_3)_4$ ako katalyzátora v rozpúšťadlovej zmesi (etanol/benzén/voda) pri zvýšenej teplote za vzniku 1-alkyl-5-substituovaného indolu.

Schéma B

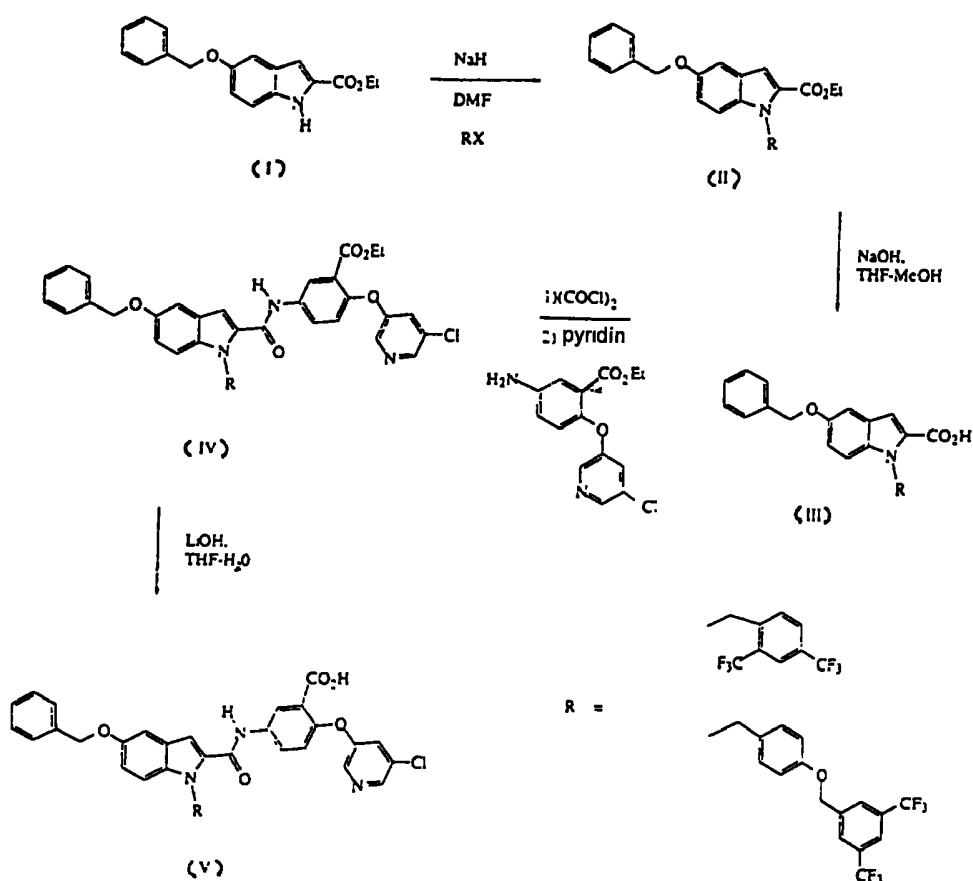


Spôsob C

Východiskový materiál pre inhibítory v tejto skupine, 2-etoxykarbonyl-5-benzyloxyindol vzorca I, sa deprotonoval vhodnou bázou ako je hydrid sodný a alkyloval na atóme dusíka s vybraným elektrofilom ako je alkyl alebo benzylhalogenid za vzniku zlúčeniny vzorca II. Saponifikácia esterovej skupiny s bázou ako je vodný hydroxid sodný v miešateľných rozpúšťadlách ako je tetrahydrofurán a metanol poskytuje inhibítory vzorca III. Ďalšie predĺženie v polohe

2 sa uskutočnilo vytvorením amidu na kyselinovej skupine cez tvorbu chloridu kyseliny s vhodným činidlom ako je oxalylchlorid a reakciou s amino-esterom v prítomnosti bázy ako je pyridín vo vhodnom rozpúšťadle ako je metylénchlorid. Saponifikácia poskytla zreťazenú dlhú kyselinovú skupinu vzorca V.

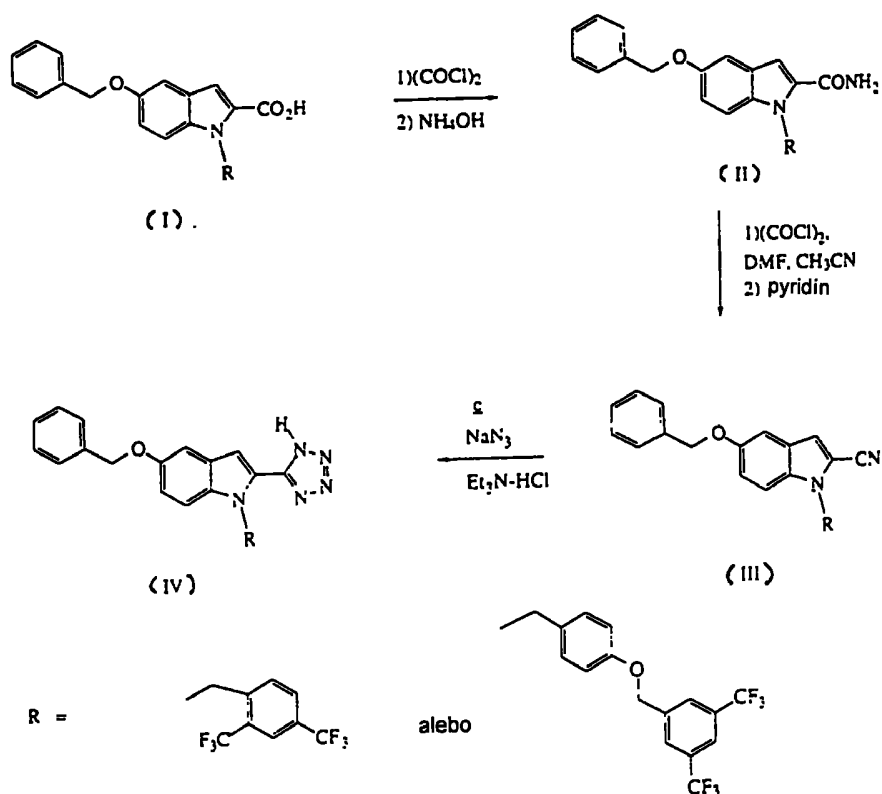
Schéma C



Spôsob D

Izoestery kyseliny ako je napríklad tetrazol sa pripravili z karboxylovej kyseliny vzorca I cez nitrily vzorca III. Konverzia na nitrily bola uskutočnená cez vytvorenie primárneho amidu kyseliny cez chlorid kyseliny s vhodným činidlom ako je oxalylchlorid a reakciou s amoniakom, po čom nasledovala dehydratácia za použitia vhodného činidla ako je oxalylchlorid a bázy ako je pyridín. Nitrily ako je nitril vzorca III sa môže konvertovať na tetrazoly reakciou so zdrojom azidu ako je azid sodný v rozpúšťadle s vysokou teplotou varu ako je *N*-metylpyrrolidinón za vzniku zlúčeniny vzorca IV.

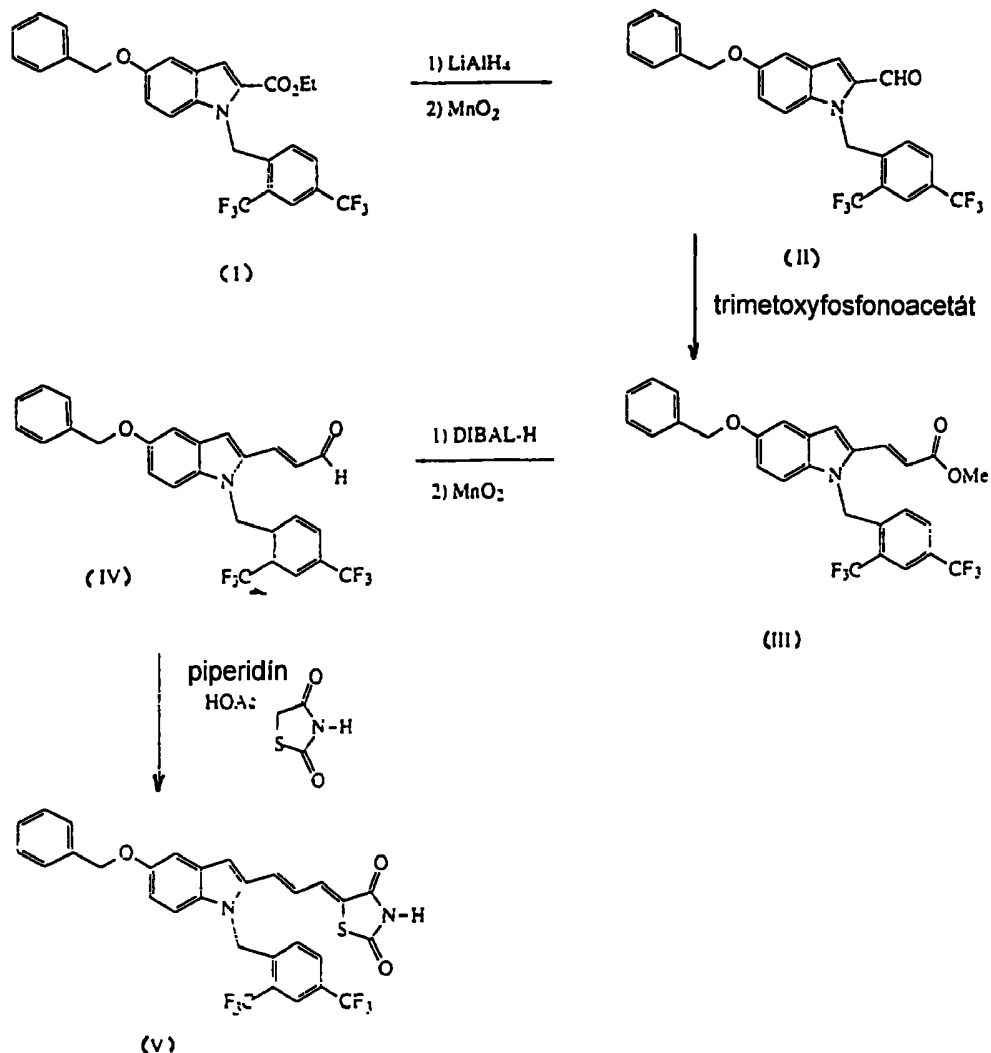
Schéma D



Spôsob E

Ďalšie izoestery kyseliny ako sú tiazolidíndióny s dlhším uhlíkovým mostíkom sa pripravili cez sekvenciu vyžadujúcu nenasýtenú aldehydovú skupinu v polohe 2 ako je zlúčenina vzorca IV. Čiastočná redukcia esterovej skupiny v zlúčenine vzorca I s vhodným činidlom ako je diizobutyl-alumíniumhydrid alebo redukcia na hydroxyskupinu s vhodným činidlom ako je lítiumalumíniumhydrid nasledované oxidáciou na aldehyd s vhodným oxidačným činidlom poskytlo aldehyd vzorca II. Horner-Wittigova reakcia s trimetoxifyosfonoacetátom vo vhodnom rozpúšťadle ako je tetrahydrofurán poskytla nenasýtený ester vzorca III, ktorý sa konvertoval na aldehyd vzorca IV za podmienok opísaných pre zlúčeninu vzorca II. Aldehyd sa môže potom transformovať na tiazolidíndión vzorca V za použitia bázy ako je piridín a izolovať s kyselinou ako je kyselina octová.

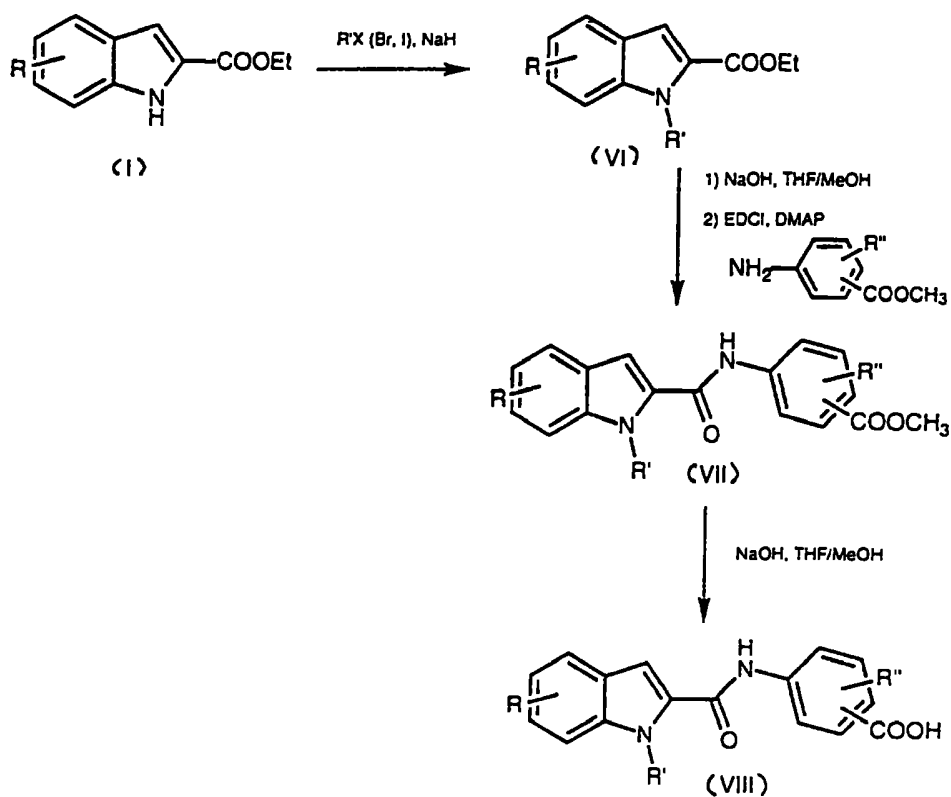
Schéma E



Spôsob F

Etylester kyseliny 2-indolytkarboxylovej vzorca I sa deprotonoval silnou bázou ako je hydrid sodný (NaH) v THF a potom reagoval s vhodným alkylbromidom za vzniku zlúčeniny vzorca VI. Hydrolýza zlúčeniny vzorca VI s vodnou bázou ako je hydroxid sodný a reakcia s anilínom alebo substituovaným anilínom v prítomnosti karbodiimidu ako je hydrochlorid dimetylaminopropyletylkarbodiimidu (EDCI) vo vhodnom rozpúšťadle ako je dichlórmetán poskytl amid vzorca VII. Amid vzorca VII sa hydrolyzoval na zodpovedajúcu kyselinu vzorca VIII vo vodnej báze ako je hydroxid sodný.

Schéma F



R = alkoxy, benzyloxy, fenoxý, halogén, CN, NO₂, alkyl alebo aryl

R' = alkyl, benzyl, alkenyl, alkynyl,

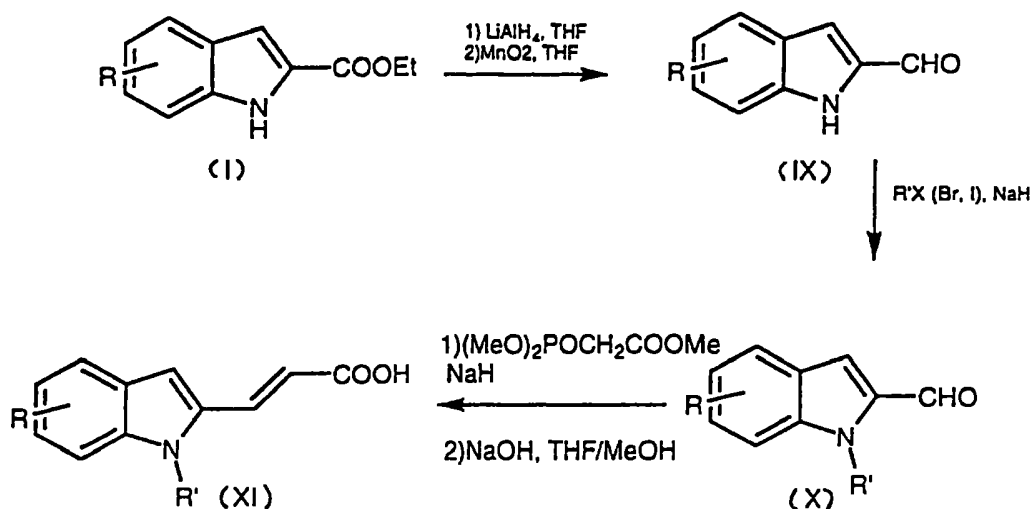
R'' = halogén, CN, alkyl, aloxy, alkoxykarbonyl, amido, acyl, H, OH

Spôsob G

Aldehyd vzorca IX sa pripravil z etylesteru kyseliny indol-2-karboxylovej vzorca I v dvoch krokoch: (1) redukcíou s lítiumalumíniumhydridom alebo iným hydridom vo vhodnom rozpúšťadle ako je THF pri teplote 0 °C a (2) oxidáciou s oxidačným činidlom ako je oxid manganičitý v rozpúšťadle ako je THF. Aldehyd vzorca IX sa môže alkylovať vhodným alkylbromidom (alebo jodidom) ako je benzylbromid alebo etyljodid v prítomnosti silnej bázy ako je hydrid sodný alebo KHMDS v rozpúšťadle ako je DMF za vzniku indolu vzorca X. Indol X sa môže konvertovať sa nenasýtenú kyselinu vzorca XI v dvoch krokoch: (1) Wittigovou reakciou s vhodným činidlom ako je trimetylfosfonoacetát v prítomnosti bázy ako je

hydrid sodný v rozpúšťadle ako je THF, a (2) hydrolýzou pomocou vodného hydroxidu sodného.

Schéma G



R = alkoxy, benzyloxy, fenoxý, halogén, CN, NO_2 , alkyl alebo aryl,

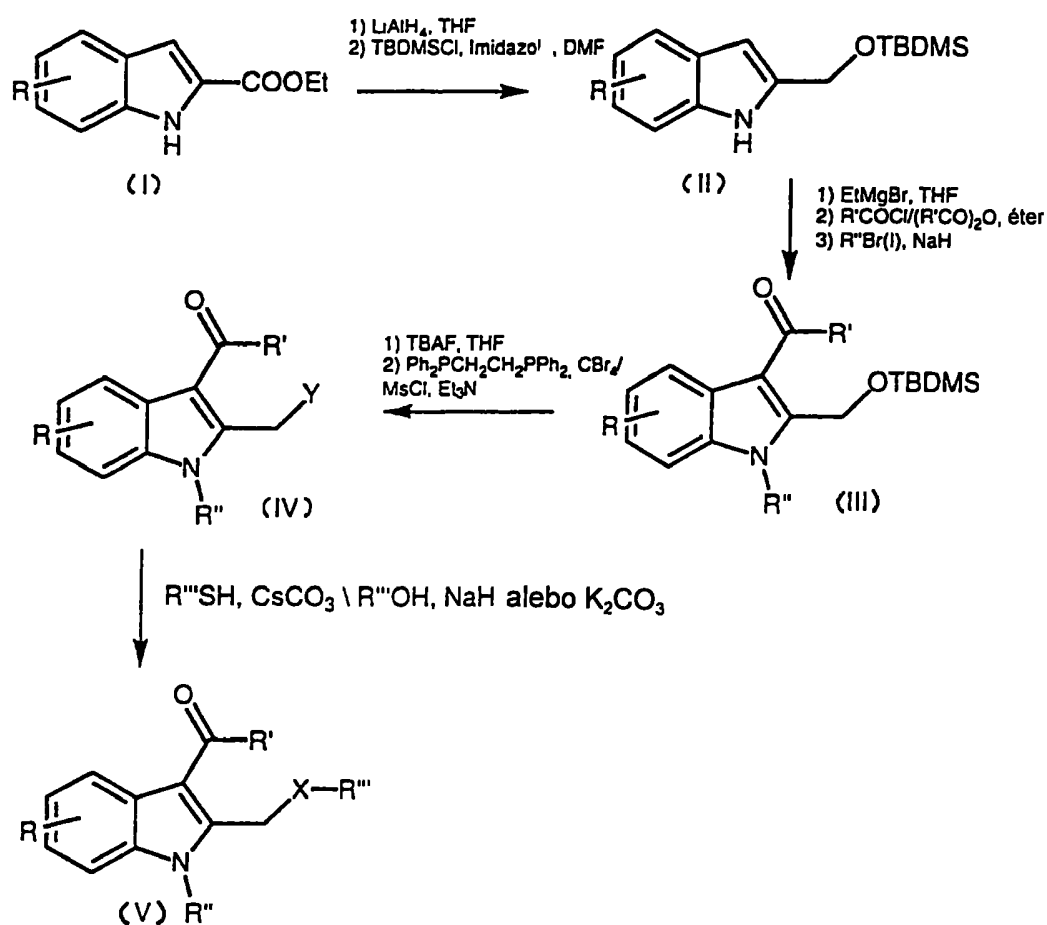
R' = alkyl, aryl

Spôsob H

Indol vzorca I sa môže konvertovať na zlúčeninu vzorca II v dvoch krokoch: (1) redukciou s LAH v rozpúšťadle ako je THF a (2) silyláciou v *tert*-butyldimetylsilylchloridom (TBDMSCl) v rozpúšťadle ako je dichlórmetán alebo DMF v prítomnosti bázy ako je imidazol. Pôsobením Grignardovým činidlom ako je etylmagnéziumbromid na zlúčeninu vzorca II v rozpúšťadle ako je THF pri teplote -60°C , acyláciou výslednej horečnatej soli s vhodným chloridom kyseliny ako je acetylchlorid v éteri a nakoniec alkyláciou na dusíku s alkylhalogenidom ako je etylbromid v prítomnosti silnej bázy ako je NaH v DMF vznikol ketón vzorca III. Silylová skupina na zlúčenine vzorca III sa odstráni použitím tetrabutylamóniumfluoridu v rozpúšťadle ako je THF, výsledný alkohol sa potom konvertuje na bromid použitím tetrabrommetánu a bis(difenyfosfino)etánu v rozpúšťadle ako je

dichlórmetán za vzniku bromidu vzorca IV. Nahradením brómu v zlúčenine vzorca IV s tiolovou zlúčeninou v prítomnosti bázy ako je uhličitan cézny alebo s alkoholom v prítomnosti silnej bázy ako je NaH v DMF vznikne zlúčenina vzorca V (sulfid, prípadne éter).

Schéma H



R = alkoxy, benzyloxy, fenoxý, halogén, CN, NO_2 , alkyl alebo aryl,

R' = alkyl, aryl,

R'' = alkyl, benzyl, alkenyl, alkynyl,

R''' = alkyl, aryl,

X = O, S,

Y = halogén, mesilát

Príklad 88

Kyselina 4-[(5-[(*E*)-[5-(benzyloxy)-1-(4-[[3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxy]metyl}benzyl)-1*H*-indol-2-yl]metylidén)-2,4-dioxo-1,3-tiazolán-3-yl)metyl]benzoová

Krok 1

Aldehyd z príkladu 124 (5,2 g) sa rozptýlil v etanole (150 ml). K hustej suspenzii sa pridal 2,4-tiazolidíndión (1,28 g) a uhličitan draselný (6,1 g). Zmes sa zahrievala v kúpeli pri teplote 60 °C (neskôr sa znížila teplota na 45 °C). Po 1 hodine TLC neukázala žiadnu reakciu. Pridal sa hydroxid sodný (2,1 g) a zmes sa zahrievala na 58 °C. Po 45 minútach TLC ukázala vývoj reakcie. Pridal sa ďalší 2,4-tiazolidíndión (0,1 g). Zmes sa miešala cez noc pri teplote miestnosti. Zmes sa čistila vo vode (500 ml) a okyslila sa na pH 2 6N HCl, extrahovala sa etylacetátom, sušila (MgSO₄) a filtrovala. Triturácia z etanolu poskytla oranžovú tuhú látku, ktorá sa odfiltrovala a premyla etanolom za vzniku požadovaného produktu (5,74 g, 94 %) ako oranžovej tuhej látky.

Krok 2

K materiálu pripravenému v kroku 1 (1,1 g) v DMF (15 ml) pri teplote 0 °C sa pridal hydrid sodný (0,08 g, 60% disperzia v minerálnom oleji). Suspenzia sa miešala 30 minút. K reakčnej zmesi sa pridal benzylbromid (0,54 g) a reakcia sa miešala cez noc. Pridala sa voda a zmes sa extrahovala s etylacetátom. Spojené organické vrstvy sa koncentrovali. Stĺpcová chromatografia (1:6, etylacetát/hexán až 1:4, etylacetát/hexán) poskytla požadovaný produkt (1,18 g, 75 %) ako žltý olej.

Krok 3

K materiálu pripravenému v kroku 2 (0,34 g) v acetonitrile (15 ml) sa pridal HF (48% vodný, 3,7 ml) injekčnou striekačkou. Reakčná zmes sa miešala cez noc. TLC ukázala, že reakcia nie je úplná a preto sa pridal THF na rozpustenie východiskového materiálu a ďalší HF (0,6 ml). Reakčná zmes sa miešala 2 hodiny, a TLC ukázala, že reakcia je úplná. Pridala sa voda za vytvorenia výslednej žltej

tuhej látky. Žltá tuhá látka sa rozpustila v etylacetáte, premyla sa soľankou, sušila sa nad MgSO_4 a koncentrovala sa. Výsledná surová tuhá látka sa suspendovala v etanole a suspenzia sa miešala 30 minút, prefiltrovala sa a sušila za vzniku v nadpise uvedenej zlúčeniny (140 mg, 48 %) ako žltej tuhej látky.

Príklad 89

5-[(*E*)-[5-(Benzyloxy)-1-{3-[3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxy]propyl}-1*H*-indol-2-yl]metylidén]-1,3-tiazolán-2,4-dión

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila spôsobom podľa príkladu 88, krok 1, vychádzajúc z vhodného indolu.

Príklad 90

5-[(*E*)-[5-(Benzyloxy)-1-[2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl]-1*H*-indol-2-yl]metylidén]-1,3-tiazolán-2,4-dión

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila spôsobom podľa príkladu 88, krok 1, vychádzajúc z vhodného indolu.

Príklad 91

5-{(*E*)-[5-(Benzyloxy)-1-(4-chlórbenzyl)-1*H*-indol-2-yl]metylidén}-1,3-tiazolán-2,4-dión

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila spôsobom podľa príkladu 88, krok 1, vychádzajúc z vhodného indolu.

Príklad 92

5-{(*E*)-[5-(Benzyloxy)-1-(2-naftylmetyl)-1*H*-indol-2-yl]metylidén}-1,3-tiazolán-2,4-dión

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila spôsobom podľa príkladu 88, krok 1, vychádzajúc z vhodného indolu.

Príklad 93

5- $\{(E)-[1-(4\text{-Benzylbenzyl})-5\text{-(benzyloxy)}-1H\text{-indol-2-yl}]metyliden\}$ -1,3-tiazolán-2,4-dión

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila spôsobom podľa príkladu 88, krok 1, vychádzajúc z vhodného indolu.

Príklad 94

5- $\{(E)-[5\text{-(Benzyloxy)}-1\text{-(4-chlórbenzyl)}-1H\text{-indol-2-yl}]metyliden\}$ -1,3-tiazolán-2,4-dión

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila spôsobom podľa príkladu 88, krok 1, vychádzajúc z vhodného indolu.

Príklad 95

5- $\{(E)-[5\text{-(Benzyloxy)}-1\text{-}[2,4\text{-bis(trifluórmetyl)benzyl]}-1H\text{-indol-2-yl}]metyliden\}$ -1,3-tiazolán-2,4-dión

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila spôsobom podľa príkladu 88, krok 1, vychádzajúc z vhodného indolu.

Príklad 96

Kyselina 2-(5- $\{(E)-[5\text{-(benzyloxy)}-1\text{-(4-}[3,5\text{-bis(trifluórmetyl)fenoxy}]metyl\}benzyl)-1H\text{-indol-2-yl}]metyliden\}$ -2,4-dioxo-1,3-tiazolán-3-yl)octová

Krok 1

Požadovaný medziprodukt sa pripravil spôsobom podľa príkladu 88, krok 1, vychádzajúc z vhodného indolu.

Krok 2

Požadovaný medziprodukt sa pripravil z medziproduktu vyššie spôsobom opísaným v príklade 88, krok 2 za použitia vhodného alkylačného činidla.

Krok 3

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila z medziproduktu pripraveného vyššie spôsobom opísaným v príklade 88, krok 3.

Príklad 97

Kyselina 4-[(5-[(*E*)-[5-(benzyloxy)-1-(4-chlórbenzyl)-1*H*-indol-2-yl]metylidén}-2,4-dioxo-1,3-tiazolán-3-yl)metyl]benzoová

Krok 1

Požadovaný medziprodukt sa pripravil ako je opísané v príklade 88, krok 1, vychádzajúc z vhodného indolu.

Krok 2

Požadovaný medziprodukt sa pripravil z medziproduktu vyrobeného vyššie spôsobom podľa príkladu 88, krok 2 za použitia vhodného alkylačného činidla.

Krok 3

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila z medziproduktu vyrobeného vyššie spôsobom ako je opísaný v príklade 88, krok 3.

Príklad 98

Kyselina 2-(5- $\{(E)\text{-}[5\text{-(benzyloxy)-1-(2-naftylmetyl)-1H-indol-2-yl]metylidén}\}$ -2,4-dioxo-1,3-tiazolán-3-yl)octová

Krok 1

Požadovaný medziprodukt sa pripravil spôsobom podľa príkladu 88, krok 1, vychádzajúc z vhodného indolu.

Krok 2

Požadovaný medziprodukt sa pripravil z medziproduktu vyššie spôsobom opísaným v príklade 88, krok 2 za použitia vhodného alkylačného činidla.

Krok 3

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila z medziproduktu pripraveného vyššie spôsobom opísaným v príklade 88, krok 3.

Príklad 99

Kyselina 4-[(5- $\{(E)\text{-}[5\text{-(benzyloxy)-1-(2-naftylmetyl)-1H-indol-2-yl]metylidén}\}$ -2,4-dioxo-1,3-tiazolán-3-yl)metyl]benzoová

Krok 1

Požadovaný medziprodukt sa pripravil spôsobom podľa príkladu 88, krok 1, vychádzajúc z vhodného indolu.

Krok 2

Požadovaný medziprodukt sa pripravil z medziproduktu vyššie spôsobom opísaným v príklade 88, krok 2 za použitia vhodného alkylačného činidla.

Krok 3

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila z medziproduktu pripraveného vyššie spôsobom opísaným v príklade 88, krok 3.

Príklad 100

Kyselina 2-(5-{{(E)-[5-(benzyloxy)-1-(4-chlórbenzyl)-1*H*-indol-2-yl]metylidén}-2,4-dioxo-1,3-tiazolán-3-yl)octová

Krok 1

Požadovaný medziprodukt sa pripravil spôsobom podľa príkladu 88, krok 1, vychádzajúc z vhodného indolu.

Krok 2

Požadovaný medziprodukt sa pripravil z medziproduktu vyššie spôsobom opísaným v príklade 88, krok 2 za použitia vhodného alkylačného činidla.

Krok 3

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila z medziproduktu pripraveného vyššie spôsobom opísaným v príklade 88, krok 3.

Zlúčeniny z nasledujúcich príkladov 101 až 106 sú pripravené spôsobom podľa príkladu 88, krok 1, za použitia vhodného indolu a rodanínu ako východiskových zlúčenín.

Príklad 101

5-((E)-{5-(Benzyloxy)-1-[2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl]-1*H*-indol-2-yl}metylidén)-2-tioxo-1,3-tiazolán-4-ón

Príklad 102

5- $\{(E)-[5-(Benzyloxy)-1-(2-naftylmetyl)-1H-indol-2-yl]metyliden\}$ -2-tioxo-1,3-tiazolán-4-ón

Príklad 103

5- $\{(E)-(5-(Benzyloxy)-1-\{3-[3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxy]propyl\}-1H-indol-2-yl)-metyliden\}$ -2-tioxo-1,3-tiazolán-4-ón

Príklad 104

5- $\{(E)-[5-(Benzyloxy)-1-(4-chlórbenzyl)-1H-indol-2-yl]metyliden\}$ -2-tioxo-1,3-tiazolán-4-ón

Príklad 105

5- $\{(E)-[1-(4-Benzylbenzyl)-5-(benzyloxy)-1H-indol-2-yl]metyliden\}$ -2-tioxo-1,3-tiazolán-4-ón

Príklad 106

5- $\{(E)-[5-(Benzyloxy)-1-(4-\{[3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxy]metyl\}benzyl)-1H-indol-2-yl]-metyliden\}$ -2-tioxo-1,3-tiazolán-4-ón

Príklad 107

Kyselina 4- $\{[5-((E)-[5-(benzyloxy)-1-[2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl]-1H-indol-2-yl]-metyliden)-4-oxo-2-tioxo-1,3-tiazolán-3-yl]metyl\}$ benzoová

Krok 1

Požadovaný medziprodukt sa pripravil podľa príkladu 88, krok 1, za použitia vhodného indolu a rodanínu ako východiskových materiálov.

Krok 2

Požadovaný medziprodukt sa pripravil z medziproduktu pripraveného vyššie spôsobom podľa príkladu 88, krok 2 za použitia vhodného alkylačného činidla.

Krok 3

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila z medziproduktu vyrobeného vyššie spôsobom podľa príkladu 88, krok 3.

Príklad 108

5-((*E*)-{5-(Benzyloxy)-1-[2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl]-1*H*-indol-2-yl}metylidén)-2-tioxotetrahydro-4*H*-imidazol-4-ón

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila spôsobom podľa príkladu 88, krok1 za použitia vhodného indolu a 2-tiohydantoínu ako východiskových materiálov.

Príklad 109

Kyselina 1-benzyl-5-(2-tienyl)-1*H*-indol-2-karboxylová

Dobre zatvorená banka obsahujúca kyselinu 2-[5-bróm-1-benzyl]-1*H*-indol-2-karboxylovú (100 mg, 0,303 mmol) a kyselinu 2-tiofénboritú (116 mg, 0,909 mmol), (C₆H₅)₄Pd (42 mg, 0,036 mmol), Na₂CO₃ (2,42 mmol) v zmesi benzén-etanol-H₂O (5/1/2 objemový, 4,5 ml) za zahrievania na teplotu 100 °C 23 hodín. Zmes sa potom čistila v dietyléteri a pH sa upravilo na 3 pre extrakciu s dietyléterom. Organická vrstva sa premyla NaH₂PO₄, sušila sa nad MgSO₄ a odparovala sa za vzniku surového produktu, ktorý sa čistil na stĺpci silikagélu (15% EtOAc v hexáne s 1% HCOOH) za vzniku 65 mg produktu.

Príklad 110

Kyselina 5-(1-benzofurán-2-yl)-1-benzyl-1*H*-indol-2-karboxylová

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila spôsobom opísaným v príklade 109, ale použila sa kyselina benzo[b]furán-2-boritá.

Príklad 111

Kyselina 1-benzyl-5-(4-fluórfenyl)-1*H*-indol-2-karboxylová

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila spôsobom podľa príkladu 109, ale použila sa kyselina 4-fluórfenylboritá.

Príklad 112

Kyselina 1-benzyl-5-(3-metoxyfenyl)-1*H*-indol-2-karboxylová

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila spôsobom podľa príkladu 109, ale použila sa kyselina 3-metoxyfenylboritá.

Príklad 113

Kyselina 1-benzyl-5-fenyl-1*H*-indol-2-karboxylová

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila spôsobom podľa príkladu 109, ale použila sa kyselina fenylboritá.

Príklad 114

Kyselina 1-benzhydryl-5-bróm-1*H*-indol-2-karboxylová

Ku kyseline 5-brómindol-2-karboxylovej (1,024 g, 4,26 mmol) v 1-metyl-2-pyrolidinóne (13 ml) pri teplote 0 °C sa pridal *i*-Pr₂NEt (25,6 mmol), tetrabutylamóniumjodid (157 mg, 0,426 mmol) a brómdifenylmetán (1,20 g, 4,86 mmol). Reakčná zmes sa zahrievala na 50 °C 21 hodín pred rozdelením medzi dietyléter a ľadovú vodu. Potom sa upravilo pH na hodnotu 3 a vodná vrstva sa extrahovala dietyléterom. Organické vrstvy sa spojili, premyli NaH₂PO₄, sušili nad MgSO₄ a

odparili do sucha. Čistenie na stĺpci silikagélu (15% EtOAc v hexáne) poskytlo 1,51 g (87% výťažok) produktu.

Príklad 115

Kyselina 5-[3-(acetylamino)fenyl]-1-benzhydryl-1*H*-indol-2-karboxylová

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila spôsobom opísaným v príklade 109, ale použila sa kyselina 3-acetamidobenzénboritá a kyselina 1-benzhydryl-5-bróm-1*H*-indol-2-karboxylová.

Príklad 116

Kyselina 1-benzhydryl-5-(2-tienyl)-1*H*-indol-2-karboxylová

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila spôsobom opísaným v príklade 109, ale použila sa kyselina 1-benzhydryl-5-bróm-1*H*-indol-2-karboxylová a kyselina 2-tiofénboritá.

Príklad 117A

Kyselina 5-(benzyloxy)-1-[2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl]-1*H*-indol-2-karboxylová

Krok 1

K ľadovo studenému (0 °C) roztoku 2-etoxykarbonyl-5-benzyloxyindolu (5,0 g, 16,9 mmol) v dimetylformamide (50 ml) sa pridal hydrid sodný (0,62 g, 18,6 mmol). Po 10 minútach sa ľadový kúpeľ odstránil a reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti ďalších 30 minút, a potom sa po kvapkách pridal bis(trifluórmetyl)benzyl-bromid (3,8 ml, 20,3 mmol). Zelená zmes sa miešala pri teplote miestnosti 4 hodiny, potom sa pridala voda a zmes sa extrahovala s EtOAc. Spojené organické vrstvy sa premyli soľankou, sušili nad MgSO₄ a koncentrovali. Produkt sa rekryštalizoval z EtOAc/hexán za vzniku 6,87 g (81 %) požadovaného medziproduktu ako šedobieleho prášku.

Krok 2

K roztoku medziproduktu pripraveného vyššie (1,3 g, 2,5 mmol) v THF (50 ml) sa pridal 1N NaOH (5 ml) a MeOH (6 ml). Zmes sa miešala cez noc pri teplote miestnosti a potom sa koncentrovala. Zvyšok sa suspendoval vo vode a okyslil s HOAc. Produkt sa extrahoval s EtOAc, spojené organické vrstvy sa premyli soľankou, sušili nad MgSO_4 a koncentrovali za vzniku kvantitatívneho výťažku v nadpise uvedenej zlúčeniny ako šedobielej tuhej látky.

Príklad 117B

Kyselina 5-[(5-(benzyloxy)-1-[2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl]-1*H*-indol-2-yl}karbonyl)-amino]-2-[(5-chlór-3-pyridinyl)oxy]benzoová

Krok 1

K roztoku v nadpise uvedenej zlúčeniny z predchádzajúceho príkladu (0,4 g, 0,8 mmol) v CH_2Cl_2 (5 ml) a niekoľkých kvapiek DMF sa pridal oxalylchlorid (0,2 ml, 2,4 mmol). Reakčná zmes sa miešala 1,5 hodiny a potom sa koncentrovala. Výsledný žltý zvyšok sa rozpustil v CH_2Cl_2 (2 ml) a pridal k roztoku pyridylamino-benzoátéteri (0,24 g, 0,8 mmol) a pyridínu (0,1 ml, 0,9 mmol) v CH_2Cl_2 (8 ml). Reakčná zmes sa miešala cez noc pri teplote miestnosti, pridala sa voda a produkt sa extrahoval CH_2Cl_2 . Spojené organické vrstvy sa premyli nasýteným vodným NH_4Cl , vodou, soľankou a sušili sa nad MgSO_4 . Koncentrácia a blesková chromatografia (Hex/EtOAc, 3/2) poskytli 0,182 g (51 %) požadovaného medziproduktu ako svetlohnedej tuhej látky.

Krok 2

K roztoku medziproduktu pripraveného vyššie (0,136 g, 0,2 mmol) v THF (3 ml) sa pridal LiOH (0,022 g, 0,5 mmol) a voda (0,5 ml). Zmes sa miešala cez noc pri teplote miestnosti, koncentrovala sa a výsledný zvyšok sa suspendoval vo vode a okyslil HOAc. Produkt sa extrahoval s EtOAc, spojené organické vrstvy sa premyli

vodou, soľankou a sušili nad MgSO_4 . Koncentrácia poskytla 0,122 g v nadpise uvedenej zlúčeniny (94 %) ako bielej kryštalickej tuhej látky.

Príklad 117C

Kyselina 5-(benzyloxy)-1-(4-[[3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxy]metyl]benzyl)-1*H*-indol-2-karboxylová

Zopakoval sa postup z krokov 1 a 2 príkladu 117A za použitia 2-etoxykarbonyl-5-benzyloxyindolu (2,0 g, 3,2 mmol) a vhodného alkylačného činidla za vzniku 1,7 g (41 % pre krok 2) v nadpise uvedenej zlúčeniny ako žltej tuhej látky.

Príklad 117D

Kyselina 5-(benzyloxy)-1-(4-[[3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxy]metyl]benzyl)-1*H*-indol-2-karboxylová

Zopakoval sa postup z krokov 1 a 2 príkladu 117A za použitia 2-etoxykarbonyl-5-benzyloxyindolu (2,0 g, 3,2 mmol) a vhodného alkylačného činidla za vzniku 1,7 g (41 % pre krok 2) v nadpise uvedenej zlúčeniny ako žltej tuhej látky.

Príklad 118

5-(Benzyloxy)-1-[2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl]-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-1*H*-indol

Krok 1

K suspenzii kyseliny pripravenej v príklade 117A (1,5 g, 3,0 mmol) v CH_2Cl_2 (20 ml) sa pridal oxalylchlorid (0,8 ml, 9,1 mmol) a tri kvapky DMF. Vznikla homogénna zmes, ktorá sa miešala 1 hodinu pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa koncentrovala a znovu rozpustila v CH_2Cl_2 (5 ml) a potom sa pridal NH_4OH (2,0 ml). Dvojfázová zmes sa miešala 24 hodín a potom sa koncentrovala. Výsledný vodný zvyšok sa extrahoval s CH_2Cl_2 a spojené organické vrstvy sa premyli

soľankou, sušili sa a koncentrovali za vzniku 1,4 g (95 %) požadovaného medziproduktu ako žltého prášku.

Krok 2

K ľadovo studenému roztoku DMF (0,23 ml, 3,0 mmol) v CH₃CN (10 ml) sa pridal oxalylchlorid (0,24 ml, 0,28 mmol). Okamžite sa vytvorila biela zrazenina a roztok sa miešala ďalších 5 minút. Pridal sa roztok medziproduktu vyrobeného vyššie (1,2 g, 2,5 mmol) v CH₃CN (5 ml). Výsledný žltoranžový roztok sa miešal 10 minút a potom sa pridal pyridín (0,44 ml, 5,5 mmol). Po 5 minútach červená zmes sa rozdelila medzi 10% vodnú HCl a EtOAc. Organická vrstva sa sušila a koncentrovala za vzniku 1,0 g (84 %) požadovaného medziproduktu ako žltého prášku.

Krok 3

K roztoku medziproduktu vyrobeného vyššie (0,94 g, 2,0 mmol) v *N*-metyl-2-pyrrolidinón (10 ml) sa pridal azid sodný (0,39 g, 5,9 mmol). Zmes sa zahrievala do refluxu 2 hodiny. Reakčná zmes sa potom ochladila na teplotu miestnosti v 50 ml ľadovej vody. pH výsledného roztoku sa upravilo na 2 10% vodnou HCl za vytvorenia svetlohnedej zrazeniny. Zmes sa prefiltrovala a premyla EtOAc. Blesková chromatografia (CH₂Cl₂/MeOH, 10:1) poskytla 0,78 g (78 %) v nadpise uvedenej zlúčeniny ako bieleho prášku.

Príklad 119

Benzyl 1-(4-{[3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxy]metyl}benzyl)-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-1*H*-indol-5-yléter sa pripravil rovnakým spôsobom ako je opísané v príklade 118, kroky 1 až 3 za použitia kyseliny pripravenej v príklade 117C ako východiskovej zlúčeniny.

Príklad 120

Kyselina 4-{{5-((*E*)-{5-(benzyloxy)-1-[2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl]-1*H*-indol-2-yl}}-metylidén)-4-oxo-2-tioxo-1,3-tiazolan-3-yl)metyl}benzoová

Krok 1

Tiazolidíndión pripravený v príklade 101 (0,1 g, 0,2 mmol) sa alkyloval pôsobením hydridu sodného (0,006 g, 0,22 mmol) a brómetyl SEM esteru (0,058 g, 0,2 mmol) v DMF (2 ml). Blesková chromatografia (Hex/EtOAc, 4/1) poskytla 0,073 g (50 %) požadovaného medziproduktu ako hustého oleja.

Krok 2

K roztoku medziproduktu pripraveného vyššie (0,07 g, 0,1 mmol) v CH₃CN (5 ml) sa pridal vodná 58 % HF (2 ml). Po 2 hodinách sa pridal a produkt sa extrahoval EtOAc, spojené organické vrstvy sa premyli vodou, soľankou a sušili sa nad MgSO₄. Koncentrácia poskytla 0,025 g v nadpise uvedenej zlúčeniny (42 %) ako oranžového prášku.

Príklad 121

5-((*Z,E*)-3-{5-(5-(Benzyloxy)-1-[2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl]-1*H*-indol-2-yl}}-2-propenylidén)-1,3-tiazolán-2,4-dión

Krok 1

Roztok medziproduktu pripraveného v príklade 117A, krok 1 (4,4 g, 8,4 mmol) v THF (30 ml) sa ochladil na 0 °C a po kvapkách sa pridal roztok hydridu hlinitolítneho v THF (1,0M, 8,4 ml) za energického miešania. Po 1 hodine pri 0 °C sa reakcia opatrne ukončila nasýteným roztokom NH₄Cl. Soli sa prefiltrovali a premyli EtOAc. Koncentrácia rozpúšťadiel poskytla 3,9 g (96 %) alkoholu ako žltej peny. Alkohol (1,6 g, 3,3 mmol) sa rozpustil v THF (50 ml) a pridal sa MnO₂ (2,91 g, 33,4 mmol). Reakčná zmes sa miešala 12 hodín a prefiltrovala cez vrstvu celitu.

Koncentrácia a filtrácia poskytli 1,47 g (92 %) požadovaného medziproduktu ako hustého priehľadného oleja.

Krok 2

K ľadovo studenému roztoku trimetylfosfonoacetátu (0,5 ml, 3,1 mmol) v DMF (10 ml) sa pridal hydrid sodný (0,14 g, 3,4 mmol) a reakčná zmes sa miešala 20 minút. Pridal sa roztok medziproduktu vyrobeného vyššie (1,47 g, 3,1 mmol) v DMF (3 ml), ľadový kúpeľ sa odstránil a reakčná zmes sa miešala cez noc pri teplote miestnosti. Pridala sa voda a vodná fáza sa extrahovala EtOAc. Organická vrstva sa premyla vodou, soľankou, sušila sa nad síranom horečnatým a koncentrovala sa. Blesková chromatografia (Hex/EtOAc, 3/2) poskytla 1,5 g (93 %) požadovaného medziproduktu ako žltého oleja.

Krok 3

Medziprodukt vyrobený vyššie (0,5 g, 0,9 mmol) sa rozpustil v CH_2Cl_2 (10 ml) a roztok sa ochladil na $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Potom sa po kvapkách pridal roztok diizobutylalumíniumhydridu (1,0M v toluéne, 1,9 ml) a reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti cez noc. Pridala sa voda a zmes sa prefiltrovala cez vrstvu celitu. Filtrát sa zriedil EtOAc, premyl vodou a spojené organické vrstvy sa premyli soľankou, sušili sa a koncentrovali. Blesková chromatografia (Hex/EtOAc, 3/2) poskytla 0,49 g (75 %) oranžovej tuhej látky. Tento materiál sa rozpustil v THF (12 ml) a pridal sa MnO_2 (1,1 g, 12,3 mmol). Zmes sa miešala cez noc a potom sa prefiltrovala cez vrstvu celitu. Koncentrácia rozpúšťadla poskytla 0,4 g (65 %) požadovaného medziproduktu ako hustého svetlohnedého oleja.

Krok 4

Medziprodukt pripravený vyššie (0,1 g, 0,2 mmol) sa rozpustil v toluéne (1 ml), potom sa pridal piperidín (6 μl , 0,1 mmol), kyselina octová (1,2 μl) a 2,4 tiazolidíndiión (0,023 g, 0,2 mmol). Zmes sa zahrievala za refluxu 2 hodiny. Reakčná zmes sa nechala ochladiť na teplotu miestnosti a potom sa pridala voda a

vodná vrstva sa extrahovala EtOAc. Spojené organické vrstvy sa premyli vodou a soľankou, a sušili sa a koncentrovali. Blesková chromatografia (Hex/EtOAc, 3/2) poskytla 0,056 g (47 %) v nadpise uvedenej zlúčeniny ako červeného prášku.

Príklad 122

Kyselina 5-(benzyloxy)-1-(4-[[3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxy]metyl}benzyl)-1*H*-indol-2-karboxylová

Krok 1

K etyl-5-benzyloxy-2-indolkarboxylátu (1 g, 3,4 mmol) v 12 ml DMF sa pridal pri teplote miestnosti hydrid sodný (0,163 g, 60% olejová disperzia, 4,07 mmol). Reakčná zmes sa miešala 30 minút. Potom sa pridal *a*-bróm-*a'*-[3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxy]-*p*-xylén (1,54 g, 3,73 mmol) a reakčná zmes sa miešala cez noc. Po preukázaní TLC, že je reakcia ukončená sa pridala voda na stlmenie reakcie a reakčná zmes sa extrahovala etylacetátom (3x). Organické vrstvy sa sušili nad síranom horečnatým, koncentrovali sa a použili v nasledujúcom kroku.

Krok 2

Ester (2,1 g, 3,39 mmol) sa rozpustil v 40 ml zmesi 1/1 THF/metanol a potom sa pridal 1N hydroxid sodný (15 ml) a výsledná zmes sa miešala 16 hodín pri teplote miestnosti, spracovanie poskytlo surový produkt, ktorý sa čistil chromatografiou (1:1, hexán:etylacetát s 1% kyselinou octovou) za vzniku (1,73 g, 85 %) tuhej látky.

Príklad 123

Kyselina 5-([1-benzyl-5-(benzyloxy)-1*H*-indol-2-yl]karbonyl)amino)izoftálová

Krok 1

Tento medziprodukt sa pripravil spôsobom podľa príkladu 122, ale za použitia benzylbromidu.

Krok 2

Kyselina (0,27 g, 0,75 mmol) pripravená v kroku 1? EDCI (0,18 g, 0,97 mmol), DMAP (3 mg, 0,02 mmol) a dimetyl-5-aminoftalát (0,18 g, 0,75 mmol) sa rozpustili v THF (8,8 ml) a zahrievali sa za refluxu 16 hodín, po spracovaní a čistení (hexán:etylacetát, 3/1) sa získalo 0,25 g (60 %) čistého produktu.

Krok 3

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila z esteru, pripraveného v kroku 2 za použitia spôsobu opísaného v kroku 2 príkladu 122.

Príklad 124

Kyselina (*E*)-3-[5-(benzyloxy)-1-(2-naftylmetyl)-1*H*-indol-2-yl]-2-propénová

Krok 1

Etyl-5-benzyloxy-2-indolkarboxylát (30 g, 102 mmol) sa rozpustil v 250 ml THF a ochladil sa na 0 °C a potom sa pridal hydrid hlinitolítový (LAH) (255 ml 1M roztoku v THF) pomocou pridávacieho lievika počas 40 minút. Reakčná zmes sa miešala ďalšie 2 hodiny pri 0 °C a spracovala pridaním 4N NaOH (190 ml). Výsledné soli sa prefiltrovali a premyli etylacetátom (3 x 400 ml), filtráty sa spojili a sušili na MgSO₄ a koncentrovali za vzniku 24,8 g (96 %).

Krok 2

Indolalkohol (26,1 g, 103 mmol) z kroku 1 sa rozpustil v THF (900 ml). Potom sa pridal oxid manganičitý (106,6 g) a zmes sa miešala 2 hodiny pri teplote miestnosti. Po prebehnutí reakcie sa zmes prefiltrovala cez celit a premyla etylacetátom. Filtráty sa koncentrovali za zníženého tlaku a sušili za vzniku požadovaného aldehydu (22,9 g, 89 %).

Krok 3

Tento medziprodukt sa pripravil z indolu, pripraveného v kroku 2 vyššie a 2-(brómmetyl)naftalénu spôsobom opísaným v kroku 1 príkladu 122.

Krok 4

K roztoku hydridu sodného (0,025 g, 60% olejová disperzia, 0,63 mmol) v 7,5 ml THF sa pridal trimetylfosfonoacetát (0,1 ml, 0,62 mmol) v 2,5 ml THF pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa miešala 10 minút. Potom sa po kvapkách pri teplote miestnosti pridal aldehyd (0,24 g, 0,62 mmol) pripravený v kroku 3 vyššie v 2,5 ml THF. Reakčná zmes sa miešala ešte 30 minút.

Príklad 133

Kyselina 2-({[3-acetyl-1-[4-(1,3-benzotiazol-2-ylkarbonyl)benzyl]-5-(benzyloxy)-1H-indol-2-yl]metyl}sulfanyl)octová

Krok 1

p-Toluoylchlorid (0,8 M) sa pridal k trietylamínu (2,44 ekvivalentov) a metoxymetylamín HCl (1,1 ekvivalentu) sa rozpustil v metylénchloride pri 0 °C počas 20 minút. Reakcia sa nechala ohriať na 25 °C. Po miešaní 1 deň pri 25 °C sa spracovaním metylénchloridom a vodou sa získal surový produkt s výťažkom približne 100 %.

Krok 2

Za bezvodých podmienok sa benzotiazol rozpustil v THF (0,35 M). Pri -78 °C sa pridal BuLi (1,1 ekvivalentu). Po 1 hodine pri -78 °C sa pridal amid z kroku 1 v THF počas 15 minút. Reakcia sa nechala ohriať na 25 °C. Po miešaní 1 deň pri 25 °C sa spracovaním octanom etylnatým, vodou a chromatograficky získal čistý produkt, tolylketón (52 %).

Krok 3

Tolylketón z kroku 2 sa rozpustil v chloride uhličitom (0,19 M), a pridal sa NBS (1,2 ekvivalentu) a AIBN (0,11 ekvivalentu). Po 1 dni pri 60 °C bol prítomný 1:1 počiatočný materiál a produkt. Opätovným navodením rovnakým podmienok, po ktorých nasledovala filtrácia a kryštalizácia z octanu etylnatého sa získal produkt, brómbenzylketón (28 %).

Krok 4

Medziprodukt z kroku 3 príkladu 131 sa rozpustil v suchom DMF (0,1 M), potom NaH (1,2 ekvivalentu). Po 1,5 hodiny pri 25 °C sa pridal brómbenzylketón z kroku 3 a miešal sa 1 deň pri 25 °C. Spracovaním (octan etylnatý/hexány) a trituráciou (octan etylnatý/hexány) sa získal produkt, výťažok 46 %.

Krok 5

Produkt z kroku 4 sa rozpustil v metylénchloride a 1 N HCl (približne 0,04 M) a miešal sa 1 hodinu pri 25 °C. Spracovaním (hydrogenuhličitan sodný) a trituráciou éterom sa získal produkt, alkohol (89 %).

Krok 6

Alkohol z kroku 5 sa rozpustil v suchom metylénchloride (0,014 M), pôsobilo sa naň tionylchlórdiom (1,2 ekvivalentu) a miešal sa 1 deň pri 25 °C. Skoncentrovaním a trituráciou octanom etylnatým/hexánmi sa získal produkt, chlorid (100 %).

Údaje o aktivite zlúčenín z príkladov 88 až 135 sú uvedené v tabuľke VIII (test opísaný v príklade 136) a tabuľke IX (test príkladu 137).

Príklad 136

Testy na aktivitu

a) Vezikulový test

1-Palmitoyl-2-[^{14}C]arachidonylfosfotidylcholín (58 mCi/mmol) (konečná koncentrácia 6 μM) a 1,2-dioleojlglycerol (konečná koncentrácia 3 μM) sa zmiešal a vysušil v prúde dusíka. K lipidom sa pridalo 50 mM Hepes, pH 7,5 (2x konečná koncentrácia lipidov) a suspenzia sa sonikovala 3 minúty pri 4 °C. K suspenzii sa pridalo 50 mM Hepes, pH 7,5, 300 mM NaCl, 2 mM DTT, 2 mM CaCl_2 a 2 mg/ml hovädzieho sérového albumínu (BSA) (Sigma A7511) (1,2x konečná koncentrácia lipidov). Typický test pozostával zo zmesi lipidov (85 μl), ku ktorej sa postupne pridával inhibítor (5 μl v DMSO) a cPLA₂, 10 ng automatického systému alebo 1 ng ručne urobeného testu, v 10 μl tlmivého roztoku BSA. Tento test sa vykonával buď ručne alebo automatickým protokolom testu opísaným nižšie.

b) Test na rozpustný substrát (LysoPC)

1-[^{14}C]-palmitoyl-2-hydroxyfosfotidylcholín (57 mCi/mmol) (konečná koncentrácia 4,4 μM) sa vysušil v prúde dusíka. Lipid sa resuspendoval vortexovaním 80 mM Hepes, pH 7,5, 1 mM EDTA (1,2x konečná koncentrácia). Typický test pozostával zo suspenzie lipidov (85 μl), ku ktorej sa postupne pridával inhibítor (5 μl v DMSO) a cPLA₂, 200 ng v 80 mM Hepes, pH 7,5, 2 mM DTT a 1 M EDTA. Tento test sa urobil buď ručným spôsobom alebo automatickým protokolom opísaným nižšie.

c) RBL test

Bunky RBL-2H3 sa rutinne kultivovali pri 37 °C a v atmosfére 5 % CO_2 v minimálnom esenciálnom médiu, ktoré obsahovalo neesenciálne aminokyseliny a 12 % fetálneho hovädzieho séra. Deň pred experimentom sa bunky vysiali do fliaš s hustotou 3×10^5 buniek/ml a pridalo sa 100 ng/ml DNP-špecifického IgE. Po 20 hodinách sa bunky uvoľnili centrifugovaním a raz sa premyli v bezsérovom minimálnom esenciálnom médiu a resuspendovali sa do bezsérového média s hustotou 2×10^6 buniek/ml. Bunky sa potom predbežne inkubovali buď s inhibítorom v DMSO (1 % objem/objem) alebo s DMSO (1 % objem/objem) 15

minút pri 37 °C, potom sa bunky stimulovali s DNP-BSA (300 ng/ml). Po 6 minútach sa bunky odstránili centrifugovaním a supernatant sa testoval na obsah PGD₂ v súlade so známymi spôsobmi.

d) Kumarínový test

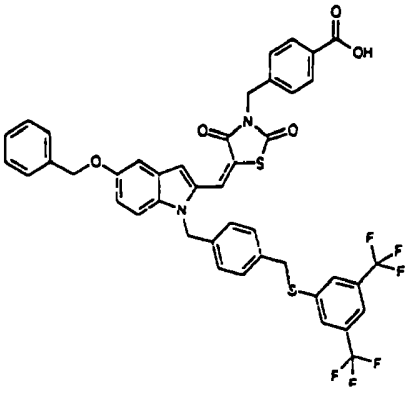
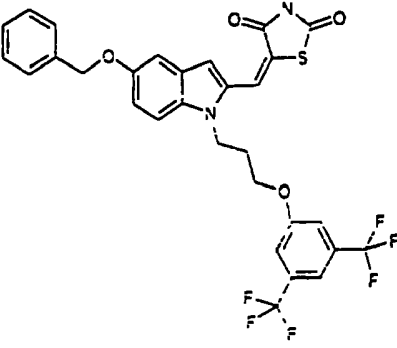
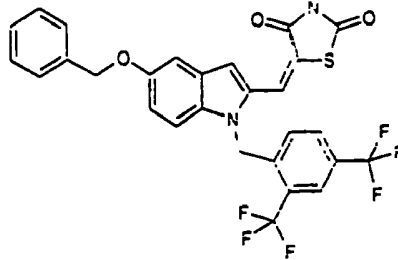
7-Hydroxykumarinyl-6-heptenoát sa použil ako monomérny substrát pre cPLA₂ podľa zistenia Huanga, Z. a spol., 1994 (Analytical Biochemistry 222, 110-115). Inhibítory sa zmiešali s 200 µl testovacieho tlmivého roztoku (80 mM Hepes, pH 7,5, 1 mM EDTA) obsahujúceho 60 µM 7-hydroxykumarinyl-6-heptenoát. Reakcia sa zahájila pridaním 4 µg cPLA₂ v 50 µl testovacieho tlmivého roztoku. Hydrolýza esteru 7-hydroxykumarinyl-6-heptenoátu sa sledovala fluorometrom excitovaním pri 369 nm a sledovaním emisie pri 460 nm. Enzymatická aktivita je priamo úmerná nárastu emisie pri 460 nm za minútu. V prítomnosti inhibítora cPLA₂ je miera nárastu menšia.

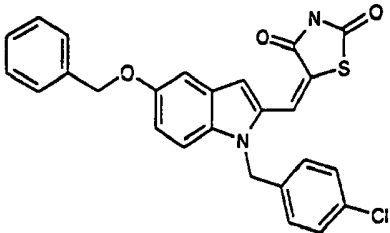
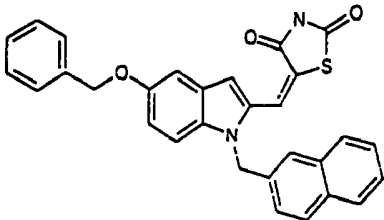
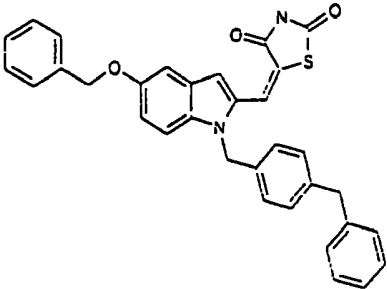
Príklad 137

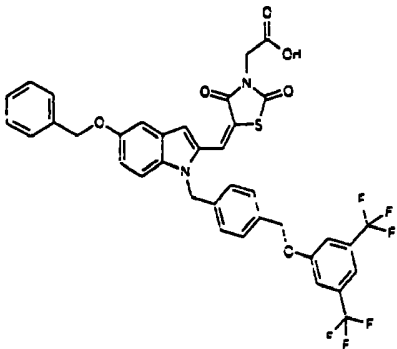
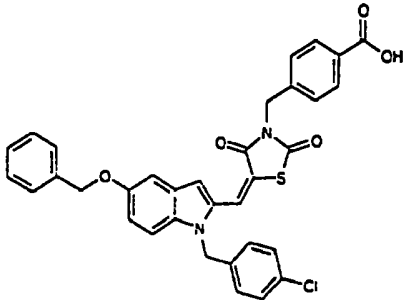
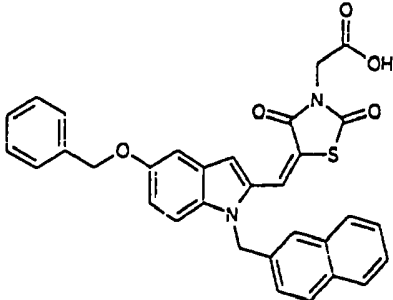
Test na edém v potkanej tlapke indukovaný karagenanom

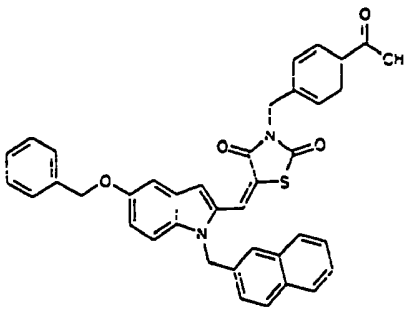
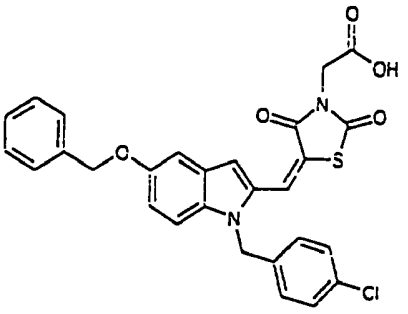
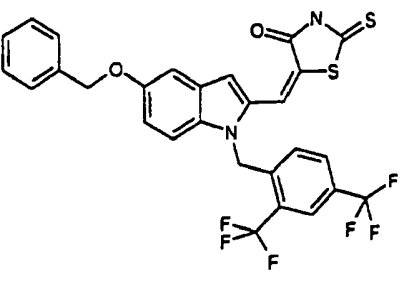
Každá zlúčenina sa suspendovala v 0,3 ml absolútneho etanolu, 0,1 ml Tween-80 a 2,0 ml Dulbeccovho fyziologického roztoku PBS (bez vápnika alebo horčíka). K tejto zmesi sa pridalo 0,1 ml 1 N NaOH. Po ukončení rozpúšťania sa pridali ďalšie množstvá PBS, aby sa nastavila koncentrácia na 1 mg/ml. Všetky zlúčeniny zostali v roztoku. Zlúčeniny sa podávali vnútrožilovo v objeme 5 ml/kg potkaním samcom kmeňa Sprague-Dawley zároveň s indukovaním edému injekciou 0,05 ml 1 % karagenanu typu IV do zadnej tlapky. Objem tlapky sa odmeral pred podaním zlúčeniny a 3 hodiny po podaní karagenanu.

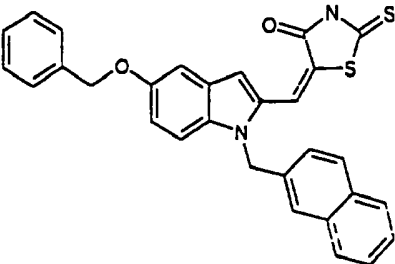
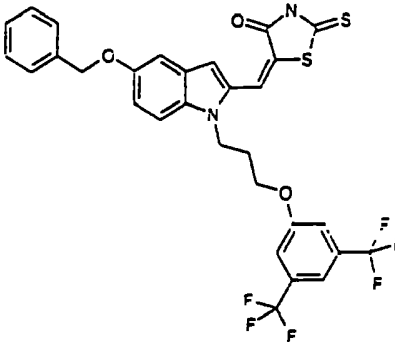
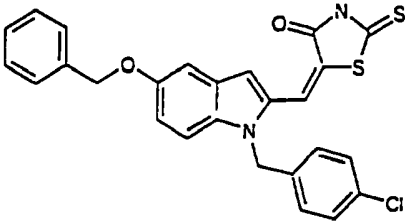
Tabuľka VIII

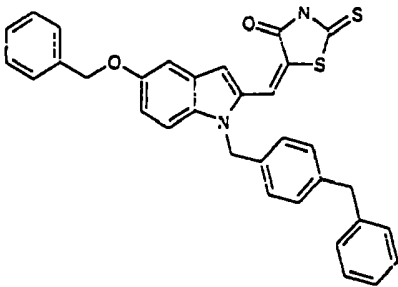
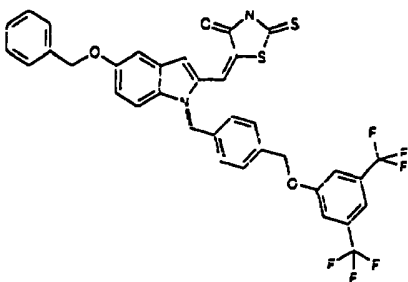
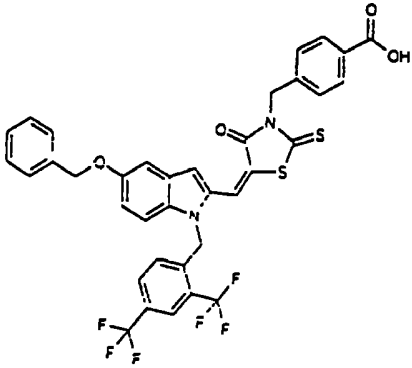
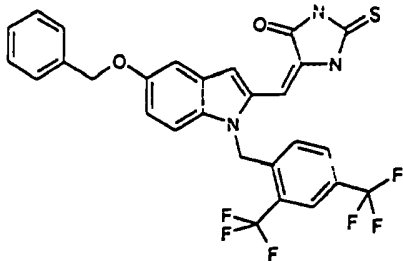
Príklad č.	Štruktúra	Percento inhibície @	Koncentrácia (μ mol)
88		68	6,25
88		50	3
89		50	22
89		50	24
89		50	37
90		50	30

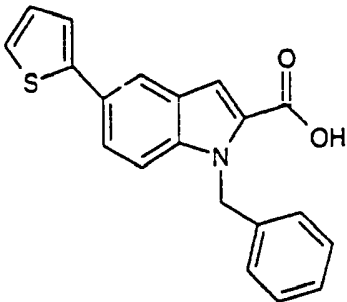
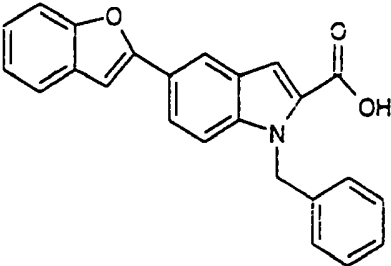
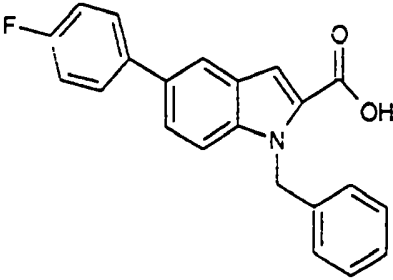
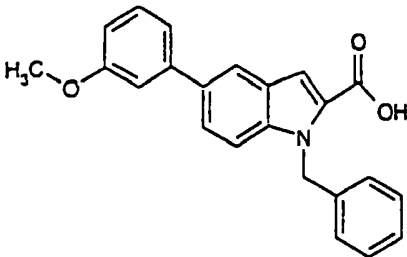
90		50	23
90		50	24
90		50	28
90		50	38
91		50	18
91		50	25
92		50	18
92		50	22
93		50	12,5

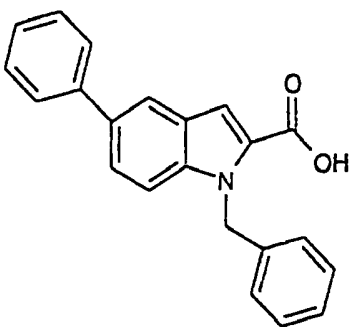
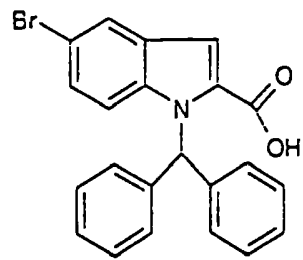
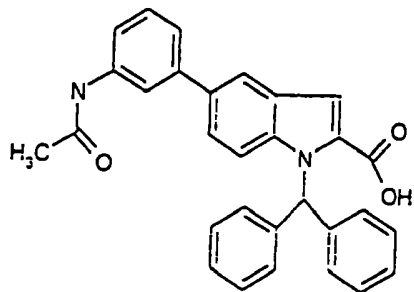
93		55	12,5
96		57	6,25
96		50	5
97		56	6,25
97		50	4,5
98		50	37
98		50	45
98		50	42
98		50	25
98		50	33
98		50	37

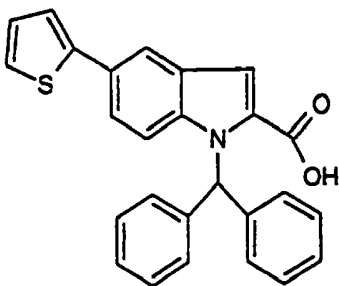
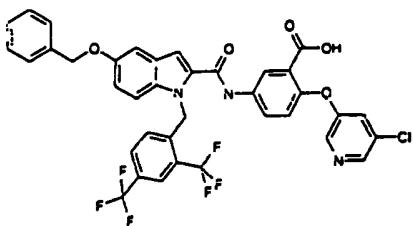
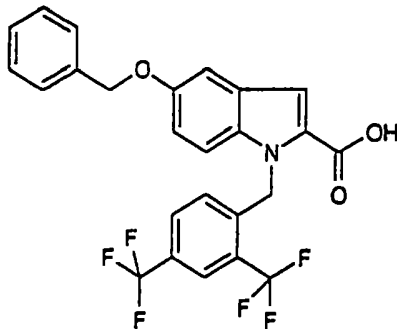
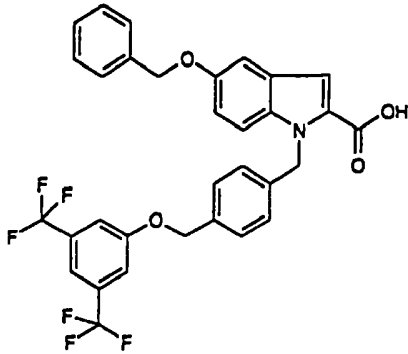
99		50	9
99		50	12
100		50	7
100		50	9
101		50	9,5
101		50	10
101		50	12,5
101		50	14
101		50	17
101		50	22
101		50	10

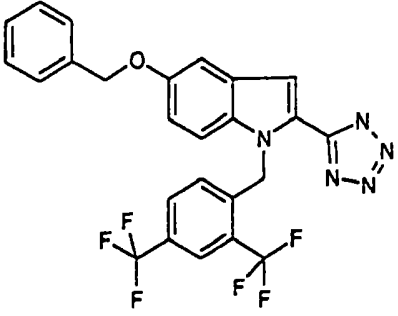
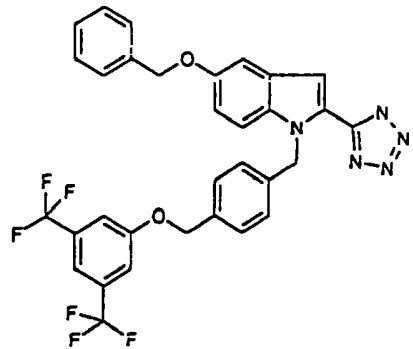
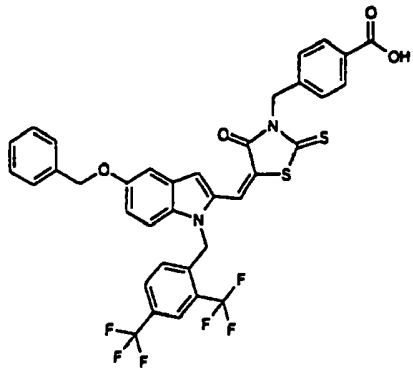
102		50	16
102		50	18
102		50	25
103		50	15
103		50	16
103		50	22
104		50	17
104		50	20
104		50	12
104		50	12
104		50	14
104		50	18

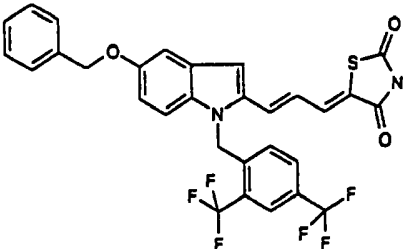
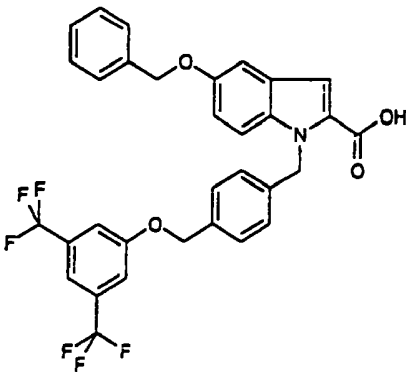
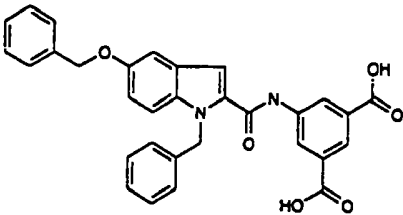
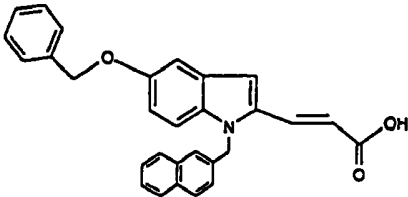
105		50	18
105		50	16
106		50	9
106		50	12,5
107		50	3,8
107		67	6,2
108		50	32
108		50	39

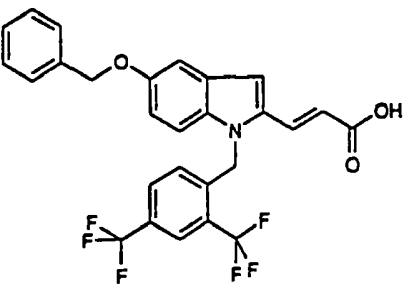
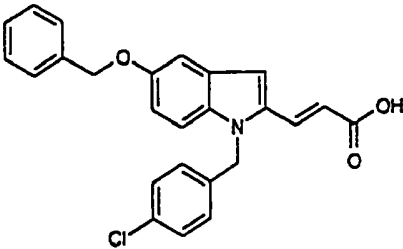
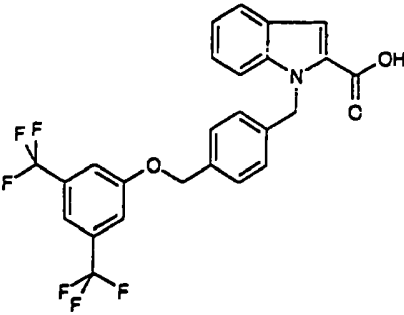
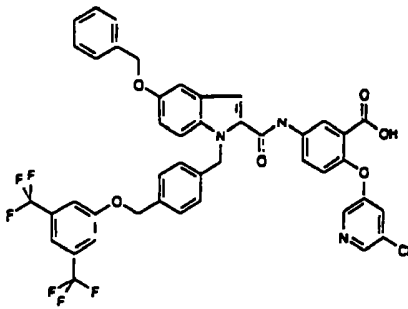
109		50	50
109		50	55
110		50	50
110		50	50
111		50	13
112		50	12,5

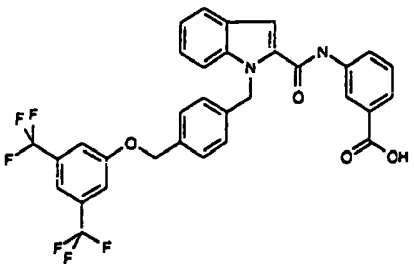
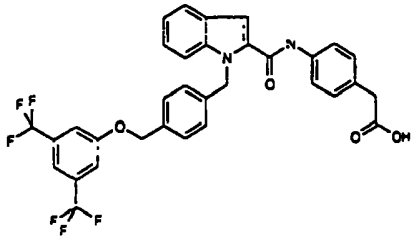
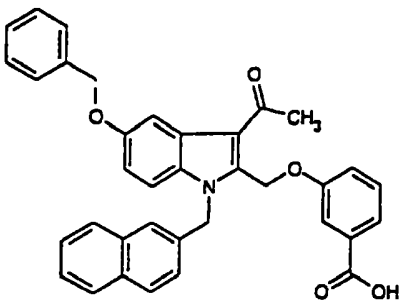
112		32	25
112		46	50
112		50	50
113	 <chem>O=C(O)c1c(c2ccccc2n1Cc3ccccc3)cc4ccccc4</chem>	38	100
113		50	170
114	 <chem>O=C(O)c1c(Br)ccc2c1n(C(c3ccccc3)c4ccccc42)C5=CC=CC=C5</chem>	50	40
114		50	42
115	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)-c2cc3c(c4ccccc4n3C(c5ccccc5)c6ccccc62)C(=O)O</chem>	50	30
115		50	35

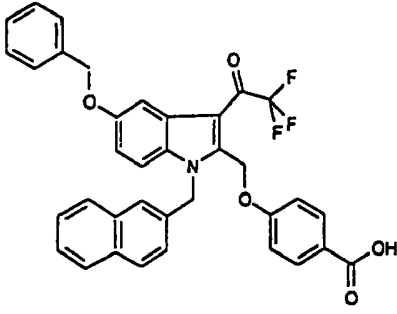
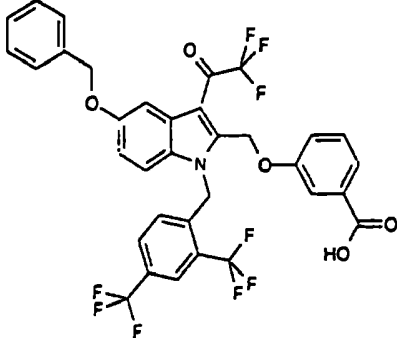
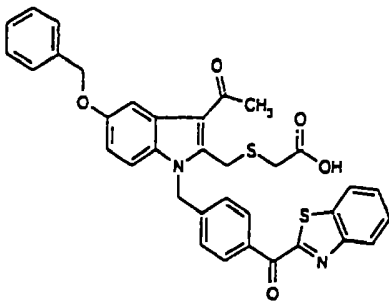
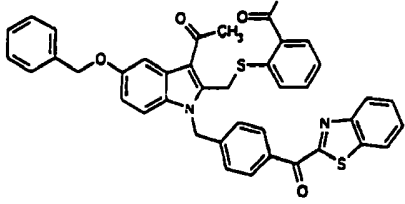
116		50	60
116		50	70
117A		50	28
117A		39	50
117B		50	34
117B		50	34
117B		50	43
117B		50	43
117C		50	9

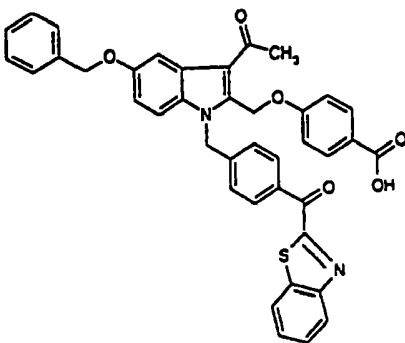
117C		50	4
117C		50	8,5
118		50	12
118		50	15
119		50	5
119		50	4
119		50	6
120		50	3,8
120		67	6,2
120		50	3,8
120		67	6,2

121		50	18,5
121		50	20
122		50	3,75
122		50	10
123		31	50
123		25	50
124		50	12,5
124		50	15

125		50	23
126		50	17
126		50	18
127		50	28
127		50	86
128		50	5
128		50	6

128		50	8,5
128		52	12,5
128		50	44
129		50	2,5
129		50	4
129		50	3,5
129		50	3,8
129		95	12,5
129		50	30
130		50	12
130		50	80
130		50	10
130		50	16
130		50	32
130		50	44
130		50	50
131		50	7

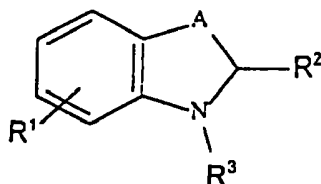
131		50	46
132A		50	9
132A		50	17
132A		50	30
132B		50	19
132B		50	20
133		50	8,5
134		50	3,5

135		50	9
-----	---	----	---

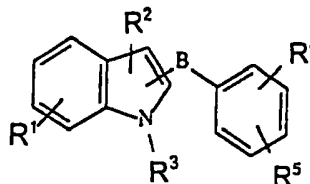
Všetky odkazy na patenty a literatúru sú tu začlenené ako keby sa plne uvádzali.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Inhibítory fosfolipázových enzýmov zo skupiny všeobecných vzorcov

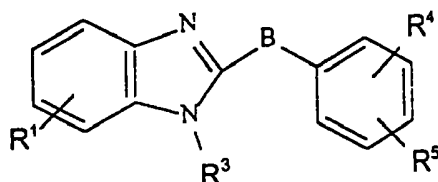


(A)



(B)

a



(C)

alebo ich farmaceuticky prijateľné soli,

kde

A je nezávislé od všetkých ostatných skupín a volí sa zo skupiny pozostávajúcej z $-\text{CH}_2-$ a $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

B je nezávislé od všetkých ostatných skupín a volí sa zo skupiny pozostávajúcej z $-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2\text{O})_n-$, $-(\text{CH}_2\text{S})_n-$, $-(\text{OCH}_2)_n-$, $-(\text{SCH}_2)_n-$, $-(\text{CH}=\text{CH})_n-$, $-(\text{C}\equiv\text{C})_n-$, $-\text{CON}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ a $-\text{N}(\text{R}^6)-$;

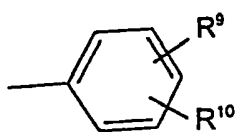
R^1 je nezávislé od všetkých ostatných skupín R a volí sa zo skupiny pozostávajúcej z $-\text{X}-\text{R}^6$, $-\text{H}$, $-\text{OH}$, halogénu, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, C_1-C_5 alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu a substituovaného arylu;

R^2 je nezávislé od všetkých ostatných skupín R a volí sa zo skupiny pozostávajúcej z $-\text{H}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COR}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{W}-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}-\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{W}-\text{R}^5$, $-\text{Z}-\text{R}^5$, C_1-C_{10} alkylu, alkenylu a substituovaného arylu;

R^3 je nezávislé od všetkých ostatných skupín R a volí sa zo skupiny pozostávajúcej z $-\text{H}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COR}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{W}-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}-\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{W}-\text{R}^5$, $-\text{Z}-\text{R}^5$, C_1-C_{10} alkylu, alkenylu a substituovaného arylu;

R^4 je nezávislé od všetkých ostatných skupín R a volí sa zo skupiny pozostávajúcej z -H, -OH, $-OR^6$, $-SR^6$, -CN, $-COR^6$, $-NHR^6$, -COOH, $-CONR^6R^7$, $-NO_2$, $-CONHSO_2R^8$, C_1-C_5 alkylu, alkenylu a substituovaného arylu;

R^5 je nezávislé od všetkých ostatných skupín R a volí sa zo skupiny pozostávajúcej z -H, -OH, $-O(CH_2)_nR^6$, $-SR^6$, -CN, $-COR^6$, $-NHR^6$, -COOH, $-NO_2$, -COOH, $-CONR^6R^7$, $-CONHSO_2R^8$, C_1-C_5 alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu, substituovaného arylu, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, a



R^6 je nezávislé od všetkých ostatných skupín R a volí sa zo skupiny pozostávajúcej z -H, C_1-C_5 alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu a substituovaného arylu;

R^7 je nezávislé od všetkých ostatných skupín R a volí sa zo skupiny pozostávajúcej z -H, C_1-C_5 alkylu, alkenylu, alkynylu, arylu a substituovaného arylu;

R^8 je nezávislé od všetkých ostatných skupín R a volí sa zo skupiny pozostávajúcej z C_1-C_3 alkylu, arylu a substituovaného arylu;

R^9 je nezávislé od všetkých ostatných skupín R a volí sa zo skupiny pozostávajúcej z -H, -OH a halogénu, -CN, $-OR^6$, -COOH, $-CONR^6R^7$, tetrazolu, $CONHSO_2R^8$, $-COR^6$, $-(CH_2)_nCH(OH)R^6$ a $-(CH_2)_nCH(R^6)R^5$;

R^{10} je nezávislé od všetkých ostatných skupín R a volí sa zo skupiny pozostávajúcej z -H, -OH a halogénu, -CN, $-OR^6$, -COOH, $-CONR^6R^7$, tetrazolu, $CONHSO_2R^8$, $-COR^6$, $-(CH_2)_nCH(OH)R^6$ a $-(CH_2)_nCH(R^6)R^5$;

W je, použité nezávisle v každom prípade aj v rovnakej zlúčenine, volené zo skupiny pozostávajúcej z -O-, -S-, $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$ a $-N(R^6)-$;

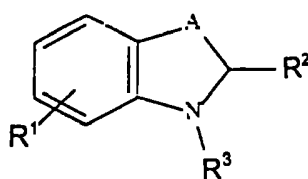
X je nezávislé od všetkých ostatných skupín a je, použité nezávisle v každom prípade aj v rovnakej zlúčenine, volené zo skupiny pozostávajúcej z -O-, -S- a $N(R^6)-$;

Z je nezávislé od všetkých ostatných skupín a je, použité nezávisle v každom prípade aj v rovnakej zlúčenine, volené zo skupiny pozostávajúcej z $-CH_2-$, -O-, -S-, $-N(R^6)-$, -CO-, $-CON(R^6)-$ and $-N(R^6)CO-$;

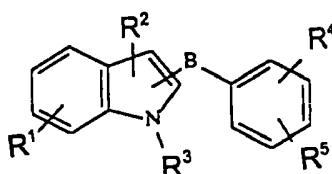
m je, použité nezávisle v každém prípade aj v rámci tej istej zlúčeniny, celé číslo od 0 po 4; a

n je nezávislé od m a je, použité nezávisle v každém prípade aj v rámci tej istej zlúčeniny, celé číslo 0 po 4.

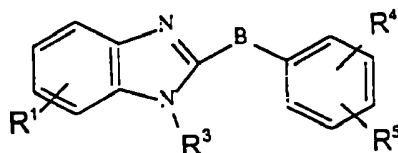
2. Inhibítory fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1 všeobecného vzorca



3. Inhibítory fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1 všeobecného vzorca



4. Inhibítory fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1 všeobecného vzorca



5. Inhibítory fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, kde A je $-\text{CH}_2-$ a R^2 je $-(\text{CH}_2)_n-\text{W}-(\text{CH}_2)_m-\text{ZR}^5$.

6. Inhibítory fosfolipázových enzýmov podľa nároku 6, kde n je 1, m je 1, W je $-\text{S}-$ a Z je $-\text{CO}-$.

7. Inhibítory fosfolipázových enzýmů podľa nároku 7, kde R^5 je NHR^6 .

8. Inhibítory fosfolipázových enzýmů podľa nároku 8, kde R^6 je substituovaná arylová skupina.

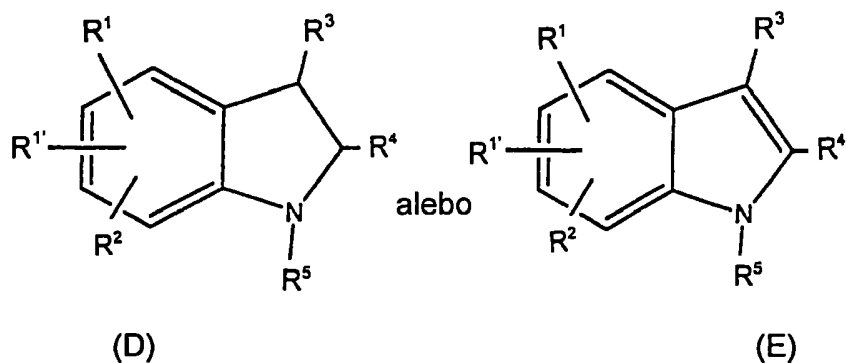
9. Inhibítory fosfolipázových enzýmů podľa nároku 9, kde arylová skupina je substituovaná jedným alebo viacerými substituentami, nezávisle volenými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-(CH_2)_pCOOH$, $-(CH_2)_pCH_3$, $-O(CH_2)_pCH_3$, $-(CH_2)_pOH$, $-(CH_2)_pS(C_6H_5)$, $-(CH_2)_pCONH_2$ a $-CHR^{11}COOH$, kde R^{11} sa volí zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, alkenylu, alkynylu, $-(CH_2)_pOH$ a $-O(CH_2)_pCH_3$, a kde p je celé číslo od 0 do 4.

10. inhibítory fosfolipázových enzýmů podľa nároku 6, kde R^1 sa volí zo skupiny pozostávajúcej z $-H$ a $-OCH_2(C_6H_5)$.

11. Inhibítory fosfolipázových enzýmů podľa nároku 6, kde R^3 je $-COR^5$, R^5 je $-OCH_2R^6$ a R^6 je substituovaná arylová skupina.

12. Inhibítory fosfolipázových enzýmů podľa nároku 12, kde arylová skupina je substituovaná jedným alebo viacerými substituentami volenými zo skupiny pozostávajúcej z $-CF_3$, $-CF_2CF_3$ a $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$.

13. Inhibítory fosfolipázových enzýmů



kde

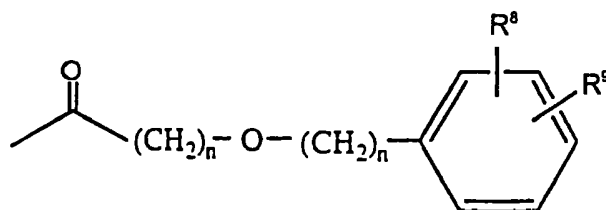
R^1 a R^1 sú nezávisle C_1 - C_6 alkyl, $-Z-C_1$ - C_6 alkyl, fenyl, $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_n$ -fenyl, benzyl, $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_n$ -benzyl, naftyl, $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_n$ -naftyl, pyrimidiny, $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_n$ -pyrimidiny, pričom alkylová, fenylová, benzylová, naftylová a pyrimidinylová skupina je voliteľne substituovaná jedným až tromi substituentami, ktoré sú halogén, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$ alebo $-OH$;

Z je O alebo S;

n je celé číslo 0 až 3;

R^2 je H, halogén, $-CF_3$, $-OH$, $-C_1$ - C_{10} alkyl, $-C_1$ - C_{10} alkoxy, $-CHO$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH-C_1$ - C_6 alkyl, $-N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, $-N-SO_2-C_1-C_6$ alkyl alebo $-SO_2-C_1-C_6$ alkyl;

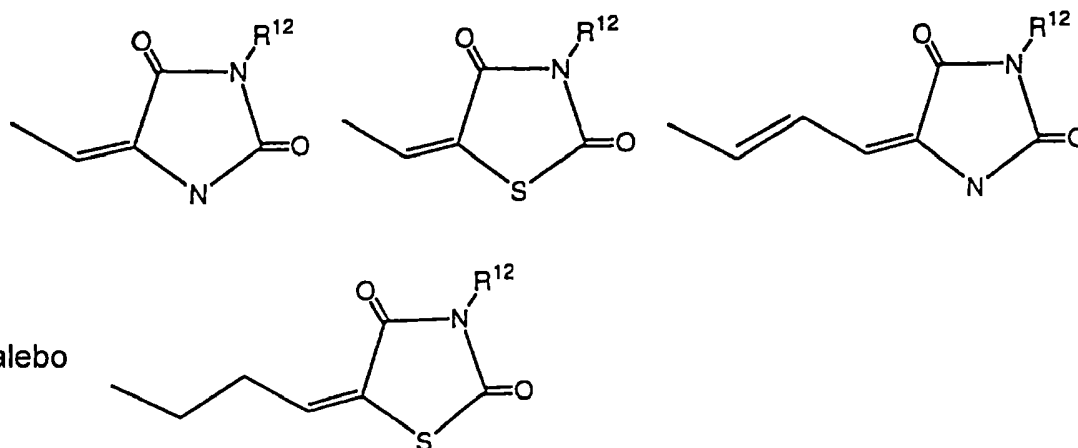
R^3 je H, halogén, $-CF_3$, $-OH$, $-C_1$ - C_{10} alkyl, $-C_1$ - C_{10} alkoxy, $-CHO$, $C(O)CH_3$, $-C(O)-(CH_2)_n-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH-C_1$ - C_6 alkyl, $-N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, $-N-SO_2-C_1-C_6$ alkyl, $-SO_2-C_1-C_6$ alkyl alebo časť, ktorej vzorec je



n je nezávisle všade celé číslo 0 až 3;

R^8 a R^9 je nezávisle všade H, $-COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-C_1$ - C_6 alkyl, $-O-C_1$ - C_6 alkyl, $-NH(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, alebo $-N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$;

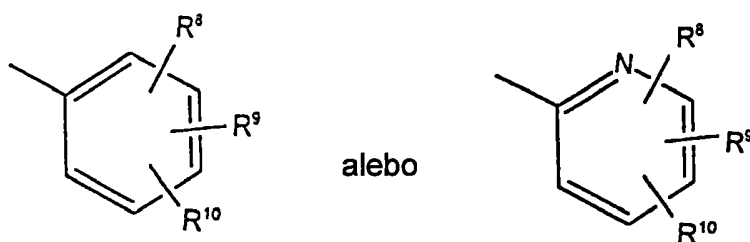
R^4 je $-COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-CH=CH-COOH$, tetrazol, $-(CH_2)_n$ -tetrazol, časť $-L^1-M^1$ alebo časť, ktorej vzorec je



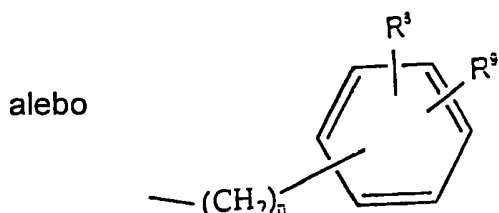
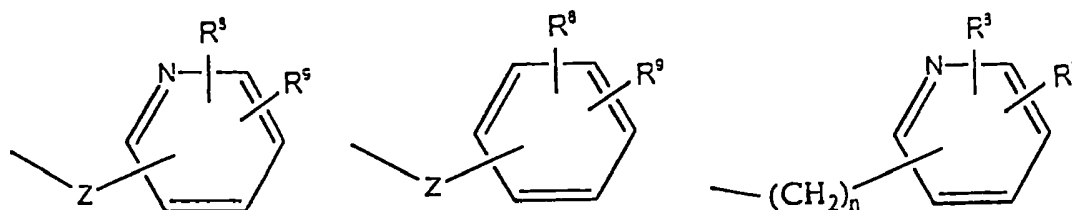
R^{12} je H, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_3\text{-C}_6$ cykloalkyl, fenyľ alebo benzyl, pričom cykloalkylová, fenylová alebo benzylová skupina je voliteľne substituovaná jednou až tromi skupinami, ktorými je halogén, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)-COOH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$ alebo $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})_2$;

L^1 je $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-(CH}_2)_n\text{-}$, $-\text{C(O)-O-}$, $-\text{C(O)-(CH}_2)_n\text{-O-}$, $-\text{C(O)-N-}$ alebo $(\text{CH}_2)_n\text{-S-(CH}_2)_n\text{-C(O)-N-}$;

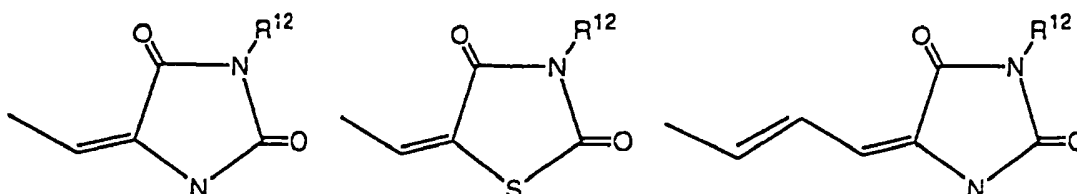
M^1 je COOH alebo časť, ktorá je

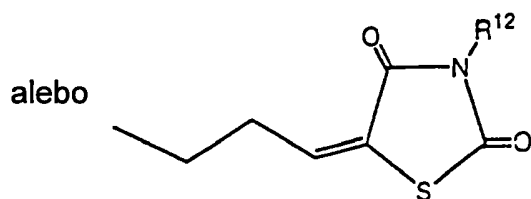


R^{10} je $-\text{H}$, $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)-COOH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)-COOH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ alkyl,



s podmienkou že časť alebo kombinácia častí zahŕňajúcich R^3 obsahuje kyslú skupinu, ktorá je karboxylová kyselina alebo časť, ktorej vzorec je



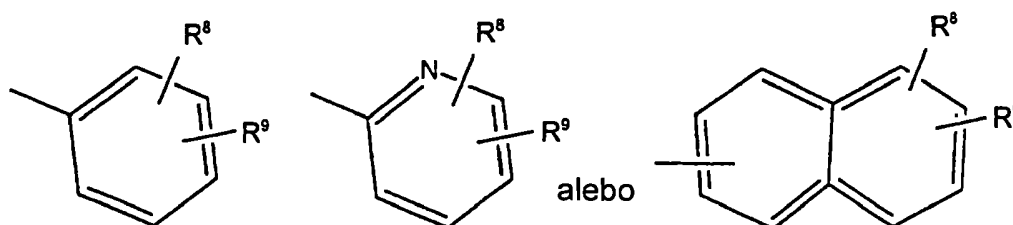


R^5 je:

a) časť, ktorej vzorec je $-L^2-M^2$;

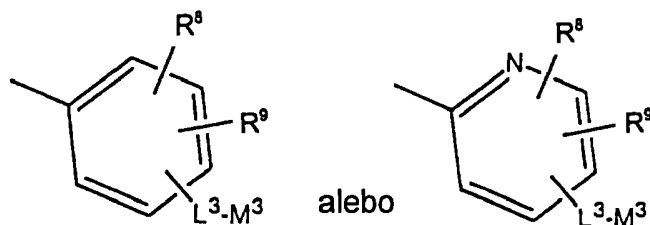
L^2 je chemická väzba alebo mostíková skupina, ktorá je $-(CH_2)_n-Z-$, $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_n-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-(CH_2)_n-O-$, $-C(O)-N-$ alebo $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-C(O)-N-$;

M^2 je $-C_1-C_6$ alkyl, $-O-C_1-C_6$ alkyl,



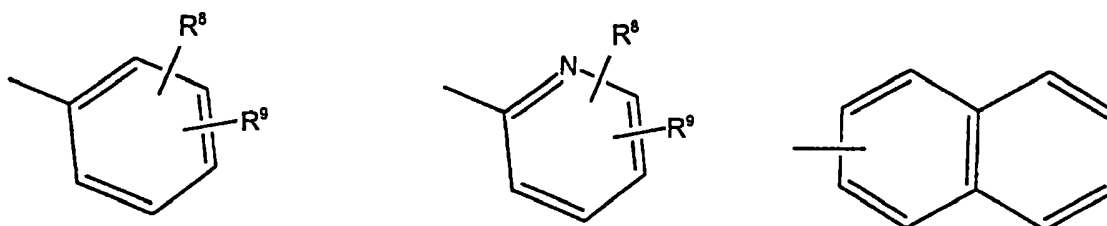
kde R^8 a R^9 boli definované vyššie a môžu byť substituované kdekoľvek na cyklickom alebo bicyklickom kruhu; alebo

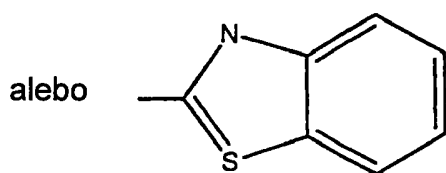
b) časť, ktorej vzorec je



kde L^3 je chemická väzba alebo skupina $-CH_2-$, $-CH_2-Z-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$ alebo $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_n$;

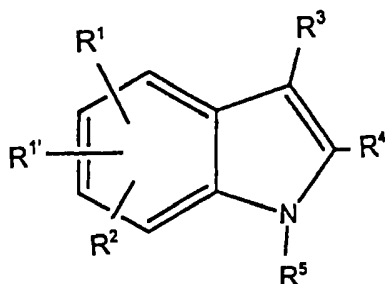
M^3 je $-(CH_2)_n-C_3-C_5$ cykloalkyl, furanyl, tienyl, pyrolyl,





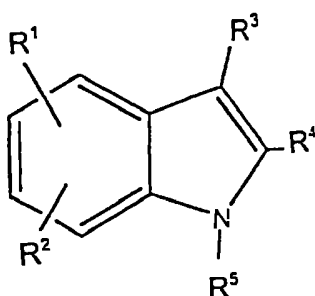
alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

14. Inhibítory fosfolipázových enzýmov podľa nároku 13 všeobecného vzorca



kde R¹ a R² znamenajú vodík, a časti R³, R⁴, R⁵, R⁸, R⁹ a R¹⁰, n, L¹, L², M¹ a M² boli určené v nároku 17, alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

15. Inhibítory fosfolipázových enzýmov všeobecného vzorca



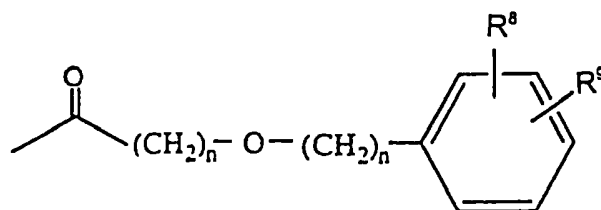
(F)

kde

R¹ je -O-C₁-C₆ alkyl, -S-C₁-C₆ alkyl, -O-fenyl, -S-fenyl, -O-benzyl, -S-benzyl, pričom alkylová, fenylová alebo benzylová skupina je voliteľne substituovaná jedným až tromi substituentami, ktoré sú halogén, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, -NO₂, -NH₂, -CN, -CF₃ alebo -OH;

R^2 je H, halogén, $-CF_3$, $-OH$, $-C_1-C_{10}$ alkyl, výhodne $-C_1-C_6$ alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, výhodne $-C_1-C_6$ alkoxy, $-CHO$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_6$ alkyl, $-N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, $-N-SO_2-C_1-C_6$ alkyl alebo $-SO_2-C_1-C_6$ alkyl;

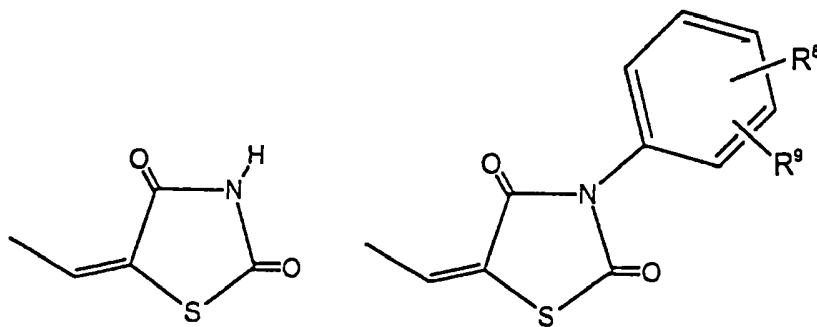
R^3 je H, halogén, $-CF_3$, $-OH$, $-C_1-C_{10}$ alkyl, výhodne $-C_1-C_6$ alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, výhodne $-C_1-C_6$ alkoxy, $-CHO$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_6$ alkyl, $-N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, $-N-SO_2-C_1-C_6$ alkyl, $-SO_2-C_1-C_6$ alkyl, alebo časť, ktorej vzorec je



n je nezávisle všade celé číslo 0 až 3;

R^8 a R^9 je nezávisle všade H, $-COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-C_1-C_6$ alkyl, $-O-C_1-C_6$ alkyl, $-NH(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ alebo $-N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$;

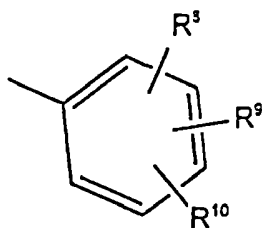
R^4 je časť $-L^1-M^1$ alebo



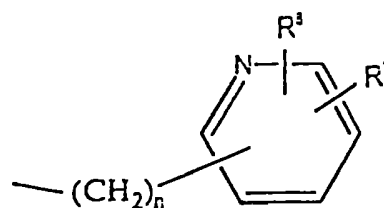
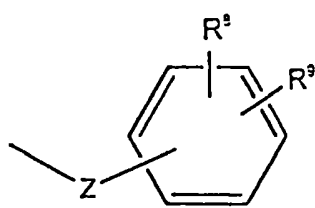
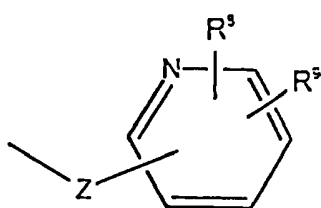
alebo

L^1 je chemická väzba alebo mostíková skupina, ktorá je $-(CH_2)_n-O-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-(CH_2)_n-O-$, $-C(O)-N-$ alebo $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-C(O)-N-$;

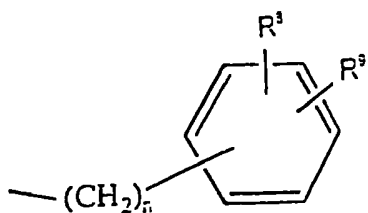
M^1 je časť



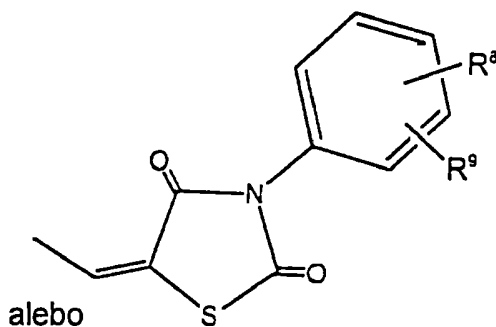
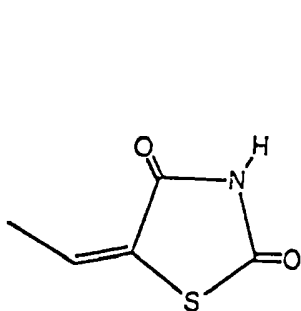
R^{10} je H, $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C(O)}-\text{COOH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C(O)}-\text{COOH}$, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkyl, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkyl,



alebo



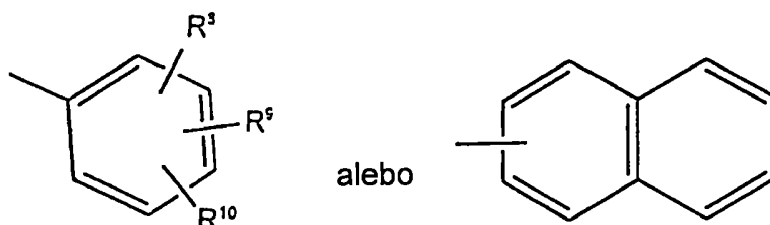
s podmienkou, že kombinácia častí zahŕňajúcich R^4 obsahujú karboxylovú kyselinu alebo časť, ktorej vzorec je



R^5 je štruktúra vzorca $-\text{L}^2-\text{M}^2$;

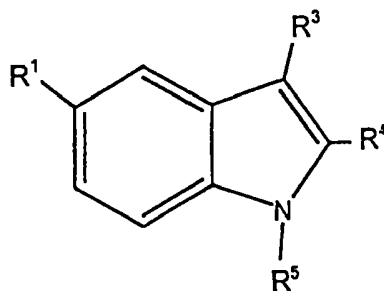
L^2 je chemická väzba alebo mostíková skupina $-(CH_2)_n-O-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-(CH_2)_n-O-$, $-C(O)-N-$ alebo $(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-C(O)-N-$;

M^2 je $-C_1-C_6$ alkyl, $-O-C_1-C_6$ alkyl,



kde R^8 , R^9 a R^{10} boli definované vyššie;
alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

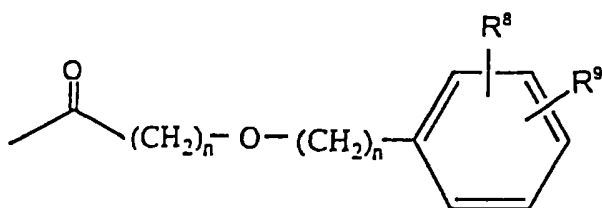
16. Inhibítory fosfolipázových enzýmov podľa nároku 15 všeobecného vzorca



kde

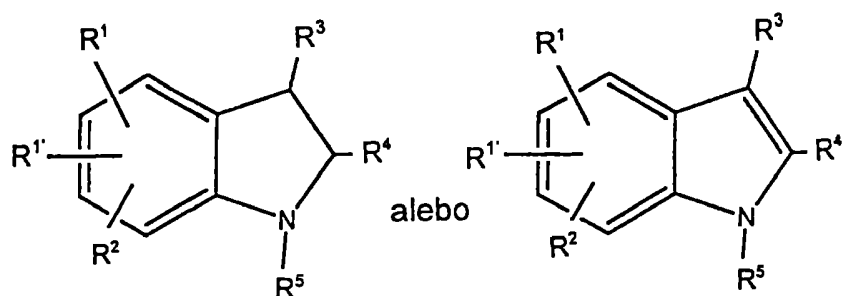
R^1 je $-O-C_1-C_6$ alkyl, $-S-C_1-C_6$ alkyl, $-O$ -fenyl, $-O$ -benzyl, $-S$ -benzyl, pričom alkylová, fenylová alebo benzylová skupina je voliteľne substituovaná jedným až tromi substituentami, ktoré sú halogén, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$ alebo $-OH$;

R^3 je H, halogén, $-CF_3$, $-OH$, $-C_1-C_{10}$ alkyl, výhodne $-C_1-C_{10}$ alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, výhodne C_1-C_{10} alkoxy, $-CHO$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_6$ alkyl, $-N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, $-N-SO_2-C_1-C_6$ alkyl, $-SO_2-C_1-C_6$ alkyl alebo časť, ktorej vzorec je



kde R^4 , R^5 , R^8 , R^9 a R^{10} bolo definované vyššie,
alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

17. Inhibitory fosfolipázových enzýmov všeobecných vzorcov



kde

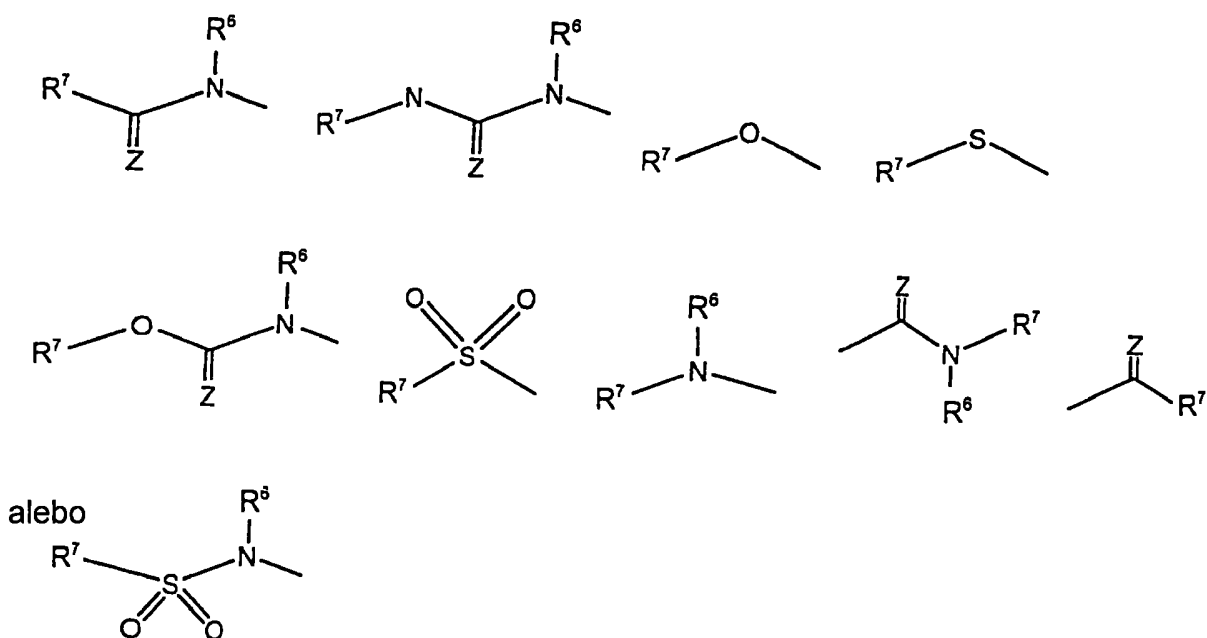
R^1 a R^1 je nezávisle H, halogén, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, výhodne $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-\text{S-C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, výhodne $-\text{S-C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy, výhodne $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, fenyl, $-\text{O-fenyl}$, $-\text{S-fenyl}$, benzyl, $-\text{O-benzyl}$, $-\text{S-benzyl}$; alebo kruhová časť skupiny a), b) alebo c) dole, priamo naviazaná na jadro indolu alebo naviazaná na jadro indolu mostíkom $-\text{S}-$, $-\text{O}-$ alebo $-(\text{CH}_2)_n$;

a) päťčlenné heterocyklické jadro obsahujúce jeden alebo dva heteroatómy, ktoré sú N, S alebo O, zahŕňa, ale neobmedzuje sa iba na furán, pyrol, tiofén, imidazol, pyrazol, izotiazol, izoxazol, pyrrolidín, pyrrolín, imidazolidín, pyrazolidín, pyrazol, pyrazolín, imidazol, tetrazol, oxatiazol, pričom päťčlenné heterocyklické jadro je voliteľne substituované jedným až tromi substituentami, ktorými je halogén, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, výhodne $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy, výhodne $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$; alebo

b) šesťčlenné heterocyklické jadro obsahujúce jeden, dva alebo tri heteroatómy, ktoré sú N, S alebo O, zahŕňa, ale neobmedzuje sa iba na pyrán, pyridín, pyrazín, pyrimidín, pyridazín, piperidín, piperazín, tetrazín, tiazín, tiadizín, oxazín alebo morfolín, pričom šesťčlenné heterocyklické jadro je voliteľne substituované jedným až tromi substituentami, ktorými je halogén, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, výhodne $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkoxy, výhodne $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $-\text{CHO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ alebo $-\text{OH}$; alebo

c) bicyklická kruhová časť voliteľne obsahujúca jeden až tri heteroatómy, ktoré sú N, S alebo O, zahŕňa, ale neobmedzuje sa iba na benzofurán, chromén, indol, izoindol, indolín, izoindolín, naftalén, purín, indolizín, indazol, chinolín, izochinolín, chinolizín, chinazolín, cinolín, ftalazín alebo naftyridín, pričom bicyklická kruhová časť je voliteľne substituovaná jedným až tromi substituentami, ktoré sú halogén, C₁-C₁₀ alkyl, výhodne C₁-C₆ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, výhodne C₁-C₆ alkoxy, -CHO, -NO₂, -NH₂, -CN, -CF₃ -OH; alebo

d) časť, ktorej vzorec je



Z je O alebo S;

R⁶ sa volí zo zodpovedajúcich členov skupiny H, -CF₃, C₁-C₁₀ alkyl, výhodne C₁-C₆ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, výhodne C₁-C₆ alkoxy, fenyl, -O-fenyl, -S-fenyl, benzyl, -O-benzyl alebo -S-benzyl, pričom fenylové a benzylové jadro týchto skupín je voliteľne substituované jedným až tromi substituentami, ktoré je halogén, C₁-C₁₀ alkyl, výhodne C₁-C₆ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, výhodne C₁-C₆ alkoxy, -CHO, -NO₂, -CN, -CF₃ alebo -OH;

R⁷ sa volí zo zodpovedajúcich členov skupiny -OH, -CF₃, C₁-C₁₀ alkyl, výhodne C₁-C₆ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, výhodne C₁-C₆ alkoxy, -NH₂, -(CH₂)_n-NH₂, -NH-(C₁-C₆ alkyl), -N-(C₁-C₆ alkyl)₂, -(CH₂)_n-NH-(C₁-C₆ alkyl), -(CH₂)_n-N-(C₁-C₆ alkyl)₂, fenyl, -O-fenyl, benzyl, alebo -O-benzyl; alebo

a) päťčlenné heterocyklické jadro obsahujúce jeden alebo dva heteroatómy, ktoré sú N, S alebo O, zahŕňa, ale neobmedzuje sa iba na furán, pyrol, tiofén, imidazol, pyrazol, izotiazol, izoxazol, pyrrolidín, pyrrolín, imidazolidín, pyrazolidín, pyrazol, pyrazolín, imidazol, tetrazol, oxatiazol, pričom päťčlenné heterocyklické jadro je voliteľne substituované jedným až tromi substituentami, ktorými je halogén, C_1-C_{10} alkyl, výhodne C_1-C_6 alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, výhodne C_1-C_6 alkoxy, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$; alebo

b) šesťčlenné heterocyklické jadro obsahujúce jeden, dva alebo tri heteroatómy, ktoré sú N, S alebo O, zahŕňa, ale neobmedzuje sa iba na pyrán, pyridín, pyrazín, pyrimidín, pyridazín, piperidín, piperazín, tetrazín, tiazín, tiadizín, oxazín alebo morfolín, pričom šesťčlenné heterocyklické jadro je voliteľne substituované jedným až tromi substituentami, ktorými je halogén, C_1-C_{10} alkyl, výhodne C_1-C_6 alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, výhodne C_1-C_6 alkoxy, $-CHO$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$ alebo $-OH$; alebo

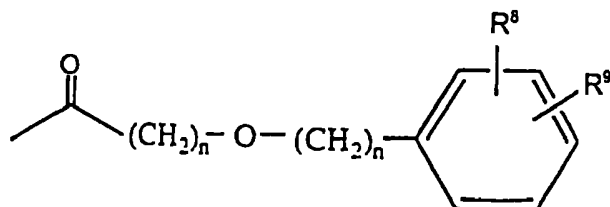
c) bicyklická kruhová časť obsahujúca 8 až 10 atómov v kruhu a voliteľne obsahujúca jeden až tri heteroatómy, ktoré sú N, S alebo O, zahŕňa, ale neobmedzuje sa iba na benzofurán, chromén, indol, izoindol, indolín, izoindolín, naftalén, purín, indolizín, indazol, chinolín, izochinolín, chinolizín, chinazolín, cinolín, ftalazín alebo naftyridín, pričom bicyklická kruhová časť je voliteľne substituovaná jedným až tromi substituentami, ktoré sú halogén, C_1-C_{10} alkyl, výhodne C_1-C_6 alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, výhodne C_1-C_6 alkoxy, $-CHO$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$;

n je celé číslo 0 až 3, výhodne 1 až 3, výhodnejšie 1 až 2;

R^2 je H, halogén, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OH$, C_1-C_{10} alkyl, výhodne C_1-C_6 alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, výhodne C_1-C_6 alkoxy, $-CHO$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_6$ alkyl, $-N(C_1-C_6$ alkyl) $_2$, $-N-SO_2-C_1-C_6$ alkyl, alebo $-SO_2-C_1-C_6$ alkyl;

R^3 je H, halogén, $-CF_3$, $-OH$, $-C_1-C_{10}$ alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, $-CHO$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)-(CH_2)_n-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_6$ alkyl, $-N(C_1-C_6$ alkyl) $_2$, $-N-SO_2-C_1-C_6$ alkyl, $-SO_2-C_1-C_6$ alkyl, fenyl, fenylloxy, benzyl, benzyloxy- $C(O)$ -fenyl, $-C(O)$ -benzyl, $-CH_2-(C_3-C_6$ cykloalkyl), $-C(O)-OH$, $C(O)-C_1-C_6$ alkyl, $-C(O)-O-C_1-C_6$ alkyl, $-C(O)-CF_3$, $-(CH_2)_n-S-CH_2-(C_3-C_5$ cykloalkyl), pričom kruhy jednotlivých R^3 skupín sú voliteľne

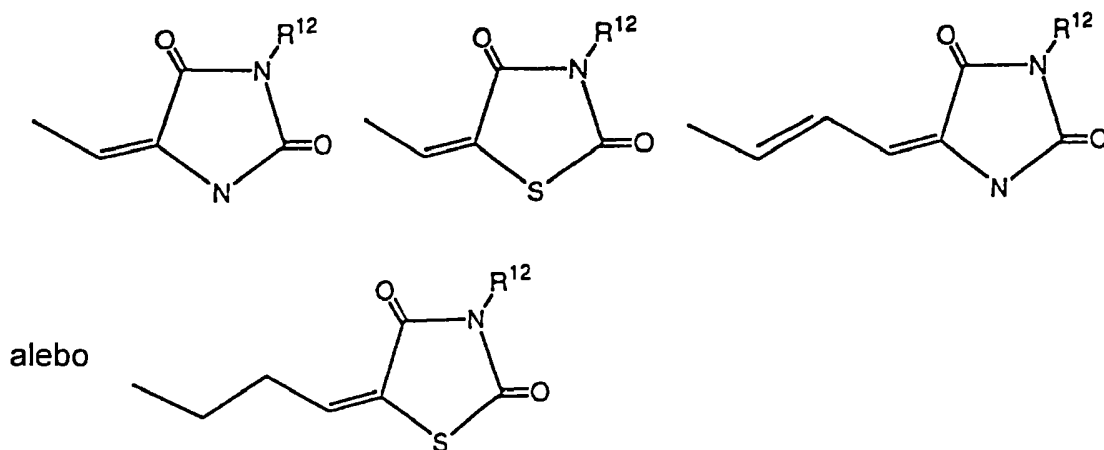
substituované 1 až 3 skupinami, ktoré sú halogén, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)-OH$ alebo $-OH$; alebo časť, ktorej vzorec je:



n je nezávisle v každom prípade celé číslo 0 až 3;

R^8 a R^9 sú v každom prípade nezávisle H, $-COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-C_1$ - C_6 alkyl, $-O-C_1$ - C_6 alkyl, $-NH(C_1$ - C_6 alkyl), alebo $-N(C_1$ - C_6 alkyl) $_2$;

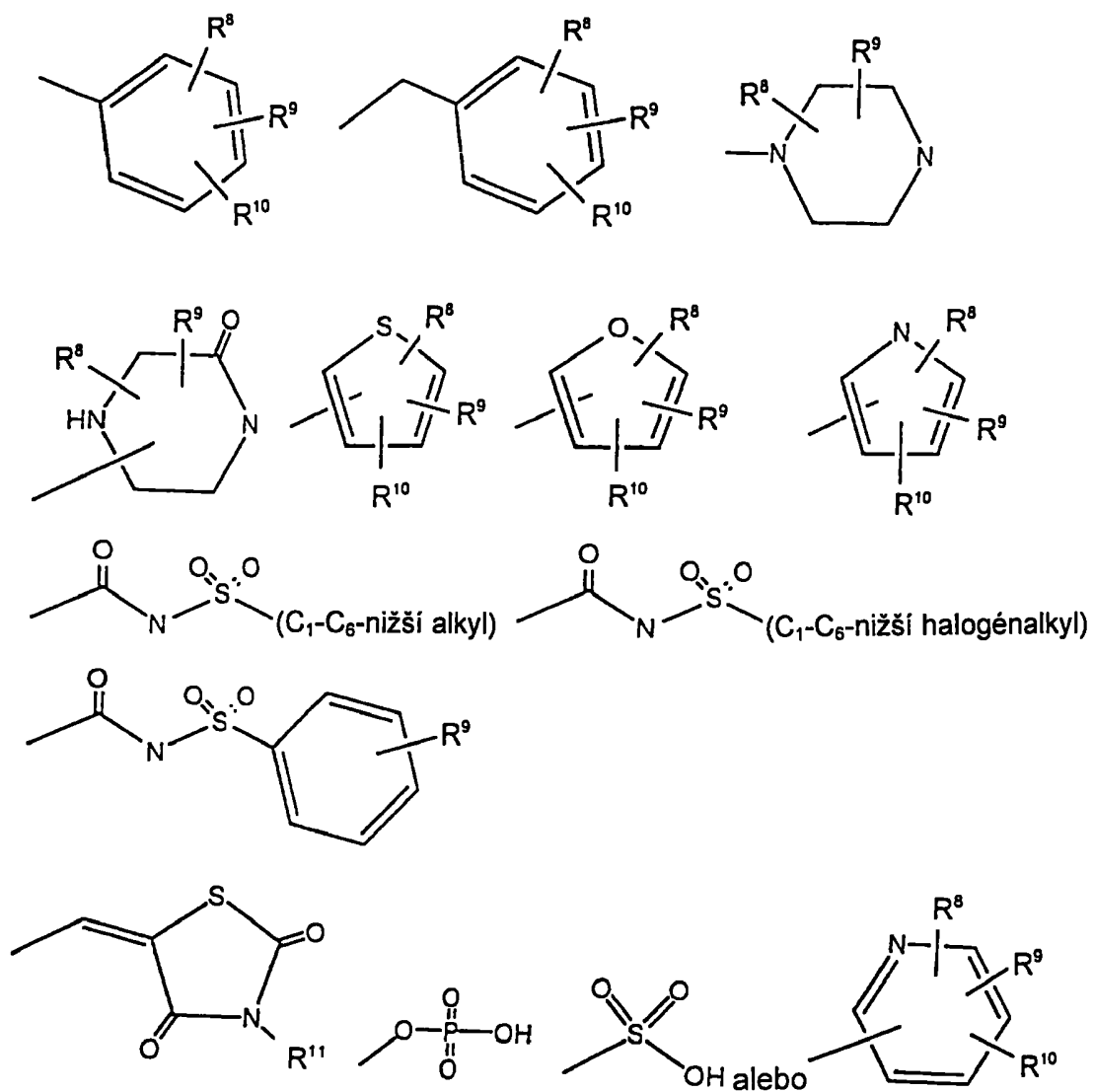
R^4 je $COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-CH=CH-COOH$, tetrazol, $-(CH_2)_n$ -tetrazol, časť L^1 - M^1 alebo časť, ktorej vzorec je:



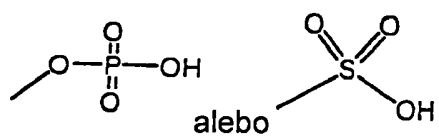
R^{12} je H, $-CF_3$, C_1 - C_6 alkyl, $-(CH_2)_n-C_3$ - C_6 cykloalkyl, fenyľ alebo benzyľ, pričom cykloalkylová, fenylová alebo benzylová skupina je voliteľne substituovaná 1 alebo 3 skupinami, ktoré sú $-CF_3$, $-OH$, $-COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, C_1 - C_6 alkyl, $-O-C_1$ - C_6 alkyl, $-NH(C_1$ - C_6 alkyl), alebo $-N(C_1$ - C_6 alkyl) $_2$;

L^1 je $-(CH_2)_n$ -, $-S$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)-O$ -, $-(CH_2)_n-O$ -, $-(CH_2)_n-S$ -, $-(CH_2)_n-O$ -, $-(CH_2)_n-S-CH_2$ -, $-(CH_2)_n-C(O)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-S-CH_2$ -, $-C(Z)-N(R^6)$ -, $-C(Z)-N(R^6)-(CH_2)_n$ -, $-C(O)-C(Z)-N(R^6)$ -, $-C(O)-C(Z)-N(R^6)-(CH_2)_n$ -, $-C(Z)-NH-SO_2$ -, $-C(Z)-NH-SO_2-(CH_2)_n$ -, $-C(O)-(CH_2)_n-O$ -, $-C(O)-N$, alebo $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-C(O)-N$;

M' je -COOH alebo časť, ktorá je:

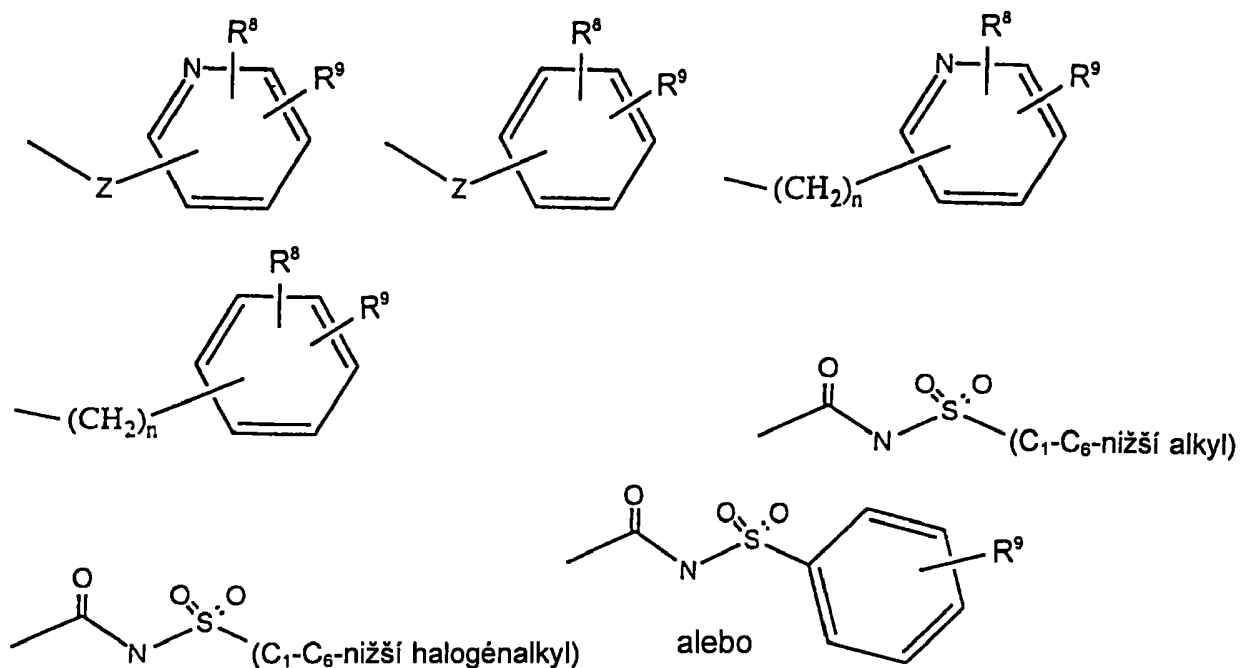


R⁸ je v každom prípade nezávisle H, -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, tetrazol,

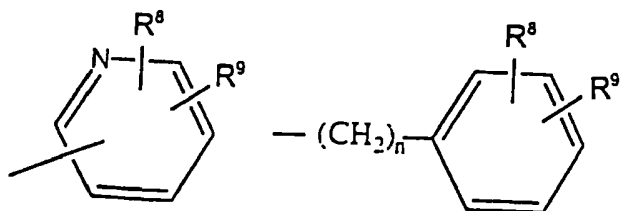


R^9 je v každom prípade nezávisle H, halogén, $-CF_3$, $-OH$, $-COOH$, $-(CH_2)_n-$, $COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-C_1-C_6$ alkyl, $-O-C_1-C_6$ alkyl, $-NH(C_1-C_6$ alkyl) alebo $-N(C_1-C_6$ alkyl) $_2$;

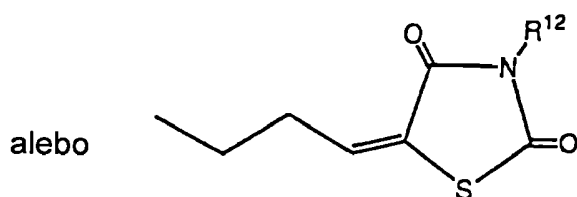
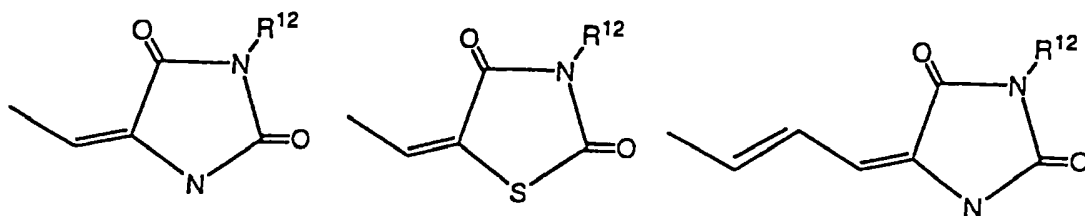
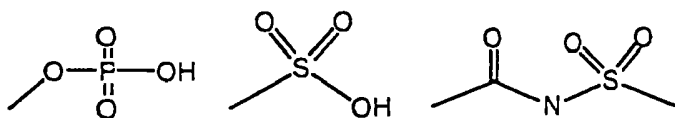
R^{10} je H, $-COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-C_1-C_6$ alkyl, $-O-C_1-C_6$ alkyl,



R^{11} je H, C_1-C_6 nižší alkyl, C_1-C_6 cykloalkyl, $-CF_3$, $-COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$,

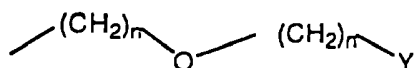
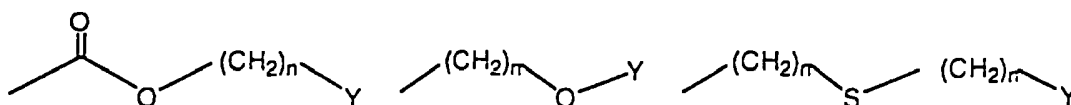
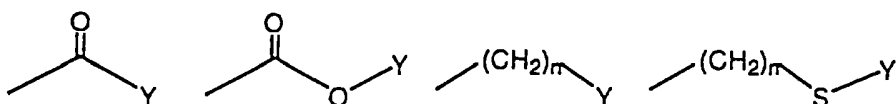


s podmienkou, že časť alebo kombinácia častí zahŕňajúcich R^4 obsahuje kyslú skupinu, ktorá je karboxylová kyselina, tetrazol alebo časť, ktorej vzorec je:



R^5 je C_1 - C_6 nižší alkyl, C_1 - C_6 nižší alkoxy, $-(\text{CH}_2)_n$ - C_3 - C_{10} cykloalkyl, $-(\text{CH}_2)_n$ - S - $(\text{CH}_2)_n$ - C_3 - C_{10} cykloalkyl, $-(\text{CH}_2)_n$ - O - $(\text{CH}_2)_n$ - C_3 - C_{10} cykloalkyl, alebo skupiny:

a) $-(\text{CH}_2)_n$ -fenyl- O -fenyl, $-(\text{CH}_2)_n$ -fenyl- CH_2 -fenyl, $-(\text{CH}_2)_n$ - O -fenyl- CH_2 -fenyl, $-(\text{CH}_2)_n$ -fenyl- $(\text{O}-\text{CH}_2\text{-fenyl})_2$, $-\text{CH}_2$ -fenyl- $\text{C}(\text{O})$ -benzotiazol alebo časť, ktorej vzorec je:



kde n je celé číslo 0 až 3, výhodne 1 až 3, výhodnejšie 1 až 2,

Y je C_3 - C_5 cykloalkyl alebo

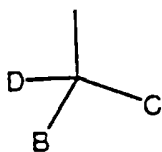
a) päťčlenné heterocyklické jadro obsahujúce jeden alebo dva heteroatómy, ktoré sú N , S alebo O včítane, avšak nie výlučne iba furán, pyrol, tiofén, imidazol, pyrazol, izotiazol, izoxazol, pyrrolidín, pyrrolín, imidazolidín, pyrazolidín, pyrazol,

pyrazolín, imidazol, tetrazol, oxatiazol, pričom päťčlenné heterocyklické jadro je voliteľne substituované 1 až 3 substituentami, ktoré sú halogén, C_1-C_{10} alkyl, výhodne C_1-C_6 alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, výhodne C_1-C_6 alkoxy, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$ alebo $-CF_3$; alebo

b) šesťčlenné heterocyklické jadro obsahujúce jeden, dva alebo tri heteroatómy, ktoré sú N, S alebo O včítanie, avšak nie len pyrán, pyridín, pyrazín, pyrimidín, pyridazín, piperidín, piperazín, tetrazín, tiazín, tiadizín, oxazín alebo morfolín, pričom šesťčlenné heterocyklické jadro je voliteľne substituované 1 až 3 substituentami, ktoré sú halogén, C_1-C_{10} alkyl, výhodne C_1-C_6 alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, výhodne C_1-C_6 alkoxy, $-CHO$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$ alebo $-OH$; alebo

c) bicyklická kruhová časť obsahujúca 8 až 10 atómov v kruhu a voliteľne obsahujúca 1 až 3 heteroatómy, ktoré sú N, S alebo O včítane, avšak nielen benzofurán, chromén, indol, izoindol, indolín, izoindolín, naftalén, purín, indolizín, indazol, chinolín, izochinolín, chinolizín, chinazolín, cinolín, ftalazín alebo naftyridín, pričom bicyklická kruhová časť je voliteľne substituovaná 1 až 3 substituentami, ktoré sú halogén, C_1-C_{10} alkyl, výhodne C_1-C_6 alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, výhodne C_1-C_6 alkoxy, $-CHO$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$ alebo $-OH$;

d) časť, ktorej vzorec je $-(CH_2)_n-A$, $-(CH_2)_n-S-A$, alebo $-(CH_2)_n-O-A$, kde A je časť

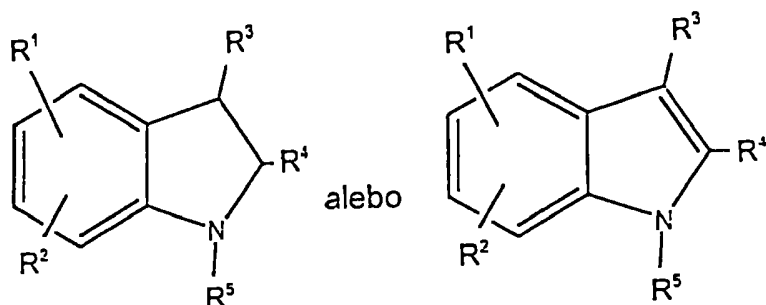


kde

D je H, C_1-C_6 nižší alkyl, C_1-C_6 nižší alkoxy, $-CF_3$ alebo $-(CH_2)_n-CF_3$;

B a C je nezávisle fenylová, pyridinylová, pyrimidinylová, furylová, tienylová alebo pyrolylová skupina, každá je voliteľne substituovaná 1 až 3, výhodne 1 až 2 substituentami, ktoré sú H, halogén, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OH$, $-C_1-C_6$ alkyl, C_1-C_6 alkoxy, $-NH_2$ alebo $-NO_2$;
alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

18. Inhibitory fosfolipázových enzýmov podľa nároku 17 všeobecných vzorcov



kde

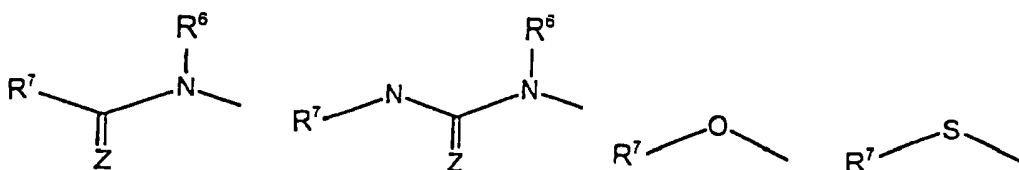
R^1 je H, halogén, $-CF_3$, $-OH$, $-C_1-C_{10}$ alkyl, výhodne $-C_1-C_6$ alkyl, $S-C_1-C_{10}$ alkyl, výhodne $-S-C_1-C_6$ alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, výhodne C_1-C_6 alkoxy, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, fenyly, $-O$ -fenyl, $-S$ -fenyl, benzyl, $-O$ -benzyl, $-S$ -benzyl; alebo kruhová časť skupín a), b) alebo c), dole, priamo naviazaná na jadro indolu mostíkom $-S-$, $-O-$ alebo $(CH_2)_n$;

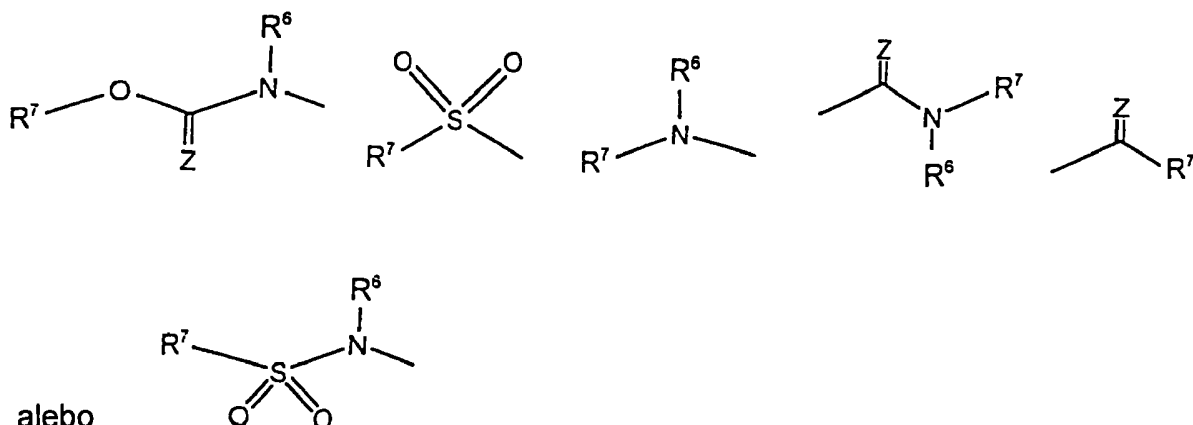
a) furán, pyrol alebo tiofén, voliteľne substituovaný 1 až 3 substituentami, ktoré sú halogén, C_1-C_{10} alkyl, výhodne C_1-C_6 alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, výhodne C_1-C_6 alkoxy, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, CF_3 ; alebo

b) pyridín, pyrimidín, piperidín alebo morfolín, pričom každý z nich je voliteľne substituovaný 1 až 3 substituentami, ktoré sú halogén, C_1-C_{10} alkyl, výhodne C_1-C_6 alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, výhodne C_1-C_6 alkoxy, $-CHO$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$ alebo $-OH$; alebo

c) benzofurán, indol, naftalén, purín alebo chinolín, pričom každý je voliteľne substituovaný 1 až 3 substituentami, ktoré sú halogén, C_1-C_{10} alkyl, výhodne C_1-C_6 alkyl, C_1-C_{10} alkoxy, výhodne C_1-C_6 alkoxy, $-CHO$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$ alebo $-OH$; alebo

d) časť, ktorej vzorec je





Z je O alebo S;

R^6 je relevantný člen skupiny H, $-CF_3$, C_1 - C_{10} alkyl, výhodne C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_{10} alkoxy, výhodne C_1 - C_6 alkoxy, fenyľ, -O-fenyľ, -S-fenyľ, benzyl, -O-benzyl alebo -S-benzyl, pričom fenylové a benzylové jadrá týchto skupín sú voliteľne substituované 1 až 3 substituentami, ktoré sú halogén, C_1 - C_{10} alkyl, výhodne C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_{10} alkoxy, výhodne C_1 - C_6 alkoxy, $-CHO$, $-NO_2$, NH_2 , $-CN$, $-CF_3$ alebo $-OH$;

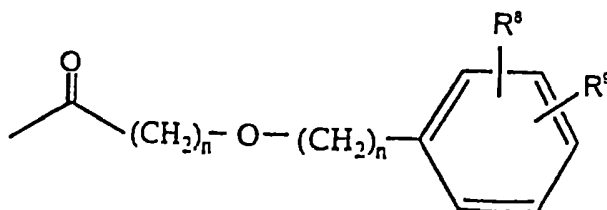
R^7 je relevantný člen skupiny $-OH$, $-CF_3$, C_1 - C_{10} alkyl, výhodne C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_{10} alkoxy, výhodne C_1 - C_6 alkoxy, $-NH_2$, $-(CH_2)_n-NH_2$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-N-(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, $-(CH_2)_n-NH-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(CH_2)_n-N-(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, fenyľ, -O-fenyľ, benzyl, alebo -O-benzyl, furán, pyrol, tiofén, pyridín, pyrimidín, tiazol, pyrazol alebo morfolín, pričom jadrá týchto skupín sú voliteľne substituované 1 až 3 substituentami, ktoré sú halogén, C_1 - C_{10} alkyl, výhodne C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_{10} alkoxy, výhodne C_1 - C_6 alkoxy, $-CHO$, $-NO_2$, NH_2 , $-CN$, $-CF_3$ alebo $-OH$;

n je celé číslo 0 až 3, výhodne 1 až 3, výhodnejšie 1 až 2;

R^2 je H, halogén, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OH$, C_1 - C_{10} alkyl, výhodne C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_{10} alkoxy, výhodne C_1 - C_6 alkoxy, $-CHO$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, $-N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, $-N-SO_2-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, alebo $-SO_2-C_1-C_6 \text{ alkyl}$;

R^3 je H, halogén, $-CF_3$, $-OH$, C_1 - C_{10} alkyl, C_1 - C_{10} alkoxy, $-CHO$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)-(CH_2)_n-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, $-N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, $-N-SO_2-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, $-SO_2-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, fenyľ, fenyloxy, benzyl, benzyloxy- $C(O)$ -fenyľ, $-C(O)$ -benzyl, $-CH_2-(C_3-C_5 \text{ cykloalky})$, $-C(O)-OH$, $C(O)-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, $-C(O)-O-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, $-C(O)-CF_3$, alebo $-(CH_2)_n-S-CH_2-(C_3-C_5 \text{ cykloalky})$, pričom jadrá relevantných R^3 skupín sú

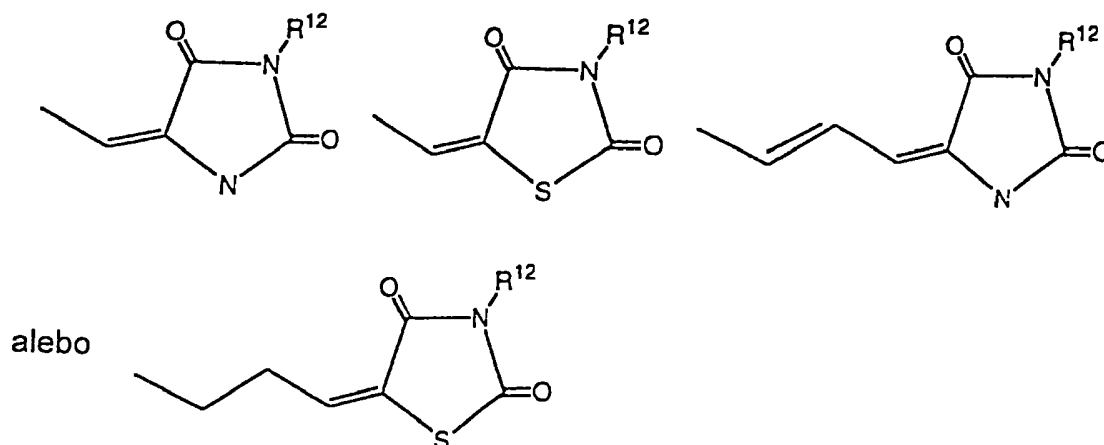
voliteľne substituované 1 až 3 skupinami, ktoré sú halogén, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)-OH$, alebo $-OH$; alebo časť, ktorej vzorec je



n je v každom prípade nezávisle celé číslo 0 až 3;

R^8 a R^9 je v každom prípade nezávisle H, $-COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-C_1$ - C_6 alkyl, $-O-C_1$ - C_6 alkyl, $-NH(C_1$ - C_6 alkyl), alebo $-N(C_1$ - C_6 alkyl) $_2$;

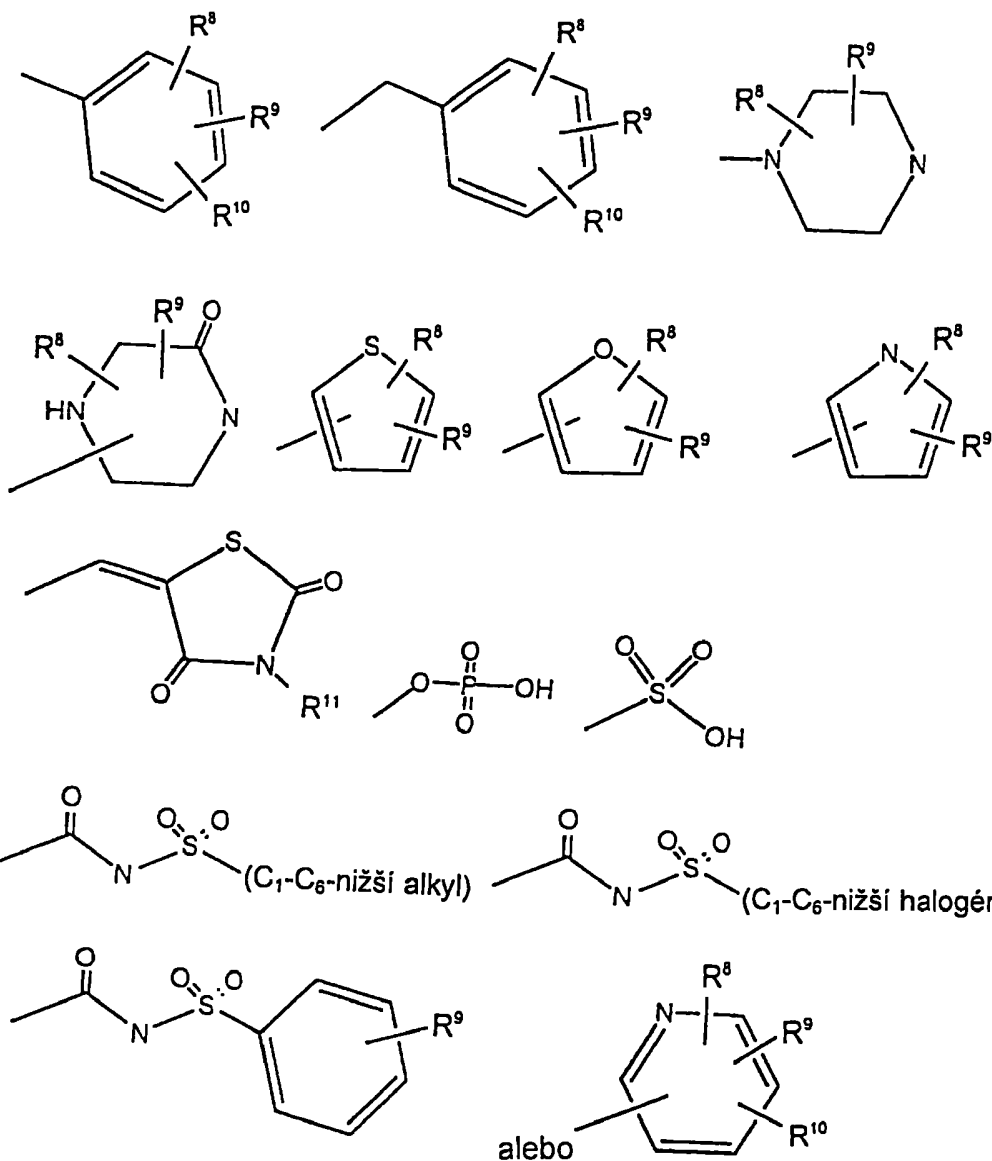
R^4 je $-COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-CH=CH-COOH$, tetrazol, $-(CH_2)_n$ -tetrazol, časť $-L^1-M^1$ alebo časť, ktorej vzorec je



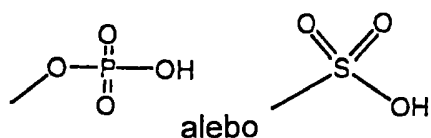
R^{12} je H, $-CF_3$, C_1 - C_6 alkyl, $-(CH_2)_n$ - C_3 - C_6 cykloalkyl, fenyľ alebo benzyl, pričom cykloalkylová, fenylová alebo benzylová skupina je voliteľne substituovaná 1 až 3 skupinami, ktoré sú halogén, $-CF_3$, $-OH$, $-COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-C_1$ - C_6 alkyl, $-O-C_1$ - C_6 alkyl, $-NH(C_1$ - C_6 alkyl), alebo $-N(C_1$ - C_6 alkyl) $_2$;

L^1 je $-(CH_2)_n$ -, $-S$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)-O$ -, $-(CH_2)_n-O$ -, $-(CH_2)_n-S$ -, $-(CH_2)_n-O$ -, $-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-C(O)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n$ -, $-C(Z)-N(R^6)$ -, $C(Z)-N(R^6)-(CH_2)_n$ -, $-C(O)-C(Z)-N(R^6)$ -, $-C(O)-C(Z)-N(R^6)-(CH_2)_n$ -, $-C(Z)-NH-SO_2$ -, $-C(Z)-NH-SO_2-(CH_2)_n$ -, $-C(O)-(CH_2)_n-O$ -, $-C(O)-N$ -, alebo $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-C(O)-N$ -;

M¹ je COOH alebo časť, ktorá je

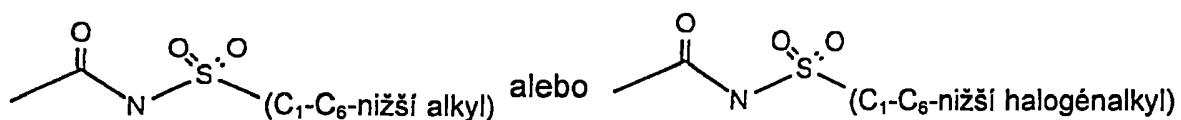
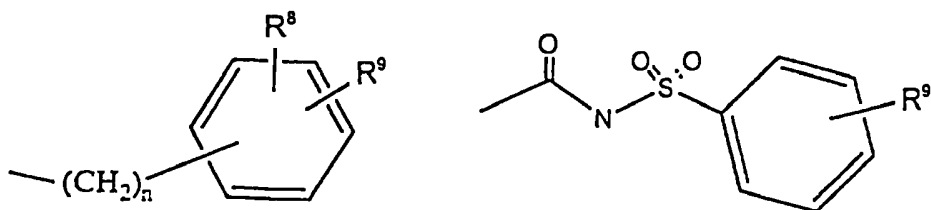
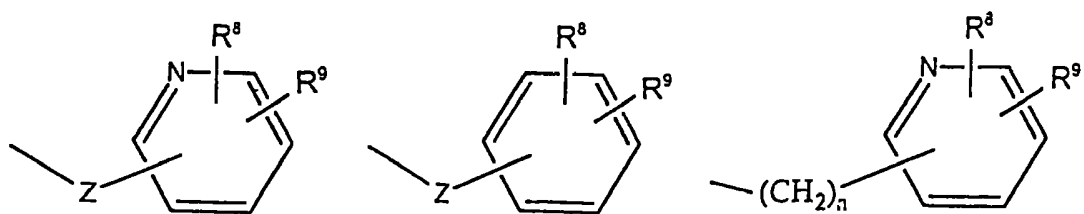


R⁸ je v každom prípade nezávisle H, -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, tetrazol,

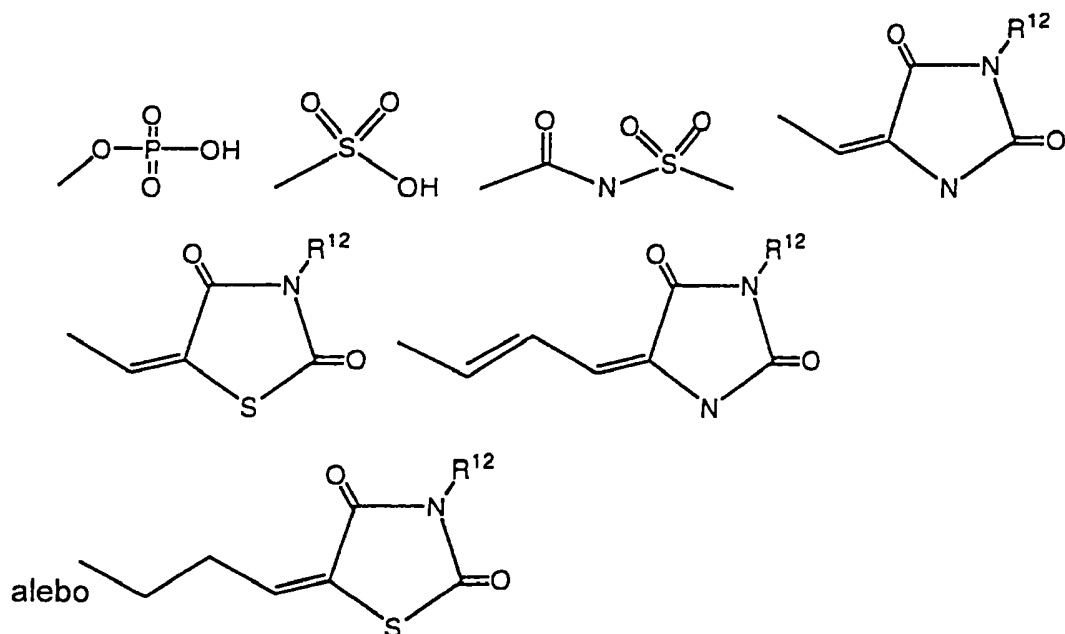


R⁹ je v každom prípade nezávisle H, halogén, -CF₃, -OH, -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -C₁-C₆ alkyl, -O-C₁-C₆ alkyl, -NH(C₁-C₆ alkyl), alebo -N(C₁-C₆ alkyl)₂;

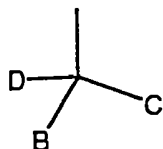
R^{10} je H, $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C(O)}-\text{COOH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C(O)}-\text{COOH}$, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkyl, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkyl,



s podmienkou, že časť alebo kombinácia častí zahŕňajúcich R^4 obsahuje kyslú skupinu, ktorá je karboxylová kyselina, tetrazol alebo časť, ktorej vzorec je



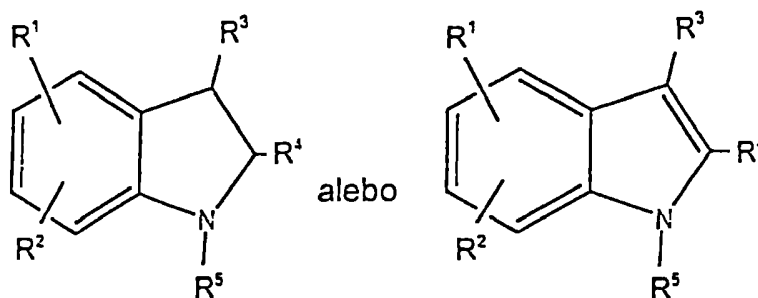
R^5 je C_1 - C_6 nižší alkyl, C_1 - C_6 nižší alkoxy, $-(CH_2)_n$ - C_3 - C_{10} cykloalkyl, $-(CH_2)_n$ -S- $(CH_2)_n$ - C_3 - C_{10} cykloalkyl, $-(CH_2)_n$ -O- $(CH_2)_n$ - C_3 - C_{10} cykloalkyl, $-(CH_2)_n$ -fenyl-O-fenyl, $-(CH_2)_n$ -fenyl- CH_2 -fenyl, $-(CH_2)_n$ -O-fenyl- CH_2 -fenyl, $-(CH_2)_n$ -fenyl-(O- CH_2 -fenyl)₂, $-CH_2$ -fenyl-C(O)-benzotiazol alebo časť, ktorej vzorec je $-(CH_2)_n$ -A, $-(CH_2)_n$ -S-A alebo $-(CH_2)_n$ -O-A, kde A je časť



D je H, C_1 - C_6 nižší alkyl, C_1 - C_6 nižší alkoxy, $-CF_3$ alebo $-(CH_2)_n$ - CF_3 ;

B a C je nezávisle fenylová, pyridinylová, pyrimidinylová, furylová, tienylová alebo pyrolylová skupina, každá je voliteľne substituovaná 1 až 3, výhodne 1 až 2 substituentami, ktoré sú H, halogén, $-CN$, $-CHO$, CF_3 , $-OH$, $-C_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, $-NH_2$ alebo $-NO_2$;
alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

19. Inhibitory fosfolipázových enzýmov podľa nároku 18 všeobecných vzorcov



kde

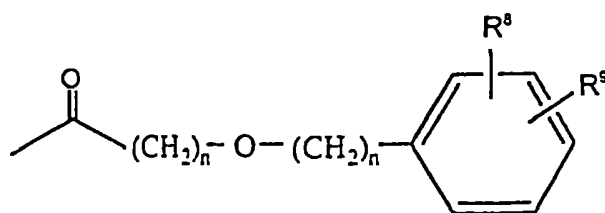
R^1 je H, halogén, $-CF_3$, $-OH$, $-C_1$ - C_{10} alkyl, výhodne $-C_1$ - C_6 alkyl, $-S$ - C_1 - C_{10} alkyl, výhodne $-S$ - C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_{10} alkoxy, výhodne C_1 - C_6 alkoxy, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, fenyl, $-O$ -fenyl, $-S$ -fenyl, benzyl, $-O$ -benzyl, $-S$ -benzyl; alebo furán, pyrol alebo tiofén, naviazaný na jadro indolu chemickou väzbou alebo mostíkom $-S-$, $-O-$ alebo $-(CH_2)_n$, pričom fenylové, benzylové, furánové, pyrolové alebo tiofénové jadro je

voliteľne substituované 1 až 3 substituentami, ktoré sú halogén, C_1 - C_{10} alkyl, výhodne C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_{10} alkoxy, výhodne C_1 - C_6 alkoxy, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$; alebo

n je celé číslo 0 až 3, výhodne 1 až 3, výhodnejšie 1 až 2;

R^2 je H, halogén, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OH$, C_1 - C_{10} alkyl, výhodne C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_{10} alkoxy, výhodne C_1 - C_6 alkoxy, $-CHO$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_6$ alkyl, $-N(C_1-C_6$ alkyl) $_2$, $-N-SO_2-C_1-C_6$ alkyl, alebo $-SO_2-C_1-C_6$ alkyl;

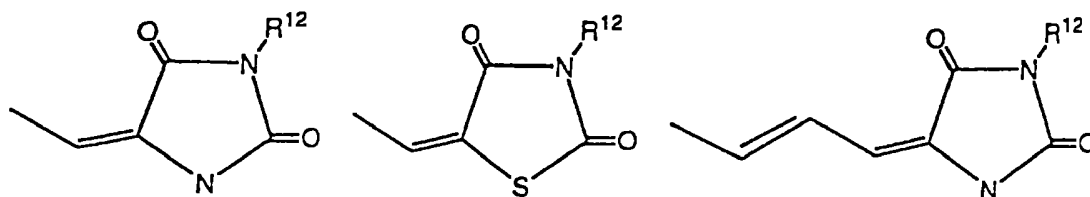
R^3 je H, halogén, $-CF_3$, $-OH$, $-C_1-C_{10}$ alkyl, C_1 - C_{10} alkoxy, $-CHO$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)-(CH_2)_n-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_6$ alkyl, $-N(C_1-C_6$ alkyl) $_2$, $-N-SO_2-C_1-C_6$ alkyl, $-SO_2-C_1-C_6$ alkyl, fenyľ, fenyloxy, benzyl, benzyloxy- $C(O)$ -fenyl, $-C(O)$ -benzyl, $-CH_2-(C_3-C_5$ cykloalkyl), $-C(O)-OH$, $C(O)-C_1-C_6$ alkyl, $-C(O)-O-C_1-C_6$ alkyl, $-C(O)-CF_3$, alebo $-(CH_2)_n-S-CH_2-(C_3-C_5$ cykloalkyl), pričom kruhy jednotlivých R^3 skupín sú voliteľne substituované 1 až 3 skupinami, ktoré sú halogén, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)-OH$ alebo $-OH$; alebo časť, ktorej vzorec je:

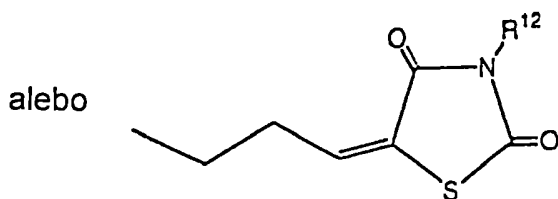


n je nezávisle v každom prípade celé číslo 0 až 3;

R^8 a R^9 sú v každom prípade nezávisle H, $-COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-C_1-C_6$ alkyl, $-O-C_1-C_6$ alkyl, $-NH(C_1-C_6$ alkyl), alebo $-N(C_1-C_6$ alkyl) $_2$;

R^4 je $COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-CH=CH-COOH$, tetrazol, $-(CH_2)_n$ -tetrazol, časť L^1 - M^1 alebo časť, ktorej vzorec je:

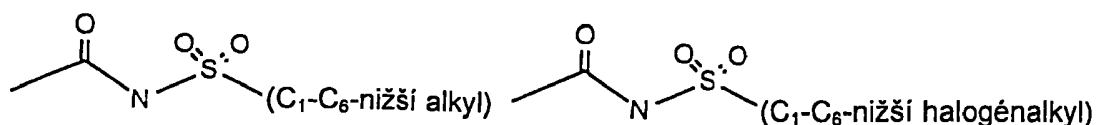
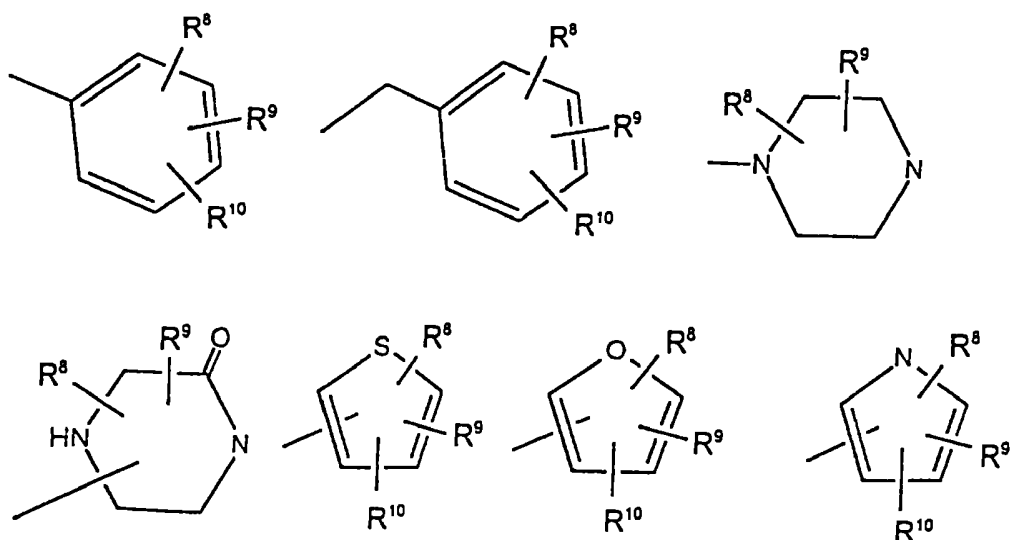


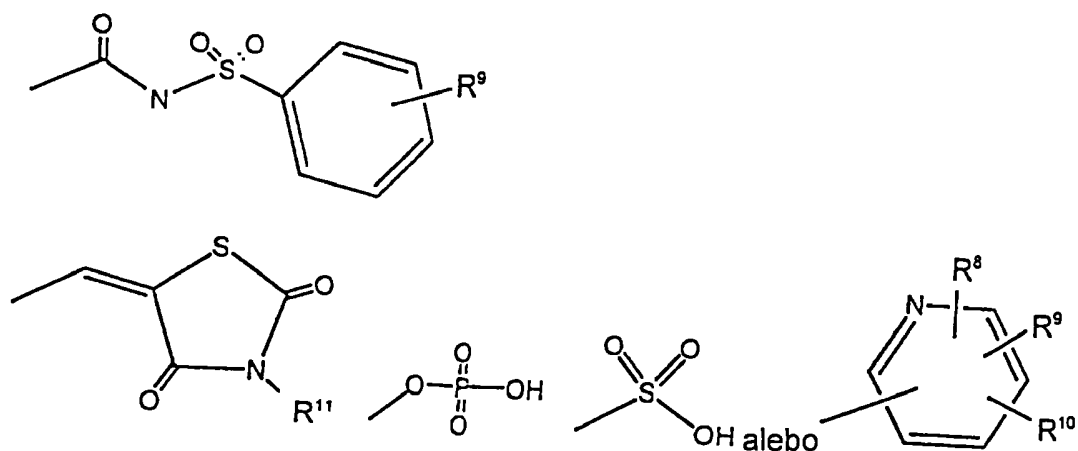


R^{12} je H, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_3\text{-C}_6$ cykloalkyl, fenyľ alebo benzyl, pričom cykloalkylová, fenylová alebo benzylová skupina je voliteľne substituovaná 1 alebo 3 skupinami, ktoré sú $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)-COOH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, alebo $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})_2$;

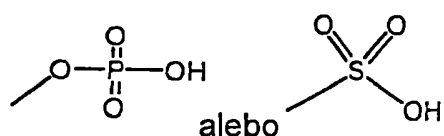
L^1 je $-(\text{CH}_2)_n$, $-\text{S}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C(O)}-$, $-\text{C(O)-O}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-}(\text{CH}_2)_n$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-CH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)-}(\text{CH}_2)_n$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-}(\text{CH}_2)_n$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-CH}_2$, $-\text{C(Z)-N(R}^6\text{)-}$, $-\text{C(Z)-N(R}^6\text{)-}(\text{CH}_2)_n$, $-\text{C(O)-C(Z)-N(R}^6\text{)-}$, $-\text{C(O)-C(Z)-N(R}^6\text{)-}(\text{CH}_2)_n$, $-\text{C(Z)-NH-SO}_2$, $-\text{C(Z)-NH-SO}_2\text{-(CH}_2)_n$, $-\text{C(O)-}(\text{CH}_2)_n\text{-O-}$, $-\text{C(O)-N}$, alebo $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-(CH}_2)_n\text{-C(O)-N-}$;

M^1 je $-\text{COOH}$ alebo časť, ktorá je:



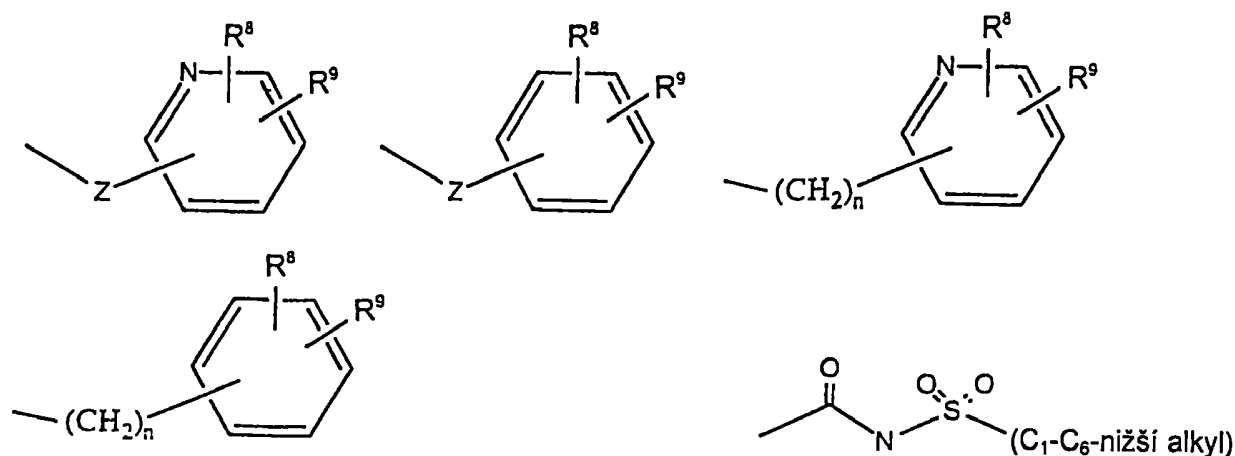


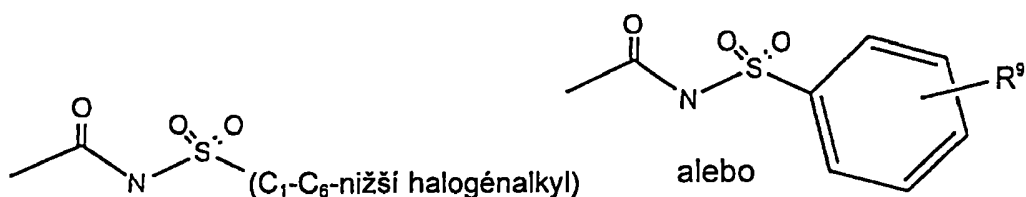
R^8 je v každom prípade nezávisle H, $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{COOH}$, tetrazol,



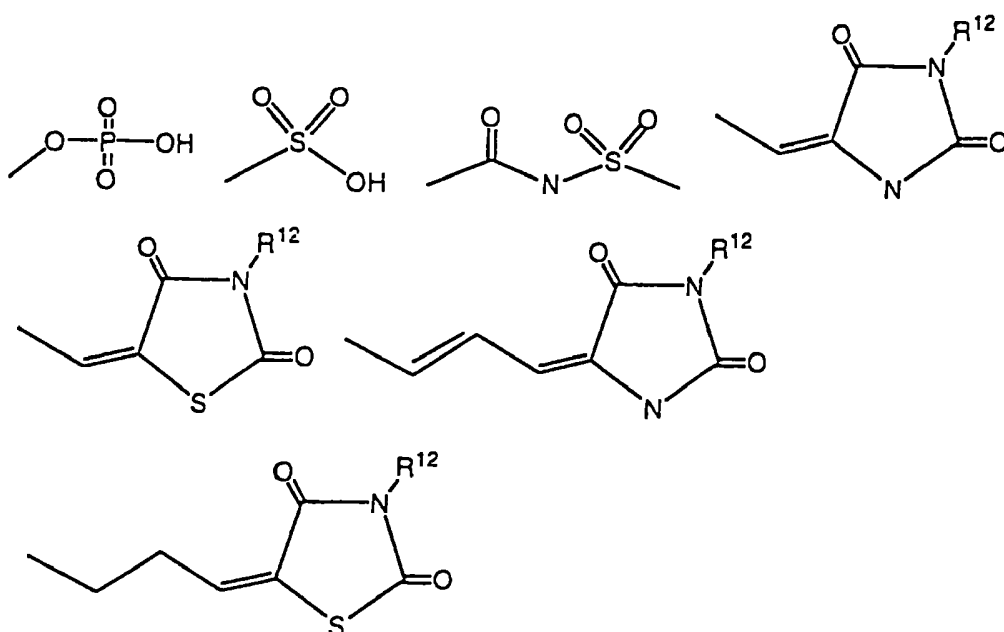
R^9 je v každom prípade nezávisle H, halogén, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{COOH}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$ alebo $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})_2$;

R^{10} je H, $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{COOH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{COOH}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ alkyl,

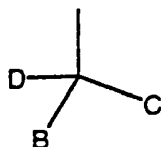




s podmienkou, že časť alebo kombinácia častí zahŕňajúcich R^4 obsahuje kyslú skupinu, ktorá je karboxylová kyselina, tetrazol alebo časť, ktorej vzorec je:



R^5 je $\text{C}_1\text{-C}_6$ nižší alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ nižší alkoxy, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-}(\text{CH}_2)_n\text{-C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-}(\text{CH}_2)_n\text{-C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl-O-fenyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl-CH}_2\text{-fenyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-fenyl-CH}_2\text{-fenyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl-(O-CH}_2\text{-fenyl)}_2$, $-\text{CH}_2\text{-fenyl-C(O)-benzotiazol}$ alebo časť, ktorej vzorec je $-(\text{CH}_2)_n\text{-A}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-A}$, alebo $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-A}$, kde A je časť



D je H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ nižší alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ nižší alkoxy, $-\text{CF}_3$ alebo $-(\text{CH}_2)_n\text{-CF}_3$;

B a C je nezávisle fenylová, pyridinylová, pyrimidinylová, furylová, tienylová alebo pyrolylová skupina, každá je voliteľne substituovaná 1 až 3, výhodne 1 až 2

substituentami, ktoré sú H, halogén, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, -NH₂ alebo -NO₂;
alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

20. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 4-[[5-{{(E)-[5-(benzyloxy)-1-(4-{{[3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxy]metyl}benzyl)-1*H*-indol-2-yl]metylidén}-2,4-dioxo-1,3-tiazolán-3-yl)metyl]benzoová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

21. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je 5-{{(E)-[5-(benzyloxy)-1-{{3-[[3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxy]propyl]-1*H*-indol-2-yl]metylidén}-1,3-tiazolán-2,4-dión alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

22. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je 5-{{(E)-[5-(benzyloxy)-1-[[2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl]-1*H*-indol-2-yl]metylidén]-1,3-tiazolán-2,4-dión alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

23. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je 5-{{(E)-[5-(benzyloxy)-1-(4-chlórbenzyl)-1*H*-indol-2-yl]metylidén]-1,3-tiazolán-2,4-dión alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

24. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je 5-{{(E)-[5-(benzyloxy)-1-(2-naftylmetyl)-1*H*-indol-2-yl]metylidén]-1,3-tiazolán-2,4-dión alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

25. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je 5-{{(E)-[1-(4-benzylbenzyl)-5-(benzyloxy)-1*H*-indol-2-yl]metylidén]-1,3-tiazolán-2,4-dión alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

26. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je 5-((E)-[5-(benzylbenzyl)-1-(4-chlórbenzyl)-1*H*-indol-2-yl]metylidén)-1,3-tiazolán-2,4-dión alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

27. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je 5-((E)-[5-(benzyloxy)-1-[2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl]-1*H*-indol-2-yl]metylidén)-1,3-tiazolán-2,4-dión alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

28. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 2-(5-((E)-[5-(benzyloxy)-1-(4-[[3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxymetyl]benzyl]-1*H*-indol-2-yl]metylidén)-2,4-dioxo-1,3-tiazolán-3-yl)octová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

29. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 4-[(5-((E)-[5-(benzyloxy)-1-(4-chlórbenzyl)-1*H*-indol-2-yl]metylidén)-2,4-dioxo-1,3-tiazolán-3-yl)metyl]benzoová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

30. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 2-(5-((E)-[5-(benzyloxy)-1-(2-naftylmetyl)-1*H*-indol-2-yl]metylidén)-2,4-dioxo-1,3-tiazolán-3-yl)octová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

31. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 4-[(5-((E)-[5-(benzyloxy)-1-(2-naftylmetyl)-1*H*-indol-2-yl]metylidén)-2,4-dioxo-1,3-tiazolán-3-yl)metyl]benzoová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

32. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 2-(5-((E)-[5-(benzyloxy)-1-(4-chlórbenzyl)-1*H*-indol-2-yl]metylidén)-2,4-dioxo-1,3-tiazolán-3-yl)octová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

33. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je 5-((E)-[5-(benzyloxy)-1-[2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl]-1*H*-indol-2-yl]metylidén)-2-tioxo-1,3-tiazolán-4-ón alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

34. Inhibítor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je 5- $\{(E)-[5-(benzyloxy)-1-(2-naftylmetyl)-1H-indol-2-yl]metyliden\}$ -2-tioxo-1,3-tiazolán-4-ón alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

35. Inhibítor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je 5- $\{(E)-(5-(benzyloxy)-1-\{3-[3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxy]propyl\}-1H-indol-2-yl)metyliden\}$ -2-tioxo-1,3-tiazolán-4-ón alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

36. Inhibítor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je 5- $\{(E)-[5-(benzyloxy)-1-(4-chlórbenzyl)-1H-indol-2-yl]metyliden\}$ -2-tioxo-1,3-tiazolán-4-ón alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

37. Inhibítor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je 5- $\{(E)-[1-(4-benzyloxy)-5-(benzyloxy)-1H-indol-2-yl]metyliden\}$ -2-tioxo-1,3-tiazolán-4-ón alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

38. Inhibítor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je 5- $\{(E)-[5-(benzyloxy)-1-(4-\{[3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxy]metyl\}benzyl)-1H-indol-2-yl]metyliden\}$ -2-tioxo-1,3-tiazolán-4-ón alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

39. Inhibítor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 4- $\{[5-((E)-\{5-(benzyloxy)-1-[2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl]-1H-indol-2-yl\}metyliden)-4-oxo-2-tioxo-1,3-tiazolán-3-yl]metyl\}$ benzoová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

40. Inhibítor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je 5- $\{(E)-\{5-(benzyloxy)-1-[2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl]-1H-indol-2-yl\}metyliden\}$ -2-tioxotetrahydro-4H-imidazol-4-ón alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

41. Inhibítor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 1-benzyl-5-(2-tienyl)-1H-indol-2-karboxylová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

42. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 5-(1-benzofurán-2-yl)-1-benzyl-1*H*-indol-2-karboxylová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

43. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 1-benzyl-5-(4-fluórfenyl)-1*H*-indol-2-karboxylová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

44. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 1-benzyl-5-(3-metoxyfenyl)-1*H*-indol-2-karboxylová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

45. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 1-benzyl-5-fenyl-1*H*-indol-2-karboxylová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

46. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 1-benzhydryl-5-bróm-1*H*-indol-2-karboxylová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

47. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 5-[3-(acetylamo)fenyl]-1-benzhydryl-1*H*-indol-2-karboxylová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

48. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 1-benzhydryl-5-(2-tienyl)-1*H*-indol-2-karboxylová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

49. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 5-[(5-(benzyloxy)-1-[2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl]-1*H*-indol-2-yl}karbonyl)amino]-2-[(5-chlór-3-pyridinyl)oxy]benzoová alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

50. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 5-(benzyloxy)-1-[2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl]-1*H*-indol-2-karboxylová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

51. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 5-(benzyloxy)-1-(4-{{[3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxy]metyl}benzyl})-1*H*-indol-2-karboxylová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

52. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 5-[[{5-(benzyloxy)-1-[2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl]-1*H*-indol-2-yl}karbonyl]amino]-2-[(5-chlór-3-pyridinyl)oxy]benzoová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

53. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 5-(benzyloxy)-1-(4-{{[3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxy]metyl}benzyl})-1*H*-indol-2-karboxylová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

54. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 4-{5-((*E*)-{5-(benzyloxy)-1-[2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl]-1*H*-indol-2-yl})metylidén}-4-oxo-2-tioxo-1,3-tiazolán-3-yl)metyl}benzoová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

55. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je 5-((*Z*,2*E*)-3-{5-(benzyloxy)-1-[2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl]-1*H*-indol-2-yl}-2-propenyldén)-1,3-tiazolán-2,4-dión alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

56. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 5-(benzyloxy)-1-(4-{{[3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxy]metyl}benzyl})-1*H*-indol-2-karboxylová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

57. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 5-([1-benzyl-5-(benzyloxy)-1*H*-indol-2-yl]karbonyl)amino)izoftalová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

58. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina (*E*)-3-[5-(benzyloxy)-1-(2-naftylmetyl)-1*H*-indol-2-yl]-2-propénová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

59. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina (*E*)-3-[5-(benzyloxy)-1-[2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl]-1*H*-indol-2-yl]-2-propénová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

60. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina (*E*)-3-[5-(benzyloxy)-1-(4-chlórbenzyl)-1*H*-indol-2-yl]-2-propénová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

61. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 1-(4-{{[3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxy]metyl}benzyl)-1*H*-indol-2-karboxylová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

62. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 5-({[5-(benzyloxy)-1-(4-{{[3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxy]metyl}benzyl)-1*H*-indol-2-yl]karbonyl}amino)-2-[(5-chlór-3-pyridinyl)oxy]benzoová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

63. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 3-({[1-(4-{{[3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxy]metyl}benzyl)-1*H*-indol-2-yl]karbonyl}amino)benzoová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

64. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 2-[4-({[1-(4-{{[3,5-bis(trifluórmetyl)fenoxy]metyl}benzyl)-1*H*-indol-2-yl]karbonyl}amino)-fenyl]octová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

65. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 3-
{[3-acetyl-5-(benzyloxy)-1-(2-naftylmetyl)-1*H*-indol-2-yl]metoxy}benzoová alebo jej
farmaceuticky prijateľná soľ.

66. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 4-
{[5-(benzyloxy)-1-(2-naftylmetyl)-3-(2,2,2-trifluóracetyl)-1*H*-indol-2-yl]metoxy}ben-
zoová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

67. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 3-
{[5-(benzyloxy)-1-[2,4-bis(trifluórmetyl)benzyl]-3-(2,2,2-trifluóracetyl)-1*H*-indol-2-yl]-
metoxy}benzoová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

68. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 2-
({[3-acetyl-1-[4-(1,3-benzotiazol-2-ylkarbonyl)benzyl]-5-(benzyloxy)-1*H*-indol-2-yl]-
metyl}sulfanyl)octová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

69. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 2-
({[3-acetyl-1-[4-(1,3-benzotiazol-2-ylkarbonyl)benzyl]-5-(benzyloxy)-1*H*-indol-2-yl]-
metyl}sulfanyl)benzoová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

70. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1, ktorým je kyselina 4-
{[3-acetyl-1-[4-(1,3-benzotiazol-2-ylkarbonyl)benzyl]-5-(benzyloxy)-1*H*-indol-2-yl]-
metoxy}benzoová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

71. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa
inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1 a farmaceuticky prijateľný nosič.

72. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa
farmaceuticky účinné množstvo inhibítora fosfolipázových enzýmov podľa nároku
13, alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ, a farmaceuticky prijateľný nosič alebo
excipient.

73. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa farmaceuticky účinné množstvo inhibítora fosfolipázových enzýmov podľa nároku 15, alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ, a farmaceuticky prijateľný nosič alebo excipient.

74. Inhibitor fosfolipázových enzýmov podľa nároku 1 na použitie na inhibíciu fosfolipázovej aktivity enzýmov.

75. Použitie inhibítora fosfolipázových enzýmov na výrobu farmaceutického prostriedku na inhibíciu fosfolipázovej enzýmovej aktivity enzýmu u cicavca.

76. Použitie inhibítora fosfolipázových enzýmov na výrobu farmaceutického prostriedku na liečenie zápalového stavu u cicavca.