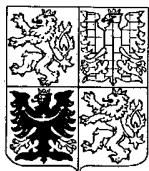


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 10.12.1998

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 24.12.1997

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1997/97122901

(33) Země priority: EP

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 11.10.2000
(Věstník č. 10/2000)

(86) PCT číslo: PCT/EP98/08030

(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/33800

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 2310

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 209/42

A 61 K 31/40

C 07 D 401/12

C 07 D 403/10

C 07 D 401/06

C 07 D 471/04

//(C 07 D 471/04, C 07 D 221:00, C 07 D 209:00)

(71) Přihlašovatel:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH,
Frankfurt am Main, DE;

(72) Původce:

Defossa Elisabeth, Idstein, DE;
Heinelt Uwe, Wiesbaden, DE;
Klingler Otmar, Rodgau, DE;
Zoller Gerhard, Schöneck, DE;
Al-Obeidi Fahad, Tucson, AZ, US;
Walser Armin, Tucson, AZ, US;
Wildgoose Peter, Oberursel, DE;
Matter Hans, Langenselbold, DE;

(74) Zástupce:

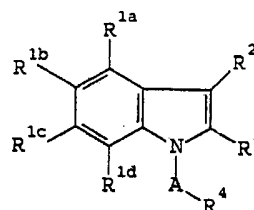
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Deriváty indolu jako inhibitory faktoru Xa,
způsob jejich přípravy a farmaceutická
kompozice, která je obsahuje**

(57) Anotace:

Inhibice proteinů pro srážení krve a zejména deriváty indolu vzorce I, kde R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^2 , R^3 , R^4 a A jsou definovány v nárocích. Sloučeniny obecného vzorce I jsou inhibitory enzymu faktoru Xa srážejícího krev. Způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce I, způsoby inhibice aktivity faktoru Xa a inhibice srážení krve, použití sloučenin vzorce I při léčení a profylaxi onemocnění, která se mohou léčit nebo předcházet pomocí inhibice aktivity faktoru Xa, jako jsou tromboembolická onemocnění, a dále použití sloučenin vzorce I při přípravě léčiv pro aplikaci při těchto onemocněních. Prostředky obsahující sloučeninu vzorce I ve směsi nebo v jiném spojení s inertním nosičem a zejména s farmaceuticky přijatelnými nosiči a/nebo přísadami.



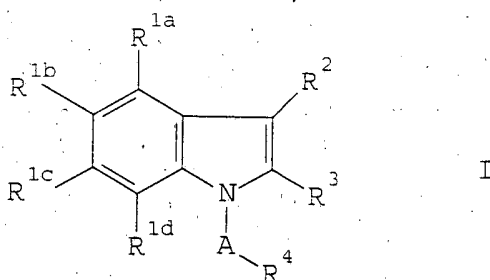
(I)

2000-2310

Deriváty indolu jako inhibitory faktoru Xa, způsob jejich přípravy a farmaceutická kompozice, která je obsahuje

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká inhibice proteinů pro srážení krve a přesněji derivátů indolu vzorce I.



kde R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R², R³, R⁴ a A jsou definovány níže. Sloučeniny obecného vzorce I jsou inhibitory enzymu faktoru Xa srážejícího krev. Předkládaný vynález se také týká způsobů přípravy sloučenin obecného vzorce I, způsobů inhibice aktivity faktoru Xa a inhibice srážení krve, použití sloučenin vzorce I při léčení a profylaxi onemocnění, která se mohou léčit nebo předcházet pomocí inhibice aktivity faktoru Xa, jako jsou thromboembolická onemocnění, a dále se vynález týká použití sloučenin obecného vzorce I při přípravě léčiv, která lze aplikovat při těchto onemocněních. Předkládaný vynález se dále týká prostředků obsahujících sloučeninu obecného vzorce I ve směsi nebo v jiném spojení s inertním nosičem a zejména se vynález týká farmaceutických prostředků obsahujících sloučeninu vzorce I společně s farmaceuticky přijatelnými nosiči a/nebo přísadami.

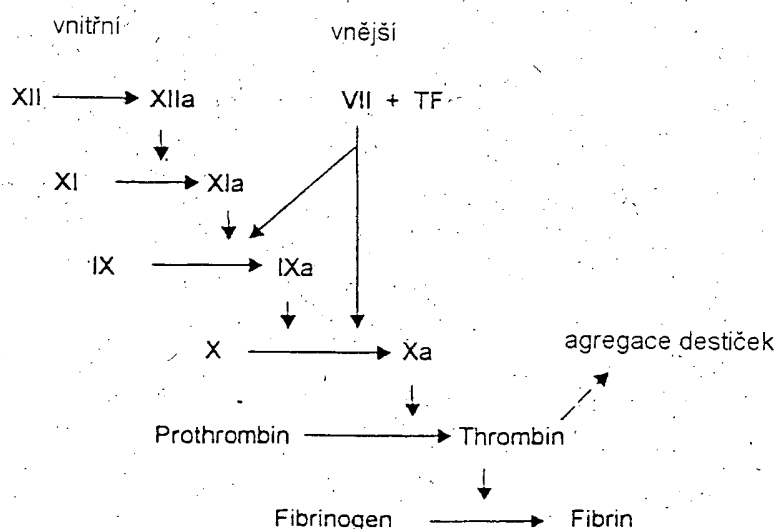
Dosavadní stav techniky

Schopnost tvořit krevní sraženiny je důležitá pro život. Při

určitých onemocněních je však vznik krevních sraženin v oběhovém systému zdrojem onemocnění. Přesto však není při těchto onemocněních vhodné úplně inhibovat srážecí systém, protože by mohlo dojít k ohrožení života z důvodu krvácení. Aby se snížil počet případů nitrocévního vzniku krevních sraženin, snaží se odborníci pracující v této oblasti vyvinout účinný inhibitor faktoru Xa nebo prothrombinázy, což je enzym, který je součástí prothrombinázového komplexu, kde slouží k aktivaci thrombinu během vzniku sraženiny. Vhodné koncentrace tohoto inhibitoru by mohly zvyšovat hladinu činidel tvořících prothrombinázu potřebných k vyvolání srážení, ale neměly by příliš prodloužit proces srážení jakmile se dosáhne prahu koncentrace thrombinu.

Koagulace krve je komplexní proces zahrnující postupně zesílenou sérii enzymových aktivačních reakcí, kdy se zymogeny plasmy postupně aktivují pomocí omezené proteolýzy. Mechanisticky se postup koagulace krve dělí na vnitřní a vnější cesty, které se sbíhají při aktivaci faktoru Xa; postupný vznik thrombinu probíhá prostřednictvím jedné obecné cesty (viz. schéma 1).

Schéma 1: Kaskáda srážení krve



Z dosavadního stavu techniky vyplývá, že vnitřní cesta hraje důležitou roli při udržování a růstu vzniku fibrinu, zatímco vnější cesta je kritická v počáteční fázi srážení krve. Obecně se předpokládá, že koagulace krve je fyzicky zahájena vznikem komplexu tkáňový faktor/faktor VIIa. Jakmile tento komplex vznikne, zahájí srážení aktivací faktorů IX a X. Nově vzniklý aktivovaný faktor X, tj. faktor Xa, potom tvoří jedna k jedné komplex s faktorem Va a fosfolipidy za vzniku komplexu prothrombinázy, který je zodpovědný za převedení rozpustného fibrinogenu na nerozpustný fibrin prostřednictvím aktivace thrombinu z jeho prekursoru prothrombinu. S postupem času se aktivita komplexu faktoru VIIa/tkáňového faktoru (vnější cesta) potlačuje pomocí proteinového inhibitoru proteázy Kunitzova typu TFPI který, pokud je komplexován k faktoru Xa, může přímo inhibovat proteolytickou aktivitu komplexu faktoru VIIa/tkáňového faktoru. Aby se zachoval koagulační proces v přítomnosti inhibovaného vnějšího systému, produkuje se další faktor Xa prostřednictvím aktivity vnitřní cesty zprostředkované thrombinem. Thrombin hraje tedy dvojí autokatalytickou roli tím, že zprostředkuje svou vlastní produkci a konverzi fibrinogenu na fibrin.

Autokatalytická povaha generování thrombinu je důležitou pojistkou proti nekontrolovanému krvácení a zajišťuje (pokud je přítomna mezní hladina prothrombinázy), že koagulace krve proběhne úplně, účinně a ukončí krvácení. Je tedy velmi žádoucí vyvinout činidla, která inhibují koagulaci bez přímé inhibice thrombinu. Avšak, přestože je již dlouhou dobu známo, že je potřeba najít takový inhibitor, neexistuje v současné době účinný specifický inhibitor Xa pro klinické použití.

Při mnoha klinických aplikacích existuje velká potřeba prevence

vzniku krevních sraženin uvnitř cév nebo antikoagulační léčby. Léčiva, která jsou v současné době dostupná, nejsou vhodná při mnoha specifických klinických aplikacích. Například u téměř 50 % pacientů, kteří byly podrobeni totální výměně kyčle, se vyvíjí těžká cévní trombóza (DVT). V současné době jsou účinnější terapie založeny na dávkování heparinu o nízké molekulové hmotnosti (LMWH) a proměnlivé dávky heparinu. Dokonce i při tomto režimu dávkování léčiva dochází u 10 až 20 % pacientů k vývoji DVT a u 5 až 10 % pacientů k vývoji krvácivých komplikací.

Další klinická situace, při které jsou žádoucí lepší antikoagulanty, se týká pacienta, kterému byla provedena transluminální angioplastika a pacienta, který je ohrožen infarktem myokardu nebo pacienta, který trpí zesilující se angínou. Současná, obecně přijímaná terapie, která zahrnuje podávání heparinu a aspirinu, je spojena s 6% až 8% náhlým uzavřením cévy během 24 hodin od operace. Podíl krevních komplikací vyžadujících transfúzní terapii způsobenou použitím heparinu je také asi 7 %. Dále přestože je oddálení uzavření významné, podávání heparinu po ukončení operace má malou hodnotu a může být škodlivé.

Nejrozšířenější inhibitory tvorby krevních sraženin jsou heparin a podobné sulfatované polysacharidy, LMWH a heparinsulfát. Tyto molekuly projevují svou antikoagulační účinnost pomocí podpory vazby přírodního regulátoru procesu srážení, kterým je anti-thrombin III, k thrombinu a k faktoru Xa. Inhibiční aktivita heparinu je primárně vedena k thrombinu, který se inaktivuje přibližně stokrát rychleji než faktor Xa. Přestože jsou v porovnání s heparinem heparin-sulfát a LMWH o něco lepší inhibitory Xa než trombinu, jsou rozdíly *in vitro* malé (3 až 30-ti násobné) a účinek *in vivo* může být bezvýznamný. Dalšími

specifickými thrombinovými antikoagulanty v klinickém testování jsou hirudin a hirulog. Ale tyto antikoagulanty, které inhibují thrombin, jsou také spojeny s krvácivými komplikacemi.

Preklinické studie u paviánů a psů ukázaly, že specifické inhibitory faktoru Xa brání tvorbě krevních sraženin bez produkce vedlejších krvácivých účinků pozorovaných u přímých thrombinových inhibitorů. Mezi tyto specifické inhibitory faktoru Xa například patří 2,7-bis-(4-amidinobenzyliden)-cykloheptanon a methylester N(α)-tosylglycyl-3-amidinofenylalaninu („TENSTOP“), které mají účinné inhibující koncentrace (K_i) 20 nM a 800 nM. Reprezentantem třídy Xa inhibitorů je i (+)-(2S)-2-(4-((3S)-1-acetimidoyl-3-pyrrolidinyl)oxy)fenyl)-3-(7-amidino-2-naftyl)propanová kyselina (Katakura a další, Biochem. Biophys. res. Comm. 197 (1993), 965-972). Tyto sloučeniny ale nebyly dosud vyvinuty klinicky.

Některé specifické inhibitory faktoru Xa již byly publikovány. Byly identifikovány jak syntetické tak bílkovinné inhibitory faktoru Xa a patří mezi ně například antistasin („ATS“) a peptidický antikoagulant klíštat („TAP“). ATS, který se izoluje z pijavice *Haementerin officinalis* obsahuje 119 aminokyselin a má K_i pro faktor Xa 0,05 nM. TAP, který se izoluje z klíštat *Ornithorodos moubata* obsahuje 60 aminokyselin a má K_i pro faktor Xa 0,5 nM.

V řadě zvířecích modelů byla studována i účinnost rekombinovaných ATS a TAP. Oba inhibitory v porovnání s jinými antikoagulanty snižují dobu krvácení a brání tvorbě sraženin indukované tromboplastinem v modelu obvázaných krčních žil pro trombózu hlubokých žil. Výsledky obdržené v tomto testu odpovídají výsledkům získaným při použití v současnosti používaného heparinu.

Jako účinné léčení pro tromboplastinem indukovaný model rozšířené intravaskulární koagulace (DIC) byl shledán také podkožní ATS. TAP účinně brání „high-shear“ arteriální trombóze a „sníženému průtoku“ následkem chirurgicky zavedeného polyesterového (DACRON) implantátu, a to do takové míry, že dochází ke klinicky přijatelnému prodloužení aktivované parciální tromboplastinové doby (aPTT), to jest menší než dvojnásobné prodloužení. Na druhou stranu heparin ani při dávce 5x prodlužující aPTT nezabránil trombóze a snížení průtoku v implantátu. aPTT je klinický test koagulace, která je částečně citlivá na thrombinové inhibitory.

ATS a TAP nebyly vyvíjeny klinicky. Jednou z jejich hlavních nevýhod je, že podávání potřebných opakovaných dávek způsobuje tvorbu neutralizujících protilátek, což omezuje jejich potenciální klinické použití. Navíc velikost TAP a ATS způsobuje perorální podávání nemožným, což dále omezuje počet pacientů schopných užívat tyto látky.

Kromě toho byly publikovány i další látky s inhibičním účinkem vůči faktoru Xa. Například mezinárodní patentová přihláška WO A 95/29 189 uvádí inhibitory faktoru Xa s peptidu podobnou strukturou a WO A 97/08 165 uvádí cyklické guanidiny, které inhibují faktor Xa. Mezinárodní patentová přihláška WO A 97/21 437 uvádí naftylovou skupinou substituované benzimidazoly s inhibičním účinkem vůči faktoru Xa a faktoru IIa a které lze použít jako antikoagulanty a WO A 97/30 971 uvádí m-amidino-fenylová analoga jako inhibitory faktoru Xa. Ale stále existuje potřeba dalších inhibitorů faktoru Xa se zlepšenými vlastnostmi jako je výhodný profil farmakologické aktivity.

Specifické inhibitory faktoru Xa mají zásadní praktický význam pro medicínu. Inhibitory faktoru Xa budou zejména účinné v pří-

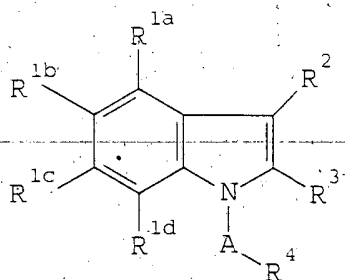
padech, kdy jsou současná léčiva - heparin a příbuzné sulfatované polysacharidy - neúčinné nebo účinné jen málo. Proto existuje potřeba nízkomolekulárních specifických inhibitorů faktoru Xa srážení krve, které jsou účinné ale nezpůsobují nežádoucí vedlejší účinky. Předkládaný vynález uspokojuje tuto potřebu zajištěním nových faktor Xa inhibujících indolových derivátů vzorce I a zároveň poskytnutím s tím spojených výhod.

Zde používaný termín „aktivita faktoru Xa“ označuje schopnost faktoru Xa (samostatně nebo jako součásti známé jako protrombinasový komplex) katalyzovat konverzi protrombinu na trombin. Pokud je v souvislosti s aktivitou faktoru Xa použit termín „inhibice“, označuje přímou i nepřímou inhibici faktoru Xa. Přímé inhibice faktoru Xa lze dosáhnout například vazbou sloučeniny vzorce I na faktor Xa nebo na protrombinasu tak, že se zábrání vazbě protrombinu do aktivního místa protrombinasového komplexu. Nepřímé inhibice aktivity faktoru Xa lze dosáhnout například vazbou sloučeniny podle předkládaného vynálezu na rozpustný faktor Xa a zábranou jeho zapojení do protrombinasového komplexu. Zde používaný termín „specifický“ znamená v souvislosti s inhibicí aktivity faktoru Xa, že sloučenina vzorce I může inhibovat aktivitu faktoru Xa bez významné inhibice aktivity jiných specifických proteas včetně plasminu a trombinu (při použití stejné koncentrace inhibitoru). Tyto proteasy se účastní procesu srážení krve a fibrinolýzy. Předkládaný vynález poskytuje nové sloučeniny, které inhibují aktivitu faktoru Xa, ale významně neinhibují aktivitu jiných proteas zúčastněných v procesu srážení krve.

Podstata vynálezu

Předmětem podle předkládaného vynálezu jsou tedy deriváty indolu obecného vzorce I

20.06.00



I

kde

dva ze zbytků R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} a R^{1d} jsou nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylová skupina, fenylová skupina, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkoxy skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylová skupina, nitroskupina, skupina $-NR^{5a}R^{5b}$, skupina $-NR^{5b}-SO_2-R^{5a}$, skupina $-S-R^{6b}$, skupina $-SO_n-R^{6c}$, kde n je 1 nebo 2, skupina $-SO_2-NR^{5a}R^{5b}$, kyanoskupina nebo skupina $-CO-R^7$, a jsou stejné nebo různé, a druhé dvě ze skupin R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} a R^{1d} jsou atom vodíku;

R^{5a} je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, formylová skupina, alkylkarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, fenylkarbonylová skupina, fenylalkylkarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{5b} je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina nebo fenylalkylová skupina obsahující

v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{6a} je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina fenyl-NH-;

R^{6b} je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina nebo fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{6c} je hydroxylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina nebo fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^7 je hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkoxy skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina $-NR^{5a}R^{5b}$;

kde všechny substituenty R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} a R^7 , pokud jsou v molekule přítomny více než jedenkrát, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

a pokud je ve zbytcích R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} a R^7 , přítomna fenylová skupina, je to nesubstituovaná fenylová skupina nebo fenylová skupina, která je substituovaná jedním nebo dvěma stejnými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupina CF_3 , alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nitro skupina, hydroxylová skupina, aminoskupina a kyanoskupina;

jeden ze zbytků R^2 a R^3 je skupina $-(CH_2)_p-CO-R^8$ a druhý je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina $-(CH_2)_pCO-R^8$,

nebo R^2 a R^3 společně tvoří skupinu vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(-\text{CO}-R^{23})-\text{CH}_2-$, kde R^{20} je fenylová skupina, fenylalkylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, pyridylová skupina nebo pyridylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku a kde každá fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná skupinou R^{15a} a každá pyridylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná na atomu dusíku skupinou R^{14} ,

p je 0, 1 nebo 2;

R^8 je skupina $-\text{NR}^9R^{10}$, skupina $-\text{OR}^{10}$ nebo $-\text{S}$ -alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde skupiny R^8 , pokud jsou přítomny v jedné molekule více než jednou, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

R^9 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxykarbonylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylalkylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminokarbonylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{10} je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, fenylová skupina, naftylová skupina, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, naftylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, pyridylová skupina nebo skupina Het, kde alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku a každá fenylová skupina a naftylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými substituenty R^{11} , a kde pyridylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná na atomu dusíku skupinou R^{14} , a kde skupina Het je nesubstituovaná

nebo substituovaná skupinou R^{15a} ;

nebo R^7 a R^7 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří pětičlenný nebo šestičlenný nasycený heterocyklický kruh, který může obsahovat další atom dusíku v kruhu a který je nesubstituovaný nebo substituovaný skupinou R^{15a} nebo skupinou $\text{CO}-R^7$;

Het. je zbytek pětičlenného nebo šestičlenného nasyceného heterocyklického kruhu obsahujícího 1 nebo 2 stejné nebo různé heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry;

R^{11} je skupina $-\text{N}(R^{12})_2$, skupina $-\text{OR}^{12}$, skupina $-\text{CO}-\text{N}(R^{13})_2$, skupina $-\text{CO}-R^7$, skupina R^{15b} , alkylová skupina obsahující 1 až 14 atomů uhlíku, fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými zbytky R^{15b} , naftylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými zbytky R^{15b} , chinolinylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými zbytky R^{15b} , a/nebo je substituovaná na atomu dusíku skupinou R^{14} , isochinolinylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými zbytky R^{15b} , a/nebo je substituovaná na atomu dusíku skupinou R^{14} , pyridylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná na atomu dusíku skupinou R^{14} , nebo skupina Het, která je nesubstituovaná nebo substituovaná skupinou R^{15a} , kde zbytky R^{11} , pokud jsou v molekule přítomny více než jedenkrát, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

každá skupina R^{12} , nezávisle na významu jiné skupiny R^{12} , je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

fenylová skupina, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, naftylová skupina, naftylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina, pyrrolidinylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo piperidinylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde každá pyrrolidinylová skupina a každá piperidinylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná na atomu dusíku fenylalkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinou R^{15a} ;

každá skupina R^{13} , nezávisle na významu jiné skupiny R^{13} , je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, naftylová skupina nebo naftylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo dvě skupiny R^{13} společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří pětičlenný nebo šestičlenný nasycený heterocyklický kruh, který může obsahovat další atom dusíku nebo atom kyslíku v kruhu, kde další atom dusíku v kruhu je nesubstituovaný nebo substituovaný alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{14} je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkoxykarbonylalkylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, kde fenylová skupina přítomná ve skupině R^{14} je nesubstituovaná fenylová skupina, substituce těmito skupinami na atomu dusíku

heterocyklického kruhu vede k pozitivně nabitě skupině, která má skupinu X jako proti-ion; nebo R^{14} je oxidická skupina na atomu dusíku heterocyklického kruhu, což vede k N-oxidu; a pokud jsou skupiny R^{14} přítomny v molekule více než jedenkrát, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

R^{15a} je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina (alkyl)-C(=NH)- obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, skupina $-(CH_2)_tN(R^{16})_2$, skupina $-(CH_2)_tN^+(R^{16a})_2(-O^-)$; skupina $-(CH_2)_tN^+(R^{16a})_3X$, skupina $-(CH_2)_t-NHR^{17}$, skupina $-(CH_2)_tCN$, skupina $-(CH_2)_tCS-N(R^{16})_2$, skupina $-(CH_2)_tC(=NR^{17})-NHR^{17}$ nebo skupina $-(CH_2)_tNH-C(=NR^{17})-NHR^{17}$, kde skupina alkyl-C(=NH)- obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku je vázána ke kruhovému atomu dusíku a kde skupiny R^{15a} , pokud jsou přítomny v molekule více než jedenkrát, jsou nezávislé na ostatních skupinách R^{15a} a mohou být stejné nebo různé;

R^{15b} je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, nitroskupina, skupina $-(CH_2)_tN(R^{16})_2$, skupina $-(CH_2)_tN^+(R^{16a})_2(-O^-)$, skupina $-(CH_2)_tN^+(R^{16a})_3X$, skupina $-(CH_2)_tNHR^{17}$, skupina $-(CH_2)_tCO-OR^{16}$, skupina $-(CH_2)_tCO-N(R^{16})_2$, skupina $-(CH_2)_tCN$, skupina $-(CH_2)_tCS-N(R^{16})_2$, skupina $-(CH_2)_tC(=NR^{17})-NHR^{17}$ nebo skupina $-(CH_2)_tNH-C(=NR^{17})-NHR^{17}$, kde alkylová skupina může být substituovaná 1, 2, 3, 4, 5, 6, nebo 7krát atomem fluoru, a kde skupiny R^{15b} , pokud jsou v molekule přítomny více než jedenkrát, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

t je 0, 1, 2 nebo 3, kdy čísla t, pokud jsou v molekule přítomna více než jedenkrát, mohou být stejná nebo různá;

každá skupina R^{16} , nezávisle na významech jiných skupin R^{16} , je

atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkoxykarbonylalkylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, kde fenyllová skupina přítomná ve skupině R^{16} je nesubstituovaná fenyllová skupina a kde skupiny obsahující zbytky R^{16} , pokud jsou v molekule přítomny více než jedenkrát, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

každá skupina R^{16a} , nezávisle na významu jiných skupin R^{16a} , je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkoxykarbonylalkylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, kde fenyllová skupina přítomná ve skupině R^{16a} je nesubstituovaná fenyllová skupina, a kde skupiny obsahující skupinu R^{16a} , pokud jsou v molekule přítomny více než jedenkrát, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

každá skupina R^{17} , nezávisle na významu jiných skupin R^{17} , je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylkarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkylkarbonyloxyalkoxykarbonylová skupina obsahující v každé alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, fenylkarbonylová skupina, fenoxycarbonylová skupina, fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová

skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenyloalkoxy skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo aminoskupina, a dále ve skupinách $-(CH_2)_rC(=NR^{17})-NHR^{17}$ a $-(CH_2)_rNH-C(=NR^{17})-NHR^{17}$ dva zbytky R^{17} společně se skupinou $C(=N)-NH$, ke které jsou vázány, mohou tvořit pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický kruh, a kde fenylová skupina přítomná v R^{17} je nesubstituovaná fenylová skupina, a kde skupiny obsahující skupiny R^{17} , pokud jsou přítomny v molekule více než jedenkrát, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

každá skupina R^{18} , nezávisle na významu jiných skupin R^{17} , je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

A je přímá vazba, dvouvazná alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je nasycená nebo která obsahuje dvojnou vazbu nebo trojnou vazbu, skupina $-CO-$, skupina $-SO_r$, kde r je 1 nebo 2, $-CO$ -alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina $-alkyl-CO-$ obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina $-alkyl-CO-NH-$ obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde atom dusíku je vázán k R^4 ;

R^1 je fenylová skupina, která je substituovaná jedním ze zbytků R^{15c} a která může být dále substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru a atom bromu; nebo skupina R^4 je pyridylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná na atomu dusíku skupinou R^{14} , nebo R^4 je zbytek Het, který je substituovaný skupinou R^{15d} ;

R^{15c} je skupina $-(CH_2)_t N(R^{16})_2$, skupina $-(CH_2)_t N^+(R^{16a})_2 (-O^-)$, skupina $-(CH_2)_t N^+(R^{16a})_3 X^-$, skupina $-(CH_2)_t NHR^{17}$, skupina $-(CH_2)_t CN$, skupina $-(CH_2)_t CS-N(R^{18})_2$, skupina $-(CH_2)_t C(=NR^{17})-NHR^{17}$ nebo skupina $-(CH_2)_t NH-C(=NR^{17})-NHR^{17}$;

R^{15d} je skupina alkyl- $C(=NH)-$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, skupina $-(CH_2)_t N(R^{16})_2$, skupina $-(CH_2)_t N^+(R^{16a})_2 (-O^-)$, skupina $-(CH_2)_t N^+(R^{16a})_3 X^-$, skupina $-(CH_2)_t NHR^{17}$, skupina $-(CH_2)_t CN$, skupina $-(CH_2)_t CS-N(R^{18})_2$, skupina $-(CH_2)_t C(=NR^{17})-NHR^{17}$ nebo skupina $-(CH_2)_t NH-C(=NR^{17})-NHR^{17}$, kde skupina alkyl- $C(=NH)-$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku je vázána ke kruhovému atomu dusíku;

X je fyziologicky přijatelný anion;

ve všech svých stereoizomerních formách a jejich směsi ve všech poměrech a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Obecně mohou zbytky a substituenty, které se mohou ve sloučeninách vzorce I vyskytovat více než jedenkrát, mít nezávisle na sobě uvedené významy a mohou být ve všech případech stejné nebo různé.

Alkylové skupiny přítomné ve sloučeninách vzorce I mohou být přímé nebo rozvětvené. Toto platí také pokud nesou substituenty nebo se vyskytují jako substituenty na jiných skupinách, jako například v alkoxy skupinách, alkylkarbonylových skupinách, alkoxykarbonylových skupinách nebo fenylalkylových skupinách. Alkylová skupina, jako alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, zahrnuje alkylové skupiny obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, alkylová skupina, jako alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, dále obsahuje 7, 8, 9 nebo 10 atomů uhlíku, alkylová skupina, jako je alkylová skupina obsahující 1 až 14 atomů uhlíku dále zahrnuje alkylové skupiny

obsahující 11, 12, 13 nebo 14 atomů uhlíku. Příklady alkylových skupin jsou methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, n-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina, n-heptylová skupina, n-oktylová skupina, n-nonylová skupina, n-decylová skupina, n-undecylová skupina, n-dodecylová skupina, n-tridecylová skupina, n-tetradecylová skupina, isopropylová skupina, isobutylová skupina, isopentylová skupina, isohexylová skupina, isooktylová skupina, neopentylová skupina, 3-methylpentylová skupina, sekbutylová skupina, terc.butylová skupina a terc.pentylová skupina. Mezi výhodné alkylové skupiny patří methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina, isobutylová skupina, sek.butylová skupina a terc.butylová skupina. Příklady alkylových skupin substituovaných atomem fluoru jsou trifluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, heptafluorpropylová skupina nebo 2,2,2-trifluorethylová skupina, zejména trifluormethylová skupina.

Dále termín alkylová skupina podle předkládaného vynálezu zahrnuje acyklické alkylové zbytky a také alkylové zbytky, které obsahují jeden nebo více alicyklických kruhů. Tedy kromě acyklických alkylových zbytků termín alkylová skupina také zahrnuje cykloalkylové skupiny, které jsou vázány prostřednictvím kruhového atomu uhlíku a cykloalkylové skupiny, které jsou vázány prostřednictvím atomu uhlíku v acyklické podjednotce. Toto platí také pokud alkylová skupina nese substituenty nebo se vyskytuje jako substituent v jiných skupinách, jako jsou například alkoxyskupiny, alkylkarbonylové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny nebo fenylalkylové skupiny. Cykloalkylové skupiny představující alkylové skupiny nebo které jsou obsaženy v alkylových skupinách, mohou být monocyklické nebo polycyklické, například monocyklické, bicyklické nebo tricyklické. Samo-

zřejmě termín alkylová skupina zahrnuje pouze takové cyklické skupiny, které jsou stabilní vzhledem k počtu atomů uhlíku přítomných v příslušné alkylové skupině. Protože monocyklické alkylové zbytky musí obsahovat nejméně tři atomy uhlíku v kruhu, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku například zahrnuje také monocykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 4 atomy uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku zahrnuje také monocykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku také zahrnuje monocykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 10 atomů uhlíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 14 atomů uhlíku také zahrnuje monocykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 14 atomů uhlíku. Bicyklické a tricyklické alkylové skupiny s výhodou obsahují 6, 7, 8, 9, 10, 11 nebo 12 atomů uhlíku. Tedy alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku například také zahrnuje bicykloalkylovou skupinu obsahující 6 až 10 atomů uhlíku a tricykloalkylovou skupinu obsahující 6 až 10 atomů uhlíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 14 atomů uhlíku také zahrnuje bicykloalkylovou skupinu obsahující 6 až 14 atomů uhlíku a tricykloalkylovou skupinu obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, kdy obě s výhodou zahrnují bicykloalkylové zbytky a tricykloalkylové zbytky obsahující 7 a více atomů uhlíku. Příklady cyklických alkylových skupin nebo alkylových skupin substituovaných alkylovou skupinou, kde alkylová skupina považovaná za substituent je cyklická skupina, jsou cyklopropylová skupina, cyklopropylmethylová skupina, cyklopropylethylová skupina, cyklopropylpropylová skupina, cyklopropylbutylová skupina, cyklopropylpentylová skupina, cyklopropylhexylová skupina, cyklopropylheptylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklobutylmethylová skupina, cyklobutylethylová skupina, cyklobutylpropylová skupina, cyklobutylbutylová skupina, cyklobutylpentylová skupina, cyklobutylhexylová skupina, cyklopentylová sku-

pina, cyklopentylmethylová skupina, cyklopentylethylová skupina, cyklopentylpropylová skupina, cyklopentylbutylová skupina, cyklopentylpentylová skupina, cyklohexylová skupina, cyklohexylmethylová skupina, cyklohexylethylová skupina, cyklohexylpropylová skupina, cyklohexylbutylová skupina, cykloheptylová skupina, cyklooktylová skupina, oktahydroindenyllová skupina, bicyklo[4.2.0]oktylová skupina, oktahydropentalenyllová skupina, bicyklo[3.3.1]nonylová skupina, tetradekahydrofenanthrylová skupina, dodekahydrofenalenyllová skupina, oktahydro-1,4-ethanindenyllová skupina, adamantylová skupina nebo adamantylmethylová skupina, kde ethylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, pentylová skupina, hexylová skupina a heptylová skupina nesoucí cyklické skupiny může být přímá nebo rozvětvená, jak je popsáno výše. Cyklické skupiny mohou být vázány prostřednictvím vhodného atomu uhlíku. Zbytky odvozené od přemostěných uhlovodíků mohou být vázány prostřednictvím atomu uhlíku před můstkem nebo prostřednictvím můstkového atomu uhlíku. Adamantylová skupina je například 1-adamantylová skupina nebo 2-adamantylová skupina.

Alkenylové skupiny a alkinylové skupiny mohou být také přímé nebo rozvětvené. Příklady alkenylových skupin jsou vinylová skupina, 1-propenylová skupina, 2-propenylová skupina (= allylová skupina), butenylová skupina, 3-methyl-2-butenylová skupina, pentenylová skupina a hexenylová skupina, příklady alkinylových skupin jsou ethinylová skupina, 1-propinylová skupina, 2-propinylová skupina (= propargylová skupina), butinylová skupina, pentinylová skupina a hexinylová skupina.

Výše uvedené definice týkající se alkylové skupiny, alkenylové skupiny a alkinylové skupiny se odpovídajícím způsobem aplikují na dvouvazné alkylové skupiny, alkenylové skupiny a alkinylové

skupiny, tj. na alkylenové skupiny nebo alkandiylové skupiny, alkenylenové skupiny nebo alkendiylové skupiny a alkinylenové skupiny nebo alkindiylové skupiny vyskytující se například ve zbytku A, kterým může být dvou vazná alkylová skupina, která je nasycená nebo obsahuje dvojnou vazbu nebo trojnou vazbu. Příklady nasycených dvojjvazných alkylových zbytků jsou methylenová skupina ($-\text{CH}_2-$), methylenmethylenová skupina ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), dimethylenmethylenová skupina ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$), ethylenová skupina ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), methylethylenová skupina ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ a $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$), trimethylenová skupina $-(\text{CH}_2)_3-$ nebo tetramethylenová skupina $-(\text{CH}_2)_4-$, příklady nenasyčených zbytků jsou vinylenová skupina ($-\text{CH}=\text{CH}-$), 1-propenylenová skupina a 2-propenylenová skupina ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ a $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$), 2-butenylenová skupina ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 2,3-dimethyl-2-butenylenová skupina ($-(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$), 1-propinylenová skupina a 2-propinylenová skupina ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ a $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$), nebo 2-butylenylenová skupina ($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$).

V monosubstituovaných fenylových skupinách může být substituent umístěn v poloze 2-, v poloze 3 nebo v poloze 4, kdy poloha 3 a poloha 4 je výhodná. Pokud je fenylová skupina substituována dvakrát, substituenty mohou být v polohách 2,3-, polohách 2,4-, v polohách 2,5-, v polohách 2,6-, v polohách 3,4- nebo v polohách 3,5-. Pokud fenylová skupina nese tři substituenty, mohou být v polohách 2,3,4-, v polohách 2,3,5-, v polohách 2,3,6-, v polohách 2,4,5-, v polohách 2,4,6- nebo v polohách 3,4,5.

Naftylovými skupinami mohou být 1-naftylová skupina a 2-naftylová skupina. V substituovaných naftylových skupinách mohou být substituenty umístěny v kterýchkoli polohách, tj. v monosubstituovaných naftylových skupinách v polohách 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, nebo 8- a v monosubstituovaných 2-naftylových sku-

pinách v polohách 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8.

Příklady pyridylových zbytků jsou 2-pyridylová skupina, 3-pyridylová skupina a 4-pyridylová skupina. Také pokud je pyridylová skupina přítomná ve sloučenině vzorce I substituovaná na atomu dusíku oxidoskupinou $-O$, tj. pokud je ve sloučenině vzorce I přítomen pyridin-N-oxid, může být vázána prostřednictvím polohy 2-, polohy 3- nebo polohy 4- pyridinového kruhu. Toto platí také pro pyridylové skupiny, ve kterých je atom dusíku substituovaný alkylovou skupinou, a tak dále, kdy tato substituce vede ke kladně nabitě pyridiniové skupině.

Chinolinylová skupina a isochinolinylová skupina může být 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinolinylová skupina a 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-isochinolinylová skupina. V substituovaných chinolinylových a isochinolinylových skupinách mohou být substituenty přítomny v jakékoli požadované poloze, například u monosubstituované 4-chinolinylové skupiny v poloze 2-, 3-, 5-, 6-, 7- nebo 8- a v monosubstituované 1-isochinolinylové skupině v poloze 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-. Také pokud je chinolinylová skupina nebo isochinolinylová skupina přítomná ve sloučenině vzorce I substituovaná na atomu dusíku oxidoskupinou $-O$, tj. pokud je ve sloučenině přítomen chinolin-N-oxidový nebo isochinolin-N-oxidový zbytek, může být vázán v jakékoli požadované poloze. Toto platí také pro chinolinylové a isochinolinylové skupiny, ve kterých je atom dusíku substituovaný alkylovou skupinou, a tak dále, kdy tato substituce vede ke kladně nabitě chinoliniové nebo isochinoliniové skupině.

Skupiny, jako je alkylová skupina, fenylová skupina, naftylová skupina, chinolinylová skupina nebo isochinolinylová skupina, které se vyskytují nebo které představují skupinu jako R^{10} nebo R^{11} a které mohou nést jako substituenty jednu nebo více skupin.

R^{15b} , mohou s výhodou nést ne více než dvě, zejména ne více než jednu skupinu $-(CH_2)_t N(R^{16})_2$, $-(CH_2)_t N^+(R^{16a})_2(-O^-)$, $-(CH_2)_t N^+$

$(R^{16a})_3X$, $-(CH_2)_t NHR^{17}$, $-(CH_2)_t CO-OR^{18}$, $-(CH_2)_t CO-N(R^{18})_2$, $-(CH_2)_t CN$,

$-(CH_2)_t CS-N(R^{18})_2$, $-(CH_2)_t C(=NR^{17})-NHR^{17}$ a $-(CH_2)_t NH-C(=NR^{17})-NHR^{17}$.

Jako substituenty v těchto alkylových skupinách, fenylových skupinách a tak dále, mohou být obvykle přítomny také více než jedna nebo více než dvě skupiny, například jedna, dvě nebo tři stejné nebo různé skupiny, jako je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, nitroskupina a alkylová skupina substituovaná atomem fluoru, a tyto skupiny mohou být přítomny buď dále k prvně uvedených skupinám $-(CH_2)_t N(R^{16})_2$ a tak dále, nebo mohou být přítomnosti bez prvně jmenovaných skupin.

Pokud není uvedeno jinak, arylové skupiny, jako je fenylová skupina nebo naftylová skupina, které jsou přítomny ve sloučeninách vzorce I, mohou být obecně nesubstituované nebo mohou být substituované v jakékoli požadované poloze jedním nebo více, například jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylová skupina nebo terc.butylová skupina, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methoxy skupina, ethoxy skupina nebo terc.butoxy skupina, methylenedioxy skupina, ethylenedioxy skupina, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluormethylová skupina, hydroxymethylová skupina, formylová skupina, acetylová skupina, aminoskupina, mono nebo dialkylaminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylaminoskupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxykarbonylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahu-

jící v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, karbamoylová skupina, fenylová skupina, benzylová skupina, fenoxyskupina nebo benzyloxyskupina.

Obecně mohou být ve sloučeninách vzorce I přítomny ne více než dvě nitroskupiny.

Příklady pětičlenných nebo šestičlenných nasycených heterocyklických kruhů, které mohou být tvořeny skupinami R^9 a R^{10} společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, jsou pyrrolidinová skupina, piperidinová skupina, pyrazolidinová skupina, imidazolidinová skupina, hexahydropyrimidinová skupina a piperazinová skupina. Pokud není uvedeno jinak, substituenty přítomné na tomto kruhu mohou být vázány v kterékoli poloze.

Příklady pětičlenných nebo šestičlenných nasycených heterocyklických kruhů, které mohou být tvořeny dvěma zbytky R^{11} společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, jsou pyrrolidinová skupina, piperidinová skupina, piperazinová skupina nebo morfolinová skupina.

Příklady skupiny Het jsou pyrrolidinová skupina, piperidinová skupina, perhydroazepinová skupina, tetrahydrofuranová skupina, perhydropyranová skupina, tetrahydrothiofenová skupina, perhydrothiopyranová skupina, pyrazolidinová skupina, imidazolidinová skupina, hexahydropyridazinová skupina, hexahydropyrimidinová skupina, piperazinová skupina, dioxolanová skupina, perhydrodioxanová skupina, oxazolidinová skupina, isoxazolidinová skupina, thiazolidinová skupina, isothiazolidinová skupina, perhydro-1,2-oxazinová skupina, perhydro-1,3-oxazinová skupina, perhydro-1,4-oxazinová skupina (morfolinová skupina), perhydro-1,3-thiazinová skupina a perhydro-1,4-thiazinová skupina (thiomorfolinová skupina). Mezi výhodné skupiny Het patří například skupiny obsahující jeden atom dusíku jako kruhový

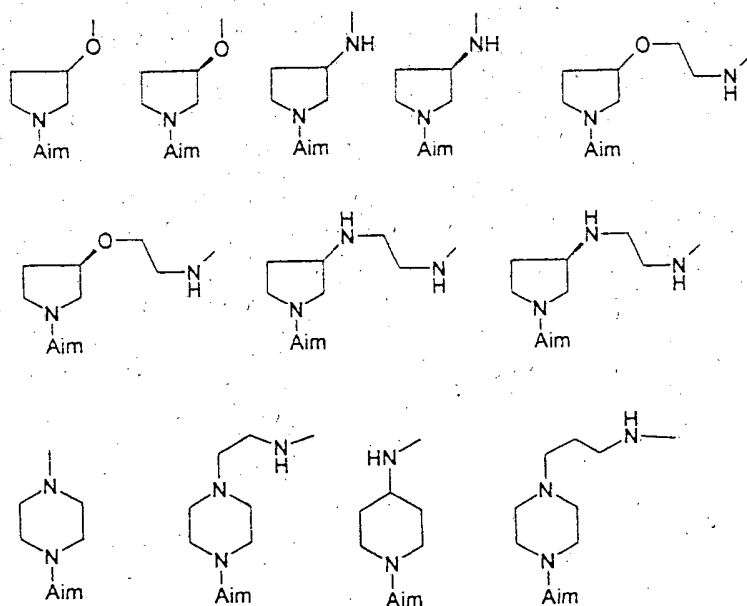
heteroatom, jako je pyrrolidinová skupina nebo piperidinová skupina. Pokud není uvedeno jinak, substituenty přítomné na skupině Het mohou být vázány v kterékoli poloze. Kruhový atom dusíku přítomný ve skupině Het může nést jeden nebo dva substituenty. Pokud kruhový atom dusíku nese dva substituenty, tj. pokud je kvarternizován, je pozitivně nabitý a sloučenina obecného vzorce I potom také obsahuje anion X^- jako protiion. Obecně může skupina Het nést jeden nebo více než jeden substituent, například jeden, dva, tři, čtyři nebo pět stejných nebo různých substituentů. Ze skupin představujících R^{15a} , které mohou být přítomny jako substituenty ve skupině Het může být přítomna s výhodou jedna nebo dvě, zejména ne více než jedna ze skupin (alkyl)-C(=NH)- obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, $-(CH_2)_tN(R^{16})_2$, $-(CH_2)_tN^+(R^{16a})_2(-O^-)$, $-(CH_2)_tN^+(R^{16a})_3X^-$, $-(CH_2)_tNHR^{17}$, $-(CH_2)_tCN$, $-(CH_2)_tCS-N(R^{18})_2$, $-(CH_2)_tC(=NR^{17})-NHR^{17}$ a $-(CH_2)_tNH-C(=NR^{17})-NHR^{17}$, zatímco například alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku může být přítomna na skupině Het jednou nebo více než jednou, například jednou, dvakrát, třikrát nebo čtyřikrát, buď bez toho, aby byl přítomen substituent z první skupiny nebo dále k substituentu z první skupiny. Podobně skupina Het představující R^4 s výhodou nese pouze jeden zbytek představující R^{15d} . Tyto definice se odpovídajícím způsobem použijí na substituenty na dalších heterocyklických kruzích. Skupina Het a podobné heterocyklické skupiny mohou být obecně substituované substituenty, jako je například alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a také další substituenty, například fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je benzylová skupina.

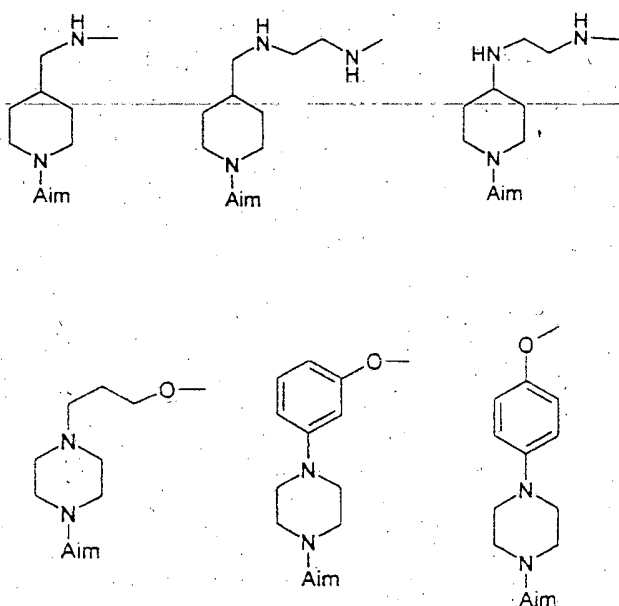
Příklady pětičlenných nebo šestičlenných heterocyklických kruhů, které mohou být tvořeny dvěma zbytky R^{17} společně se skupinou C(=N)-NH, ke které jsou vázány, jsou 4,5-dihydro-1H-

imidazolová skupina a 1,4,5,6-tetrahydropyrimidinová skupina.

Příklady substituentu (alkyl)-C(=NH)- obsahujícího v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, které jsou připojeny ke kruhovému atomu dusíku heterocyklu je acetimidyllová skupina, tj. skupina $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-}$, nebo skupiny $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-C(=NH)-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{C(=NH)-}$ nebo $(\text{CH}_3)_2\text{CH-C(=NH)-}$.

Dále jsou uvedeny některé skupiny obsahující substituent (alkyl)-C(=NH)- obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, které mohou být přítomny v substituentech R^2 a/nebo R^3 . Podobné skupiny mohou být přítomny ve zbytku R^4 . Následující skupiny odpovídají skupině R^8 v definici sloučenin obecného vzorce I a jsou vázány ke skupině CO ve skupině $\text{-(CH}_2)_6\text{-CO-R}^8$, prostřednictvím atomu dusíku nebo atomu kyslíku, který má volnou vazbu a který je označen v následujících vzorcích pomocí čáry začínající u atomu kyslíku nebo skupiny NH. V následujících vzorcích je substituent (alkyl)-C(=NH)- obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku označen zkratkou Aim-.





Zbytek představovaný vzorcem $-(\text{CH}_2)_t-\text{N}^+(\text{R}^{16a})_2(-\text{O}^-)$ je zbytek aminoroxidu.

Fyziologicky přijatelnými anionty X, které jsou přítomny ve sloučeninách vzorce I, pokud jsou přítomny kladně nabitě skupiny, jako je kvartérní amoniová skupina nebo pyridiniová skupina, chinoliniová skupina nebo isochinoliniová skupina, mohou být anionty odvozené od vhodných anorganických kyselin nebo organických karboxylových kyselin nebo sulfonových kyselin. Vhodnými kyselinami jsou zejména farmaceuticky upotřebitelné nebo netoxické kyseliny. Příklady takových kyselin jsou uvedeny níže jako příklady kyselin, které mohou tvořit fyziologicky přijatelné soli se sloučeninami vzorce I obsahujícímu bazické skupiny. Pokud sloučenina vzorce I obsahuje anion X a současně je přítomna jako kyselá adiční sůl vzniklá na bazické skupině, anion X může být stejný nebo jiný než anion zavedený při tvorbě soli.

Fyziologicky přijatelné soli sloučenin vzorce I jsou zejména farmaceuticky upotřebitelné nebo netoxické soli. Tyto soli

vznikají například ze sloučenin vzorce I, které obsahují kyselé skupiny, například karboxylové kyselinové skupiny nebo sulfo-
nové kyselinové skupiny. Příklady takových solí jsou soli obsahující kationty alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako jsou například sodné, draselné, hořečnaté nebo vápenaté soli nebo soli obsahující nesubstituovaný amoniový kation NH_4^+ nebo organické amoniové kationty, které se získají z fyziologicky přijatelných organických aminů, jako je například methylamin, ethylamin, triethylamin, ethanolamin, tris(2-hydroxyethyl)amin nebo aminokyseliny pomocí protonace acids by protonation, a vhodné kvarterní amoniové kationty, jako je například tetramethylamonium.

Sloučeniny vzorce I, které obsahují bazické skupiny, například jednu nebo více aminoskupin a/nebo amidinoskupin a/nebo guanidinoskupin, tvoří kyselé adiční soli například s anorganickými kyselinami, organickými karboxylovými kyselinami a organickými sulfonovými kyselinami. Příklady takových kyselin, jejichž anionty mohou být přítomny ve fyziologicky přijatelných solích sloučenin vzorce I jsou kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina octová, kyselina benzoová, kyselina šťavelová, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citrónová, kyselina methansulfonová, kyselina p-toluensulfonová nebo kyselina naftalensulfonová.

Předkládaný vynález také zahrnuje vnitřní soli, obojetné ionty nebo betainy sloučenin obecného vzorce I.

Fyziologicky přijatelné soli sloučenin vzorce I se mohou připravit podle standardních postupů, například smísením sloučeniny vzorce I s požadovanou bází, například s hydroxidem al-

kalického kovu nebo uhličitanem alkalického kovu nebo hydrogenuhličitanem alkalického kovu nebo aminem nebo s požadovanou kyselinou v rozpouštědle nebo ředidle. Fyziologicky přijatelná sůl sloučeniny vzorce I se může také připravit z jiné soli pomocí výměny kationtů nebo výměny aniontů za použití standardních postupů. Dále předkládaný vynález zahrnuje soli sloučenin vzorce I, které se například získají během chemické syntézy sloučenin a které jsou méně stabilní pro požadované použití sloučenin vzorce I, ale které se mohou použít jako výchozí látky pro následnou přípravu požadovaných fyziologicky přijatelných solí. Předkládaný vynález dále zahrnuje solváty sloučenin vzorce I, například hydráty a alkoholáty.

Sloučeniny vzorce I mohou být přítomny ve stereoizomerních formách. Předkládaný vynález zahrnuje všechny možné stereoizomery. Například sloučeniny vzorce I podle předkládaného vynálezu mohou obsahovat opticky aktivní atomy uhlíku, které mohou mít nezávisle na sobě konfiguraci R nebo konfiguraci S. Sloučeniny vzorce I mohou být tedy přítomny ve formě jednotlivých enantiomerů nebo jednotlivých diastereoizomerů nebo ve formě enantiomerních směsí zahrnujících racemáty nebo diastereomerní směsi. Předkládaný vynález se také týká jak čistých enantiomerů a směsí enantiomerů ve všech poměrech, tak diastereomerů a směsí diastereomerů ve všech poměrech. Předkládaný vynález zahrnuje směsi dvou stereoizomerů a také směsi více než dvou stereoizomerů a všech poměrů stereoizomerů ve směsích. Sloučeniny vzorce I mohou být také přítomny jako E a Z izomery (nebo cis nebo trans izomery). Předkládaný vynález se týká jak čistých E izomerů a Z izomerů, tak směsí E izomerů a Z izomerů ve všech poměrech.

Diastereomery, včetně E/Z izomerů, se mohou rozdělit na jed-

notlivé izomery například pomocí chromatografie. Směsi enantiomerů obsahující racemáty se mohou rozdělit na dva enantiomery pomocí chromatografie na chirálních fázích nebo pomocí rezoluce podle standardních postupů, jako je krystalizace diastereoizomerních solí získaných s vhodnými činidly. Stereochemicky čisté sloučeniny, například čisté enantiomery, se mohou také získat pomocí syntézy za použití opticky aktivních výchozích látek nebo za použití stereoselektivních reakcí.

Sloučeniny obecného vzorce I podle předkládaného vynálezu mohou dále obsahovat mobilní atomy vodíku, tj. mohou být přítomny v různých tautomerních formách. Předkládaný vynález se týká všech těchto tautomerů.

Předkládaný vynález dále zahrnuje deriváty sloučenin vzorce I, ve kterých jsou funkční skupiny maskovány nebo chráněny pomocí vhodných skupin, například pomocí běžných chránících skupin. Těmito funkčními skupinami jsou například karboxylové skupiny, které mohou být přítomny ve formě esterových skupin nebo amidových skupin, nebo acylovatelné skupiny obsahující dusík, které mohou být přítomny jako acylové deriváty. Předkládaný vynález také zahrnuje další deriváty a proléčiva sloučenin vzorce I, které mohou být navrženy, aby se zlepšil profil vlastností sloučeniny vzorce I a které se mohou připravit pomocí postupů, které jsou odborníkům pracujícím v této oblasti známe a také zahrnuje aktivní metabolity sloučenin obecného vzorce I.

Specifickou skupinu sloučenin vzorce I tvoří sloučeniny, kde dva ze zbytků R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} a R^{1d} jsou nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylová sku-

pina, fenylová skupina, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenyloxy skupina, fenylalkoxy skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylová skupina, nitroskupina, skupina $-NR^{5a}R^{5b}$, skupina $-NR^{5b}-SO_2-R^{6a}$, skupina $-S-R^{6b}$, skupina $-SO_n-R^{6c}$, kde n je 1 nebo 2, skupina $-SO_2-NR^{5a}R^{5b}$, kyanoskupina nebo skupina $-CO-R^7$, a druhé dva ze zbytků R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} a R^{1d} jsou atom vodíku;

R^{5a} je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, formylová skupina, alkylkarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, fenylkarbonylová skupina, fenylalkylkarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{5b} je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina nebo fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{6a} je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina fenyl-NH-;

R^{6b} je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina nebo fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{6c} je hydroxylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina nebo fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^7 je hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkoxy skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina $-NR^{5a}R^{5b}$;

kde všechny skupiny R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} a R^7 , pokud jsou v molekule přítomny více než jedenkrát, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

fenylová skupina přítomná ve skupinách R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} a R^7 je nesubstituovaná fenylová skupina nebo fenylová skupina, která je substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, trifluormethylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupina, hydroxylová skupina, aminoskupina a kyanoskupina;

jeden ze zbytků R^2 a R^3 je skupina $-(CH_2)_pCO-R^8$ a druhý je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina $-(CH_2)_p-CO-R^8$,

nebo R^2 a R^3 společně tvoří skupinu vzorce $-CH_2CH_2N(-CO-R^{20})-CH_2$, kde R^{20} je fenylová skupina, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, pyridylová skupina nebo pyridylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, a kde fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná skupinou R^{15a} a každá pyridylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná na atomu dusíku skupinou R^{14} ;

p je 0, 1 nebo 2;

R^8 je skupina $-NR^9R^{10}$ nebo skupina $-OR^{10}$, kdy skupiny R^9 , pokud jsou v molekule přítomny více než jedenkrát, jsou na sobě

nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

R^9 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxykarbonylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylalkylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminokarbonylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{10} je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, fenylová skupina, naftylová skupina, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, naftylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, pyridylová skupina nebo skupina Het, kde alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku a každá fenylová skupina a naftylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma stejnými nebo různými skupinami R^{11} , a kde pyridylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná na atomu dusíku skupinou R^{14} a kde skupina Het je nesubstituovaná nebo substituovaná skupinou R^{15a} ;

nebo R^9 a R^{10} společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří pětičlenný nebo šestičlenný nasycený heterocyklický kruh, který může dále obsahovat v kruhu atom dusíku a který je nesubstituovaný nebo substituovaný skupinou R^{15a} nebo skupinou $-CO-R^7$;

Het je zbytek pětičlenného nebo šestičlenného nasyceného heterocyklického kruhu obsahujícího 1 nebo 2 stejné nebo různé kruhové heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry;

R^{11} je skupina $-NHR^{12}$, skupina $-OR^{12}$, skupina $-CO-N(R^{13})_2$, skupina $-CO-R^7$, skupina R^{15b} , cyklohexylová skupina, fenylová skupina,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná skupinou R^{15d} , naftylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná skupinou R^{15b} , pyridylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná na atomu dusíku skupinou R^{14} nebo skupina Het, která je nesubstituovaná nebo substituovaná skupinou R^{15a} , kde skupiny R^{11} , pokud jsou v molekule přítomny více než jedenkrát, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

R^{12} je atom vodíku, pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina, pyrrolidinylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo piperidinylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde každá pyrrolidinylová skupina a každá piperidinylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná na atomu dusíku fenylalkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinou R^{15a} ;

každá skupina R^{13} je nezávisle na významu jiné skupiny R^{13} atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo dvě skupiny R^{13} společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří pětičlenný nebo šestičlenný nasycený heterocyklický kruh, který může obsahovat další atomy dusíku nebo atomy kyslíku v kruhu, kde další atom dusíku v kruhu je nesubstituovaný nebo substituovaný alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{14} je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkinyllová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkoxykarbonylalkylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů

uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, kde fenylová skupina přítomná ve skupině R^{14} je nesubstituovaná fenylová skupina, substituce těmito substituenty na atomu dusíku pyridylové skupiny vede k pyridiniové skupině, která má X^- jako protiion; nebo R^{14} je oxidoskupina na atomu dusíku pyridylové skupiny, což vede k pyridin-N-oxidu; a kde skupiny R^{14} , pokud jsou přítomny v molekule více než jedenkrát, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

R^{15a} je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina (alkyl)-C(=NH)- obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, skupina $-(CH_2)_tN(R^{16})_2$, skupina $-(CH_2)_tN^+(R^{16a})_2(-O^-)$, skupina $-(CH_2)_tN^+(R^{16a})_3X^-$, skupina $-(CH_2)_tNHR^{17}$, skupina $-(CH_2)_tCN$, skupina $-(CH_2)_tCS-N(R^{18})_2$, skupina $-(CH_2)_tC(=NR^{17})-NHR^{17}$ nebo skupina $-(CH_2)_tNH-C(=NR^{17})-NHR^{17}$, kde skupina (alkyl)-C(=NH)- je vázána ke kruhovému atomu dusíku a kde skupiny R^{15a} , pokud jsou v molekule přítomny více než jedenkrát, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

R^{15b} je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupina $-(CH_2)_tN(R^{16})_2$, skupina $-(CH_2)_tN^+(R^{16a})_2(-O^-)$, skupina $-(CH_2)_tN^+(R^{16a})_3X^-$, skupina $-(CH_2)_tNHR^{17}$, skupina $-(CH_2)_tCN$, skupina $-(CH_2)_tCS-N(R^{18})_2$, skupina $-(CH_2)_tC(=NR^{17})-NHR^{17}$ nebo skupina $-(CH_2)_tNH-C(=NR^{17})-NHR^{17}$, kde skupiny R^{15b} , pokud jsou přítomny v molekule více než jedenkrát, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

t je 0, 1, 2 nebo 3, kdy čísla t , pokud jsou v jedné molekule přítomna více než jedenkrát, jsou na sobě nezávislá a mohou být stejná nebo různá;

každá skupina R^{16} je nezávisle na významu jiných skupin R^{16} atom

vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, nebo alkoxykarbonylalkylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, kde fenylová skupina přítomná ve skupině R^{16} je nesubstituovaná fenylová skupina, a kde skupiny obsahující R^{16} , pokud jsou v jedné molekule přítomny více než jedenkrát, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

každá skupina R^{16a} je nezávisle na významu jiné skupiny R^{16a} alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkoxykarbonylalkylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, kde fenylová skupina přítomná ve skupině R^{16a} je nesubstituovaná fenylová skupina, a kde skupiny obsahující skupinu R^{16a} , pokud jsou přítomny v jedné molekule více než jedenkrát, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

každá skupina R^{17} je nezávisle na významu jiné skupiny R^{17} atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylkarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkylkarbonyloxyalkoxykarbonylová skupina obsahující v každé alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, fenylkarbonylová skupina, fenoxycarbonylová skupina, fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku, hydro-

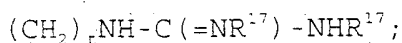
xylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenyalkoxy skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo aminoskupina, a dále ve skupinách $-(CH_2)_t-C(=NR^{17})-NHR^{17}$ a $-(CH_2)_t-NH-C(=NR^{17})-NHR^{17}$ mohou dva zbytky R^{17} společně se skupinou $C(=N)-NH$, ke které jsou vázány, tvořit pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický kruh, a kde fenylová skupina přítomná v R^{17} je nesubstituovaná fenylová skupina, a kde skupiny obsahující zbytky R^{17} , pokud jsou přítomny v molekule více než jedenkrát, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

každá skupina R^{18} je nezávisle na významu jiné skupiny R^{18} atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

A je přímá vazba, skupina -alkyl- obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je nasycená nebo která obsahuje dvojnou nebo trojnou vazbu, skupina -CO-, skupina -SO; kde r je 1 nebo 2, skupina -CO-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina -alkyl-CO- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina -alkyl-CO-NH- obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde atom dusíku je vázaný ke skupině R^4 ;

R^4 je fenylová skupina, která je substituovaná skupinou R^{15c} a která může být dále substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru a atom bromu, nebo je R^4 pyridylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná na atomu dusíku skupinou R^{14} nebo je R^4 skupina Het, která je substituovaná skupinou R^{15d} ;

R^{15c} je skupina $-(CH_2)_t-N(R^{16})_2$, skupina $-(CH_2)_t-N^+(R^{16a})_2(-O)$, skupina $-(CH_2)_t-N^+(R^{16a})_3X^-$, skupina $-(CH_2)_t-NHR^{17}$, skupina $-(CH_2)_t-CN$, skupina $-(CH_2)_t-CS-N(R^{18})_2$, skupina $-(CH_2)_t-C(=NR^{17})-NHR^{17}$ nebo



R^{15d} je skupina $(\text{alkyl})-\text{C}(=\text{NH})-$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, skupina $-(\text{CH}_2)_t\text{N}(\text{R}^{16})_2$, skupina $-(\text{CH}_2)_t\text{N}^+(\text{R}^{16a})_2(-\text{O})$, skupina $-(\text{CH}_2)_t\text{N}^+(\text{R}^{16a})_3\text{X}^-$, skupina $-(\text{CH}_2)_t\text{NHR}^{17}$, skupina $-(\text{CH}_2)_t\text{CN}$, skupina $-(\text{CH}_2)_t\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{18})_2$, skupina $-(\text{CH}_2)_t\text{C}(=\text{NR}^{17})-\text{NHR}^{17}$ nebo skupina $-(\text{CH}_2)_t\text{NH}-\text{C}(=\text{NR}^{17})-\text{NHR}^{17}$, kde skupina $(\text{alkyl})-\text{C}(=\text{NH})-$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku je vázána ke kruhovému atomu dusíku;

X je fyziologicky přijatelný anion;

a všechny jejich stereoisomerní formy a jejich směsi v jakémkoli poměru a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Přestože všechny skupiny strukturně příbuzných sloučenin mají případnou generickou aktivitu, některé skupiny a konfigurace jsou výhodné pro koncové použití sloučenin obecného vzorce I.

Výhodné sloučeniny vzorce I jsou ty sloučeniny, kde skupiny R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} a R^{1d} jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, methylová skupina, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, hydroxylová skupina, alkoxy-skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkoxyskupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku a skupina $-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$, zejména ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; methylová skupina, atom fluoru, atom bromu, hydroxylová skupina, methoxy-skupina, benzyloxyskupina a skupina $-\text{NHR}^{5a}$.

Výhodné jsou ty sloučeniny vzorce I, kde tři nebo všechny čtyři skupiny R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} a R^{1d} jsou atom vodíku. Výhodné jsou také sloučeniny vzorce I, kde R^{1c} a R^{1d} jsou atom vodíku.

Výhodné jsou také sloučeniny vzorce I, kde skupiny R^{1a} a R^{1b} jsou atom vodíku nebo jedna nebo dvě skupiny R^{1a} a R^{1b} jsou jiné než

20.06.00

atom vodíku. Zvláště výhodné jsou sloučeniny vzorce I, kde jedna ze skupin R^{1a} a R^{1b} je atom vodíku a druhá ze skupin R^{1a} a R^{1b} je atom vodíku nebo je jiná než atom vodíku. Zvláště výhodné jsou sloučeniny vzorce I, kde jedna ze skupin R^{1a} a R^{1b} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, methylová skupina, atom fluoru, atom bromu, hydroxylová skupina, methoxy-skupina, benzyloxyskupina a skupina $-NHR^{5a}$ a druhá ze skupin R^{1a} a R^{1b} a také skupiny R^{1c} a R^{1d} jsou atom vodíku.

Výhodné jsou také sloučeniny vzorce I, kde skupina R^{5a} je atom vodíku nebo alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, zejména atom vodíku nebo terc.-butyloxykarbonylová skupina.

Výhodné jsou také sloučeniny vzorce I, kde skupina R^{5b} je atom vodíku.

Výhodné jsou také sloučeniny vzorce I, kde jedna ze skupin R^2 a R^3 je skupina $-(CH_2)_pCO-R^8$ a druhá je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina $-(CH_2)_pCO-R^8$. Zvláště výhodné jsou sloučeniny vzorce I, kde R^3 je skupina $-(CH_2)_pCO-R^8$, zejména $-CO-R^8$. Zvláště výhodné jsou také sloučeniny vzorce I, kde R^2 je atom vodíku, atom chloru nebo bromu. Zejména výhodné jsou sloučeniny vzorce I, kde R^2 je atom vodíku, chloru nebo bromu a R^3 je skupina $-(CH_2)_pCO-R^8$ a zejména kde R^3 je skupina $-CO-R^8$.

Výhodné jsou také sloučeniny vzorce I, kde p je 0 nebo 1, zejména 0.

Výhodné jsou také sloučeniny vzorce I, kde R^8 je skupina $-NR^9R^{10}$ nebo skupina $-OR^{10}$, zejména skupina $-NR^9R^{10}$.

Výhodné jsou také sloučeniny vzorce I, kde R^9 je atom vodíku.

Zejména výhodné jsou sloučeniny vzorce I, kde R^2 je atom vodíku, chloru nebo bromu a R^3 je skupina $-\text{CO}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ nebo skupina $-\text{CO}-\text{OR}^{10}$, zejména pokud R^3 je skupina $-\text{CO}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, výhodněji pokud R^3 je skupina $-\text{CO}-\text{NHR}^{10}$.

Výhodné jsou také sloučeniny vzorce I, kde R^{10} je alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, fenyalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo naftylalkylová obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, fenylový zbytek a naftylový zbytek jsou nesubstituované nebo substituované jednou, dvěma nebo třema stejnými nebo různými skupinami R^{11} , a zejména alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku a fenylový zbytek jsou substituované naftylový zbytek jsou nesubstituované nebo substituované jednou, dvěma nebo třema stejnými nebo různými skupinami R^{11} a naftylový zbytek je nesubstituovaný nebo substituovaný jednou, dvěma nebo třema stejnými nebo různými skupinami R^{11} a výhodněji alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku a fenylový zbytek jsou substituované jednou, dvěma nebo třema stejnými nebo různými skupinami R^{11} a the naftylový zbytek je nesubstituovaný.

Výhodné jsou také sloučeniny vzorce I, kde R^{11} je R^{15b} , alkylová skupina obsahující 1 až 14 atomů uhlíku, chinolinylová skupina, isochinolinylová skupina nebo pyridylová skupina, kde chinolinylová skupina, isochinolinylová skupina a pyridylová skupina jsou nesubstituované nebo substituované na atomu dusíku skupinou R^{14} . Alkylová skupina obsahující 1 až 14 atomů uhlíku reprezentující skupinu R^{11} má s výhodou do 12, výhodněji do 10 atomů uhlíku.

Výhodné jsou také sloučeniny vzorce I, kde R^{14} je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

Výhodné jsou také sloučeniny vzorce I, kde R^{15b} je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a může být substituovaná 1, 2, 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomy fluoru, nebo R^{15} je atom fluoru, chloru, jodu, skupina $-(CH_2)_t N^+(R^{16a})_3 X^-$ nebo skupina $-(CH_2)_t C(=NR^{17})-NHR^{17}$.

Výhodné jsou také sloučeniny vzorce I, kde t je 0 nebo 1, zejména 0, kdy jsou t v případě přítomnosti v molekule víc než jednou vzájemně nezávislá a jsou stejná nebo různá.

Výhodné jsou také sloučeniny vzorce I, kde R^{16a} je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku.

Výhodné jsou také sloučeniny vzorce I, kde R^{17} je atom vodíku.

Výhodné jsou také sloučeniny vzorce I, kde A je dvojvazná alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy, zejména dvojvazná alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy, která je nasycená. Výhodné jsou sloučeniny vzorce I, kde A je methylenový zbytek $-CH_2-$.

Výhodné jsou také sloučeniny vzorce I, kde R^1 je fenylová skupina, která je substituovaná jedním zbytkem R^{15c} a která může být dále substituovaná jedním nebo dvěma substituenty ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, nebo je R^1 pyridylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná na atomu dusíku skupinou R^{14} . Zejména výhodné jsou sloučeniny vzorce I, kde R^1 je fenylová skupina, která je substituovaná jedním zbytkem R^{15c} , zejména jedním zbytkem R^{15c} v meta poloze nebo para poloze.

Výhodné jsou také sloučeniny vzorce I, kde R^{15c} je skupina $-(CH_2)_t-C(=NR^{17})-NHR^{17}$, zejména skupina $-CH_2(=NR^{17})-NHR^{17}$. Výhodnější jsou sloučeniny, kde R^{15c} je skupina $-(CH_2)_t-C(=NH)-NH_2$, zejména skupina $-C(=NH)-NH_2$.

Zejména výhodné jsou sloučeniny vzorce I, kde R^4 je fenylová skupina, která je substituovaná skupinou $-C(=NR^{17})-NHR^{17}$, zejména v meta nebo para poloze, nejvýhodněji v meta poloze. Výhodné označení zbytku R^{17} přítomného v uvedené skupině R^4 je atom vodíku.

Zejména výhodné jsou sloučeniny vzorce I, kde jsou dva nebo více zbytků definované výše pro výhodné sloučeniny vzorce I, nebo zbytky mohou mít jedno nebo několik specifických označení zbytků uvedené v jejich obecné definici nebo v definicích výhodných sloučenin výše. Předmětem předkládaného vynálezu jsou všechny možné kombinace definic uvedených pro výhodné definice a pro specifické definice.

Předmětem předkládaného vynálezu jsou explicitně také s ohledem na všechny výhodné sloučeniny vzorce I všechny jejich stereoizomerní formy a jejich směsi ve všech poměrech a jejich fyziologicky upotřebitelné soli stejně jakož i jejich proformy. Podobně jsou také ve všech výhodných sloučeninách vzorce I zbytky, které jsou v molekule přítomné víc než jednou vzájemně nezávislé a mohou být stejné nebo různé.

Sloučeniny vzorce I lze připravit použitím postupů a technik, které jsou dobře známy osobám zkušeným v tomto oboru. Výchozí látky nebo stavební bloky pro použití v obecných syntetických postupech, které lze použít při přípravě sloučenin vzorce I, jsou odborníkům snadno dostupné. V řadě případů jsou dostupné komerčně nebo jsou popsány v literatuře. Jinak je lze připravit

ze snadno dostupných prekurzorů analogicky k postupům popsaným v literatuře nebo postupy nebo analogickými postupy k popsaným v této přihlášce.

Obecně lze sloučeniny vzorce I připravit například konvergentní syntézou spojením dvou nebo více fragmentů, které lze retro-synteticky odvodit ze vzorce I. Konkrétněji se jako stavební bloky při přípravě sloučenin vzorce I použijí vhodně substituované výchozí indolové deriváty. Pokud nejsou komerčně dostupné, lze tyto indolové deriváty připravit standardními postupy pro přípravu indolových kruhových systémů, jako je například Fischerova indolová syntéza, Madelungova indolová syntéza, indolová syntéza vycházející z N-chloranilinů a β -ketosulfidů popsaná Gassmanem a dalšími, Bischlerova indolová syntéza, Reissertova indolová syntéza nebo Nenitzescuova indolová syntéza. Výběrem vhodných prekurzorů umožňují tyto syntézy do různých poloh indolového systému zavést řadu substituentů, které lze pak chemicky modifikovat za účelem získání molekuly vzorce I s požadovanou substitucí. Jako jeden z obsáhlých přehledů, který uvádí řadu podrobností a literárních odkazů na chemii indolů a na syntetické postupy jejich přípravy, lze citovat díl 25, "Indols, Part One", W. J. Houlihan (ed.), 1972, z řady "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", A. Weissberger a E. C. Taylor (ed.), John Wiley & Sons.

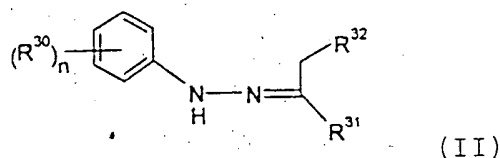
Příklady řady komerčně dostupných indolových derivátů, které jsou vhodné jako výchozí látky pro přípravu sloučenin vzorce I, jsou následující (uvedené kyseliny jsou komerčně dostupné jako volné kyseliny a/nebo jako methyl- nebo ethyl-estery):

indol-2-karboxylová kyselina, indol-3-karboxylová kyselina, indol-3-octová kyselina, 3-(3-indolyl)-propionová kyselina, in-

dol-2,3-dikarboxylová kyselina, 3-ethoxykarbonylmethyl-indol-2-karboxylová kyselina, 3-methyl-indol-2-karboxylová kyselina, 5-fluorindol-2-karboxylová kyselina, 5-chlorindol-2-karboxylová kyselina, 5-bromindol-2-karboxylová kyselina, 5-methoxy-indol-2-karboxylová kyselina, 5-hydroxyindol-2-karboxylová kyselina, 5,6-dimethoxyindol-2-karboxylová kyselina, 4-benzyloxyindol-2-karboxylová kyselina, 5-benzyloxyindol-2-karboxylová kyselina, 6-benzyloxy-5-methoxyindol-2-karboxylová kyselina, 5-methylindol-2-karboxylová kyselina, 5-ethylindol-2-karboxylová kyselina, 7-methylindol-2-karboxylová kyselina, 4-methoxyindol-2-karboxylová kyselina, 6-methoxyindol-2-karboxylová kyselina, 4,6-dimethoxyindol-2-karboxylová kyselina, 4,6-dichlorindol-2-karboxylová kyselina, 5-nitroindol-2-karboxylová kyselina, 5-methylsulfonylindol-2-karboxylová kyselina, 7-nitroindol-2-karboxylová kyselina, 7-t-butylkarbonylaminoindol-2-karboxylová kyselina, 7-(3-trifluormethylbenzoylamino)-indol-2-karboxylová kyselina, 7-(4-methoxyfenylsulfonylamino)indol-2-karboxylová kyselina, 5-brom-3-methylindol-2-karboxylová kyselina, 3-(2-karboxyethyl)-6-chlorindol-2-karboxylová kyselina.

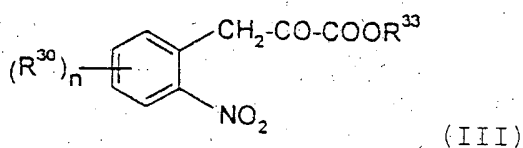
Pokud se výchozí indolové deriváty syntetizují, lze přípravu provést například dobře známými indolovými syntézami uvedenými výše. Dále jsou vysvětleny jen stručně, protože se jedná o standardní postupy široce diskutované v literatuře a odborníkům jsou dobře známy.

Fischerova indolová syntéza zahrnuje kyselou cyklizaci fenylhydrazonů například obecného vzorce II,



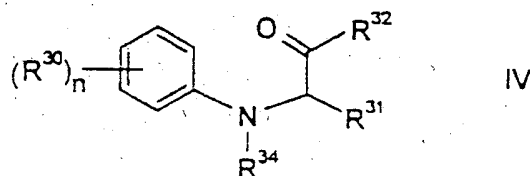
které lze získat různými postupy a ve kterých mohou mít skupiny R^{30} , R^{31} a R^{32} širokou škálu významů. Kromě atomu vodíku a alkylových skupin mohou R^{31} a R^{32} označovat zejména esterové skupiny nebo methylové nebo ethylové skupiny nesoucí esterovou skupinu jako substituent, což umožňuje zavést do indolové molekuly skupinu $(CH_2)_p-CO$, která se vyskytuje ve skupinách R^2 a/nebo R^3 ve sloučeninách vzorce I. Jako příklady řady literárních odkazů popisujících syntézu indolových derivátů Fischerovou metodou, kromě výše uvedené knihy vydané Houlihanem, uvádíme následující články: F.G. Salituro a další, J. Med. Chem. 33(1990), 2944; N.M. Gray a další, J. Med. Chem. 34 (1991); 1283; J. Sh. Chikvaidze a další, Khim. Geterotsikl. Soedin. (1991), 1508; S.P. Hiremath a další, Indian J. Chem. 19 (1980), 770; J. Bornstein, J. Amer. Chem. Soc. 79 (1957), 1745.

Reissertova indolová syntéza zahrnuje reduktivní cyklizaci o-nitrofenylpyrohroznových kyselin nebo jejich esterů, například obecného vzorce III,

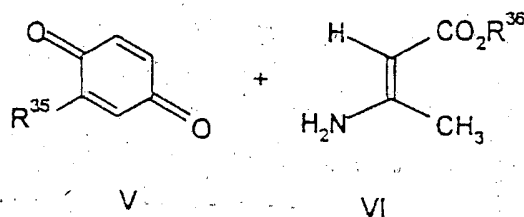


ve kterém skupiny R^{30} mohou mít širokou škálu významů a mohou být přítomny ve všech polohách benzenového kruhu. Reissertova indolová syntéza vede k derivátům indol-2-karboxylové kyseliny. Deriváty pyrohroznové kyseliny vzorce III lze získat kondenzací esterů štavelové kyseliny se substituovanými o-nitrotolueny. Jako literární odkazy, kromě výše uvedené knihy vydané Houlihanem, uvádíme například články H. G. Lindwall a G.J. Mantell, J. Org. Chem. 18 (1953), 345 nebo H. Burton a J.L. Stoves, J. Chem. Soc. (1937), 1726.

Bischlerovou indolovou syntézou lze na indolové deriváty cyclizovat α -anilinoketony například obecného vzorce IV.



Nenitzescuova indolová syntéza poskytuje důležitou cestu k derivátům indol-3-karboxylové kyseliny nesoucí v poloze 5 hydroxyskupinu. Syntéza zahrnuje reakci para-benzochinonu s β -amino-krotonátem, například sloučenin vzorců V a VI.



Další cesta ke specificky substituovaným indolovým derivátům vede přes 2,3-dihydroindoly (indoliny), které lze snadno získat redukcí indolů například hydrogenací, nebo cyclizací příslušných derivátů fenylethylaminu. Indoliny mohou podléhat řadě elektrofilních aromatických substitučních reakcí, které umožňují zavést do benzenového jádra řadu substituentů, které nelze zavést touto reakcí přímo do benzenového jádra molekuly indolu. Indoliny lze pak dehydrogenovat na odpovídající indoly například činnidly jako je chloranil nebo palladium s akceptorem vodíku. Podrobnosti o této syntéze lze opět získat ve výše uvedené knize vydané Houlihanem.

V závislosti na substituentech ve výchozích látkách lze z některých indolových syntéz získat směsi polohových isomerů, které lze ale rozdělit moderními separačními technikami jako

například preparativní HPLC.

Dále lze za účelem získání požadovaných substituentů na benzenovém jádru a v heterocyklickém jádru indolu kruhového systému vzorce I chemicky modifikovat funkční skupiny zavedené do kruhového systému indolovou syntézou. Například indoly nesoucí v poloze 2 nebo 3 atom vodíku lze také získat zmydlením a následnou dekarboxylací indolů nesoucích ve zmíněných polohách esterovou skupinu. Zbytky karboxylových a octových kyselin v polohách 2 a 3 lze převést na jejich homology běžnými reakcemi pro prodloužení řetězce karboxylové kyseliny. Atomy halogenů lze do polohy 2 nebo 3 zavést například reakcí odpovídajícího indolinonu s halogenačním činidlem jako je chlorid fosforečný analogicky postupu popsánému v práci J. C. Powers, J. Org. Chem. 31 (1966), 2627. Výchozí indolinony pro tuto syntézu lze získat z 2-aminofenylctových kyselin. Výchozí indolové deriváty pro přípravu sloučenin vzorce I nesoucích v poloze 3 atom halogenu lze také získat následujícími postupy popsanými v literatuře. Chlorace ethylesteru 1H-indol-2-karboxylové kyseliny v poloze 3 reakcí se sulfurylchloridem v benzenu poskytne ethylester 3-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (Chem. Abstr. 1962, 3441i-3442b). Ethylester 3-brom-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny lze syntetizovat analogicky práci J. Het. Chem. 33 (1996), 1627 reakcí ethylesteru 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny s perbromidem pyridiniumbromidu v pyridinu.

Zejména skupiny přítomné v benzenovém jádře indolového kruhového systému lze modifikovat řadou reakcí a tak získat požadované zbytky R^1 , R^{1b} , R^{1c} a R^{1d} . Například nitroskupiny lze redukovat na aminoskupiny různými redukčními činidly jako jsou sulfidy, dithionity, komplexní hydridy nebo katalytickou hydro-

genací. Redukci nitroskupiny lze také provést až v pozdějším stadiu syntézy sloučeniny vzorce I, nebo zároveň s reakcí prováděnou na jiné funkční skupině, například při reakci skupin jako je kyanoskupina se sirovodíkem nebo při hydrogenaci skupiny. Za účelem zavedení zbytků R^{5a} , R^{5b} a R^{6a} -SO₂ lze aminoskupiny modifikovat standardními postupy pro alkylaci například reakcí s (substituovanými) alkylhalogenidy nebo reduktivní aminací karbonylových sloučenin, standardními postupy pro acylaci například reakcí s aktivovanými deriváty karboxylových kyselin jako jsou chloridy, anhydridy, aktivované estery aj. nebo reakcí s karboxylovými kyselinami v přítomnosti aktivujících činidel, nebo standardními postupy pro sulfonylaci například reakcí se sulfonylchloridy.

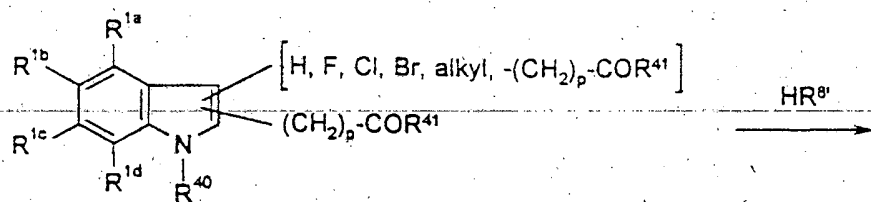
Esterové skupiny přítomné v benzenovém jádru lze hydrolyzovat na odpovídající karboxylové kyseliny, které lze po aktivaci za standardních podmínek reagovat s aminy nebo alkoholy. Etherové skupiny přítomné v benzenovém jádru, například benzyloxyskupiny nebo další snadno štěpitelné etherové skupiny, lze štěpit za získání hydroxyskupin, které lze pak reagovat se širokou škálou činidlem, například etherifikačními činidly nebo aktivujícími činidly umožňujícími náhradu hydroxyskupiny skupinami jinými. Síru obsahující skupiny lze reagovat podobně.

Výše uvedené reakce pro konverzi funkčních skupin jsou obecně široce popsány v knihách o organické chemii a v pojednání jako Houben-Weyl, „Methoden der Organischen Chemie“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Německo, nebo „Organic Reactions“, John Wiley & Sons, New York, ve kterých lze nalézt podrobnosti o reakcích a odkazy na primární literaturu. Protože v předkládaném případě jsou funkční skupiny připojeny k indolovému kruhu, může být v případech některých reakcí nezbytné specificky přiz-

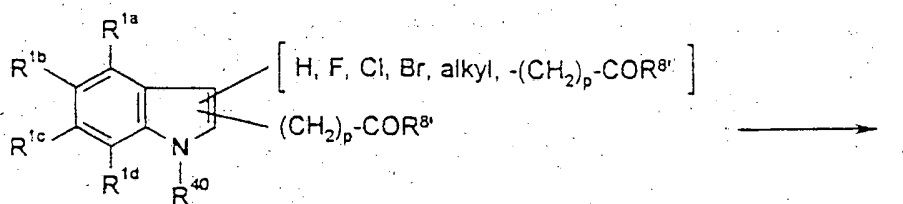
působit reakční podmínky nebo vybrat specifická činidla z řady reaktantů, které lze v principu použít pro konverzi, nebo jinak přijmout specifická opatření pro dosažení požadované konverze, například použít techniky chránících skupin. Odborníkům v této oblasti ale nalezení vhodných reakčních variant pro reakční podmínky v těchto případech nepůsobí žádné problémy.

Strukturní prvky přítomné ve zbytcích v poloze 1 indolového kruhu sloučenin vzorce I a ve skupině COR^8 přítomné v poloze 2 a/nebo 3 indolového kruhu lze zavést do výchozích indolových derivátů dostupnými postupy uvedenými výše postupnými reakčními kroky, které jsou uvedeny níže za použití postupů, které jsou odborníkům v této oblasti dobře známé.

Zbytky R^8 , které mohou být přítomny v R^2 nebo a/nebo R^3 , lze zavést například kondenzací odpovídající karboxylové kyseliny vzorce VII nebo jejího derivátu se sloučeninou nebo sloučeninami vzorce HR^8 , tj. s aminem vzorce $\text{HNR}^9\text{R}^{10}$ a/nebo s alkoholem vzorce HOR^{10} a/nebo s merkaptanem vzorce HS-alkyl obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku, za získání sloučeniny vzorce VIII. Takto získaná sloučenina vzorce VIII již může obsahovat požadované finální skupiny, tj. skupiny R^8 a R^{10} mohou být skupinami R^8 a $\text{R}^4\text{-A}$ definovanými pro vzorec I, nebo se pořípadě v takto získané sloučenině vzorce VIII převedou zbytky R^8 a R^{10} na zbytky R^8 a R^{10} , za získání požadované sloučeniny vzorce I.



VII



VIII

Tak mohou mít zde obsažené zbytky R^8 a R^9 a R^{10} významy R^8 , R^9 a R^{10} uvedené výše, nebo dále mohou být funkční skupiny ve zbytcích R^8 a R^9 a R^{10} přítomné ve formě skupin, které lze následně převést na konečné skupiny R^8 , R^9 a R^{10} , tj. funkční skupiny mohou být přítomné ve formě prekurzorů nebo derivátů například v chráněné formě. Příklady prekurzorů jsou kyanoskupina, kterou lze později převést na derivát karboxylové kyseliny nebo redukcí na aminomethylovou skupinu, nebo nitro skupina, kterou lze převést redukcí jako je katalytická hydrogenace na aminoskupinu.

Zbytek R^{10} ve sloučeninách vzorců VII a VIII může znamenat skupinu $-A-R^1$ definovanou výše, která má být finálně přítomna v požadované cílové molekule vzorce I, nebo může znamenat skupinu, kterou lze následně převést na skupinu $-A-R^1$, například prekurzor nebo derivát skupiny $-A-R^1$, ve které jsou funkční skupiny přítomny v chráněné formě, nebo R^{10} může označovat atom vodíku nebo chránicí skupinu atomu dusíku indolového kruhu. Podobně jsou zbytky R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} a R^{1d} a číslo p ve vzorcích VII a VIII definovány výše, i když pro syntézu

sloučeniny vzorce I také tyto zbytky mohou být v principu přítomné ve stadiu kondenzace sloučeniny vzorce VII se sloučeninou vzorce HR^8 poskytující sloučeninu vzorce VIII ve formě prekurzoru nebo v chráněné formě.

Zbytky R^{41} ve sloučenině vzorce VII (které mohou být stejné nebo různé) mohou být například hydroxyskupina nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, tj. skupiny COR^{41} přítomné ve sloučenině vzorce VII mohou být například volná karboxylová kyselina nebo její ester jako alkylester, stejně jako může být skupina COR^8 ve sloučenině vzorce I. Skupiny COR^{41} mohou být i jakékoliv jiné aktivované deriváty karboxylové kyseliny, které umožňují se sloučeninou vzorce HR^8 tvorbu amidu, esteru nebo thioesteru. Skupina COR^{41} může být například chlorid kyseliny, aktivovaný ester jako je substituovaný fenylester, azolid jako imidazolid, azid nebo směsný anhydrid, například směsný anhydrid s esterem kyseliny uhličitě nebo sulfonové. Všechny tyto deriváty lze připravit z karboxylové kyseliny standardními postupy a mohou reagovat s aminy, alkoholy nebo merkaptany vzorce HR^8 za standardních podmínek. Karboxylovou skupinu $COOH$ reprezentovanou skupinou COR^{41} ve sloučenině vzorce VII lze získat například z esterové skupiny (zavedené do indolového systému během indolové syntézy) standardními hydrolytickými postupy.

Sloučeniny vzorce I, ve kterých je skupina COR^8 esterovou funkční skupinou, lze také připravit ze sloučeniny vzorce VII, ve které je COR^{41} karboxylová skupina, běžnou esterifikační reakcí jako například reakcí kyseliny s alkoholem za kyselé katalýzy nebo alkylací soli karboxylové kyseliny elektrofilem jako je alkylhalogenid nebo transesterifikací z jiného esteru. Sloučeniny vzorce I, ve kterém je COR^8 amidická skupina, lze

připravit z aminu a sloučeniny vzorce VII, ve kterém je COR^{41} karboxylová skupina nebo její ester, běžnou aminační reakcí.

Zejména při přípravě amidů lze sloučeniny vzorce VII, ve kterém je COR^{41} karboxylová kyselina, kondenzovat za standardních podmínek se sloučeninou vzorce HR^8 , kterou je amin, pomocí běžných kondenzačních činidel z peptidové syntézy. Těmito kondenzačními činidly jsou například karbodiimidy jako dicyklohexylkarbodiimid (DCC) nebo diisopropylkarbodiimid, karbonyldiazoly jako karbonyldiimidazol a podobná činidla, propylfosfonanhydrid, O-((kyano(ethoxykarbonyl)methylen)amino)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborát (TOTU) a řada dalších.

Pokud jsou ve sloučenině vzorce VII přítomny dvě stejné skupiny COR^{41} , například dvě COOH skupiny, a se sloučeninou HR^8 má kondenzovat pouze jedna z nich, nebo pokud dvě skupiny mají kondenzovat se dvěmi různými sloučeninami HR^8 , musí se kondenzační reakce vhodně přizpůsobit. Taková adaptace nečiní odborníkům v této oblasti žádné problémy. Jako odkaz řešící takové reakce uvádíme například práci Y. Miki, H. Hachiken a I. Yoshikawa, *Heterocycles* 45 (1997), 1143. Požadovaného výsledku lze například dosáhnout použitím činidel a/nebo reakčních podmínek, které umožňují selektivní reakci dvou skupin, nebo použitím strategie chránících skupin. V druhém případě se jedna skupina nejdříve selektivně ochrání například převedením na příslušný ester nebo jinou chráněnou formu karboxylové kyseliny a pak se druhá skupina kondenzuje se sloučeninou vzorce HR^8 . Potom se první skupina odchrání a v případě potřeby reaguje s druhou sloučeninou vzorce HR^8 . Ve výchozím indolovém derivátu vzorce VII použitém pro kondenzační reakci ale mohou být na počátku také přítomny různé skupiny COR^{41} , například jedna esterová skupina a jedna volná karboxylová kyselina.

Pokud zbytek R^1 -A- přítomný v indolu vzorce I nebo zbytek R^{40} přítomný v indolu vzorce VII, nebo zbytek ve kterém jsou funkční skupiny přítomné ve zbytku R^1 -A- nebo R^{40} v chráněné formě nebo ve formě prekursoru, nebyly zavedeny během předchozích kroků například během syntézy indolového jádra, mohou být tyto zbytky například zavedeny do polohy 1 indolového systému běžnými postupy z literatury, které jsou odborníkům v této oblasti známy. Jedná se N-alkylaci, N-arylaci, N-acylaci nebo N-sulfonylaci disíkových atomů kruhu heterocyklů. Výchozí indolový derivát použitý pro tuto reakci má v poloze 1 atom vodíku. N-Alkylaci atomu dusíku kruhu lze například provést za standardních podmínek s výhodou v přítomnosti báze za použití alkylační sloučeniny vzorce R^1 -A-LG nebo vzorce R^{40} -LG, ve kterém atom ve skupině A nebo ve skupině R^{40} navázaný na skupinu LG je v tomto případě alifatický atom uhlíku alkylové skupiny a LG je odstupující skupina, například atom halogenu jako chloru, bromu nebo jódu, nebo sulfonyloxyskupina jako tosyloxyskupina, mesyloxyskupina nebo trifluormethylsulfonyloxyskupina. LG může být například také hydroxyskupina, která je za účelem provedení alkylační reakce aktivována běžným aktivacím činidlem. Pro přípravu sloučenin, ve kterých je přímá vazba na aromatickou skupinu přímo vázanou v poloze 1 indolového systému, lze použít konvenční arylační postupy. Například lze použít arylfluoridy jako nitroarylfuoridy nebo kyanoarylfuoridy (jako arylační činidla která výhodně umožňují postupnou tvorbu aminoskupiny). tyto postupy jsou popsány například v Tetrahedron Lett. 37 (1996), 299; Tetrahedron Lett. 36 (1995), 8387; Synth. Commun. 25 (1995), 2165; J.Med.Chem. 28 (1985), 66.

Guanidinoskupinu přítomnou ve sloučeninách vzorce I lze zavést konverzí aminoskupiny, kterou lze například získat redukcí

nitroskupiny nebo kyanoskupiny za použití následujících činidel:

1. O-methylisomočovina (S. Weiss a H. Krommer, Chemiker-Zeitung 98 (1974), 617-618)
2. S-methylisothiomočovina (R. F. Borne, M. L. Forrester a I.W.Waters, J. Med. Chem. 20 (1977), 771-776)
3. nitro-S-methylisothiomočovina (L. S. Hafner a R. E. Evans, J. Org. Chem. 24 (1959), 1157)
4. formamidinosulfonová kyselina (K. Kim, Y.-T. Lin a H.S.Mosher, Tetra. Lett. 29 (1988), 3183-3186)
5. 3,5-dimethyl-1-pyrazolylformamidiniumnitrát (F. L. Scott, D.G. O'Donovan a J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. 75 (1953), 4053-4054)
6. N,N'-di-t-butyloxykarbonyl-S-methylisothiomočovina (R.J.Bergeron a J. S. McManis, J. Org. Chem. 52 (1987), 1700-1703)
7. N-alkoxykarbonyl-, N,N'-dialkoxykarbonyl-, N-alkylkarbonyl- a N,N'-dialkylkarbonyl-S-methylisothiomočovina (H. Wollweber, H. Kölling, E. Niemers, A. Widdig, P. Arews, H.-P. Schulz a H. Thomas, Arzneim. Forsch./Drug Res. 34 (1984), 531-542).

Amidiny lze připravit z příslušných kyanosloučenin adicí alkoholů například methanolu nebo ethanolu v kyselém bezvodém prostředí, například diaxanu, methanolu nebo ethanolu, a následnou aminolýzou, například působením amoniaku v alkoholech jako je například isopropanol, methanol nebo ethanol (G.Wagner, P. Richter a Ch. Garbe, Pharmazie 29 (1974), 12-55). Další způsoby přípravy amidinů jsou adice sirovodíku na kyanoskupinu následovaná alkylací výsledného thioamidu například methylací činid-

lem jako je methyljodid, a následná reakce s amoniakem (patentová přihláška číslo GDR 235 866), nebo adice hydroxylaminu, který lze získat z hydroxylamoniové soli s báží, na kyanoskupinu a následná konverze amidoximu na amidin, například katalytickou hydrogenací (viz. například, R. P. Mull a další, J. Med. Pharm. Chem. 5 (1962), 651; B. J. Broughton a další, J. Med. Chem. 18 (1975), 1117).

Sloučeniny vzorce I, ve kterých je přítomná skupina (alkyl)-C(=NH)- obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku vázaná na atom dusíku, lze připravit z prekursoru obsahujícího uvedený atom dusíku jako NH skupinu například následujícím způsobem. Prekursor obsahující NH skupinu se reaguje s mono- nebo bis-benzyloxykarbonyl (Z) chráněným alkylamidinem vzorce (alkyl)-C(=NH)-NH-Z obsahujícím v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo (alkyl)-C(=NZ)-NH-Z obsahujícím v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, ze kterých je bis-chráněné činidlo reaktivnější než mono-chráněné (Y. Sugimura a další, Heterocykles 24 (1986), 1331-1345; J. Eustache a A. Grob, Tetrahedron Lett. 36 (1995), 2045-2046). V dalším způsobu se reaguje prekursor obsahující NH skupinu s iminoetherem například vzorce (alkyl)-C(=NH)-O-(alkyl) obsahujícím v první alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku a ve druhé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, který je dostupný za standardních podmínek z nitrilu vzorce (alkyl)-CN obsahujícího v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku adicí alkoholu v přítomnosti kyseliny. Pokud jsou ve sloučenině, která má reagovat s iminoetherem nebo Z-chráněným alkylamidinem, přítomné dvě nebo víc NH skupin, lze k dosažení požadovaného výsledku použít strategii chránících skupin, jak je odborníkům v této oblasti dobře známá.

Iminoether, který lze označit i jako aktivovaný nitril, je

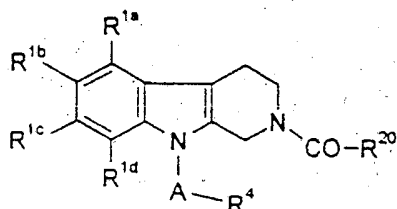
rovněž mnohostranný intermediát, v případě že se připraví z kyanoskupiny, která je přítomna ve sloučenině, která již obsahuje indolový systém a která byla získána jako intermediát během syntézy sloučeniny vzorce I. Například kyanoskupina, která je přítomna ve zbytku R^{40} ve sloučenině vzorce VII nebo VIII nebo v jiných zbytcích, může reagovat standardními postupy za získání iminoetheru. takový iminoether může reagovat například s hydroxylaminem za získání amidoximové skupiny, nebo může reagovat s 1,2-diaminoethanem za získání imidazolinové skupiny, tj. 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylový substituent na místě původní kyanoskupiny. Opět v těchto reakcích (stejně jako ve všech reakcích použitých při syntéze sloučeniny vzorce I) v závislosti na jednotlivých případech může být výhodné (za účelem zabránění nežádoucích reakcí nebo sekundárních reakcí) použít technik chránících skupin a přechodně blokovat skupiny jako je například aminoskupina nebo volná karboxylová skupina chránícími skupinami vhodnými pro specifický syntetický problém.

Sloučeniny vzorce I, ve kterých je přítomna aminoxidická skupina nebo pyridin-N-oxidová skupina, chinolin-N-oxidová skupina nebo isochinolin-N-oxidová skupina, lze získat oxidací aminů nebo dusíkatých heterocyklů standardními postupy popsanými například v J. March, Advanced Organic Chemistry, 3. vydání, strana 1088.

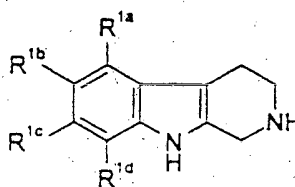
Sloučeniny vzorce I lze také připravit například postupnou syntézou na pevné fázi obvyklými postupy chemie na pevné fázi, které jsou odborníkům v této oblasti dobře známé a jsou ilustrovány níže uvedenými příklady.

Sloučeniny vzorce Ia, ve kterém R^2 a R^3 ve vzorci I dohromady tvoří skupinu vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(-\text{CO}-\text{R}^{20})-\text{CH}_2-$ lze připravit výše

uvedenými postupy. Vychází se z vhodně substituované sloučeniny vzorce IX, která je komerčně dostupná nebo kterou lze připravit analogicky syntézám popsaným v literatuře. Ve vzorcích Ia a IX mají zbytky význam uvedený výše.



Ia



IX

Jak dokazují farmakologické testy popsané níže, mají sloučeniny vzorce I inhibiční aktivitu vůči faktoru Xa. Proto je lze s výhodou použít jako léčiva, zejména pokud je žádoucí snížit aktivitu faktoru Xa nebo dosáhnout účinku, čehož lze dosáhnout inhibicí aktivity faktoru Xa v systému, například ovlivněním koagulace nebo inhibice srážení krve. Proto se předkládaný vynález také týká sloučeniny vzorce I pro použití jako léčiva stejně jako sloučeniny vzorce I pro použití při přípravě léčiv, zejména léčiv pro léčení nebo profylaxi stavů a chorob zmíněných výše a níže. Předkládaný vynález dále poskytuje způsob specifické inhibice aktivity faktoru Xa spojením faktoru Xa se sloučeninou vzorce I, kde sloučenina podle předkládaného vynálezu inhibuje katalytickou aktivitu faktoru Xa buď přímo v prothrombinasovém komplexu nebo jako rozpustná součást, nebo nepřímo inhibicí navázání faktoru Xa do prothrombinasového komplexu. Výhodné provedení vynálezu zahrnuje ty sloučeniny vzorce I, které inhibují aktivitu faktoru Xa s $K_i < 100 \mu\text{M}$ a výhodněji s $K_i < 2 \mu\text{M}$ podle stanovení v testu faktoru Xa popsaném níže.

Inhibice aktivity faktoru Xa nebo vyvolání účinku takovou

inhibicí může probíhat například *in vivo* tj. uvnitř jedince. Zde použitý termín "jedinec" znamená obratlovce včetně savců jako je například myš, krysa, králík, pes, vepř a zejména člověka, kde se faktor Xa účastní procesu srážení krve. Inhibice může probíhat mimo tělo jedince, například v mimotělním oběhu nebo při zpracování vzorků krve jedince a obecně *in vitro*. *In vitro* použitím sloučeniny vzorce I je například použití jako biochemického nástroje nebo činidla při vědeckém nebo analytickém výzkumu nebo při *in vitro* diagnóze. Dále lze sloučeninu vzorce I výhodně použít jako antikoagulantu, který lze spojit se vzorkem krve za účelem prevence jejího sražení. Například lze spojit účinné množství sloučeniny vzorce I s čerstvě odebraným vzorkem krve za účelem prevence sražení vzorku.

Zde použitý termín „účinné množství“ znamená množství sloučeniny vzorce I, které inhibuje aktivitu faktoru Xa do požadovaného stupně. Odborníci vědí, že účinné množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu lze stanovit zde uvedenými postupy nebo jiným známým způsobem.

Ve světle uvedeného použití sloučeniny vzorce I odborníci poznají, že sloučenina podle předkládaného vynálezu může nahradit činidlo jako heparin. Takové použití sloučeniny vzorce I může například vést k úsporám nákladů (v porovnání s jinými antikoagulanty) nebo ke snížení vedlejších účinků.

V dalším provedení poskytuje předkládaný vynález způsob inhibice aktivity faktoru Xa u pacientů, kteří to potřebují, zahrnující podávání (uvedeným pacientům) účinného množství sloučeniny vzorce I, které je schopné inhibovat aktivitu faktoru Xa. Zde uvedený termín „pacient“ označuje zejména teplokrevné živočichy včetně savců a lidí. Pacient potřebuje léčení

za účelem inhibice aktivity faktoru Xa, pokud trpí chorobami, které mohou být výhodně ovlivněny inhibicí aktivity faktoru Xa nebo které jsou lékaři považovány za takové, že mohou být výhodně ovlivněny inhibicí aktivity faktoru. Identifikace těchto pacientů, kteří potřebují léčení za účelem inhibice aktivity faktoru Xa, je plně v rámci schopností a znalostí odborníků v této oblasti. Zkušený lékař snadno zjistí (například použitím klinických testů, fyzikálních zkoušek a medicínských/rodinné historie), kteří pacienti takové léčení potřebují.

Protože sloučenina vzorce I může inhibovat aktivitu faktoru Xa, lze ji použít pro snížení nebo inhibici srážení krve u jedince. Proto předkládaný vynález dále poskytuje způsob redukce nebo inhibice tvorby krevních sraženin u jedince podáváním terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce I, zejména u pacientů, kteří to potřebují.

Termín „terapeuticky účinné množství“ v souvislosti s vyvoláním (u jedince) účinku, jako je inhibice nebo redukce srážení krve, nebo „množství schopné inhibice aktivity faktoru Xa“ sloučeniny vzorce I znamená množství nebo dávku sloučeniny vzorce I, kterou je třeba podat jedinci za účelem dosažení nebo udržení požadovaného účinku nebo inhibice aktivity faktoru Xa u jedince do požadovaného stupně. Toto účinné množství nebo podávaná dávka se v každém případě v závislosti na okolnostech jedinci upraví. Uvedené množství lze snadno zjistit použitím běžných technik a metod zde popsaných nebo jinak známých a pozorováním výsledků dosažených za analogických okolností. Při stanovení účinné dávky se zvaží řada faktorů včetně (ale nejen) druhu pacienta, velikosti, věku, celkového zdravotního stavu, specifické choroby, stupně nebo zapojení nebo závažnosti choroby,

odezvy jednotlivého pacienta, konkrétní podávané sloučeniny, způsobu podávání, biologické dostupnosti podávaného farmaceutického prostředku, vybrané dávkovací diety a použití průvodní medicíny. Vhodnou dávku lze stanovit za použití v medicíně dobře známých klinických přístupů.

Obecně ve světle výše uvedených faktorů aktivity je zřejmé, že účinné množství sloučeniny vzorce I pro inhibici aktivity faktoru Xa nebo terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce I se může značně lišit v širokém rozmezí. Obvykle je účinné množství sloučeniny vzorce I od 0,01 miligramu na kilogram tělesné hmotnosti a den (mg/kg/den) do 20 mg/kg/den. Výhodná je obvykle denní dávka od 0,1 mg/kg do 10 mg/kg. Tato čísla se vztahují k dospělému člověku s hmotností kolem 75 kg. Ale v závislosti na jednotlivých okolnostech může být nezbytné uvedené dávky upravit (nahoru nebo dolů). Zejména pokud se podávají relativně velká množství, může být výhodně rozdělit denní dávku do několika například 2, 3 nebo 4 podávaných dávek.

Sloučeninu vzorce I lze jednotlivci podávat za účelem léčení různých klinických stavů včetně například léčení a profylaxe kardiovaskulárních chorob nebo spojených komplikací, například při infekci nebo operaci. Příklady kardiovaskulárních chorob zahrnují restenozu, například restenozu po angioplastice, reokluzní profylaxi včetně reokluzní profylaxe po lýze nebo dilataci (PTCA), pooperační stavy po zavedení koronárního bypasu, arteriální, žilní a mikrocirkulační choroby, srdeční infarkt, angina pectoris včetně nestálé anginy pectoris, thromboembolické poruchy, thrombózy, embolismy, respirační stresový syndrom dospělých, multiorgánové poruchy, úrazové a roztroušené intravaskulární sraženiny. Příklady komplikací spojených s operacemi zahrnují například thrombózy hlubokých a blízkých

žil, které mohou nastat po operaci. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou obecně vhodné jako léčiva pro omezení nebo inhibici nebo zabránění nežádoucí koagulace nebo srážení krve nebo tvorby thrombů u jedinců.

Sloučeniny vzorce I, jejich fyziologicky upotřebitelné soli a další vhodné deriváty jako proformy lze podávat jako léčiva nebo farmaka výše uvedeným způsobem léčení nebo profylaxe samostatně, ve směsi s jinými nebo ve formě farmaceutických prostředků, které obsahují jako aktivní složku účinné množství alespoň jedné sloučeniny vzorce I a/nebo fyziologicky upotřebitelné soli a/nebo jejich další vhodné deriváty ve směsi nebo jinak spojené s farmaceuticky upotřebitelným nosičem.

Při léčení pacientů lze sloučeniny vzorce I nebo farmaceutické prostředky, které je obsahují, podávat v jakékoliv formě nebo způsobem, který činí sloučeniny vzorce I biologicky dostupnými v účinném množství včetně perorální a parenterální cesty. Například je lze podávat perorálně, podkožně, do svalu, intravenózně, transdermálně, intranasálně, rektálně apod. Perorální podávání je obecně výhodné ale v závislosti na specifickém případě mohou být výhodné i jiné způsoby podávání, například nitrožilně injekcemi nebo infuzí při akutním stavu choroby. Odborník v této oblasti může snadno vybrat vhodnou formu a způsob podávání v závislosti stádiu léčené choroby a dalších relevantních okolnostech.

Farmaceutické prostředky nebo léčiva obsahující sloučeniny vzorce I a/nebo a jejich fyziologicky upotřebitelné soli a/nebo jiné vhodné deriváty lze připravit spojením sloučenin vzorce I a/nebo jejich fyziologicky upotřebitelných solí a/nebo jiných vhodných derivátů s jedním nebo několika farmaceuticky upotřebitelnými nosiči a/nebo přísadami standardními postupy. Jejich

poměry a povaha se stanoví podle vybraného způsobu podávání a standardních farmaceutických praktik. Farmaceutické prostředky nebo léčiva se připraví způsobem ve farmaceutické praxi dobře známým. Farmaceutické prostředky obecně obsahují účinné množství jedné nebo několika sloučenin vzorce I a/nebo její fyziologicky upotřebitelné soli a/nebo její další vhodné deriváty spolu s vhodným množstvím nosiče tak, aby obsahovaly příslušnou dávku pro podávání jedinci. Farmaceutické prostředky lze upravit pro perorální nebo parenterální použití a lze je pacientům podávat ve formě například tablet, tobolek, čípků, roztoků, suspenzí, mastí, tinktur, nosních sprejů, aerosolových směsí, implantátů, tyček, mikrotobolek apod. Předkládaný vynález tak spolu s nárokovanými sloučeninami vzorce I poskytuje upotřebitelné farmaceutické prostředky nebo léčiva pro inhibici aktivity faktoru Xa, inhibici srážení krve a léčení a profylaxi výše uvedených chorob jedince. Předkládaný vynález dále zahrnuje způsob přípravy farmaceutických prostředků nebo léčiv, která obsahují alespoň jednu sloučeninu vzorce I a/nebo její fyziologicky upotřebitelnou sůl a/nebo její další vhodný derivát, stejně jako zahrnuje i použití sloučeniny vzorce I a/nebo její fyziologicky upotřebitelné soli a/nebo jejího dalšího vhodného derivátu pro přípravu léčiv, zejména léčiv pro léčení nebo profylaxi výše uvedených chorob.

Farmaceuticky upotřebitelný nosič a přísady jsou látky nebo prostředky, které jsou pro jedince netoxické nebo mají přijatelnou toxicitu, jak stanoví příslušný úřední orgán. Nosič nebo přísada mohou být pevné, polopevné nebo kapalné látky, které mohou sloužit jako nosič nebo médium pro aktivní složku. Zde použitý termín „farmaceuticky upotřebitelný nosič“ zahrnuje všechny standardní farmaceutické nosiče jako jsou kapalné nosiče například voda, solanka, fosfátem pufrovaná solanka,

emulze jako olej/voda nebo voda/olej emulze, nebo pevné nebo polopevné nosiče jako je například laktosa, kukuřičný škrob, tuky, vosky atd. Vhodné farmaceutické nosiče a jejich formy jsou v tomto oboru dobře známé a popsány například v práci Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15. vydání, Mack Publishing Co., Easton 1975, kterou zde uvádíme jako odkaz i s ohledem na další aspekty složek a přípravy farmaceutických prostředků.

Příklady přísad jsou plnidla, desintegranty, pojiva, lubrikanty, zvlhčovačla, stabilizátory, emulgátory, konzervační látky, sladidla, barviva, příchuti, aroma, zahušťovadla, ředidla, pufrý, solubilizátory, činidla pro dosažení pomalého uvolňování, soli pro úpravu osmotického tlaku, potahovací činidla, anti-oxidanty atd.

Pro účely perorálního podávání lze sloučeniny vzorce I a/nebo jejich fyziologicky upotřebitelné soli a/nebo jejich další vhodné deriváty kombinovat s přísadami nebo inertními nosiči nebo jedlými nosiči a použít ve formě například tablet, potahovaných tablet, tablet s filmem, pilulek, pastilek, tobolek, granulí, roztoků, suspenzí, emulzí, tinktur, sirupů, oplátek, žvýkaček apod., nebo je lze uzavřít do želatinových tobolek. Farmaceutické prostředky pro perorální podávání se mohou lišit podle konkrétních forem. Obvykle tyto farmaceutické prostředky obsahují alespoň 1 % aktivní složky vzorce I a/nebo její fyziologicky upotřebitelné soli a/nebo jiného vhodného derivátu a mohou vhodně obsahovat do 90 % hmotnosti. S výhodou je obsah sloučeniny vzorce I a/nebo její fyziologicky upotřebitelné soli a/nebo jiného vhodného derivátu od 4 % do 70 % hmotnosti. S výhodou je množství aktivní složky přítomné v prostředku takové, že se získá vhodná jednotková dávková

forma pro podávání.

Tablety, pilulky, tobolky, pastily apod. mohou také obsahovat například jeden nebo několik následujících nosičů a přísad: pojiva jako je mikrokryсталická celulóza, tragakant nebo želatina; excipienty jako je škrob nebo laktosa, desintegroující činidla jako je alginová kyselina, Primogel, kukuřičný škrob apod.; lubrikanty jako stearan hořečnatý nebo Sterotex; lubrikanty jako je koloidní oxid křemičitý. Dále lze přidat sladidla jako je sacharosa nebo sacharin, příchuti jako je pepermint, methyلسalicylát nebo pomerančová příchut'. Pokud je dávkovací formou tobolka, může kromě látek typu uvedeného výše obsahovat kapalný nosič jako je polyethylenglykol nebo olej. Další dávkové jednotkové formy mohou obsahovat různé další látky, které modifikují fyzikální vlastnosti dávkové jednotky, jako jsou například potahy. Tak mohou být tablety nebo pilulky potaženy cukrem, šelakem nebo dalšími enterickými potahovacími činidly. Sirup může obsahovat kromě aktivní látky například sacharosu jako sladidlo a některé konzervační látky, barviva a příchuti.

Pro účely například parenterálního podávání sloučenin vzorce I a/nebo jejich fyziologicky upotřebitelných solí a/nebo jejich dalších vhodných derivátů je lze začlenit do roztoku nebo suspenze. Roztoky a suspenze mohou například také obsahovat jeden nebo několik následujících nosičů a přísad: sterilní ředidlo jako je voda pro injekce, roztok salinu, husté oleje, polyethylenglykoly, glycerin, propylenglykol nebo další syntetická rozpouštědla; antibakteriální činidla jako benzylalkohol nebo methylparaben; antioxidanty jako askorbovou kyselinu nebo bisulfit sodný; chelatuující činidla jako ethylendiamintetraoctovou kyselinu; pufry jako jsou octany, citronany nebo

fosforečnany; činidla pro úpravu toxicity jako je chlorid sodný nebo dextrosa. Obsah sloučenin vzorce I a/nebo jejich fyziologicky upotřebitelné soli a/nebo jejich dalších vhodných derivátů v prostředcích pro parenterální podávání se může lišit. Obvykle tyto prostředky obsahují alespoň 0,1 % hmotnostní sloučeniny vzorce I a/nebo její fyziologicky upotřebitelné soli a/nebo jejich dalších vhodných derivátů. Horní hranice je obvykle 90 % hmotnostních. Výhodný obsah sloučeniny vzorce I a/nebo její fyziologicky upotřebitelné soli a/nebo jejího dalšího vhodného derivátu od 0,1 % do 50 %. Parenterální prostředky mohou být používány ve formě například ampulí, stříkaček na jedno použití, ampulí s několika dávkami (ze skla nebo plastu) nebo infúzních lahví. Vhodné přísady pro mikrokapsule, implantáty a tyčinky jsou například směsné polymery glykolové kyseliny a mléčné kyseliny.

Obecně je množství sloučeniny vzorce I a/nebo její fyziologicky upotřebitelné soli a/nebo jejího dalšího vhodného derivátu přítomné ve farmaceutickém prostředku od 0,5 mg do 1 g, výhodně od 1 mg do 500 mg. Kromě jedné nebo několika sloučenin vzorce I a/nebo jejich fyziologicky upotřebitelných solí a/nebo jejich dalších vhodných derivátů může farmaceutický prostředek podle předkládaného vynálezu obsahovat jednu nebo víc dalších farmakologicky aktivních sloučenin. Všechny látky použité pro přípravu různých farmaceutických prostředků musí být v použitém množství farmaceuticky čisté a netoxické.

V jiném obecném provedení poskytuje předkládaný vynález prostředky obsahující alespoň jednu sloučeninu vzorce I a/nebo její fyziologicky upotřebitelnou sůl a/nebo její další vhodný derivát ve směsi nebo jinak spojený s jedním nebo několika inertními nosiči. Tyto prostředky jsou vhodné například jako

testovací standardy, jako vhodné prostředky pro dopravu velkých množství, jako farmaceutické prostředky nebo výchozí látky pro přípravu farmaceutických prostředků. Množství sloučeniny vzorce I v těchto prostředcích je obecně od 0,001 % do 90 % hmotnostních. Inertním nosičem může být jakákoliv látka, která nerozkládá nebo jinak kovalentně nereaguje se sloučeninou vzorce I. Příklady vhodných inertních nosičů jsou voda; vodné pufry jako například obecně používané ve vysoce účinné kapalinové chromatografii (HPLC); organická rozpouštědla jako acetonitril, ethylacetát, hexan apod. a farmaceuticky upotřebitelné nosiče a/nebo přísady.

Sloučeniny vzorce I lze použít i jako výchozí látky nebo chemické intermediáty při přípravě dalších sloučenin, zejména při přípravě dalších farmakologicky aktivních sloučenin. Příklady těchto konverzí sloučenin podle předkládaného vynálezu na jiné sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou uvedené výše a podrobně níže. Pro tyto účely lze použít kromě sloučenin vzorce I a jejich fyziologicky upotřebitelných solí i další soli sloučenin vzorce I, které nejsou vhodné nebo jsou méně vhodné pro použití jako léčiva. Předkládaný vynález se tak týká i sloučenin vzorce I a jejich solí obecně jako chemických intermediátů, zejména intermediátů pro přípravu farmakologicky aktivních sloučenin. Předmětem vynálezu jsou také intermediáty, které se používají při syntéze sloučenin vzorce I popsaných výše a níže a jejich použití jako chemických intermediátů, zejména intermediátů při přípravě farmakologicky aktivních sloučenin.

Pro výzkum farmakologické aktivity a ilustraci použití sloučenin podle předkládaného vynálezu jako inhibitorů aktivity faktoru Xa mohou posloužit následující testy.

Test 1

In vitro inhibice vybraných čištěných koagulačních enzymů a dalších serinových proteas

Schopnost sloučeniny vzorce I inhibovat aktivitu faktoru Xa, thrombinu, plasminu, elastasy a trypsinu lze zjistit stanovením koncentrace sloučenin vzorce I, která inhibuje aktivitu enzymu na 50 % (IC_{50}). V chromogenických testech se použijí čištěné enzymy. Pro stanovení inhibiční konstanty K_i se hodnota IC_{50} upraví na kompetici se substrátem použitím vzorce

$$K_i = IC_{50} \times (1 / \{1 + ((\text{koncentrace substrátu}) / K_m \text{ substrátu})\})$$

ve kterém je K_m Michaelis-Mentenova konstanta (Chen a Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22 (1973), 3099-3018, uvádíme jako odkaz).

A. Test aktivity faktoru Xa

Pro tento test se použije TBS-PEG pufr (50 mM Tris-Cl, pH 7,8, 200 mM NaCl, 0,05 % (hmotnost/objem) PEG-8000, 0,02 % (hmotnost/objem) NaN_3). Hodnota IC_{50} se stanoví spojením 25 μ l lidského faktoru Xa (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, IN) v TBS-PEG ve vhodných jamkách Costarovy pŕp plošné mikrotitrační desky; 40 μ l 10% roztoku (objemově) DMSO v TBS-PEG (kontrolní vzorek bez inhibitoru) nebo různé koncentrace testované sloučeniny zředěné v 10% roztoku (objemově) DMSO v TBS-PEG; substrát S-2765 (N(α)-benzyloxykarbonyl-D-Arg-Gly-L-Arg-p-nitroanilid; Kabi Pharmacia, Inc.; Franklin OH) v TBS-PEG.

Test se provede preinkubací sloučeniny vzorce I s enzymem po dobu 10 min. Pak se test zahájí přidáním substrátu za získání finálního objemu 100 μ l. Počáteční rychlost hydrolýzy chromogenického substrátu se měří změnou absorbance při 405 nm za

použití kinetické čtečky desky Biotek Instruments (Ceres UV900HDI) při 25 °C během lineární části průběhu času (obvykle 1,5 min po přidání substrátu). Koncentrace inhibitoru, která způsobí 50% snížení hydrolýzy substrátu, se předpoví lineární regresí po vynesení relativní rychlosti hydrolýzy (v porovnání s kontrolním vzorkem bez inhibitoru) proti logaritmu koncentrace sloučeniny vzorce I. Koncentrace enzymu je 0,5 nM a koncentrace substrátu je 140 μ M.

B. Thrombinový test

Pro tento test se použije TBS-PEG pufr. Hodnota IC_{50} se stanoví jako ve výše uvedeném testu aktivity faktoru Xa s tím, že substrátem je S-2366 (L-PyroGlu-L-Pro-L-Arg-p-nitroanilid; Kabi) a enzym je lidský thrombin (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend IN). Koncentrace enzymu je 175 μ M.

C. Plasminový test

Pro tento test se použije TBS-PEG pufr. Hodnota IC_{50} se stanoví jako ve výše uvedeném testu aktivity faktoru Xa s tím, že substrátem je S-2251 (D-Val-L-Leu-L-Lys-p-nitroanilid; Kabi) a enzymem je lidský plasmin (Kabi). Koncentrace enzymu je 5 nM a koncentrace substrátu je 300 μ M.

D. Trypsinový test

Pro tento test se použije TBS-PEG pufr obsahující 10 mM chloridu vápenatého. Hodnota IC_{50} se stanoví jako ve výše uvedeném testu aktivity faktoru Xa s tím, že substrátem je BAPNA (benzoyl-L-Arg-p-nitroanilid; Sigma Chemical Co.; St. Louis MO) a enzym je hovězí pankreatický trypsin (Typ XIII, ošetřený TPCK; Sigma). Koncentrace enzymu je 50 nM a koncentrace substrátu je 300 μ M.

E. Elastasový test

V tomto testu se použije Tris-Cl pufr (pH 7,4, 300 mM NaCl, 2 % (objemově) N-methyl-pyrrolidonu, 0,01 % (hmotnost/objem) NaN_3). Hodnota IC_{50} se stanoví jako ve výše uvedeném testu aktivity faktoru Xa s tím, že substrátem je sukcinyl-Ala-Ala-Ala-p-nitroanilid (Calbiochem-Nova Biachem Corp.; San Diego CA) a enzymem je lidská neutrofilní elastasa (Athens Research and Technology, Inc.; Athens GA). Koncentrace enzymu je 75 nM a koncentrace substrátu je 600 μM . Kontrolní sloučeninou je "TENSTOP" (methylester N(α)-tosyl-Gly-p-amidinofenylalaninu; American Diagnostica, Inc.; Greenwich CT), což je reverzibilní inhibitor aktivity faktoru Xa (Sturzebecher a další, Thromb. Res. 54 (1989), 245-252; Hauptmann a další, Thromb. Haem. 63 (1990), 220-223, obě práce uvádíme jako odkazy).

Test 2

Test pro stanovení inhibice koagulace

Účinnost sloučenin vzorce I lze stanovit *in vitro* testem prothrombinového času (PT) za použití spojené plasmy lidského dárce. Lze použít i *ex vivo* test, kde se odebere v různém čase plasma po intravenózním (iv) podání sloučeniny vzorce I krysám nebo králíkům, nebo po podání do dvanácterníku (id) krys a analýzou za použití PT testu pro stanovení plasmového poločasu života. PT test se zahájí thromboplastinovým zředěním vybraným pro získání prodlouženého vysoce reprodukovatelného koagulačního koncového bodu, které se označuje jako "test zředěného PT" popsany níže. Účinnost sloučeniny lze také stanovit za použití *in vivo* krysího modelu arteriovenózní výhybky thromboly.

A. In vitro časový test zředěného prothrombinu

100 μ l přehřáté (37 °C) spojené lidské na destičky chudé plasmy (PPP) se přidá do nádoby fibrometru (Baxter Diagnostics, Inc.; McGaw Park IL). Pak se přidá 50 μ l různých koncentrací sloučeniny vzorce I v TBS-BSA s vápníkem (50 mM Tris-Cl, 100 mM NaCl, 0,1 % (hmotnost/objem) albuminu hovězího séra (BSA), 20 mM chloridu vápenatého). U kontrolního pokusu se pro měření koagulačního času bez inhibice přidá TBS-BSA s kalciem ale bez testované sloučeniny vzorce I. Do nádoby fibrometru se přidá 150 μ l zředěného přehřátého králičího thromboplastinu (Baxter) s kalciem a zapne se časovač fibrometru. Před působením sloučeniny se získá zředovací křivka králičího thromboplastinu a použije se pro výběr thromboplastinového zředění, které umožňuje asi 30 sekundový PT čas pro kontrolní vzorek bez uninhibice. Z časů zředovací křivky se vypočte experimentální koncentrace poskytující 50% inhibici koagulace (EC_{50}).

Alternativně lze provést časový test zředěného prothrombinu za použití režimu „výzkum“ na Instrumentation Laboratories (IL) ACL3000-plus automatickém koagulačním přístroji (IL; Milán, Itálie). Thromboplastin se ředí, dokud se nedosáhne času sražení 30-35 sekund. Tento čas sražení se bere jako 100 % aktivity. Standardní křivka pro kalibraci se vytvoří sériovým dvojnásobným zředěním zředěného thromboplastinového činidla (thromboplastin králičího mozku značky IL). Během testu se 50 μ l vzorek (plasma oddělená odstředěním) smíchá se 100 μ l thromboplastinového činidla a během 169 sekund se odečítají nefelometrické hodnoty. Koagulační čas se stanoví z maximální rychlosti změny rozptylu světla vypočtené přístrojem. Inhibice se vyjádří jako procento aktivity, stanovené srovnáním s kalibrační křivkou.

B. Ex vivo časový test zředěného prothrombinu

Testovaná sloučenina vzorce I se podá buď do ocasní žíly (u krys) nebo ušní žíly (u králíků) podle schváleného protokolu. Po podání testované sloučeniny se odeberou 1 ml vzorky krve v časových intervalech z kanyly z krční tepny (u krys) nebo ušní tepny (u králíků). Po odstředění za získání PPP se plasma okamžitě skladuje na ledu nebo se zmrazí.

Pro stanovení času zředěného prothrombinu se plasma předeřeje a testuje se, jak je uvedeno výše. Procento inhibice se vypočte z thromboplastinové zředovací křivky, která vynese pro každou řadu vzorků a použije pro stanovení času, kdy v plasmě zůstane 50 % počáteční aktivity antikoagulantu ($T_{1/2}$).

Testovanou sloučeninu vzorce I lze krysám také podat za použití protokolu pro dvanácterníkové podávání. Samci krys Sprague-Dawley s hmotností 300 g se uspí a pod kůži se jim podá směs ketamin/xylazin podle schváleného protokolu. Pro vzorkování krve se jim do pravé krční tepny zavede kanyla. Pak se provede laparotomie a do dvanácterníku se kulatou jehlou zavede kanyla, která se upevní uvázáním tak, aby se zajistilo, že uzel je vzdálen od místa vsunutí. Další úvaz se umístí v blízkosti místa vsunutí, aby se zabránilo úniku obsahu žaludku. Účinnost úvazu zabránit sloučenině dosáhnout místa vsunutí se testuje na konci každého testu stlačením. Místo vsunutí je asi 4 cm od spojení dvanácterníku se žaludkem. Pak se sloučenina podá v 1 ml normálního salinu. Před podáním testované sloučeniny vzorce I a pak v 15., 30., 60., 90. a 120. minutě po podání se odebírají vzorky 0,7 ml krve. Plasma se oddělí odstředěním a testuje se na inhibici koagulace za použití testu času zředěného prothrombinu.

C. Krysí model trombocy arteriovenózní výhybky

Antithrombotická účinnost sloučenin podle předkládaného vynálezu může být testována za použití krysí mimotělní arteriovenózní (AV) výhybky. AV mimotělní oběh sestává z 20 cm dlouhé polyethylenové (PE) 60 trubičky zavedené do pravé krční tepny, 6 cm dlouhé PE 160 trubičky obsahující 6,5 cm dlouhé vlákno ze střižní bavlny (5 cm vystaveno průtoku krve), a druhého kusu trubičky PE 60 (20 cm) dokončující oběh do levé krční žíly. Před zavedením je uvedený oběh naplněn normálním salinem.

Testovaná sloučenina vzorce I se podává průběžnou infuzí do ocasní žíly za použití stříkačkového čerpadla a motýlkového katétru (infúzní objem 1,02 ml/hodinu). Sloučenina se podává 30 minut, pak se otevře mimotělní oběh a krev se nechá proudit po dobu 15 minut (celková doba infuze je tedy 45 minut). Na konci 15 minutové periody se mimotělní oběh uzavře a vlákno se opatrně odstraní a zváží na analytických vahách. Procento inhibice tvorby thrombu se vypočte pomocí hmotnosti thrombu získané z kontrolního pokusu s krysou, která dostává infuzi salinu.

Tabulka 1 uvádí některé konstanty K_i pro inhibici aktivity faktoru X_a sloučeninami z příkladů podle předkládaného vynálezu. Inhibiční konstanty se stanoví postupem popsaným výše (test 1, a., test faktoru X_a).

Tabulka 1: Hodnoty K_i inhibice faktoru X_a

Příklad	$K_i(X_a)$ (μM)	Příklad	$K_i(X_a)$ (μM)
2	0,10	97	1,60
4	0,090	101	7,9
6	0,40	103	1,7
13	55	106	0,04

15	13	110	1,1
21(4)	4,8	112	0,013
23	7,0	115	0,009
24	0,11	117	0,015
27	0,61	120	0,0048
35	0,009	121	0,13
39	0,007	124	0,025
47	0,007	125	0,009
56	0,082	132	2,0
58	0,014	133	0,05
77	0,009	137	0,011
78	0,21	141	0,72
81	63	146	0,013
84	0,90	149	3,3
87	110		

Zde použité zkratky mají následující význam:

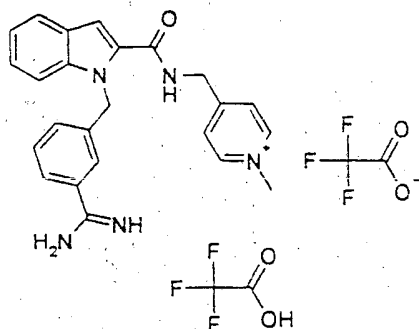
g -	gram	mmol -	milimol
mM -	milimolární	ml -	mililitr
t.t. -	teplota tání	dec. -	rozklad
°C -	stupeň Celsia	μl -	mikrolitr
nM -	nanomolární	μM -	mikromolární

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady ilustrují typické syntézy sloučenin vzorce I. Příklady jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem vynález neomezuje. Sloučeniny z příkladů jsou charakterizovány hmotnostním spektrem (MS) a/nebo NMR spektrem a/nebo teplotou tání.

Příklad 1

Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-({[1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)-1-methylpyridiniumtrifluoracetátu



1.) Ethyl-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylát

Roztok 1,9 g (10 mmol) ethyl-1H-indol-2-karboxylátu v 15 ml dimethylformamidu se reaguje s 1,2 g (10,5 mmol) t-butoxidu draselného. Směs se míchá při teplotě místnosti 10 minut za získání čirého roztoku. Pak se přidají 2 g (10 mmol) 3-kyanobenzylbromidu a směs se pomalu zahřeje na 100 °C, ochladí se, okyselí octovou kyselinou a nalije do směsi vody s ledem. Sražený produkt se filtruje a rozpustí v methylenchloridu. Roztok se vysuší a odpaří a zbytek se krystaluje ze směsi methylenchlorid/methanol za získání 2,5 g bezbarvých krystalů s teplotou tání 93-95 °C.

2.) 1-(3-Kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylová kyselina

Směs 0,61 g (2 mmol) výše uvedeného ethyl-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylátu, 25 ml methanolu, 2,5 ml vody a 0,6 g hydroxidu sodného se 15 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se roztřepe mezi methylenchlorid a 1N chlorovodíkovou kyselinu. Organická fáze se vysuší a odpaří. Krystalizace ze směsi methylenchlorid/hexan

poskytne 0,53 g bezbarvých krystalů s teplotou tání 226-228 °C (rozklad).

3.) 1-(3-Kyanobenzyl)-N-[(4-pyridyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamid

Směs 300 mg výše uvedené 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny, 20 ml methylenchloridu a 10 ml thionylchloridu se zahřívá pod zpětným chladičem k varu 4 hodiny. Rozpouštědlo a přebytek činidla se odpaří, a zbytek se odpaří ještě jednou azeotropicky s toluenem. Zbytek se rozpustí v methylenchloridu a roztok se reaguje s 0,3 ml 4-aminomethylpyridinu. Směs se převrství 10% vodným roztokem uhličitanu sodného a intenzívně se míchá 15 minut. Organická vrstva se vysuší a odpaří a zbytek se krystalizuje ze směsi ethylacetát-ether za získání 280 mg bezbarvých krystalů s teplotou tání 154-156 °C.

4.) N-[(4-pyridyl)methyl]-1-[(3-thiokarbamoylphenyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamid

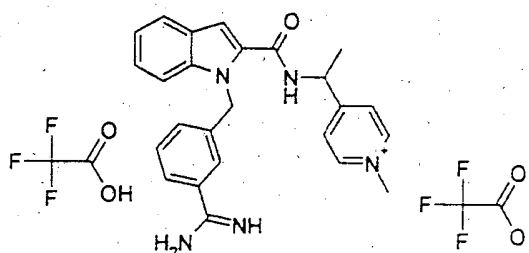
Do chlazeného (voda-led) roztoku 250 mg výše uvedeného 1-(3-kyanobenzyl)-N-[(4-pyridyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamidu v 5 ml pyridinu a 4 ml triethylaminu se 15 minut zavádí sirovořík. Směs se míchá při teplotě místnosti 18 hodin v uzavřené ampuli a pak se roztřepe mezi směs toluen/pyridin a 10% vodný roztok uhličitanu sodného. Organická vrstva se vysuší a odpaří a zbytek se krystalizuje ze směsi aceton/ether za získání 220 mg světle žlutých krystalů s teplotou tání 197-200 °C (rozklad).

5.) Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-([1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karbonyl]amino)methyl)-1-methylpyridiniumtrifluoracetátu

Směs 220 mg N-[(4-pyridyl)methyl]-1-[(3-thiokarbamoylfenyl)-methyl]-1H-indol-2-karboxamidu, 2 ml dimethylsulfoxidu, 5 ml acetonu a 0,5 ml methyljodidu se míchá v uzavřené ampuli 20 hodin. Reakční směs se zředí toluenem a odpaří. Zbytek se rozpustí v acetonu a produkt se vysráží etherem. Rozpouštědla se dekantují a zbytek se míchá s čerstvou směsí aceton/ether. Vzniklá pevná látka se oddělí a vysuší ve vakuu. Tato látka se rozpustí ve 20 ml methanolu a roztok se reaguje s 0,3 ml octové kyseliny a 0,4 g octanu amonného. Směs se zahřívá 2 hodiny na teplotu 55-60 °C v uzavřené ampuli. Rozpouštědlo se odpaří a přebytek octanu amonného se odstraní ve vysokém vakuu. Zbytek se lyofilizuje ze směsi acetonitril/voda 1:1 obsahující 1 % trifluoroctové kyseliny. Konečné čištění HPLC na reverzní fázi poskytne produkt s retenčním časem 16,14 minut a odpovídající molekulovou hmotností.

Příklad 2

Sůl trifluoroctové kyseliny a (RS)-4-(1-{[1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karbonyl]amino}ethyl)-1-methylpyridiniumtrifluoracetátu



1.) (RS)-1-(3-Kyanobenzyl)-N-[1-(4-pyridyl)-1-ethyl]-1H-indol-2-karboxamid

Směs 280 mg 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 1/2), 10 ml methylenchloridu a 4 ml thionylchloridu se

zahřívá pod zpětným chladičem k varu po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo a přebytek činidla se odpaří a zbytek se odpaří ještě jednou azeotropicky s hexanem. Tento chlorid kyseliny se rozpustí v methylenchloridu a přidá se ke směsi 0,3 g dihydrochloridu (RS)-1-(4-pyridyl)ethylaminu, 20 ml methylenchloridu a 0,5 ml diisopropylethylaminu. Směs se míchá 15 minut, převrství se 10% vodným roztokem uhličitanu sodného a intenzivně se míchá po dobu 15 minut. Organická vrstva se vysuší a odpaří a zbytek se krystalizuje ze směsi ethylacetát/ether za získání 300 mg bezbarvého produktu s teplotou tání 176-180 °C.

2.) (RS)-N-[1-(4-Pyridyl)-1-ethyl]-1-[(3-thiokarbamoylfenyl)-methyl]-1H-indol-2-karboxamid

Do roztoku 250 mg výše uvedeného (RS)-1-(3-kyanobenzyl)-N-[1-(4-pyridyl)-1-ethyl]-1H-indol-2-karboxamidu v 5 ml pyridinu a 4 ml triethylaminu chlazeného směsí voda-led se 15 minut zavádí sirovodík. Směs se míchá při teplotě místnosti 18 hodin v uzavřené ampuli odpaří se. Zbytek se krystalizuje ze směsi aceton/ether za získání 220 mg světle žlutých krystalů s teplotou tání 197-200 °C (rozklad).

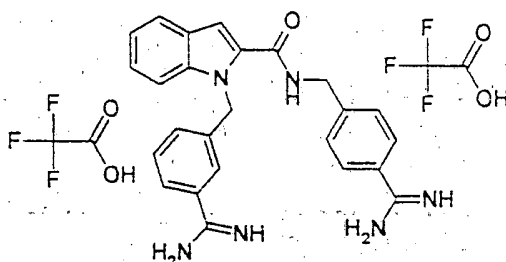
3.) Sůl trifluoroctové kyseliny a (RS)-4-(1-{[1-(3-amidino-benzyl)-1H-indol-2-karbonyl]amino}ethyl)-1-methylpyridinium-trifluoracetátu

200 mg (RS)-N-[(4-pyridyl)-1-ethyl]-1-[(3-thiokarbamoylfenyl)-methyl]-1H-indol-2-karboxamidu, 1,5 ml dimethylsulfoxidu, 5 ml acetonu a 0,8 ml methyljodidu se míchá v uzavřené ampuli 18 hodin. Reakční směs se zředí toluenem a odpaří. Zbytek se rozpustí v acetonu a produkt se vysráží etherem. Rozpouštědla se dekantují a zbytek se míchá s čerstvou směsí aceton/ether. Pevná látka se oddělí, vysuší ve vakuu a rozpustí ve 20 ml

methanolu. Po přidání 0,3 ml octové kyseliny a 0,65 g octanu amonného se směs zahřívá na teplotu 55 °C v uzavřené ampuli 3 hodiny. Rozpouštědlo a přebytek octanu amonného se odstraní ve vakuu a zbytek se lyofilizuje ze směsi acetonitril/voda obsahující 1 % trifluoroctové kyseliny. Surový produkt se čistí HPLC na reverzní fázi za získání požadovaného produktu s retenčním časem 16,6 minuty a odpovídající molekulovou hmotností.

Příklad 3

Sůl trifluoroctové kyseliny a 1-(3-amidinobenzyl)-N-(4-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karboxamidu



1.) 1-(3-Kyanobenzyl)-N-(4-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxamid

Směs 275 mg (1 mmol) 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 1/2), 350 mg difenylfosforylazidu, 200 mg hydrochloridu 4-kyano-benzylaminu, 5 ml dimethylformamidu a 0,4 ml diisopropylethylaminu se míchá při teplotě místnosti 20 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v methylenchloridu. Roztok se promyje 1N chlorovodíkovou kyselinou a 10 % vodným roztokem uhličitanu sodného, vysuší a odpaří. Zbytek se přefiltruje přes 10 g silikagelu za použití methylenchloridu jako eluentu. Krystalizace ze směsi methylenchlorid/hexan poskytne 310 mg bezbarvých krystalů s teplotou tání 160-162 °C.

2.) 1-[(3-Thiokarbamoylphenyl)methyl]-N-[4-(thiokarbamoylphenyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamid

Roztok 150 mg výše uvedeného 1-(3-kyanobenzyl)-N-(4-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxamidu ve 4 ml pyridinu a 2 ml triethylaminu se ochladí ve směsi voda-led a nasytí se sirovodíkem. Směs se 18 hodin míchá v uzavřené nádobě při teplotě místnosti, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se krystalizuje ze směsi aceton/methylenchlorid/ether za získání 180 mg světle žlutých krystalů s teplotou tání 225-230 °C (rozklad).

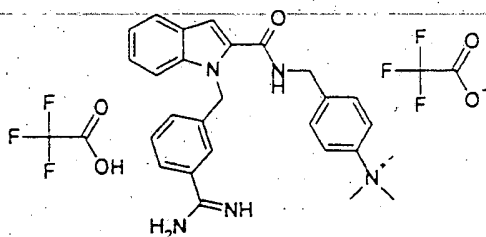
3.) Sůl trifluoroctové kyseliny a 1-(3-amidinobenzyl)-N-(4-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karboxamidu

Směs 160 mg 1-[(3-thiokarbamoylphenyl)methyl]-N-[4-(thiokarbamoylphenyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamidu, 5 ml acetonu, 1 ml dimethylsulfoxidu a 0,4 ml methyljodidu se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Směs se zředí toluenem a odpaří. Zbytek se míchá ve směsi aceton/ether a rozpouštědlo se dekantuje. Zbytek se rozpustí ve směsi aceton/methanol a produkt se vysráží přidáním etheru. Pevná látka se odfiltruje, vysuší a rozpustí ve 20 ml methanolu. Roztok se reaguje s 0,3 ml octové kyseliny a 0,6 g octanu amonného a směs se zahřívá v uzavřené ampuli 3 hodiny na teplotu 55 °C. Rozpouštědlo se odpaří a přebytek octanu amonného se odstraní ve vysokém vakuu. Zbytek se lyofilizuje ze směsi acetonitrilu a vody (směs obsahující 1 % trifluoroctové kyseliny). Čištění HPLC poskytne sloučeninu uvedenou v názvu s retenčním časem 17,46 minut a odpovídající molekulovou hmotností.

Příklad 4

Sůl trifluoroctové kyseliny a [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karbonyl]amino})methyl]fenyl]trimethylamoniumtrifluor-

acetátu



1.) 1-[3-Kyanobenzyl]-N-[4-(dimethylaminofenyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamid

Směs 275 mg (1 mmol) 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 1/2), 350 mg difenylfosforylazidu, 250 mg dihydrochloridu 4-(dimethylamino)benzylaminu, 5 ml dimethylformamidu a 0,5 ml diisopropylethylaminu se míchá při teplotě místnosti 20 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v methylenchloridu. Roztok se promyje 10% vodným roztokem uhličitanu sodného, vysuší a odpaří. Krystalizace zbytku ze směsi methylenchlorid/ether/hexan poskytne 330 mg bezbarvých krystalů s teplotou tání 153-155 °C.

2.) N-[4-(Dimethylaminofenyl)methyl]-1-[(3-thiokarbamoylfenyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamid

Do směsi roztoku 200 mg výše uvedeného 1-(3-kyanobenzyl)-N-[4-(dimethylaminofenyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamidu v 5 ml pyridinu a 3 ml triethylaminu chlazené směsi ledu a vody se zavádí sirovodík. Směs se skladuje v uzavřené ampuli v ledničce 3 dny. Rozpouštědla se odpaří a zbytek se krystalizuje ze směsi methylenchlorid/ether/hexan za získání 170 mg žlutého produktu s teplotou tání 152-154 °C.

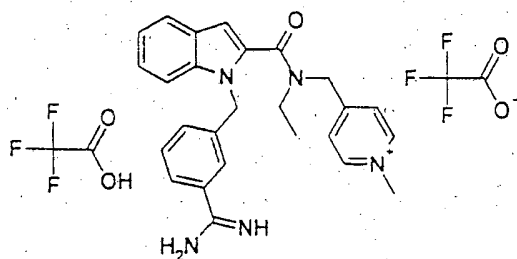
3.) Sůl trifluoroctové kyseliny a [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]trimethylamoniumtri-

fluoracetátu

Směs 160 mg N-[4-(dimethylaminofenyl)methyl]-1-[(3-thiokarbamoylphenyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamidu, 5 ml acetonu a 0,4 ml methyljodidu se míchá v uzavřené ampuli 18 hodin při teplotě místnosti. Produkt se vysráží přidáním etheru a oddělí se filtrací. Pevná látka se promyje směsí aceton/ether a vysuší se. Tato látka se rozpustí v 10 ml methanolu a roztok se reaguje s 0,25 ml octové kyseliny a 0,5 g octanu amonného. Směs se zahřívá 3 hodiny na teplotu 55 °C v uzavřené ampuli. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se lyofilizuje ze směsi acetonitril/voda obsahující 1 % trifluoroctové kyseliny. Čištění HPLC poskytne sloučeninu uvedenou v názvu při retenčním čase 17,38 min a odpovídající molekulové hmotnosti.

Příklad 5

Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-([1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karbonyl]ethylamino)methyl)-1-methylpyridiniumtrifluoracetátu



1.) 1-(3-Kyanobenzyl)-N-ethyl-N-[(4-pyridyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamid

Směs 276 mg 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 1/2), 10 ml methylenchloridu a 5 ml thionylchloridu se zahřívá pod zpětným chladičem k varu po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo a přebytek činidla se odpaří, a zbytek se odpaří ještě

jednou azeotropicky s hexanem. Krystalický zbytek se vysuší ve vakuu a rozpustí ve 20 ml methylenchloridu. Přidá se 0,3 ml (4-ethylaminomethyl)pyridinu a směs se převrství 10% vodným roztokem uhličitanu sodného a intenzívně se míchá 15 minut. Organická fáze se vysuší a odpaří a zbytek se chromatografuje na 13 g silikagelu, eluce 30% acetonem v methylenchloridu. Získá se 240 mg produktu ve formě bezbarvého viskózního oleje, který se použije v dalším kroku

2.) *N-Ethyl-N-[(4-pyridyl)methyl]-1-[(3-thiokarbamoylphenyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamid*

Výše uvedený materiál se rozpustí v 8 ml pyridinu a 4 ml triethylaminu. Roztok se za chlazení směsí voda-led nasytí sirovodíkem. Směs se míchá v uzavřené ampuli po dobu 24 hodin a pak se roztřepe mezi toluen a 10% vodný roztok uhličitanu sodného. Organická vrstva se vysuší a odpaří a zbytek se krystalizuje ze směsi aceton/hexan za získání 215 mg světle žlutých krystalů s teplotou tání 180-184 °C.

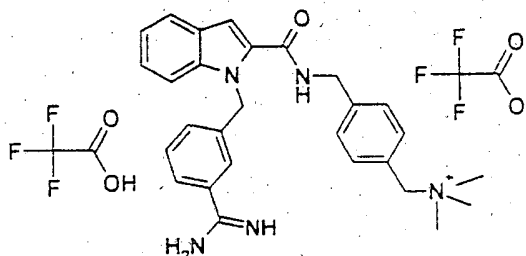
3.) *Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-([1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karbonyl]ethylamino)methyl)-1-methylpyridinium-trifluoracetátu*

Směs 200 mg N-ethyl-N-[(4-pyridyl)methyl]-1-[(3-thiokarbamoylphenyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamidu, 5 ml acetonu, 1 ml dimethylsulfoxidu a 0,7 ml methyljodidu se míchá v uzavřené ampuli 20 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědla se odpaří a zbytek se míchá s etherem. Rozpouštědlo se dekantuje a viskózní zbytek se míchá se směsí aceton/ether. Pevná látka se oddělí a vysuší. Tato látka se rozpustí ve 20 ml methanolu a roztok se reaguje s 0,25 ml octové kyseliny a 0,6 g octanu amonného. Směs se zahřívá 3 hodiny na teplotu 55 °C v uzavřené ampuli. Rozpou-

štedlo se odpaří a zbytek se lyofilizuje ze směsi acetonitril/voda obsahující 1 % trifluoroctové kyseliny. Čištění HPLC poskytne čistý produkt s retenčním časem 16,80 minut a odpovídající molekulovou hmotností.

Příklad 6

Sůl trifluoroctové kyseliny a [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)benzyl]trimethylamoniumtrifluoracetátu



1.) 1-(3-Kyano-benzyl)-N-{[4-(dimethylaminomethyl)fenyl]methyl}-1H-indol-2-karboxamid

Směs 275 mg (1 mmol) 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 1/2), 350 mg difenylfosforylazidu, 250 mg dihydrochloridu 4-(dimethylaminomethyl)benzylaminu, 5 ml dimethylformamidu a 0,2 ml diisopropylethylaminu se míchá při teplotě místnosti 3 dny. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se roztřepe mezi methylenchlorid a 10% vodný roztok uhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší a odpaří. Zbytek se míchá se směsí ether/hexan za získání 240 mg bezbarvých krystalů s teplotou tání 127-128 °C.

2.) N-{[4-(Dimethylaminomethyl)fenyl]methyl}-1-[(3-thiokarbamoylfenyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamid

Roztok 240 mg výše uvedeného 1-(3-kyanobenzyl)-N-{[4-(dimethylaminomethyl)fenyl]methyl}-1H-indol-2-karboxamidu v 5 ml py-

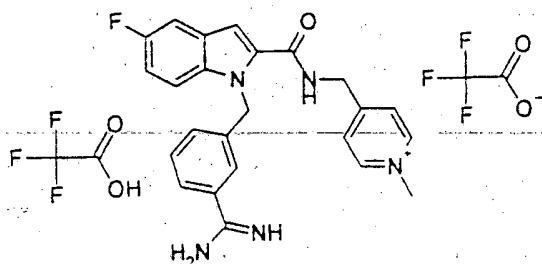
ridinu a 3 ml triethylaminu se za chlazení směsí voda-led nasytí sirovodíkem. Směs se nechá 20 hodin stát při teplotě místnosti v uzavřené ampuli. Rozpouštědla se odpaří a zbytek se míchá s etherem za získání 200 mg žlutých krystalů s teplotou tání 120-125 °C.

3.) Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-([1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karbonyl]amino)methyl)benzyl]trimethylamoniumtrifluoracetátu

Směs 200 mg N-{[4-(dimethylaminomethyl)fenyl]methyl}-1-[(3-thiokarbamoylfenyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamidu, 6 ml acetonu, 1 ml dimethylsulfoxidu a 0,8 ml methyljodidu se míchá v uzavřené ampuli po dobu 20 hodin. Po odpaření se zbytek rozpustí v acetonu a produkt se vysráží etherem. Pevná látka se přesráží z acetonu s etherem. Po vysušení se produkt rozpustí v 20 ml methanolu a roztok se reaguje s 0,3 ml octové kyseliny a 0,6 g octanu amonného a směs se zahřívá na teplotu 55 °C po dobu 3 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se lyofilizuje ze směsi acetonitril/voda obsahující 1 % trifluoroctové kyseliny. Surový produkt se čistí HPLC za získání sloučeniny v názvu s retenčním časem 17,96 minut a odpovídající molekulovou hmotností.

Příklad 7

Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-([1-(3-amidino-benzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karbonyl]amino)methyl)-1-methylpyridinium-trifluoracetátu



1.) *Methyl-1-(3-kyanobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karboxylát*

Roztok 0,96 g (5 mmol) methylesteru 5-fluor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny ve 20 ml dimethylformamidu se reaguje s 0,6 g (5,25 mmol) t-butoxidem draselným. Směs se míchá při teplotě místnosti 10 minut za získání čirého roztoku. Pak se přidá 1 g 3-kyano-benzylbromidu (5 mmol), a směs se pomalu zahřeje na teplotu 100 °C. Pak se ochladí, okyselí octovou kyselinou a nalije do směsi vody a ledu. Vysrážený produkt se zfiltruje a rozpustí v methylenchloridu. Roztok se vysuší a odpaří a zbytek se krystalizuje z methanolu za získání 1,3 g bezbarvých krystalů s teplotou tání 148-148 °C.

2.) *1-(3-Kyano-benzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karboxylová kyselina*

Směs 1 g výše uvedeného methylesteru 1-(3-kyanobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny, 30 ml methanolu, 3 ml vody a 0,5 g hydroxidu sodného se zahřívá pod zpětným chladičem k varu po dobu 20 minut. Rozpouštědlo se částečně odpaří a zbytek se okyselí 2N chlorovodíkovou kyselinou. Vysrážené krystaly se odfiltrují a rozpustí ve směsi methylenchlorid/ 2-propanol. Roztok se vysuší a odpaří a zbytek se krystalizuje ze směsi aceton/hexan za získání 0,9 g bezbarvých krystalů s teplotou tání 247-250 °C (rozklad).

3.) *1-(3-Kyanobenzyl)-5-fluor-N-[(4-pyridyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamid*

Tato sloučenina se připraví převedením výše uvedené karboxylové kyseliny na chlorid a jeho reakcí s 4-aminomethylpyridinem postupem popsaným pro nefluorovaný analog v příkladu 1/3. Produkt se krystalizuje ze směsi ethylacetát/ether/hexan za získání bezbarvých krystalů s teplotou tání 160-162 °C.

4.) 5-Fluor-N-[(4-pyridyl)methyl]-1-[(3-thiokarbamoylfenyl)-methyl]-1H-indol-2-karboxamid

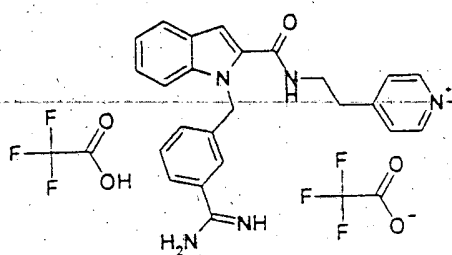
Tento thioamid se získá reakcí výše uvedeného nitrilu se siro-
vodíkem postupem popsaným v příkladu 1/4 pro nefluorovaný
analog. Produkt se získá z acetonu jako žlutá krystalická pevná
látká s teplotou tání 220-223 °C.

5.) Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-([1-(3-amidinobenzyl)-
5-fluor-1H-indol-2-karbonyl]amino)methyl)-1-methylpyridinium-
trifluoracetátu

Tato sloučenina se připraví podobně reakcí 5-fluor-N-[(4-py-
ridyl)methyl]-1-[(3-thiokarbamoyl-fenyl)methyl]-1H-indol-2-kar-
boxamidu s methyljodidem a následně z octanu amonného postupem
popsaným v příkladu 1/5. Produkt se čistí HPLC a má retenční
čas 16,64 minuty a odpovídající molekulovou hmotnost.

Příklad 8

Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-(2-[1-(3-amidinobenzyl)-
1H-indol-2-karbonyl]amino)ethyl)-1-methylpyridiniumtrifluor-
acetátu



1.) 1-(3-Kyano-benzyl)-N-[2-(4-pyridyl)ethyl]-1H-indol-2-karboxamid

280 mg 1-(3-Kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 1/2), se převede na chlorid působením thionylchloridu postupem popsaným v příkladu 1/3. Tento chlorid se pak přidá ke směsi 300 mg dihydrochloridu 2-(4-pyridyl)ethylaminu a 0,4 ml diisopropylethylaminu v methylenchloridu. Směs se 10 minut míchá a pak se převrství 10% vodným roztokem uhličitanu sodného a míchá se dalších 10 minut. Organická vrstva se vysuší a odpaří a zbytek se chromatografuje na 12 g silikagelu, eluce směsí methylenchlorid/aceton 1:1 za získání 280 mg produktu ve formě pryskyřice.

2.) N-[2-(4-Pyridyl)ethyl]-1-[(3-thiokarbamoylfenyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamid

Výše uvedený 1-(3-kyanobenzyl)-N-[2-(4-pyridyl)ethyl]-1H-indol-2-karboxamid se reaguje se sirovodíkem postupem popsaným v příklad 1/4. Krystalizace ze směsi aceton/hexan poskytne 290 mg žlutých krystalů s teplotou tání 208-210 °C.

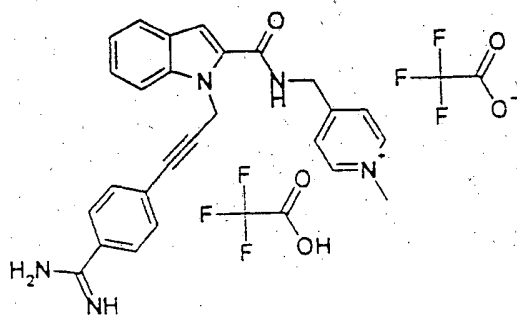
3.) Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-(2-{[1-(3-amidino-benzyl)-1H-indol-2-karbonyl]amino}ethyl)-1-methyl-pyridinium-trifluoracetátu

Směs 250 mg N-[2-(4-pyridyl)ethyl]-1-[(3-thiokarbamoylfenyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamidu, 2 ml dimethylsulfoxidu, 10 ml

acetonu a 1 ml methyljodidu se míchá v uzavřené ampuli po dobu 20 hodin. Reakční směs se zředí toluenem a odpaří. Zbytek se rozpustí v acetonu a produkt se vysráží etherem. Rozpouštědla se dekantují a zbytek se vysráží etherem z methanolu. Pevná látka se oddělí a vysuší ve vakuu. Tato látka se rozpustí v 25 ml methanolu a roztok se reaguje se 0,4 ml octové kyseliny a 0,8 g octanu amonného. Směs se zahřívá na teplotu 55-60 °C po dobu 2 hodin v uzavřené ampuli. Rozpouštědlo se odpaří a přebytek octanu amonného se odstraní ve vysokém vakuu. Zbytek se lyofilizuje ze směsi acetonitril/voda 1:1 obsahující 1 % trifluoroctové kyseliny. Konečné čištění HPLC na reverzní fázi poskytne produkt s retenčním časem 16,23 minut a odpovídající molekulovou hmotností.

Příklad 9

Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-[(1-[3-(4-amidinofenyl)-2-propinyl]-1H-indol-2-karbonyl]amino)methyl]-1-methylpyridiniumtrifluoracetátu



1.) Methyl-1-(2-propinyl)-1H-indol-2-karboxylát

K roztoku 1,75 g (10 mmol) methyl-1H-indol-2-karboxylátu ve 20 ml dimethylformamidu ochlazenému na 0 °C se přidá 1,25 g t-butoxidu draselného. Směs se při této teplotě míchá 10 minut a pak se přidají 2 ml 80% roztoku propargylbromidu v toluenu.

Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a pak se nalije do směsi vody a ledu. Vysrážené krystaly se odfiltrují a rozpustí v methylenchloridu. Roztok se vysuší a zfiltruje přes vrstvičku silikagelu. Filtrát se odpaří a zbytek se krystalizuje z hexanu za získání 1,9 g bezbarvých krystalů s teplotou tání 88-90 °C.

2.) 1-(2-Propinyl)-1H-indol-2-karboxylová kyselina

Směs 1,065 g (5 mmol) methyl-1-(2-propinyl)-1H-indol-2-karboxylátu, 30 ml methanolu, 3 ml vody a 0,4 g hydroxidu sodného se zahřívá pod zpětným chladičem k varu po dobu 40 minut. Rozpouštědlo se částečně odpaří a zbytek se okyselí octovou kyselinou a zředí se vodou. Vzniklá sraženina se zfiltruje a roztřepe mezi směs methylenchlorid/ether a 1N chlorovodíkovou kyselinu. Organická fáze se vysuší a odpaří a zbytek se krystalizuje ze směsi methylenchlorid/hexan za získání 0,87 g bezbarvých krystalů s teplotou tání 190-193 °C.

3.) 1-(2-Propinyl)-N-(4-pyridyl)methyl-1H-indol-2-karboxamid

Směs 0,5 g výše uvedené 1-(2-propinyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny, 20 ml methylenchloridu a 3 ml thionylchloridu se zahřívá pod zpětným chladičem k varu po dobu 3 hodin. Rozpouštědlo a přebytek činidla se odpaří, a pak ještě jednou azeotropicky s hexanem. Zbytek se rozpustí v methylenchloridu a přidá k roztoku 0,45 ml 4-aminomethylpyridinu v methylenchlorid. Směs se převrství 10% vodným roztokem uhličitanu sodného a míchá se 15 minut při teplotě místnosti. Organická vrstva se vysuší a odpaří a zbytek se zfiltruje přes 15 g silikagelu, eluce směsí methylenchlorid/ethylacetát 1:1. Krystalizace ze směsi aceton/hexan poskytne 410 mg krystalů s teplotou tání 147-148 °C.

4.) 1-{3-[4-(N-t-butoxykarbonylamidino)fenyl]-2-propinyl}-
N-[(4-pyridyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamid

Směs 290 mg (1 mmol) výše uvedeného 1-(2-propinyl)-N-(4-pyridyl)methyl-1H-indol-2-karboxamidu, 350 mg (1 mmol) 4-(N-t-butoxykarbonylamidino)jodbenzenu, 15 ml acetonitrilu, 1 ml triethylaminu a 10 mg jodidu měďného se odplyní dusíkem. Pak se přidá 20 mg palladiumbistrifenylofosfindichloridu a směs se míchá v uzavřené ampuli při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se roztřepe mezi methylenchlorid a 10 % vodný roztok uhličitanu sodného. Organická vrstva se vysuší a odpaří a zbytek se chromatograficky čistí na 15 g silikagelu, eluce směsí methylenchlorid/acetone 1:1. Spojené homogenní frakce se odpaří za získání 225 mg žlutavé pryskyřice, která se použije v dalším kroku.

4-(N-t-butoxykarbonylamidino)jodbenzen potřebný pro kondenzační reakci se získá následovně.

4-Jodthiobenzamid

Směs 2,1 g 4-jodbenzamidů, 30 ml tetrahydrofuranu a 2 g Lawessonova činidla se zahřívá pod zpětným chladičem k varu po dobu 1 hodiny. Směs se roztřepe mezi toluen a 10% vodný roztok uhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší a odpaří. Surový produkt se přefiltruje přes vrstvičku silikagelu za eluce směsí aceton/hexan 1:1. Krystalizace ze směsí methylenchlorid/hexan poskytne 1,75 g žlutých krystalů s teplotou tání 163-165 °C.

4-(N-t-butoxykarbonylamidino)jodbenzen

Směs výše uvedeného 4-jodthiobenzamidů, 20 ml acetonu a 0,7 ml methyljodidu se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Vysrážené krystaly se oddělí a promyjí etherem za získání 2,7 g

žlutých krystalů jodidové soli S-methylovaného thiobenzamidu s teplotou tání 213-215 °C (rozklad).

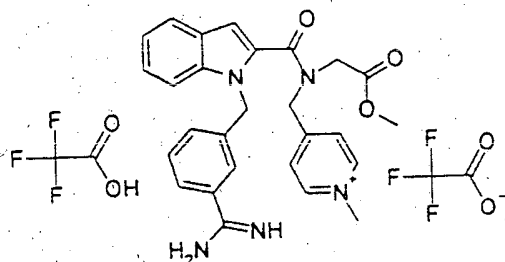
Směs 2,43 g (6 mmol) tohoto jodidu, 1 ml octové kyseliny, 50 ml methanolu a 5 g octanu amonného se míchá při teplotě místnosti po dobu 24 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se míchá s 10% vodným roztokem uhličitanu sodného a 1N hydroxidem sodným. Vysrážené krystaly se oddělí a vysuší za získání 1,8 g 4-jodbenzamidinu. 1 g této látky se rozpustí ve 20 ml acetonitrilu a míchá s 1 g di-t-butyldikarbonátu a 5 ml 10% vodného roztoku uhličitanu sodného po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti. Směs se roztřepe mezi methylenchlorid a vodu. Organická fáze se vysuší a odpaří a zbytek se krystalizuje ze směsi 2-propanol/voda za získání 0,95 g produktu s teplotou tání 185-190 °C (rozklad) a teplotou opětovného tuhnutí > 260 °C.

5.) Sůl trifluorooctové kyseliny a 4-[(1-[3-(4-amidinofenyl)-2-propinyl]-1H-indol-2-karboxyl)amino)methyl]-1-methylpyridiniumtrifluoracetátu

Směs 125 mg 1-{3-[4-(N-t-butoxykarbonylamidino)fenyl]-2-propinyl}-N-[(4-pyridyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamid, 5 ml acetonu a 0,4 ml methyljodidu se zahřívá 30 minut na teplotu 55 °C. Rozpouštědlo a přebytek činidla se odpaří a zbytek se míchá s etherem. Pevná látka se oddělí a vysuší za získání 130 mg produktu. 70 mg této látky se smíchá se 2 ml methylenchloridu a 2 ml trifluorooctové kyseliny. Směs se ponechá stát při teplotě místnosti 15 minut, rozpouštědla se odpaří a zbytek se rozpustí v 2-propanolu a roztok se zfiltruje. Filtrát se odpaří a zbytek se míchá s etherem. Vypadlá pevná látka se oddělí a vysuší za získání 75 mg sloučeniny uvedené v názvu s HPLC retenčním časem 17,3 min a odpovídající molekulovou hmotností.

Příklad 10

Sůl trifluorooctové kyseliny a 4-({N-[1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karbonyl]-N-(methoxykarbonylmethyl)amino}methyl)-1-methylpyridiniumtrifluoracetátu



1.) Dihydrochlorid methylesteru N-(4-pyridylmethyl)glycinu

Směs 2,5 g hydrochlorid methyl esteru glycinu (20 mmol), 10 ml kyseliny octové, 20 ml 2-propanolu a 1,8 g (17 mmol) 4-pyridin-karboxaldehydu se míchá při teplotě místnosti po dobu 15 minut. Pak se během 15 minut po malých částech přidá 1 g natrium-borohydridu. Po přidání se směs míchá dalších 30 minut, zředí se methylenchloridem a pH se upraví na alkalické přidáním koncentrovaného amoniaku a 1N roztoku hydroxidu sodného. Organická fáze se vysuší a odpaří. Zbytek se rozpustí v methanolu a roztok se reaguje s 4N chlorovodíkem v dioxanu. Vzniklé krystaly se oddělí, promyjí ethanolem a etherem a vysuší za získání 1,72 g produktu s teplotou tání 194-196 °C (rozklad).

2.) 1-(3-Kyanobenzyl)-N-(methoxykarbonylmethyl)-N-(4-pyridylmethyl)-1H-indol-2-karboxamid

280 mg 1-(3-kyano-benzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny se převede na chlorid kyseliny působením thionylchloridu postupem popsáným v příkladu 1/3. Tento chlorid kyseliny se přidá ke směsi 340 mg (1,5 mmol) dihydrochloridu methylesteru N-(4-pyridylmethyl)glycinu a 0,4 ml diisopropylethylaminu ve 20 ml

methylenchloridu. Směs se míchá 10 minut, převrství se 10% vodným roztokem uhličitanu sodného a míchá se dalších 10 minut.

Organická vrstva se vysuší a odpaří a zbytek se chromatograficky čistí na 13 g silikagelu, eluce směsí methylenchlorid/aceton 1:1 za získání 300 mg produktu ve formě pryskyřice.

3.) N-(Methoxykarbonylmethyl)-N-(4-pyridylmethyl)-1-[(3-thiokarbamoylfenyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamid

300 mg výše uvedené pryskyřice 1-(3-kyanobenzyl)-N-(methoxykarbonylmethyl)-N-(4-pyridylmethyl)-1H-indol-2-karboxamidu se rozpustí v 6 ml pyridinu a 3 ml triethylaminu. Roztok se za chlazení směsí voda-led nasytí sirovodíkem. Směs se míchá při teplotě místnosti přes noc, rozpouštědla se odpaří a zbytek se rozpustí v acetonu a produkt se vysráží přidáním etheru a hexanu. Rozpouštědla se odstraní a pevná látka se vysuší ve vakuu za získání 300 mg žlutého amorfního prášku, který se použije dále bez dalšího čištění.

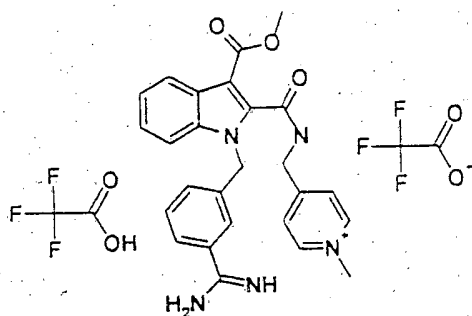
4.) Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-({N-[1-(3-Amidinobenzyl)-1H-indol-2-karbonyl]-N-(methoxykarbonylmethyl)amino}methyl)-1-methylpyridiniumtrifluoracetátu

Směs 300 mg surového N-(methoxykarbonylmethyl)-N-(4-pyridylmethyl)-1-[(3-thiokarbamoylfenyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamidu, 10 ml acetonu a 0,8 ml methyljodidu se míchá v uzavřené ampuli po dobu 20 hodin. Reakční směs se zředí toluenem a odpaří. Zbytek se rozpustí v acetonu a produkt se vysráží etherem. Rozpouštědla se dekantují a zbytek se míchá s čerstvou směsí aceton/ether. Pevná látka se oddělí a vysuší ve vakuu. Tento materiál se rozpustí ve 20 ml methanolu a roztok se reaguje s 0,3 ml octové kyseliny a 0,6 g octanu amonného. Směs se zahřívá 2,5 hodiny na 55 °C v uzavřené ampuli. Rozpouštědlo

se odpaří a přebytek octanu amonného se odstraní ve vysokém vakuu. Zbytek se lyofilizuje ze směsi acetonitril/voda 1:1 obsahující 1 % trifluoroctové kyseliny. Závěrečné čištění HPLC na reverzní fázi poskytne produkt s retenčním časem 16,75 minut a odpovídající molekulovou hmotností.

Příklad 11

Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-([1-(3-amidinobenzyl)-3-methoxykarbonyl-1H-indol-2-karbonyl]amino)methyl)-1-methylpyridiniumtrifluoracetátu



1.) Dimethylester 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2,3-dikarboxylové kyseliny

Roztok 0,47 g (2 mmol) dimethylesteru 1H-indol-2,3-dikarboxylové kyseliny v 10 ml dimethylformamidu se reaguje s 0,23 g (2 mmol) t-butoxidu draselného. Směs se míchá 5 minut a pak se přidá 0,4 g (2 mmol) 3-kyano-benzylbromidu a směs se zahřeje na 95 °C. Po ochlazení se směs roztřepe mezi methylenchlorid/hexan a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší a odpaří a zbytek se chromatograficky čistí na 15 g silikagelu, eluce směsí 10 % etheru v methylenchloridu. Čistá frakce se spojí a odpaří za získání 0,6 g bezbarvé pryskyřice.

2.) 1-(3-Kyano-benzyl)-3-methoxykarbonyl-1H-indol-2-karboxylová kyselina

Směs 0,4 g výše uvedeného dimethylesteru 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2,3-dikarboxylové kyseliny, 20 ml methanolu, 2 ml vody a 0,4 g hydroxidu sodného se zahřívá pod zpětným chladičem k varu po dobu 5 minut. Rozpouštědlo se částečně odstraní a zbytek se zředí vodou a okyselí 2N chlorovodíkovou kyselinou. Vysrážená kyselina se extrahuje methylenchloridem. Extrakty se vysuší a odpaří. Krystalizace zbytku ze směsi methylenchlorid/ether/hexan poskytne 370 mg bezbarvých krystalů.

3.) 1-(3-Kyanobenzyl)-3-methoxykarbonyl-N-(4-pyridylmethyl)-1H-indol-2-karboxamid

Směs 200 mg 1-(3-kyanobenzyl)-3-methoxykarbonyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny, 110 mg 4-aminomethylpyridinu, 210 mg difenylfosforylazidu, 4 ml dimethylformamidu a 0,3 ml diisopropylethylaminu se nechá stát při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se roztřepe mezi methylenchlorid a 10 % vodný roztok uhličitanu sodného. Organická vrstva se vysuší a odpaří a zbytek se chromatograficky čistí na 12 g silikagelu, eluce směsí methylenchlorid/ethylacetát/aceton 2:2:1. Krystalizace ze směsi ethylacetát/ether/hexan poskytne 170 mg bezbarvých krystalů s teplotou tání 152-154 °C.

4.) 3-Methoxykarbonyl-N-[(4-pyridyl)methyl]-1-[(3-thiokarbomoylphenyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamid

Roztok 150 mg 1-(3-kyanobenzyl)-3-methoxykarbonyl-N-(4-pyridylmethyl)-1H-indol-2-karboxamidu ve 4 ml pyridinu a 2 ml triethylaminu se za chlazení směsí voda-led nasytí sirovodíkem. Směs se nechá stát v uzavřené ampuli po dobu 4 hodin při teplotě místnosti, pak se odpaří rozpouštědla, a směs se azeotropicky odpaří s ethylacetátem. Zbytek se krystalizuje ze směsi methylenchlorid/ether/hexan za získání 160 mg světle žlutého

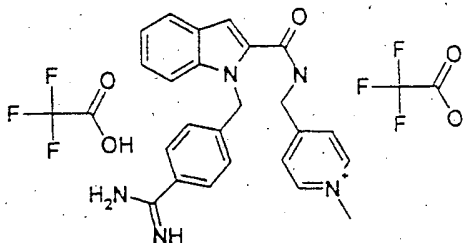
produktu, který se použije v dalším kroku.

5.) Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-([1-(3-amidinobenzyl)-3-methoxykarbonyl-1H-indol-2-karbonyl]amino)methyl)-1-methylpyridiniumtrifluoracetátu

Směs 150 mg 3-methoxykarbonyl-N-(4-pyridylmethyl)-1-[(3-thio-karbamoylphenyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamidu, 10 ml acetonu, 1 ml dimethylsulfoxidu a 0,6 ml methyljodidu se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. pak se zředí ethylacetátem a odpaří se. Zbytek se míchá s etherem a rozpouštědlo se dekantuje. Zbytek se vysráží z ethylacetátu etherem, oddělí a vysuší ve vakuu. Tento materiál se rozpustí v 15 ml methanolu, reaguje se s 0,15 ml octové kyseliny a 0,3 g octanu amonného a zahřívá se 2 hodiny na teplotu 55 °C. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se lyofilizuje z vody obsahující 1 % směsi trifluoroctové kyseliny a acetonitrilu (1:1). Čištění HPLC poskytne sloučeninu uvedenou v názvu s retenčním časem 16,2 minut a odpovídající molekulovou hmotností.

Příklad 12

Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-([1-(4-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karbonyl]amino)methyl)-1-methylpyridiniumtrifluoracetátu



Výchozí látka se připraví analogicky jako 3-izomer postupem popsaným v příkladu 1.

1.) Ethylester 1-(4-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se získá alkylací ethylesteru 1H-indol-2-karboxylové kyseliny 4-kyano-benzylbromidem a pak z methanolu ve formě bezbarvých krystalů s teplotou tání 106-107 °C.

2.) 1-(4-Kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylová kyselina

Tato sloučenina se připraví alkalickou hydrolyzou výše uvedeného esteru v methanolu vodným hydroxidem sodným. Krystalizace ze směsi methylenchlorid/hexan poskytne bezbarvé krystaly s teplotou tání 185-187 °C.

3.) 1-(4-Kyanobenzyl)-N-(4-pyridylmethyl)-1H-indol-2-karboxamid

Tato sloučenina se získá reakcí výše uvedené kyseliny s thionylchloridem a následně s 4-aminomethylpyridinem a čistí se chromatograficky na silikagelu, eluce směsí methylenchlorid/aceton 1:1. Krystalizace ze směsi ethylacetát/hexan poskytne bezbarvé krystaly s teplotou tání 128-131 °C.

4.) N-[(4-Pyridyl)methyl]-1-[(4-thiokarbamoylphenyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamid

Tato sloučenina je produktem reakce výše uvedeného nitrilu se sirovodíkem a získá se jako žluté krystaly s teplotou tání 176-180 °C (rozklad) ze směsi aceton/ethylacetát/ether.

5.) Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-([1-(4-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karbonyl]amino)methyl)-1-methylpyridiniumtrifluoracetátu

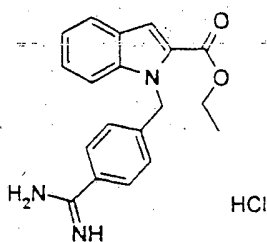
Tato sloučenina se připraví postupem popsáním v příkladu 1/5 reakcí N-(4-pyridylmethyl)-1-[(4-thiokarbamoylphenyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamidu s methyljodidem a následně s octanem amon-

20.05.00

ným. Produkt se čistí HPLC a má retenční čas 15,4 minut a odpovídající molekulovou hmotnost.

Příklad 13

Hydrochlorid ethylesteru 1-[4-amidinobenzyl]-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



1.) Ethylester 1-(4-thiokarbamoylfenyl)methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Roztok 300 mg ethylesteru 1-(4-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny v 8 ml pyridinu a 4 ml triethylaminu se za chlazení směsí voda-led nasytí sirovodíkem. Směs se přes noc míchá při teplotě místnosti v uzavřené ampuli a pak se roztřepe mezi toluen a 10% vodný roztok uhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší a odpaří. Krystalizace zbytku z etheru poskytne 0,3 g žlutých krystalů s teplotou tání 187-189 °C.

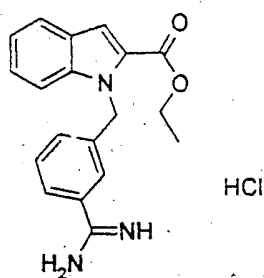
2.) Hydrochlorid ethylesteru 1-[4-amidinobenzyl]-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Směs 250 mg ethylesteru 1-(4-thiokarbamoylfenyl)methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny, 10 ml acetonu a 1 ml methyljodidu se míchá 20 hodin při teplotě místnosti. Vysrážené krystaly se odfiltrují, promyjí etherem a rozpustí v 10 ml methanolu. Roztok se reaguje s 0,2 ml octové kyseliny a 0,5 g octanu amonného a míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se roztřepe mezi směs methylenchlo-

rid/2-propanol a 1N roztok hydroxidu sodného. Organická fáze se vysuší a odpaří. Zbytek se reaguje s chlorovodíkem v etheru a krystalizuje ze směsi ethanol/ether za získání bezbarvých krystalů s teplotou tání 240-241 °C.

Příklad 14

Hydrochlorid ethylesteru 1-[3-amidinobenzyl]-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



1.) Ethylester 1-(3-thiokarbamoylfenyl)methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se získá standardní reakcí (viz. příklad 13/1) ethylesteru 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 1/1) se sirovodíkem. Produkt se krystalizuje ze směsi ether/hexan za získání žlutých krystalů s teplotou tání 124-126 °C.

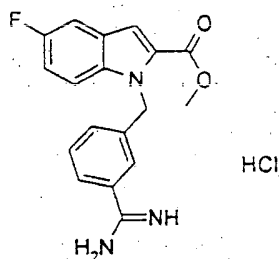
2.) Hydrochlorid ethylesteru 1-[3-amidinobenzyl]-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví podobně jako v příkladu 13/2 reakcí ethylesteru 1-(3-thiokarbamoylfenyl)methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny s methyljodidem a následně s octanem amonným. Hydrochlorid se krystalizuje ze směsi 2-propanol/ethylacetát/ether za získání bezbarvých solvatovaných krystalů s teplotou tání 136-140 °C (rozklad). Tato sloučenina má HPLC retenční čas

23,95 minut a odpovídající molekulovou hmotnost.

Příklad 15

Hydrochlorid methylesteru 1-[3-amidinobenzyl]-5-fluor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

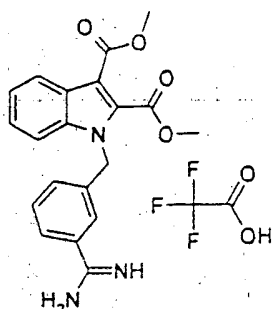


Výchozí methylester 5-fluor-1-(3-thiokarbamoylphenyl)methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny se získá podobně jako v příkladu 13/1 reakcí methylesteru 1-(3-kyanobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 7/1) se sirovodíkem. Produkt se krystalizuje ze směsi ether/hexan za získání žlutého krystalického prášku, který se přímo převede na amidin analogickým postupem příkladu 1/5.

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogicky příkladu 1. Hydrochlorid se krystalizuje ze směsi methanol/ether a získají se bezbarvé krystaly s teplotou tání 235-237 °C (rozklad).

Příklad 16

Sůl trifluorooctové kyseliny a dimethylesteru 1-[3-amidinobenzyl]-1H-indol-2,3-dikarboxylové kyseliny.

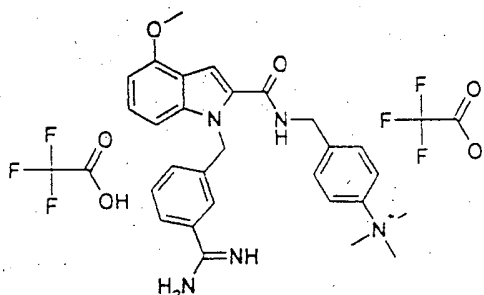


Výchozí dimethylester 1-(3-thiokarbamoylfenyl)methyl-1H-indol-2,3-dikarboxylové kyseliny se připraví analogicky příkladu 13/1 reakcí dimethylesteru 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2,3-dikarboxylové kyseliny (příklad 11/1) se sirovodíkem. Produkt se krystalizuje ze směsi ether/hexan za získání žlutých krystalů s teplotou tání 176-178 °C.

Produkt se převede na amidin analogicky příkladu 1/5. Amidin se lyofilizuje ze směsi acetonitril/voda/trifluorooctová kyselina a má HPLC retenční čas 20,9 minut a odpovídající molekulovou hmotnost.

Příklad 17

Sůl trifluorooctové kyseliny a [4-([1-(3-amidinobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karbonyl]amino)methyl]fenyl]trimethylamonium-trifluoracetátu



1.) Methylester 1-(3-kyanobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Roztok 1,025 g (5 mmol) methylesteru 4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny ve 20 ml dimethylformamidu se reaguje s 0,6 g (5,25 mmol) t-butoxidu draselného. Směs se míchá při teplotě místnosti 10 minut za získání čirého roztoku. Pak se přidá 1 g (5 mmol) 3-kyano-benzylbromidu a směs se pomalu zahřeje na 90 °C. Pak se ochladí, okyselí octovou kyselinou a nalije do směsi vody a ledu a míchá se za krystalizace. Krystaly se odfiltrují, promyjí vodou a rozpustí v methylenchloridu. Roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší a odpaří a zbytek se krystalizuje z methanolu za získání 1,3 g bezbarvých krystalů s teplotou tání 135-136 °C.

2.) 1-(3-Kyanobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylová kyselina

Směs 0,96 g (3 mmol) výše uvedeného methylesteru 1-(3-kyano-benzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny, 20 ml methanolu, 2 ml vody a 0,5 g hydroxidu sodného se zahřívá pod zpětným chladičem k varu po dobu 40 minut. Směs se zředí vodou a extrahuje se směsí ether/hexan. Vodná fáze se okyselí 2N chlorovodíkovou kyselinou a extrahuje se methylenchloridem. Extrakty se vysuší a odpaří. Krystalizace zbytku ze směsi methylenchlorid/hexan poskytne 0,87 g bezbarvých krystalů s teplotou tání 222-224 °C (rozklad).

3.) 1-(3-Kyanobenzyl)-4-methoxy-N-[(4-dimethylaminofenyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamid

Směs 306 mg (1 mmol) výše uvedeného 1-(3-kyanobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny, 250 mg (1,12 mmol) dihydrochloridu 4-(dimethylamino)benzylaminu, 350 mg difenylfosforylazidu, 0,5 ml diisopropylethylaminu a 5 ml dimethylformamidu se přes noc míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se roztřepe mezi methylenchlorid a 10% vodný roztok

uhličitanu sodného. Organická vrstva se promyje zředěnou octovou kyselinou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší a odpaří. Zbytek se přefiltruje přes sloupeček silikagelu, eluce 10 % ethylacetátu v dichlormethanu. Krystalizace ze směsi ethylacetát/hexan poskytne 330 mg (75 %) bezbarvých krystalů s teplotou tání 138- 140 °C.

4.) *N-[(4-Dimethylaminofenyl)methyl]-4-methoxy-1-[(3-thiokarbamoylfenyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamid*

Do roztoku 200 mg výše uvedeného 1-(3-kyanobenzyl)4-methoxy-N-[(4-dimethylaminofenyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamidu v 65 ml pyridinu a 3 ml triethylaminu chlazeného směsí voda-led se 15 minut zavádí sirovodík. Směs se míchá při teplotě místnosti 18 hodin v uzavřené ampuli a pak se odpaří. Zbytek se přefiltruje přes 10 g silikagelu, eluce směsí 20 % acetonu v dichlormethanu. Krystalizace ze směsi ethylacetát/hexan poskytne 150 mg (70 %) světle žlutých krystalů s teplotou tání 192-193 °C.

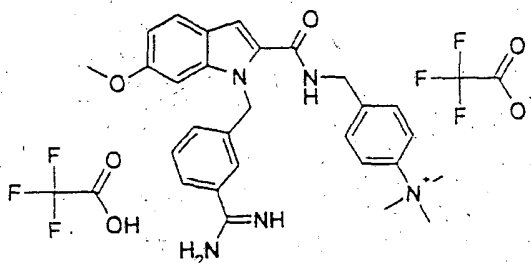
5.) *Sůl trifluoroctové kyseliny a [4-([1-(3-amidinobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karbonyl]amino)methyl]fenyl]trimethylamoniumtrifluoracetátu*

Směs 125 mg N-[4-(dimethylaminofenyl)methyl]4-methoxy-1-[(3-thiokarbamoyl-fenyl)-methyl]-1H-indol-2-karboxamidu, 10 ml acetonu, 1 ml dimethylsulfoxidu a 0,6 ml methyljodidu se míchá v uzavřené ampuli 24 hodin při teplotě místnosti. Směs se zředí ethylacetátem a odpaří. Zbytek se míchá se směsí aceton/ether a rozpouštědlo se dekantuje. Zbytek se rozpustí v malém množství methanolu a produkt se vysráží etherem, oddělí a vysuší. Tato látka se rozpustí v 15 ml methanolu a roztok se reaguje s 0,2 ml octové kyseliny a 0,4 g octanu amonného. Směs se zahřívá 3 hodiny na teplotu 55 °C v uzavřené ampuli. Rozpouštědlo se

odpaří a zbytek se lyofilizuje ze směsi acetonitril/voda obsahující 1 % trifluoroctové kyseliny. Čištění HPLC poskytne sloučeninu uvedenou v názvu s retenčním časem 17,6 minut a odpovídající molekulovou hmotností.

Příklad 18

Sůl trifluoroctové kyseliny a [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-6-methoxy-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]trimethylamonium-trifluoracetátu



Výchozí látka se připraví postupem popsáním v příkladu 17.

1.) Methylester 1-(3-kyanobenzyl)-6-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato látka se získá v 86% výtěžku alkylací methylesteru 6-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny 3-kyano-benzylbromidem a má teplotu tání 152-153 °C (po krystalizaci z methanolu).

2.) 1-(3-Kyanobenzyl)-6-methoxy-1H-indol-2-karboxylová kyselina

Tato látka se získá v 91% výtěžku alkalickou hydrolýzou výše uvedeného methylesteru a má teplotu tání 225-227 °C (rozklad), krystalizace ze směsi dichlormethan/hexan.

3.) 1-(3-Kyanobenzyl)-N-[(4-dimethylaminofenyl)methyl]-6-methoxy-1H-indol-2-karboxamid

Tato látka se získá v 78% výtěžku kondenzací výše uvedené kyseliny s 4-dimethylaminobenzylaminem za použití difenylfosforylazidu a má teplotu tání 156- 158 °C, krystalizace ze směsi ethylacetát/hexan.

4.) N-[(4-Dimethylaminofenyl)methyl]-6-methoxy-1-[(3-thiokarbamoylfenyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamid

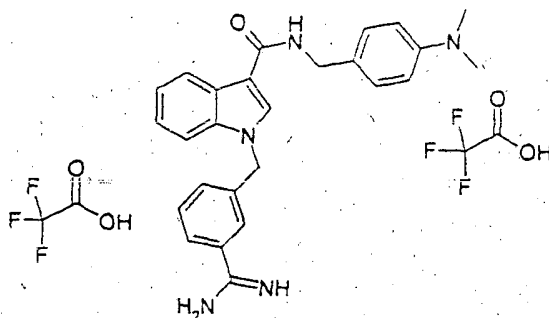
Tato látka se získá v 93% výtěžku reakcí výše uvedeného nitrilu se sirovodíkem. Krystalizuje se ze směsi ethylacetát/hexan za získání žlutých krystalů s teplotou tání 190-192 °C.

5.) Sůl trifluorooctové kyseliny a [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-6-methoxy-1H-indol-2-karbonyl]-amino}-methyl)-fenyl]-trimethyl-amonium trifluoracetátu

Směs 150 mg N-[4-(dimethylaminofenyl)methyl]-6-methoxy-1-[(3-thiokarbamoylfenyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamidu, 10 ml acetonu, 1 ml dimethylsulfoxidu a 0,7 ml methyljodidu se míchá v uzavřené ampuli při teplotě místnosti po dobu 20 hodin. Směs se zředí ethylacetátem a odpaří. Zbytek se rozpustí ve směsi aceton/ethylacetát a vysráží se etherem. Rozpouštědlo se dekantuje a zbytek se rozpustí v malém množství methanolu a produkt se vysráží etherem, oddělí a vysuší. Tato látka se rozpustí v 20 ml methanolu a roztok se reaguje s 0,2 ml octové kyseliny a 0,4 g octanu amonného. Směs se v uzavřené ampuli zahřívá po dobu 2,5 hodin na teplotu 55 °C. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se lyofilizuje ze směsi acetonitrilu a vody obsahující 1 % trifluorooctové kyseliny. Čištění HPLC poskytne sloučeninu uvedenou v názvu s retenčním časem 17,5 minuty a odpovídající molekulovou hmotnost.

Příklad 19

Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-(dimethylamino)benzylamidu
1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-3-karboxylové kyseliny



1.) 1-(3-Kyanobenzyl)-1H-indol-3-karboxylová kyselina

K roztoku 9 g (0,055 mol) 3-indolkarboxylové kyseliny ve 200 ml tetrahydrofuranu se při 0 °C přidají po částech 3 g (0,122 mol) hydridu sodného. Po 75 minutách při teplotě 0 °C se přidá 10,7 g (0,055 mol) 3-kyanobenzylbromidu. Po 16 hodinách míchání při teplotě místnosti se vzniklá sraženina zfiltruje, rozpustí ve vodě a vysráží přidáním chlorovodíkové kyseliny za získání 13 g (86 %) požadovaného produktu. Teplota tání 226-228 °C. Hmotnostní spektrum: 277,2 (M+H⁺).

2.) 4-(Dimethylamino)benzylamid 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-3-karboxylové kyseliny

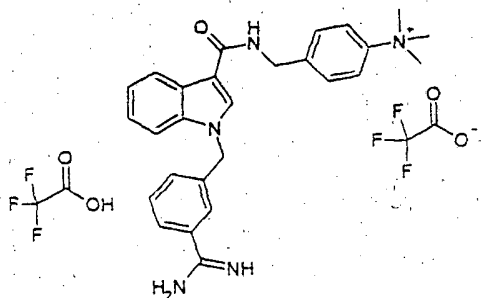
Sloučenina se připraví z 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-3-karboxylové kyseliny, 4-dimethylaminobenzylaminu, difenylfosforylazidu a diisopropylethylaminu postupem popsáním v příkladu 3/1. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí toluen/ethylacetát 5:1 za získání požadovaného produktu v 32% výtěžku. Teplota tání 126-128 °C. Hmotnostní spektrum: 409,3 (M+H⁺).

3.) Sůl trifluorooctové kyseliny a 4-(dimethylamino)benzylamidu 1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-3-karboxylové kyseliny

Do roztoku 250 mg (0,612 mmol) 4-dimethylaminobenzylamidu 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-3-karboxylové kyseliny v 10 ml ethanolu se při 0 °C 4 hodiny zavádí plynný chlorovodík. Směs se přes noc vytemperuje na teplotu místnosti a odpaří se. Zbytek se rozpustí v 10 ml ethanolu a přidá se kapalným amoniak. Směs se za míchání vytemperuje na teplotu místnosti a odpaří se. Surový produkt se chromatograficky čistí na reverzní fázi RP₁₈, eluce směsí voda/ethanol/trifluorooctová kyselina 6,5:3,5:0,1 za získání 180 mg (36 %) požadovaného produktu. Teplota tání 92-96 °C. Hmotnostní spektrum: 426,3 (M+H⁺).

Příklad 20

Sůl trifluorooctové kyseliny a [4-([1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-3-karbonyl]amino)methyl]fenyl]trimethylamoniumtrifluoracetátu



1.) [4-([1-(3-Kyanobenzyl)-1H-indol-3-karbonyl]amino)methyl]fenyl]trimethylamoniumjodid

K roztoku 250 mg (0,61 mmol) (4-dimethylaminobenzyl)amidu 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-3-karboxylové kyseliny (příklad 19/2) ve 20 ml acetonu se přidá 384 µl (6,11 mmol) methyljodidu a směs se míchá 4 dny při teplotě místnosti. Směs se odpaří za

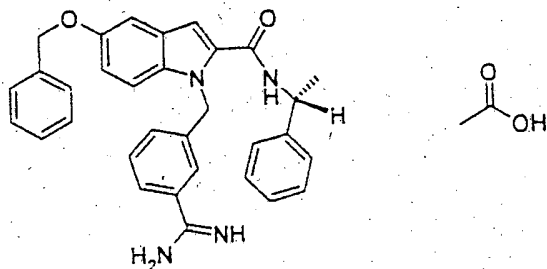
získání 350 mg (kvantitativní výtěžek) požadovaného produktu.
Hmotnostní spektrum 423,2 (M⁺).

2.) Sůl trifluorooctové kyseliny a [4-([1-(3-amidino-benzyl)-1H-indol-3-karbonyl]amino)methyl)fenyl]trimethylamonium-trifluoracetátu

Tato sloučenina se připraví z [4-([1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-3-karbonyl]amino)methyl)fenyl]trimethylamoniumjodidu za použití chlorovodíku a kapalného amoniaku postupem popsaným v příkladu 19/3. Surový produkt se chromatograficky čistí na reverzní fázi RP₁₈, eluce směsí voda/ethanol/trifluorooctová kyselina 7:3:0,1 za získání požadovaného produktu v 39% výtěžku. Teplota tání 177 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 440,3 (M⁺).

Příklad 21

Sůl octové kyseliny a (1-fenylethyl)amidu (R)-1-(3-amidino-benzyl)-5-benzyloxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



1.) Ethylester 5-benzyloxy-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

10 g (0,034 mol) ethylesteru 5-benzyloxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny se rozpustí ve 100 ml dimethylformamidu a po částech se přidá 976 mg (0,04 mol) hydridu sodného. Po 1 hodině míchání při teplotě místnosti se přidá 797 mg (0,04 mol) 3-kyanobenzylbromidu. Směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti,

zneutralizuje se 2N chlorovodíkovou kyselinou a extrahuje se methyl-t-butylether. Organická fáze se vysuší a odpaří. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí heptan/methyl-t-butylether 12:8 za získání požadovaného produktu v 84% výtěžku. teplota tání 98-102 °C. Hmotnostní spektrum: 411,2 (M+H⁺).

2.) 5-Benzyloxy-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylová kyselina

Tato sloučenina se připraví z ethylesteru 5-benzyloxy-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny a hydroxidu sodného postupem popsáným v příkladu 1/2. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí dichlormethan/methanol 19:0,25 za získání požadovaného produktu v 83% výtěžku.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 5,11 (s, 2H, OCH₂); 5,88 (s, 2H, N-CH₂); 7,04 (dd, 1H, aromatický H); 7,20-7,60 (m, 11H, aromatické H); 7,70 (d, 1 H, aromatický H).

Hmotnostní spektrum: 383,2 (M+H⁺).

3.) (1-Fenylethyl)amid (R)-5-benzyloxy-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z 5-benzyloxy-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny a (R)-1-fenylethylaminu za použití difenylfosforylazidu a diisopropylethylaminu postupem popsáným v příkladu 3/1. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu dichlormethanem za získání požadovaného produktu v 73% výtěžku. Teplota tání 169-170 °C. Hmotnostní spektrum: 486,3 (M+H⁺).

4.) (1-Fenylethyl)amid (R)-5-benzyloxy-1-(3-thiokarbamoyl-benzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

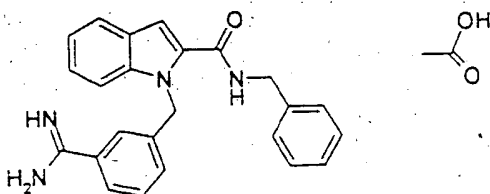
Tato sloučenina se připraví z (1-fenylethyl)amidu (R)-5-benzyl-oxy-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny a sirovo-
diku postupem popsaným v příkladu 1/4 za získání požadovaného
produktu v 55% výtěžku. Teplota tání 146-148 °C. Hmotnostní
spektrum: 520,3 (M+H⁺).

5.) Sůl octové kyseliny a (1-fenylethyl)amidu (R)-1-(3-amidino-
benzyl)-5-benzyl-oxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z (1-fenylethyl)amidu (R)-5-benzyl-oxy-1-(3-thiokarbamoylbenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
methyljodidu a octanu amonného postupem popsaným v příkladu
1/5. Pro metylaci se ale jako rozpouštědlo použije aceton a
v posledním kroku se jako rozpouštědla použijí methanol a
aceton. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu,
eluze směsí dichlormethan/methanol/octová kyselina 9:0,25:0,5.
Získá se požadovaný produkt v 28% výtěžku. Teplota tání 72 °C
(rozklad). Hmotnostní spektrum: 503,3 (M+H⁺).

Příklad 22

Sůl octové kyseliny a benzylamidu 1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-
2-karboxylové kyseliny



1.) Benzylamid 1-(3-kyano-benzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyse-
liny

Tato sloučenina se připraví z 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-kar-
boxylové kyseliny (příklad 1/2) a benzylaminu za použití dife-

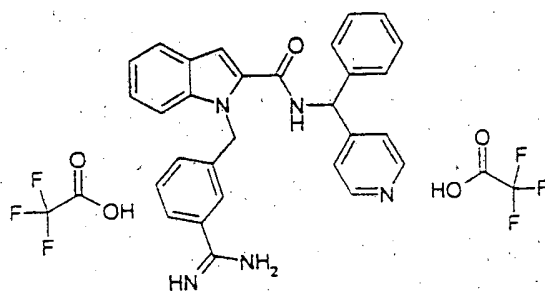
nylfosforylazidu a diisopropylethylaminu postupem popsáným v příkladu 3/1. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí toluen/ethanol 19:0,5. Získá se požadovaný produkt v 97% výtěžku. Teplota tání 129-131 °C. Hmotnostní spektrum: 366,2 (M+H⁺).

2.) Sůl octové kyseliny a benzylamidu 1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z benzylamidu 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny za použití chlorovodíku a kapalného amoniaku postupem popsáným v příkladu 19/2. Surový produkt se chromatograficky čistí na reverzní fázi RP₁₈, eluce směsí voda/acetonitril/octan amonný 6:4:0,1 za získání požadovaného produktu ve 40% výtěžku. Teplota tání 266-268 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 383,2 (M+H⁺).

Příklad 23

Sůl trifluorooctové kyseliny a α -(4-pyridyl)benzylamidu (RS)-1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



1.) α -(4-Pyridyl)benzylamid (RS)-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny.

Tato sloučenina se připraví z 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 1/2) a (RS)- α -(4-pyridyl)-benzyl-

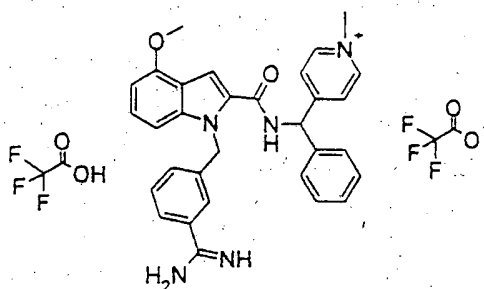
aminu za použití difenylfosforylazidu a diisopropylethylaminu postupem popsaným v příkladu 3/1. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí dichlormethan/ethanol 19:0,25. Získá se požadovaný produkt v 43% výtěžku. Teplota tání 90-110 °C. Hmotnostní spektrum: 443,2 (M+H⁺).

2.) Sůl trifluoroctové kyseliny a α -(4-pyridyl)benzyl amidu (RS)-1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z α -(4-pyridyl)benzylamidu (RS)-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny za použití chlorovodíku a kapalného amoniaku postupem popsaným v příkladu 19/3. Surový produkt se chromatograficky čistí na reverzní fázi RP₁₈, eluce směsí voda/ethanol/trifluoroctová kyselina 7:3:0,1 za získání 13% požadovaného produktu. Teplota tání 88-92 °C. Hmotnostní spektrum: 460,3 (M+H⁺).

Příklad 24

Sůl trifluoroctové kyseliny a (RS)-4-([1-(3-amidinobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karbonyl]amino}fenylmethyl)-1-methylpyridiniumtrifluoracetátu



1.) α -(4-Pyridyl)benzylamid (RS)-1-(3-kyanobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z 1-(3-kyanobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 17/2) a (RS)- α -(4-py-

ridyl)benzylaminu za použití difenylfosforylazidu a diisopropylethylaminu postupem popsaným v příkladu 3/1. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí dichlormethan/methanol 19:0,3 za získání požadovaného produktu v 18% výtěžku. Hmotnostní spektrum: 473,2 ($M+H^+$).

2.) α -(4-pyridyl)benzylamid (RS)-4-methoxy-1-(3-thiokarbamoylbenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

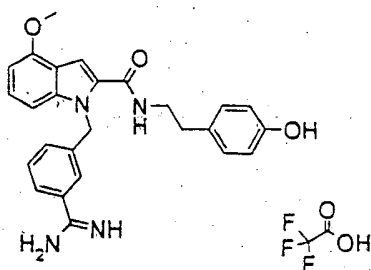
Tato sloučenina se připraví z α -(4-pyridyl)benzylamidu (RS)-1-(3-kyanobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny a sirovodíku postupem popsaným v příkladu 1/4 za získání požadovaného produktu v 78 % výtěžku. Hmotnostní spektrum: 507,1 ($M+H^+$).

5.) Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-({[1-(3-amidinobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karbonyl]amino}fenylmethyl)-1-methylpyridiniumtrifluoracetátu

Tato sloučenina se připraví z α -(4-pyridyl)benzylamidu (RS)-4-methoxy-1-(3-thiokarbamoylbenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny, methyljodidu a octanu amonného postupem popsaným v příkladu 1/5. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí dichlormethan/methanol/trifluoroctová kyselina 9:1:0,2 za získání produktu popsaneho v příkladu 54 a pak směsí 5:1:0,2 za získání požadovaného produktu (20 % výtěžek). Teplota tání 135 °C. Hmotnostní spektrum: 504,2 (M^+).

Příklad 25

Sůl trifluoroctové kyseliny a (2-(4-hydroxyfenyl)ethyl)amidu 1-(3-amidinobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



1.) (2-(4-Hydroxyfenyl)ethyl)amid 1-(3-kyanobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

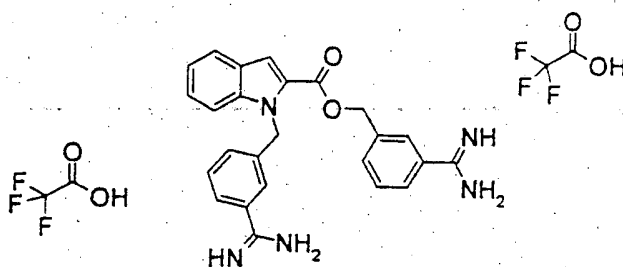
Tato sloučenina se připraví z 1-(3-kyanobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 17/2) a 4-(2-aminoethyl)-fenolu za použití difenylfosforylazidu a diisopropylethylaminu postupem popsaným v příkladu 3/1. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí dichlormethan/methanol 19:0,1. Získá se požadovaný produkt ve formě oleje v 74% výtěžku. Hmotnostní spektrum: 426 (M+H⁺).

2.) Sůl trifluoroctové kyseliny a (2-(4-hydroxyfenyl)ethyl)-amidu 1-(3-amidinobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z (2-(4-hydroxyfenyl)ethyl)amidu 1-(3-kyanobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny za použití chlorovodíku a kapalného amoniaku postupem popsaným v příkladu 19/3. Surový produkt se chromatograficky čistí na reverzní fázi RP₁₈, eluce směsí dichlormethan/methanol/trifluoroctová kyselina 19:1,4:0,1 za získání požadovaného produktu v 62% výtěžku. Teplota tání 140-142 °C. Hmotnostní spektrum: 443,3 (M+H⁺).

Příklad 26

Sůl trifluoroctové kyseliny a 3-amidinobenzylesteru 1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



1.) 3-Kyanobenzylester 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z ethylesteru 1H-indol-2-karboxylové kyseliny a 3-kyanobenzylbromid za použití hydridu sodného postupem popsaným v příkladu 21/1, ale při teplotě 100 °C místo teploty místnosti. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí heptan/ethylacetát 5:1, za získání 67 % ethylesteru 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (frakce 1) a 10 % sloučeniny uvedené v názvu (frakce 2). Výtěžek: 10 %. Teplota tání 119-120 °C. Hmotnostní spektrum: 392,1 (M+H⁺).

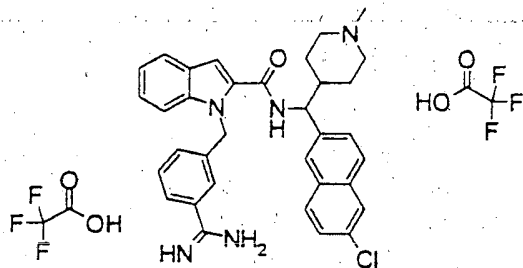
2.) Sůl trifluorooctové kyseliny a 3-amidinobenzylesteru 1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z 3-kyanobenzylesteru 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny za použití chlorovodíku a kapalného amoniaku postupem popsaným v příkladu 19/3. Surový produkt se chromatograficky čistí HPLC na fázi RP₁₈, eluce směsí voda/ethanol/trifluorooctová kyselina 7:3:0,1. Získá se požadovaný produkt ve 12% výtěžku. Teplota tání 258 °C. Hmotnostní spektrum: 426,2 (M+H⁺).

Příklad 27

Sůl trifluorooctové kyseliny a ((6-chlor-2-naftyl)-(1-methylpiperidin-4-yl)methyl)amidu (RS)-1-(3-amidino-benzyl)-1H-indol-

2-karboxylové kyseliny



1.) ((6-Chlor-2-naftyl)-(1-methylpiperidin-4-yl)methyl)amid
(RS)-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

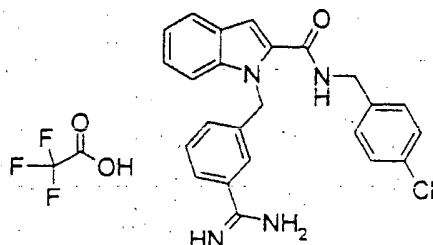
Tato sloučenina se připraví z 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 1/2) a (RS)-(6-chlor-2-naftyl)-(1-methylpiperidin-4-yl)-methyaminu za použití difenylfosforylazidu a diisopropylethylaminu postupem popsaným v příkladu 3/1. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí dichlormethan/methanol 19:2, za získání požadovaného produktu v 58% výtěžku. Teplota tání 141-145 °C. Hmotnostní spektrum: 547,2 (M+H⁺).

2.) Sůl trifluoroctové kyseliny a ((6-chlor-2-naftyl)-(1-methylpiperidin-4-yl)methyl)amidu (RS)-1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z ((6-chlor-2-naftyl)-(1-methylpiperidin-4-yl)methyl)amidu (RS)-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny za použití chlorovodíku a kapalného amoniaku postupem popsaným v příkladu 19/3. Surový produkt se chromatograficky čistí na reverzní fázi RP₁₈, eluce směsí voda/ethanol/trifluoroctová kyselina 5:5:0,1. Získá se požadovaný produkt v 31% výtěžku. Teplota tání 110-120 °C. Hmotnostní spektrum: 564,2 (M+H⁺).

Příklad 28

Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-chlorbenzylamidu 1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



1.) 4-Chlor-benzylamid 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

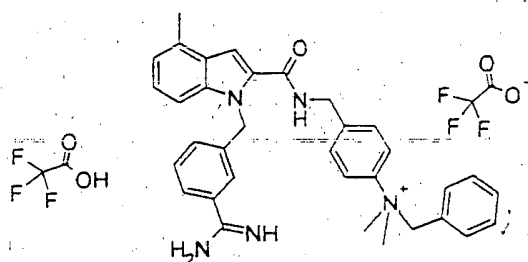
Tato sloučenina se připraví z 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 1/2) a 4-chlorbenzylaminu za použití difenylfosforylazidu a diisopropylethylaminu postupem popsaným v příkladu 3/1. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí toluen/ethanol 19:0,065. Získá se požadovaný produkt v 80% výtěžku. Teplota tání 147-149 °C. Hmotnostní spektrum: 400,1 (M+H⁺).

2.) Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-chlorbenzylamidu 1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z 4-chlorbenzylamidu 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny za použití chlorovodíku a kapalného amoniaku postupem popsaným v příkladu 19/3. Surový produkt se chromatograficky čistí na reverzní fázi RP₁₈, eluce směsí voda/ethanol/trifluoroctová kyselina 7:3:0,1. Získá se požadovaný produkt v 74% výtěžku. Teplota tání 230 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 439,3 (M+H⁺).

Příklad 29

Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-({[1-(3-amidinobenzyl)-4-methyl-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]benzyl]dimethylamoniumtrifluoracetátu



1.) Ethylester 1-(3-kyano-benzyl)-4-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z ethylesteru 4-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny a 3-kyanobenzylbromidu za použití hydridu sodného postupem popsaným v příkladu 21/1 za získání požadovaného produktu v 70% výtěžku.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 1,29 (t, 3H, OCH₂CH₃); 2,52 (s, 3H, CH₃); 4,29 (q, 2H, OCH₂CH₃); 5,88 (s, 2H, N-CH₂); 6,97 (d, 1H, aromatický H); 7,12-7,32 (m, 2H, aromatické H); 7,34-7,55 (m, 4H, aromatické H); 7,69 (d, 1H, aromatický H).

2.) 1-(3-Kyanobenzyl)-4-methyl-1H-indol-2-karboxylová kyselina

Tato sloučenina se připraví z ethylesteru 1-(3-kyanobenzyl)-4-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny a hydroxidu sodného postupem popsaným v příkladu 1/2 za získání požadovaného produktu v 99% výtěžku. Teplota tání 227-229 °C. Hmotnostní spektrum: 291,1 (M+H⁺).

3.) (4-Dimethylamino)benzylamid 1-(3-kyanobenzyl)-4-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z 1-(3-kyanobenzyl)-4-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny a 4-(dimethylamino)benzylaminu za použití difenylfosforylazidu a diisopropylethylaminu postupem popsaným v příkladu 3/1. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí dichlormethan/methanol 19:0,05 za získání požadovaného produktu v 78% výtěžku.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 2,50 (s, 3H, CH₃); 2,85 (s, 6H, N(CH₃)₂); 4,32 (d, 2H, NH-CH₂); 5,92 (s, 2H, N-CH₂); 6,68 (m, 2H, AA':BB'-systém); 6,91 (d, 1H, aromatický H); 7,09 (m, 2H, AA'BB'-systém); 7,15 (m, 2H, aromatické H); 7,27-7,40 (m, 3H, aromatické H); 7,48 (t, 1 H, aromatický H); 7,50 (s, 1H, aromatický H); 7,69 (d, 1 H, aromatický H); 9,01 (t, 1 H, NH).

4.) Benzyl-[4-({[1-(3-kyanobenzyl)-4-methyl-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]dimethylamoniumbromid

Tato sloučenina se připraví z (4-dimethylamino)benzylamidu 1-(3-kyanobenzyl)-4-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny a benzylbromidu postupem popsaným v příkladu 20/1 za získání požadovaného produktu v 90% výtěžku. Hmotnostní spektrum: 513,3 (M⁺).

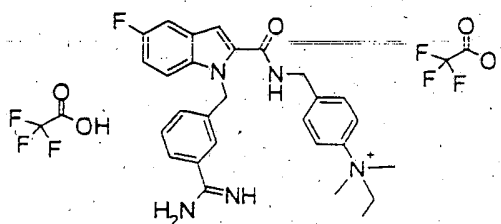
5.) Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-({[1-(3-amidinobenzyl)-4-methyl-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]benzyl-dimethylamoniumtrifluoracetátu

Tato sloučenina se připraví benzyl-[4-({[1-(3-kyanobenzyl)-4-methyl-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]dimethylamoniumbromidu za použití chlorovodíku a kapalného amoniaku postupem popsaným v příkladu 19/3. Surový produkt se chromatograficky čistí na reverzní fázi RP₁₈, eluce směsí voda-/ethanol/trifluoroctová kyselina 7:3:0,1. Získá se požadovaný produkt v 60% výtěžku. Teplota tání 113 °C (rozklad). Hmot-

nostní spektrum: 530,2 (M^+).

Příklad 30

Sůl trifluoroctové kyseliny a [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]ethyldimethylamoniumtrifluoracetátu



1.) Ethyl ester 1-(3-kyanobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z 5 g ethylesteru 5-fluor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (24 mmol), 695 mg hydridu sodného (29 mmol), 5,678 g 3-kyanobenzylbromidu (29 mmol) a 50 ml N,N-dimethylformamidu. Indol se rozpustí v N,N-dimethylformamidu a po částech se přidá hydrid sodný a reakční směs se míchá 90 minut. Pak se přidá nitril, směs se míchá 3 hodiny a nechá se stát přes noc. Pak se roztřepe mezi roztok hydrogenuhličitanu sodného (5 % ve vodě) a methyl-t-butylether. Organická vrstva se vysuší, odpaří a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí dichlormethan/heptan 1:1, za získání 5,524 g (71 %) požadovaného produktu. Teplota tání 94-96 °C. Hmotnostní spektrum: 323,1 ($M+H^+$).

2.) 1-(3-Kyanobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karboxylová kyselina

Tato sloučenina se připraví z 5,48 g ethylesteru 1-(3-kyanobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (17 mmol), 7,9 g hydroxidu sodného (198 mmol), 600 ml methanolu a 33,4 ml

vody analogicky příkladu 1/2. Zbytek získaný po vysušení a odpaření organické vrstvy se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí dichlormethan/methanol 19:1, za získání 4,679 g (94 %) požadovaného produktu. Teplota tání 253 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 295,0 (M+H⁺).

3.) (4-Dimethylamino)benzylamid 1-(3-kyanobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z 1-(3-kyanobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (1,0 g, 3,4 mmol), difenylfosforylazidu (955 μ l, 1,3 ekvivalentu), N,N-diisopropylethylaminu (2,02 ml, 3,5 ekvivalentu), dihydrochloridu 4-(dimethylamino)-benzylamin (849 mg, 1,1 ekvivalentu) a N,N-dimethylformamidu (40 ml) postupem popsáným v příkladu 3/1. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí dichlormethan/methanol 19:0,1. Výtěžek: 1,22 g (84 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 2,85 (s, 6H, N(CH₃)₂); 4,32 (d, 2H, NH-CH₂); 5,91 (s, 2H, N-CH₂); 6,65 (m, 2H, AA'BB'-systém); 7,13-7,00 (m, 2H, AA':BB'-systém); 7,15 (d, 1H, aromatický H); 7,20 (s, 1 H, aromatický H); 7,32 (d, 1H, aromatický H); 7,53-7,40 (m, 3H, aromatické H); 7,58 (m, 1H, aromatický H); 7,71 (m, 1H, aromatický H); 9,10 (t, 1H, NH).

4.) [4-([1-(3-Kyanobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karbonyl]amino)-methyl)fenyl]ethyl dimethylamoniumjodid

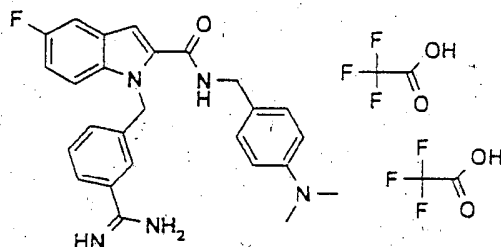
Tato sloučenina se připraví z (4-dimethylamino)benzylamidu 1-(3-kyanobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny a ethyljodidu postupem popsáným v příkladu 20/1 za získání požadovaného produktu v 74% výtěžku. Hmotnostní spektrum: 455,3 (M⁺).

5.) Sůl trifluoroctové kyseliny a [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]ethyldimethylamoniumtrifluoracetátu

Tato sloučenina se připraví z [4-({[1-(3-kyanobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]ethyldimethylamoniumjodidu za použití chlorovodíku a kapalného amoniaku postupem popsaným v příkladu 19/3. Surový produkt se chromatograficky čistí na reverzní fázi RP_{18} , eluce směsí voda/ethanol/trifluoroctová kyselina 7:3:0,1. Získá se požadovaný produkt v 28% výtěžku. Teplota tání 73-75 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 472,3 (M^+).

Příklad 31

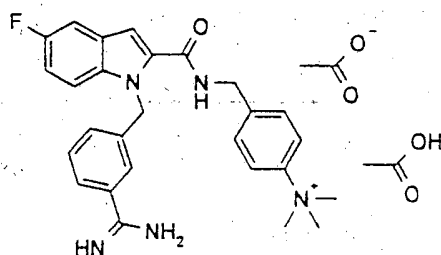
Sůl trifluoroctové kyseliny a (4-dimethylamino)benzylamidu 1-(3-amidinobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



Tato sloučenina se připraví z 4-(dimethylamino)benzylamidu 1-(3-kyanobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 30/3), chlorovodíku a kapalného amoniaku analogicky příkladu 19/3. Výtěžek: 59 %. Teplota tání 90 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 444,2 ($M+H^+$).

Příklad 32

Sůl octové kyseliny a [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]trimethylamoniumacetátu



1.) [4-({[1-(3-Kyanobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karbonyl]-amino}methyl)fenyl]trimethylamoniumjodid

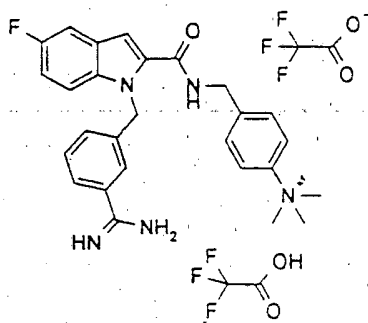
Vyjde se z (4-dimethylamino)benzylamidu 5-fluor-1-(3-kyanobenzy)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 30/3). Sloučenina se připraví alkylací methyljodidem analogicky příkladu 20/1. Výtěžek: 90 %. Teplota tání 203-205 °C. Hmotnostní spektrum: 441,2 (M⁺).

2.) Sůl octové kyseliny a [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]trimethylamoniumacetátu

Tato sloučenina se připraví z [4-({[1-(3-kyanobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]trimethylamoniumjodidu, chlorovodíku a kapalného amoniaku analogicky příkladu 19/3. Místo trifluorooctové kyseliny se pro chromatografii použije octová kyselina. Výtěžek: 74 %. Teplota tání 172 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 458,2 (M⁺).

Příklad 33

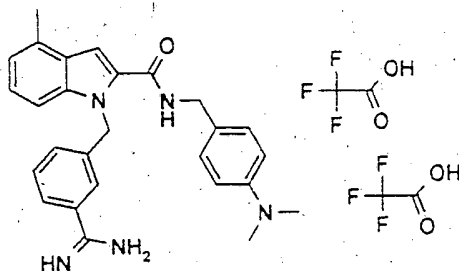
Sůl trifluorooctové kyseliny a [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]trimethylamoniumtrifluoracetátu



Sůl octové kyseliny a (4-((1-(3-Amidinobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl)trimethylamoniumacetátu (32/2) se rozpustí ve směsi voda/ethanol/trifluorooctová kyselina 1:1:0,1. Produkt se separuje chromatograficky na reverzní fázi RP_{18} , eluce směsí voda/ethanol/trifluorooctová kyselina 1:1:0,1 za získání soli s trifluorooctovou kyselinou ve 100% výtěžku. Teplota tání 120-124 °C. Hmotnostní spektrum: 458,2 (M^+).

Příklad 34

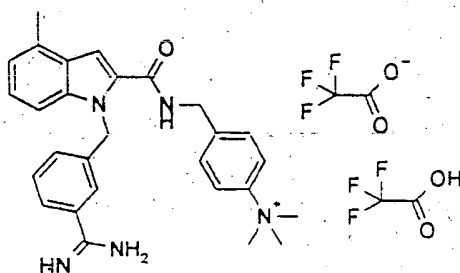
Sůl trifluorooctové kyseliny a (4-dimethylamino)benzylamidu 1-(3-(amidinobenzyl)-4-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



Výchozí (4-dimethylamino)benzylamid 1-(3-kyanobenzyl)-4-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 29/3) se reaguje analogicky příkladu 19/3. Výtěžek: 46 %. Teplota tání 106 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 440,3 ($M+H^+$).

Příklad 35

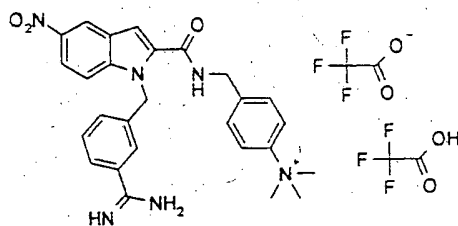
Sůl trifluoroctové kyseliny a [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-4-methyl-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]trimethylamonium-trifluoracetátu



Vychází se z (4-dimethylamino)benzylamidu 1-(3-kyanobenzyl)-4-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 29/3). Všechny kroky se provedou analogicky jako v příkladech 20/1 a 19/3. Výtěžek (poslední krok): 45 %. Teplota tání 81 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 454,3 (M⁺).

Příklad 36

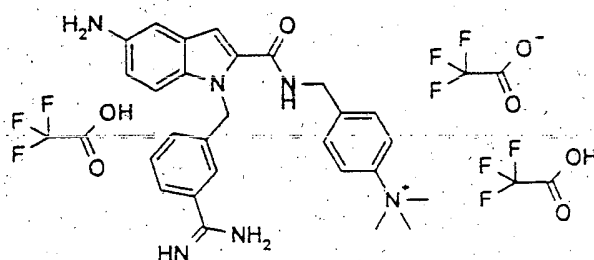
Sůl trifluoroctové kyseliny a [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-5-nitro-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]trimethylamonium-trifluoracetátu



Vychází se z ethylesteru 5-nitro-1H-indol-2-karboxylové kyseliny. Všechny kroky se provedou analogicky jako v příkladech 21/1, 1/2, 3/1, 20/1 a 19/3. Výtěžek (poslední krok): 52 %. Teplota tání 120 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 485,3 (M⁺).

Příklad 37

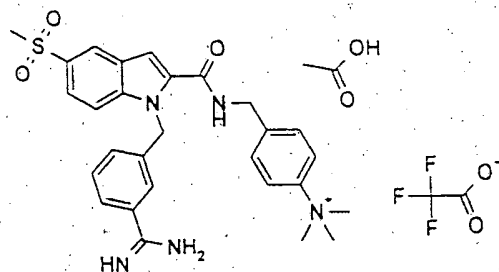
Sůl trifluoroctové kyseliny a [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-5-amino-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]trimethylamoniumtrifluoracetátu



Tato sloučenina se připraví ze soli trifluoroctové kyseliny a [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-5-nitro-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]trimethylamoniumtrifluoracetátu (příklad 36) hydrogenací v ethanolu s 3 ekvivalenty octové kyseliny katalyzovanou Pd/C (10 %). Výtěžek: 70 %. Teplota tání 114 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 455,3 (M⁺).

Příklad 38

Sůl octové kyseliny [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-5-methylsulfonyl-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]trimethylamoniumtrifluoracetátu

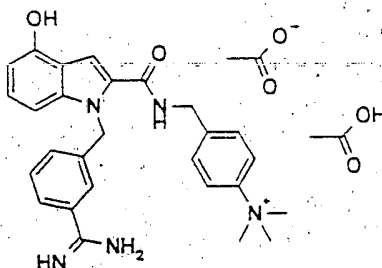


Vychází se z methylesteru 5-methylsulfonyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny. Všechny kroky se provedou analogicky jako v příkladech 21/1, 1/2, 3/1, 20/1 a 19/3. Výtěžek (poslední krok):

83 %. Teplota tání 70 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 518,2 (M⁺).

Příklad 39

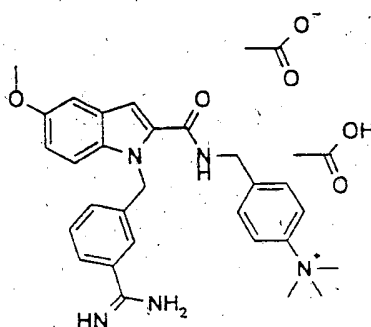
Sůl octové kyseliny a [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-4-hydroxy-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]trimethylamoniumacetátu



Vychází se z ethylesteru 4-benzyloxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny. Všechny kroky se provedou analogicky jako v příkladech 21/1, 1/2, 3/1 a 20/1. V posledním kroku se při 0 °C zavádí 4 hodiny chlorovodík do roztoku ethylesteru 4-benzyloxy-1-(3-kyanobenzyl)-1-H-indol-2-karboxylové kyseliny v ethanolu. Směs se přes noc vytemperuje na teplotu místnosti a odpaří. Zbytek se rozpustí v 10 ml ethanolu a přidá se kapalný amoniak. Směs se za míchání vytemperuje na teplotu místnosti a zahustí se. Zbytek se chromatograficky čistí na reverzní fázi RP₁₈, eluce směsí voda/ethanol/octová kyselina 7:3:0,1. Výtěžek (poslední krok): 57 %. Teplota tání 113 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 456,3 (M⁺).

Příklad 40

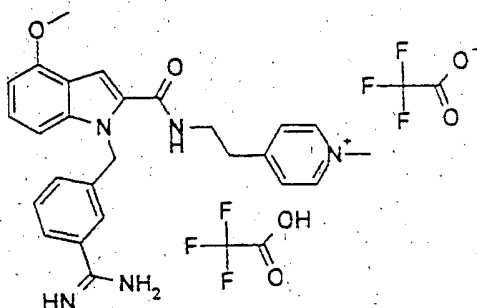
Sůl octové kyseliny a [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-5-methoxy-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]trimethylamoniumacetátu



Vychází se z ethylesteru 5-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny. Všechny kroky se provedou analogicky jako v příkladech 21/1, 1/2, 3/1, 20/1 a 19/3. Výtěžek (poslední krok): 74 %. Teplota tání 94 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 470 (M⁺).

Příklad 41

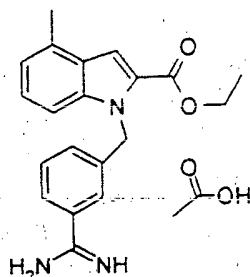
Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-(2-{[1-(3-amidinobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karbonyl]amino}ethyl)-1-methylpyridiniumtrifluoracetátu



Vychází se z 1-(3-kyanobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 17/2). Všechny kroky se provedou analogicky jako v příkladech 3/1, 20/1 a 19/3, ale amin v kroku 3/1 je 4-(2-aminoethyl)-pyridin místo dihydrochloridu 4-(dimethylamino)-benzylaminu a k rozpouštědлу v kroku 20/1 se přidá dimethylsulfoxid. Výtěžek (poslední krok): 83 %. Teplota tání 164 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 442,3 (M⁺).

Příklad 42

Sůl octové kyseliny a ethylesteru 1-(3-amidinobenzyl)-4-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



1.) 3-Kyano-benzylester 4-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Vychází se z 4-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny. Alkylace 3-kyanobenzylbromidem (analogicky příkladu 19/1, ale místo tetrahydrofuranu se použije dimethylformamid) poskytne 3-kyano-benzylester 4-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny. Výtěžek: 75 %. Hmotnostní spektrum: 291,1 ($M+H^+$).

2.) 3-Kyano-benzylester 1-(3-kyanobenzyl)-4-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Alkylace 3-kyanobenzylesteru 4-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny 3-kyanobenzylbromidem se provede analogicky příkladu 21/1. Výtěžek: 90%. Hmotnostní spektrum: 406,1 ($M+H^+$).

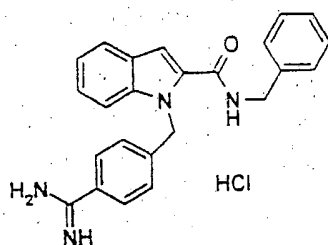
3.) Sůl octové kyseliny a ethylesteru 1-(3-amidinobenzyl)-4-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z 3-kyanobenzylesteru 1-(3-kyanobenzyl)-4-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny za použití chlorovodíku a kapalného amoniaku postupem popsáním v příkladu 19/3. Surový produkt se chromatograficky čistí na reverzní fázi

RP₁₈, eluce směsí voda/ethanol/octová kyselina 4:1:0,2. Získá se frakce obsahující 7 % (výtěžku) sloučeniny popsané v příkladu 63 a frakce obsahující 16 % sloučeniny uvedené v názvu tohoto příkladu. Teplota tání 187 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 336,2 (M+H⁺).

Příklad 43

Hydrochlorid benzylamidu 1-(4-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

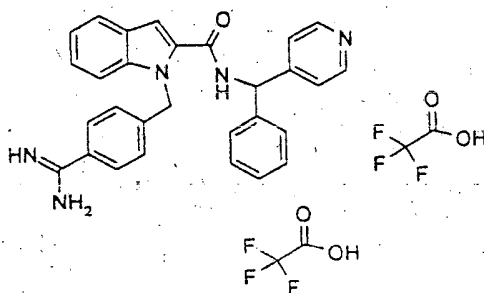


Roztok 10 g (53 mmol) ethylesteru 1H-indol-2-karboxylové kyseliny v 80 ml dimethylformamidu se reaguje s 10,95 g (79 mmol) uhličitanu draselného. Směs se míchá při teplotě místnosti 10 minut, pak se přidá 15,47 g 3-kyanobenzylbromidu (79 mmol) a směs se zahřívá na 100 °C. Po 4 hodinách při této teplotě se ochladí na teplotu místnosti, okyselí octovou kyselinou (pH 5-6) a nalije do směsi voda-led. Produkt se extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se vysuší a odpaří. Zbytek se krystalizuje z 2-propanolu za získání 9,8 g požadovaného produktu. Výtěžku 61 %. Teplota tání 214 °C. Hmotnostní spektrum: 305,1 (M+H⁺)

Následující kroky se provedou analogicky jako v příkladech 1/2, 3/1 a 19/3, ale amin v kroku 3/1 je benzylamin místo dihydrochloridu 4-(dimethylamino)benzylaminu. Výtěžek (poslední krok): 35 %. Teplota tání 266-268 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 383,2 (M+H⁺).

Příklad 44

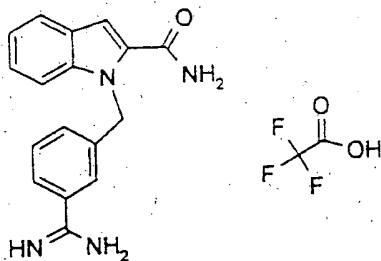
Sůl trifluoroctové kyseliny a α -(4-pyridyl)benzylamidu (RS)-1-(4-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



Tato sloučenina se připraví z ethylesteru 1H-indol-2-karboxylové kyseliny analogicky příkladu 43. Všechny kroky se provedou analogicky příkladům 1/2, 3/1 a 19/3, ale amin v kroku 3/1 je dihydrochlorid (RS)- α -(4-pyridyl)benzylaminu místo dihydrochloridu 4-(dimethylamino)benzylaminu. Výtěžek (poslední krok): 70 %. Teplota tání 150 °C. Hmotnostní spektrum: 460,3 (M+H⁺).

Příklad 45

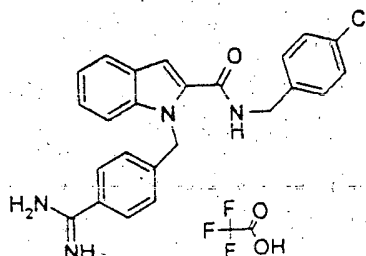
Sůl trifluoroctové kyseliny a amidu 1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



Tato sloučenina se izoluje v příkladu 26/2 jako vedlejší produkt v 3% výtěžku. Teplota tání 278 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 293,1 (M+H⁺).

Příklad 46

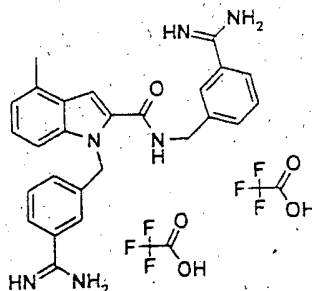
Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-chlorbenzylamidů 1-(4-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



Výchozí ethylester 1H-indol-2-karboxylové kyseliny se alkyluje 4-kyano-benzylbromidem analogicky příkladu 43. Následující kroky se provedou analogicky příkladům 1/2, 3/1 a 1913, ale amin v kroku 3/1 je 4-chlorbenzylamin místo dihydrochloridu 4-(dimethylamino)benzylaminu. Výtěžek (poslední krok): 20 %. Teplota tání 268 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 417,2 (M+H⁺).

Příklad 47

Sůl trifluoroctové kyseliny a 3-amidinobenzylamidů 1-(3-amidinobenzyl)-4-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

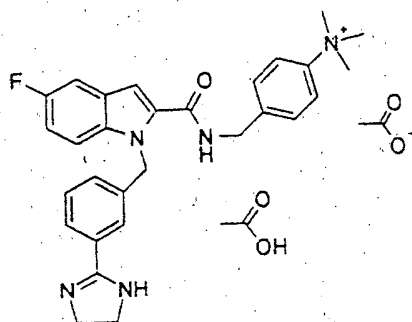


Tato sloučenina se připraví z 1-(3-kyanobenzyl)-4-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 29/2) analogicky příkladu 3/1 a 19/3, ale amin v kroku 3/1 je hydrobromid 3-kyanobenzylaminu místo dihydrochloridu 4-(dimethylamino)benzylaminu.

Výtěžek (poslední krok): 25 %. Teplota tání 242-243 °C. Hmotnostní spektrum: 439,3 (M+H⁺).

Příklad 48

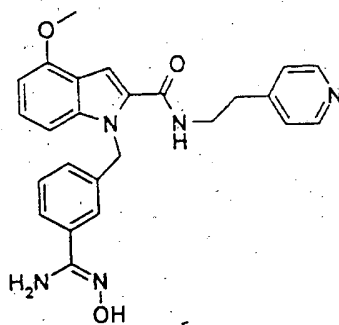
Sůl octové kyseliny a {4-([1-[3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)benzyl]-5-fluor-1H-indol-2-karbonyl]amino)methyl}fenyl}-trimethylamonium acetátu



Výchozí [4-([1-(3-kyanobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karbonyl]amino)methyl}fenyl]trimethylamoniumjodid (příklad 32/1) se reaguje s chlorovodíkem a ethylendiaminem (místo kapalného amoniaku) analogicky příkladu 19/3 za získání imidazolinového derivátu. Výtěžek: 30 %. Teplota tání 51 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 484,3 (M⁺)

Příklad 49

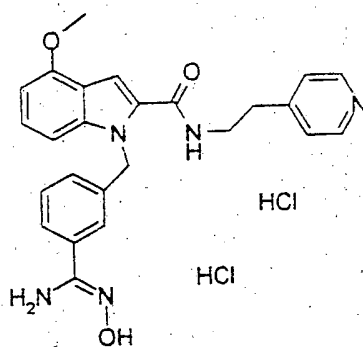
2-(4-Pyridyl)ethylamid 1-(3-hydroxyamidinobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



Výchozí 2-(4-pyridyl)ethylamid 1-(3-kyanobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 41) se rozpustí v ethanolu, přidá se 2,4 ekvivalentu hydrochloridu hydroxylaminu a 2,4 ekvivalentu triethylaminu a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 6,5 hodiny. Sraženina se zfiltruje za získání 54 % požadovaného produktu. Teplota tání 220-222 °C. Hmotnostní spektrum: 444,3 (M+H⁺).

Příklad 50

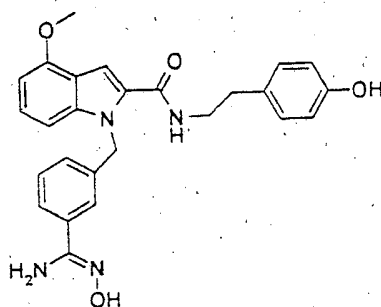
Bishydrochlorid 2-(4-pyridyl)ethylamidu 1-(3-hydroxyamidinobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



Výchozí 2-(4-pyridyl)ethylamid 1-(3-hydroxyamidinobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 49) se rozpustí v 0,1N chlorovodíkové kyselině, zahustí ve vakuu, rozpustí ve vodě a znovu lyofilizuje. Výtěžek: 66 %. Teplota tání 215-217 °C. Hmotnostní spektrum: 444,3 (M+H⁺).

Příklad 51

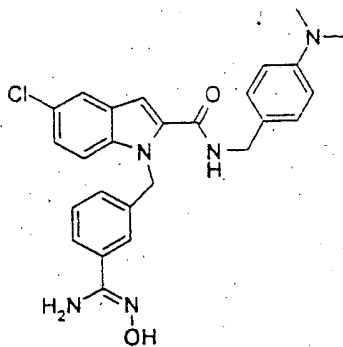
2-(4-Hydroxyfenyl)ethylamid 1-(3-hydroxyamidinobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



Výchozí 2-(4-hydroxyfenyl)ethylamid 1-(3-kyanobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 25/1) se rozpustí v ethanolu a přidá se hydrochlorid hydroxylaminu a triethylamin. Směs se 5 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se zahustí ve vakuu a roztřepe mezi dichlormethan a vodu. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí dichlormethan/methanol 19:1, za získání 63 % požadovaného produktu, který pod vodou ztuhne. Teplota tání 173-175 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 459,3 (M+H⁺).

Příklad 52

(4-Dimethylamino)benzylamid 1-(3-hydroxyamidinobenzyl)-5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

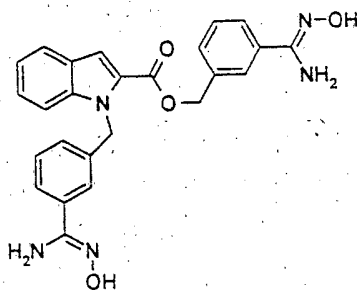


Výchozí ethylester 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny se reaguje analogicky příkladu 21/1. Všechny intermediáty se připraví analogicky příkladu 1/2 a 3/1. Sloučenina uvedená v názvu

se připraví analogicky příkladu 49. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí dichlormethan/methanol 19:0,6. Získá se směs dvou sloučenin - jedné z názvu a druhé neznámé, které se rozdělí HPLC. Výtěžek (poslední krok): 6 %. Teplota tání 200 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 476,1 ($M+H^+$).

Příklad 53

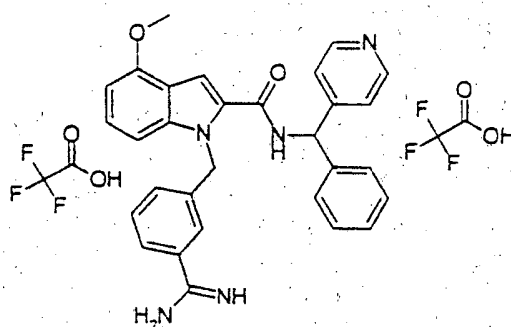
(3-Hydroxyamidinobenzyl)ester 1-(3-hydroxyamidinobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



3-Kyanobenzylester 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 26/1) se rozpustí v ethanolu, přidají se 3 ekvivalenty hydroxylaminu a směs se 3 hodiny zahřívá pod zpětným chladičem k varu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí dichlormethan/ methanol 20:1, za získání 76 % požadovaného produktu. Teplota tání 114-116 °C. Hmotnostní spektrum: 458,2 ($M+H^+$).

Příklad 54

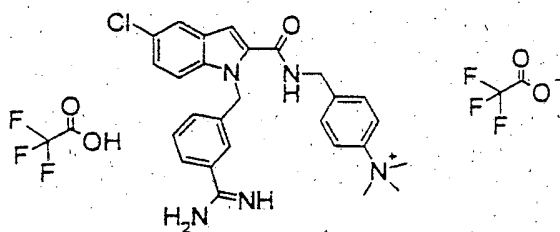
Sůl trifluoroctové kyseliny a α -(4-pyridylbenzyl)amidu (RS)-1-(3-amidinobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



Tato sloučenina je vedlejším produktem reakcí popsaných v příkladu 24. Sloučenina se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí dichlormethan/methanol/trifluoroctová kyselina 9:1:0,2. Získá se 3 % sloučeniny uvedené v názvu. Teplota tání 105 °C. Hmotnostní spektrum: 490,2 ($M+H^+$).

Příklad 55

Sůl trifluoroctové kyseliny a [4-([1-(3-amidinobenzyl)-5-chlor-1H-indol-2-karbonyl]amino)methyl]fenyl]trimethylamoniumtrifluoracetátu

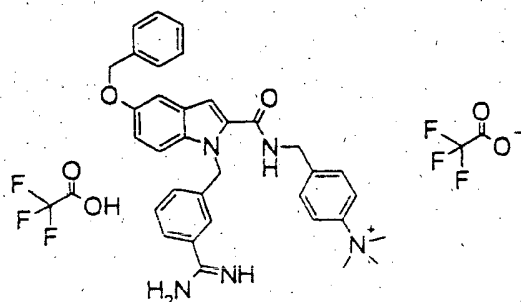


Výchozí (4-dimethylamino)benzylamid 5-chlor-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 52) se reaguje analogicky příkladu 1/4 a 1/5. Výtěžek (poslední 2 kroky): 8 %. Teplota tání 112 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 474,2 (M^+).

Příklad 56

Sůl trifluoroctové kyseliny a [4-([5-benzyloxy-1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karbonyl]amino)methyl]fenyl]trimethylamo-

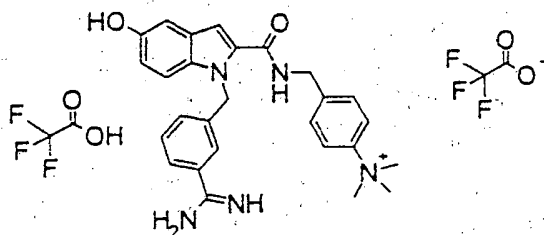
niumtrifluoracetátu



Tato sloučenina se připraví z 5-benzyloxy-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 21/2), dihydrochloridu 4-(dimethylamino)benzylaminu, difenylfosforylazidu a diisopropylethylaminu analogicky příkladu 3/1, sirovodíku analogicky příkladu 1/4 a methyljodidu v acetonu analogicky příkladu 1/5. Výtěžek (poslední krok): 52 %. Teplota tání 60 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 546,3 (M⁺).

Příklad 57

Sůl trifluoroctové kyseliny a [4-([1-(3-amidinobenzyl)-5-hydroxy-1H-indol-2-karbonyl]amino)methyl)fenyl]trimethylamoniumtrifluoracetátu

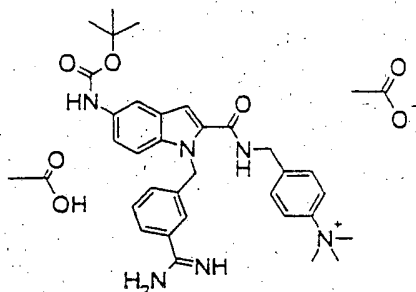


Výchozí sůl trifluoroctové kyseliny a [4-([5-benzyloxy-1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karbonyl]amino)methyl)fenyl]trimethylamoniumtrifluoracetátu (příklad 56) se rozpustí v ethanolu, přidají se 2 ekvivalenty trifluoroctové kyseliny a Pd/C (10 %) a směs se hydrogenuje. Reakční směs se pak zahustí

a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí dichlormethan/methanol/trifluoroctová kyselina 9:1:0,1. Produkt se zahustí a lyofilizuje za získání 53 % požadovaného produktu. Teplota tání 78 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 456,4 (M⁺).

Příklad 58

Sůl octové kyseliny a [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-5-t-butoxykarbonylamino-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]trimethylamoniumacetátu



1.) 4-(Dimethylamino)benzyl amid 5-(t-butoxykarbonylamino)-1-(3-thiokarbamoyl)-benzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Výchozí (4-dimethylamino)-benzylamid 1-(3-kyano-benzyl)-5-nitro-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 36) se reaguje se sirovodíkem analogicky příkladu 1/4. Výsledná sloučenina se rozpustí v ethanolu, přidají se 2 ekvivalenty di-t-butyl-dikarbonátu a 3 ekvivalenty hydrogenuhličitanu sodného a směs se míchá při teplotě místnosti 10 hodin. Reakční směs se zahustí a roztřepe mezi dichlormethan a citrónovou kyselinu (0,1 % ve vodě). Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zahustí a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí dichlormethan/methanol 20:0,2. Získá se 43 % požadovaného produktu. Hmotnostní spektrum: 558,4 (M+H⁺).

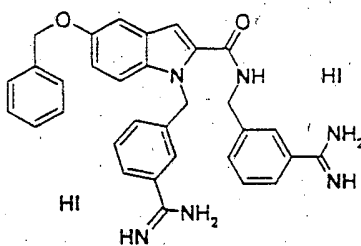
2.) Sůl octové kyseliny a [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-5-t-bu-

toxykarbonylámino-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]tri-methylamoniumacetátu

Tato sloučenina se připraví analogicky příkladu 1/5, ale jako rozpouštědlo pro methylyaci se použije čistý aceton. Surový produkt se chromatograficky čistí na reverzní fázi RP₁₈, eluce směsí ethanol/voda/trifluoroctová kyselina, 1:1:0,1. Získá se 55 % požadovaného produktu. Teplota tání 146 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 555 (M⁺).

Příklad 59

Dihydrojodid 3-amidino-benzylamid 1-(3-amidinobenzyl)-5-benzyloxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



1.) 3-Kyano-benzylamid 5-benzyloxy-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z 5-benzyloxy-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (500 mg, 1,3 mmol, příklad 21/2), difenylfosforylázidu (370 μ l, 1,7 mmol), N,N-diisopropylethylaminu (440 μ l, 2,6 mmol) a hydrobromidu 3-kyanobenzylaminu (312 mg, 1,5 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) postupem popsaným v příkladu 3/1. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu v dichlormethanu za získání 451 mg (69 %) požadovaného produktu.

2.) 3-thiokarbamoylbenzylamid 5-benzyloxy-1-(3-thiokarbamoylbenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

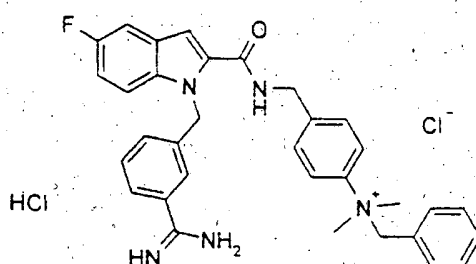
Tato sloučenina se připraví z 3-kyanobenzylamidu 5-benzyloxy-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (451 mg, 0,9 mmol), pyridinu (6,67 ml, 83 mmol), triethylaminu (5,41 ml, 39 mmol) a sirovodíku postupem popsaným v příkladu 1/4. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí dichlormethan/methanol 19:0,15. Získá se 138 mg (27 %) požadovaného produktu.

3.) Dihydrojodid 3-amidinobenzylamidu 1-(3-amidinobenzyl)-5-benzyloxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

3-Thiokarbamoylbenzylamid 5-benzyloxy-1-(3-thiokarbamoylbenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (138 mg, 0,24 mmol) se rozpustí v 5 ml acetonu a uzavře se v ampuli. Stříkačkou se přidá methyljodid (0,4 ml, 26 ekvivalentů). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti. Po 4 dnech se žlutá sraženina oddělí filtrací a promyje diethyletherem. Sraženina (188 mg, 0,22 mmol), octová kyselina (0,15 ml, 12 ekvivalentů), octan amonný (307 mg, 18 ekvivalentů) a methanol (6 ml) se reagují postupem popsaným v příkladu 1/5. Surový produkt se chromatograficky čistí na reverzní fázi RP₁₈, eluce směsí ethanol/voda/trifluorooctová kyselina 1:1:0,1. Po lyofilizaci se získá 157 mg požadované sloučeniny (90 %). Teplota tání 138 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 531,3 (M+H⁺).

Příklad 60

Hydrochlorid [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karboxonyl]amino}methyl)fenyl]benzyl dimethylamoniumchloridu



1.) Benzyl-[4-({[1-(3-kyanobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karbo-
nyl]amino}methyl)fenyl]dimethylamoniumbromid

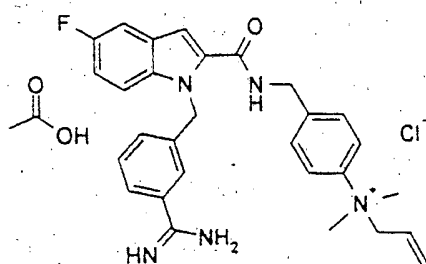
Tato sloučenina se připraví z (4-dimethylamino)benzylamidu
1-(3-kyanobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny
(840 mg, 1,97 mmol, příklad 30/3), benzylbromidu (237 μ l,
1 ekvivalent) a acetonu (8 ml) analogicky příkladu 20/1, ale
reakce se zahřívá na 50 °C. Sraženina se odfiltruje za získání
1,02 g požadovaného produktu (87 %).

2.) hydrochlorid [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-5-fluor-1H-indol-
2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]benzyldimethylamoniumchloridu

Tato sloučenina se připraví z benzyl-[4-({[1-(3-kyanobenzyl)-
5-fluor-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]dimethylamonium-
bromidu (200 mg, 0,335 mmol), ethanolu, chlorovodíku a tekutého
amoniaku analogicky příkladu 19/3. Surový produkt se chroma-
tograficky čistí na reverzní fázi RP18, eluce směsí voda-
/ethanol/octová kyselina 7:3:0,1. Lyofilizace poskytne 156 mg
požadovaného produktu (77 %). Teplota tání 136 °C. Hmotnostní
spektrum: 534,4 (4 %, M⁺).

Příklad 61

Sůl octové kyseliny a allyl-[4-({[1-(3-amidinobenzyl)-5-fluor-
1H-indol-2-karbonyl]amino }methyl)fenyl]dimethylamoniumchloridu



1.) Allyl-[4-({[1-(3-kyanobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karbonyl]-amino}methyl)fenyl]dimethylamoniumbromid

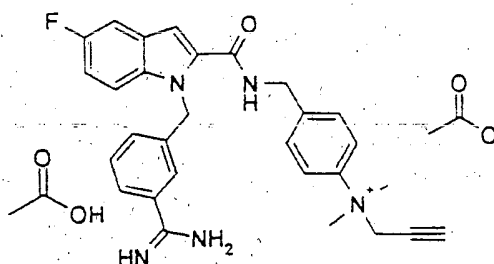
Tato sloučenina se připraví z (4-dimethylamino)benzylamidu 1-(3-kyanobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (200 mg, 0,47 mmol, příklad 30/3), allylbromidu (81 μ l, 2 ekvivalenty) a acetonu (3,5 ml). Reaktanty se smíchají a nádoba se uzavře a zahřívá 6 hodin na 55 °C. Po 4 týdnech se přidá 1,06 ml allylbromidu, nádoba se uzavře a opět zahřívá na 55 °C. Po 3 týdnech se bílá sraženina zfiltruje, promyje diethyletherem a vysuší ve vakuu za získání 222 mg požadovaného produktu (86 %). Teplota tání 163-165 °C.

2.) Sůl octové kyseliny a allyl-[4-({[1-(3-amidinobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]dimethylamoniumchloridu

Tato sloučenina se připraví z allyl-[4-({[1-(3-kyanobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]dimethylamoniumbromidu (222 mg, 0,406 mmol), ethanolu (12 ml), chlorovodíku a kapalného amoniaku analogicky příkladu 19/3. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí dichlor-methan/methanol/octová kyselina 3:2:0,05 až 1:4:0,05. Lyofilizace poskytne 131 mg požadovaného produktu (56 %). Teplota tání 133 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 484,3 (M⁺).

Příklad 62

Sůl octová kyseliny a [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]dimethyl-2-propinylamonium-acetátu



1.) [4-({[1-(3-Kyanobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karbonyl]-amino}methyl)fenyl]dimethyl-2-propinylamoniumbromid

Tato sloučenina se připraví z (4-dimethylamino)benzylamidu 1-(3-kyanobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (200 mg, 0,47 mmol, příklad 30/3), propargylbromidu (140 mg, 2 ekvivalenty, 80 % v toluenu) a acetonu (5 ml). Reaktanty se smísí, nádoba se uzavře a zahřívá na 50 °C. Po 5 hodinách se zahřívání ukončí. Po dvou dnech se směs zahustí ve vakuu a požadovaný produkt se vysráží diethyletherem za získání 220 mg pevné bílé látky (86 %).

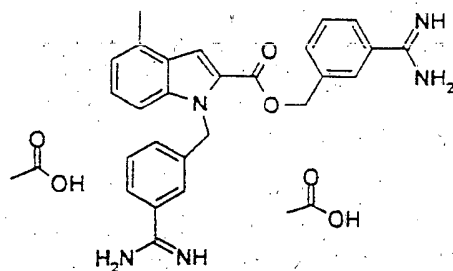
2.) Sůl octové kyseliny a [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]dimethyl-2-propinylamoniumacetátu

Tato sloučenina se připraví z [4-({[1-(3-kyanobenzyl)-5-fluor-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]dimethyl-2-propinylamoniumbromidu (220 mg, 0,406 mmol), ethanolu (12 ml), chlorovodíku a kapalného amoniaku analogicky příkladu 19/3. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí dichlormethan/methanol/octová kyselina 3:2:0,05 až 1:4:0,05.

Lyofilizací se získá 131 mg požadovaného produktu (56 %).
Teplota tání 109 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 482,3 (M⁺).

Příklad 63

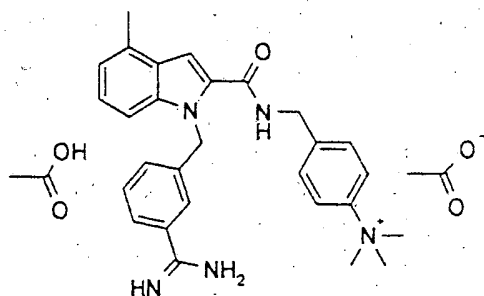
Sůl octové kyseliny a 3-amidinobenzylesteru 1-(3-amidino-benzyl)-4-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



Frakce získaná chromatografií v příkladu 42/3 obsahuje tři sloučeniny, které se rozdělí preparativní HPLC za získání 2,5 mg sloučeniny uvedené v názvu (po lyofilizaci). Výtěžek: 7 %. Teplota tání 53 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 440,3 (M+H⁺).

Příklad 64

Sůl octové kyseliny a [4-({[1-(3-amidino-benzyl)-4-methyl-1H-indol-2-karbonyl]amino})methyl]fenyl]trimethylamonium-acetátu

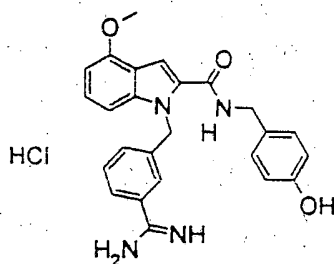


10 g iontového měniče AG 1-X8 (Bio-Rad) se naplní do kolony,

promyje vodou, 1N roztokem octanu sodného a pak znovu vodou. Sůl trifluoroctové kyseliny a [4-({[-(3-amidinobenzyl)-4-methyl-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]trimethylamonium-trifluoracetátu (příklad 35) se rozpustí ve vodě a nechá se projít kolonovou iontového měniče. Po promytí 150 ml vody se roztok zahustí ve vakuu na 25 ml, které se lyofilizují za získání 79 mg požadovaného produktu (100 %). Teplota tání 89 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 454,3 (M⁺).

Příklad 65

Hydrochlorid 4-hydroxybenzylamidu 1-(3-amidinobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



1.) 4-Hydroxybenzylamid 1-(3-kyanobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví za použití 1-(3-kyanobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (400 mg, 1,31 mmol; příklad 24/2), difenylfosforylazidu (365 μ l, 1,3 ekvivalentu), N,N-diisopropylethylaminu (850 μ l, 3,75 ekvivalentu) a 4-aminomethylfenolu (560 mg, 2,1 ekvivalentu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) postupem popsaným v příkladu 3/1.

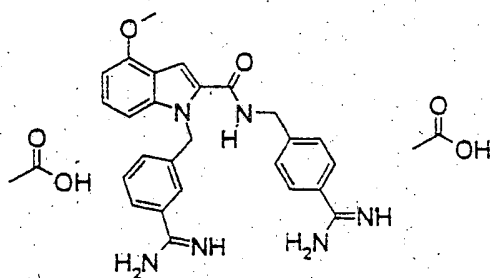
2.) Hydrochlorid 4-hydroxybenzylamidu 1-(3-amidinobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z 4-hydroxybenzylamidu 1-(3-ky-

anobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (200 mg, 0,49 mmol), chlorovodíku a kapalného amoniaku analogicky příkladu 19/3. Surový produkt se chromatograficky čistí na reverzní fázi RP₁₈, eluce směsí voda/ethanol/octová kyselina 7:3:0,1. Lyofilizace poskytne 179 mg požadovaného produktu (79 %). Teplota tání 202 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 429,2 (100 %; M+H⁺).

Příklad 66

Sůl octové kyseliny a 4-amidinobenzylamidu 1-(3-amidinobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



1.) 4-Kyanobenzyl-amid 1-(3-kyanobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví za použití 1-(3-kyanobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (400 mg, 1,31 mmol; příklad 24/2), difenylfosforylazidu (365 μ l, 1,3 ekvivalentu), N,N-diisopropylethylaminu (850 μ l, 3,75 ekvivalentu) a 4-aminomethylbenzonitrilu (585 mg, 2,1 ekvivalentu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) postupem popsaným v příkladu 3/1.

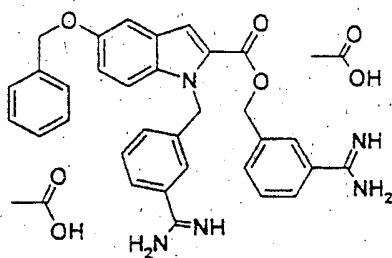
2.) Sůl octové kyseliny a 4-amidinobenzylamidu 1-(3-amidinobenzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z 4-kyanobenzylamidu 1-(3-kyano-

benzyl)-4-methoxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (200 mg, 0,48 mmol), chlorovodíku a kapalného amoniaku analogicky příkladu 19/3. Surový produkt se chromatograficky čistí na reverzní fázi RP_{18} , eluce směsí voda/ethanol/octová kyselina 1:1:0,1. Následná lyofilizace poskytne 68 mg požadovaného produktu (25 %). Teplota tání 186 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 228,1 $((M+2H^+)/2)$.

Příklad 67

Sůl octové kyseliny a 3-amidinobenzylesteru 1-(3-amidino-benzyl)-5-benzyloxy-1H-indol-2-karboxylové kyselina



1.) 3-Kyanobenzylester 5-benzyloxy-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

5-Benzyloxy-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylová kyselina (500 mg, 1,31 mmol; příklad 21/2) se rozpustí v N,N-dimethylformamidu (20 ml) a zahřeje se na 60 °C. Pak se přidá uhličitan draselný (200 mg, 1,44 mmol) a roztok se míchá při teplotě 60 °C. Po 1 hodině se přidá 3-kyano-benzylbromid (282 mg, 1,44 mmol) a reakční směs se míchá dalších 5 hodin při teplotě 60 °C. Další den se roztřepe mezi vodu a methyl-t-butylether, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí dichlormethan/heptan 4:1 za získání 524 mg požadovaného produktu (80 %). Teplota tání 125-128 °C.

2.) 3-Thiokarbamoylbenzylester 5-benzyloxy-1-(3-thiokarbamoyl-benzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

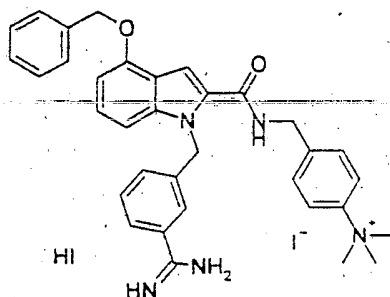
Do směsi voda-led chlazeného roztoku 520 mg výše uvedeného 3-kyanobenzyloxy-1-(3-kyanobenzyloxy)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny v 7,7 ml pyridinu a 6,2 ml triethylaminu se 15 minut zavádí sirovodík. Směs se míchá při teplotě místnosti 18 hodin v uzavřené ampuli a roztřepe se mezi toluen a 10 % vodný roztok uhličitanu sodného. Organická vrstva se vysuší a odpaří a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí dichlormethan/methanol 19:0,2 za získání 487 mg požadovaného produktu (82 %). Teplota tání 177-180 °C.

3.) Sůl octové kyseliny a 3-amidinobenzyloxy-1-(3-amidinobenzyloxy)-5-benzyloxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

3-Thiokarbamoylbenzylester 5-benzyloxy-1-(3-thiokarbamoyl-benzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (487 mg, 0,86 mmol) se rozpustí v 15 ml acetonu v ampuli, která se uzavře a stříkačkou se přidá methyljodid (1,39 ml, 22 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti. Po 4 dnech se žlutá sraženina odfiltruje a promyje diethyletherem. Sraženina (597 mg, 0,7 mmol), octová kyselina (0,48 ml, 12 ekvivalentů), octan amonný (957 mg, 18 ekvivalentů) a methanol (10 ml) se reaguje postupem popsaným v příkladu 1/5. Surový produkt se chromatograficky čistí na reverzní fázi RP₁₈, eluce směsí ethanol/voda/trifluorooctová kyselina za získání 460 mg soli trifluorooctové kyseliny požadované sloučeniny. pro získání soli octové kyseliny a produktu, se tento nechá projít kolonou 46 g iontového měniče analogicky příkladu 64. Výsledný roztok se zahustí na 100 ml a lyofilizuje za získání 311 mg požadovaného produktu (68 %). Teplota tání 147 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 532,3 (M+H⁺).

Příklad 68

Hydrojodid [4-([1-(3-amidinobenzyl)-4-benzyloxy-1H-indol-2-karbonyl]amino)methyl)fenyl]trimethylamoniumjodidu



1.) Ethylester 4-benzyloxy-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z ethylesteru 4-benzyloxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (3 g, 10 mmol), hydridu sodného (294 mg, 12 mmol), 3-kyanobenzylbromidu (2,4 g, 12 mmol) a N,N-dimethylformamidu (20 ml) analogicky příkladu 21/1. Reakční směs se zneutrazuje 2N chlorovodíkovou kyselinou a roztřepe mezi vodou a methyl-t-butylether. Organická vrstva se vysuší, zahustí ve vakuu a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí dichlormethan/heptan 7:3 za získání 2,914 g (71 %) požadovaného produktu.

2.) 4-Benzyloxy-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylová kyselina

Tato sloučenina se připraví z ethylesteru 4-benzyloxy-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (2,914 g, 7,1 mmol), hydroxidu sodného (2,13 g, 53 mmol), methanolu (175 ml) a vody (8,95 ml) analogicky příkladu 1/2. Reakční směs se zneutrazuje 4N chlorovodíkovou kyselinou. Bílá sraženina se oddělí filtrací, promyje vodou a zbytek se chromatograficky

čistí na silikagelu, eluce směsí dichlormethan/methanol 19:1 za získání 2,147 g (79 %) požadovaného produktu.

3.) 4-(Dimethylamino)benzylamid 4-benzyloxy-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z 4-benzyloxy-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (400 mg, 1,05 mmol), difenylfosforylazidu (290 μ l, 1,36 mmol), N,N-diisopropylethylaminu (360 μ l, 2,1 mmol) a dihydrochloridu 4-(dimethylamino)benzylaminu (261 mg, 1,2 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) postupem popsáným v příkladu 3/1. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí dichlormethan/methanol 20:0,05. Získá se 347 mg (64 %) požadovaného produktu.

4.) 4-(Dimethylamino)benzylamid 4-benzyloxy-1-(3-thiokarbamoylbenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z 4-(dimethylamino)benzylamidu 4-benzyloxy-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (347 mg, 0,67 mmol) a sirovodíku postupem popsáným v příkladu 1/4. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí dichlormethan/methanol 19:1 za získání 342 mg (92 %) požadovaného produktu.

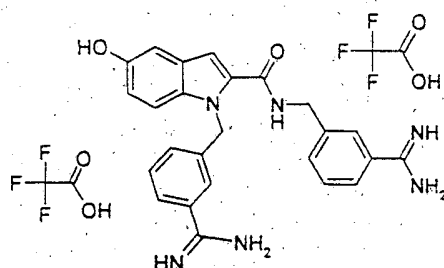
5.) Hydrojodid [4-([1-(3-amidinobenzyl)-4-benzyloxy-1H-indol-2-karbonyl]amino)methyl]fenyl]trimethylamoniumjodidu

Tato sloučenina se připraví z 4-(dimethylamino)benzylamidu 4-benzyloxy-1-(3-thiokarbamoylbenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (342 mg, 0,62 mmol), acetonu (15 ml), methyljodidu (0,98 ml, 15 mmol), octové kyseliny (0,4 ml, 0,7 mmol), octanu amonného (809 mg, 10 mmol) a methanol (7 ml) postupem popsáným v příkladu 1/5, ale pro metylaci se jako rozpouštědlo použije

čistý aceton. Surový produkt se chromatograficky čistí na reverzní fázi RP_{18} , eluce směsí ethanol/voda/octová kyselina 1:1:0,1 za získání 374 mg požadované sloučeniny (80 %). Teplota tání $158\text{ }^{\circ}\text{C}$ (rozklad). Hmotnostní spektrum: 546,2 (M^+).

Příklad 69

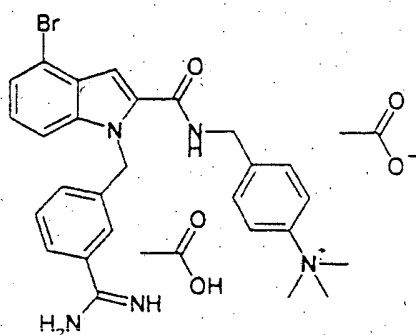
Sůl trifluoroctové kyseliny a 3-amidinobenzylamidu 1-(3-amidinobenzyl)-5-hydroxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



Dihydrojodid 3-amidino-benzylamidu 1-(3-amidinobenzyl)-5-benzoyloxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (74 mg, 0,09 mmol; příklad 59) se rozpustí v ethanolu (9 ml). Do roztoku se 5 hodin zavádí chlorovodík. Směs se nechá stát 3 dny, pak se odpaří a zbytek se chromatograficky čistí na reverzní fázi RP_{18} , eluce směsí ethanol/voda/trifluoroctová kyselina 1:1:0,1. Získá se 51 mg požadovaného produktu obsahujícího neznámou nečistotu. Preparativní HPLC 44 mg této směsi poskytne 6,7 mg čistého požadovaného produktu (10 %). Teplota tání $125\text{ }^{\circ}\text{C}$ (rozklad). Hmotnostní spektrum: 441,3 ($M+H^+$).

Příklad 70

Sůl octové kyseliny a [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-4-brom-1H-indol-2-karbonyl]amino}methyl)fenyl]trimethylamoniumacetátu



1.) Ethylester 4-brom-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Sloučenina se připraví z ethylesteru 4-brom-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (5 g, 19 mmol), hydridu sodného (537 mg, 22 mmol), 3-kyanobenzylbromidu (4,39 g, 22 mmol) a N,N-dimethylformamidu (50 ml) analogicky příkladu 21/1. Surový produkt se čistí krystalizací z methanolu za získání 6,093 g (84 %) požadovaného produktu. Teplota tání 163-165 °C (rozklad).

2.) 4-Brom-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylová kyselina

Tato sloučenina se připraví z ethylesteru 4-brom-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (6,093 g, 16 mmol), hydroxidu sodného (4,77 g, 120 mmol), methanolu (800 ml) a vody (20,2 ml) analogicky příkladu 1/2. Vysrážený produkt se promyje a vysuší. Výtěžek: 5,562 g (98 %). Teplota tání 236-238 °C.

3.) 4-Dimethylaminobenzylamid 4-brom-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z 4-brom-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (1 g, 2,8 mmol), difenylfosforylazidu (790 μ l, 3,66 mmol), N,N-diisopropylethylaminu (960 μ l, 5,6 mmol) a dihydrochloridu 4-(dimethylamino)benzylaminu (703 mg, 3,1 mmol) v N,N-dimethylformamidu (40 ml) postupem popsaným v příkladu 3/1. Surový produkt se chromatograficky čistí na

silikagelu, eluce směsí dichlormethan/methanol 20:0,05. Získá se 818 mg (60 %) požadovaného produktu. Teplota tání 110-112 °C.

4.) [4-({[4-Brom-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karbonyl]amino}-methyl)fenyl]trimethylamoniumjodid

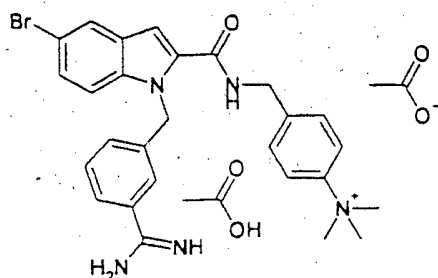
Tato sloučenina se připraví z 4-dimethylaminobenzylamidu 4-brom-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (818 mg, 1,68 mmol), methyljodidu (2,27 ml, 44 mmol) a acetonu (8 ml) analogicky příkladu 20/1. Výtěžek: 927 mg (88 %). Teplota tání 219-224 °C.

5.) Sůl octové kyseliny a [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-4-brom-1H-indol-2-karbonyl]amino}-methyl)fenyl]trimethylamoniumacetátu

Tato sloučenina se připraví z [4-({[4-brom-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karbonyl]amino}-methyl)fenyl]trimethylamoniumjodidu (200 mg, 0,32 mmol), ethanolu (13 ml), chlorovodíku a kapalného amoniaku analogicky příkladu 19/3. Surový produkt se chromatograficky čistí na reverzní fázi RP₁₈, eluce směsí voda/ethanol/trifluorooctová kyselina 1:1:0,1. Získá se 249 mg požadovaného produktu jako soli s trifluorooctovou kyselinou. Tato sloučenina se převede na sůl s octovou kyselinou iontově výměnnou chromatografií analogicky příkladu 64. Výtěžek: 150 mg (74 %). Teplota tání 145 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 518,2 (M⁺; ⁷⁹Br).

Příklad 71

Sůl octové kyseliny a [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-5-brom-1H-indol-2-karbonyl]amino}-methyl)fenyl]trimethylamoniumacetátu



1.) Ethylester 5-brom-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Sloučenina se připraví z ethylesteru 5-brom-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (6 g, 22 mmol), hydridu sodného (645 mg, 27 mmol), 3-kyano-benzylbromidu (5,26 g, 27 mmol) a N,N-dimethylformamidu (50 ml) analogicky příkladu 21/1. Surový produkt se čistí krystalizací z methanolu za získání 8,07 g (96 %) požadovaného produktu. Teplota tání 124-128 °C (rozklad).

2.) 5-Brom-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylová kyselina

Tato sloučenina se připraví z ethylesteru 5-brom-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (8,07 g, 21 mmol), hydroxidu sodného (6,32 g, 160 mmol), methanolu (360 ml) a vody (26,8 ml) analogicky příkladu 1/2. Sraženina se promyje a vysuší a použije se v následujícím kroku bez dalšího čištění. Výtěžek: 6,63 g (89 %). Teplota tání 230-233 °C.

3.) 4-Dimethylamino-benzylamid 5-brom-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z 5-brom-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (1 g, 2,8 mmol), difenylfosforylazidu (790 μ l, 3,66 mmol), N,N-diisopropylethylaminu (960 μ l, 5,6 mmol) a dihydrochloridu 4-(dimethylamino)benzylaminu (703 mg, 3,1 mmol) v N,N-dimethylformamidu (40 ml) postupem popsaným v příkladu 3/1. Surový produkt se chromatograficky čistí na

silikagelu, eluce směsí dichlormethan/methanol 20:0,05. Získá se 949 mg (69 %) požadovaného produktu. Teplota tání 145-146 °C.

4.) [4-({[5-Brom-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karbonyl]amino}-methyl)fenyl]trimethylamoniumjodid

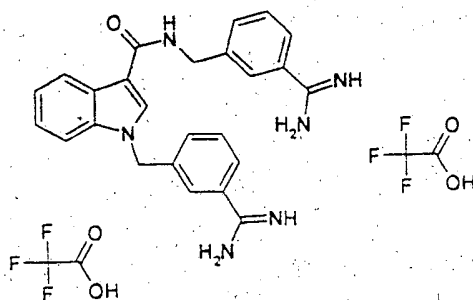
Tato sloučenina se připraví z 4-dimethylaminobenzylamidu 5-brom-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (890 mg, 1,83 mmol), methyljodidu (2,95 ml, 47 mmol) a acetonu (8 ml) analogicky příkladu 20/1. Výtěžek: 1,289 g. Teplota tání 145-148 °C. Sloučenina se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění.

5.) Sůl octové kyseliny a [4-({[1-(3-amidinobenzyl)-5-brom-1H-indol-2-karbonyl]amino}-methyl)fenyl]trimethylamoniumacetátu

Tato sloučenina se připraví z [4-({[5-brom-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karbonyl]amino}-methyl)fenyl]trimethylamoniumjodidu (200 mg, 0,32 mmol), ethanolu, chlorovodíku a kapalného amoniaku analogicky příkladu 19/3. Surový produkt se chromatograficky čistí na reverzní fázi RP₁₈, eluce směsí voda/ethanol-/trifluoroctová kyselina 1:1:0,1. Získá se 199 mg požadovaného produkt jako soli s trifluoroctovou kyselinou. Tato sloučenina se převede na sůl s octovou kyselinou iontově výměnnou chromatografií analogicky příkladu 64. Výtěžek: 130 mg (64 %). Teplota tání 86 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 520,2 (M⁺; ⁸¹Br).

Příklad 72

Sůl trifluoroctové kyseliny a 3-amidinobenzylamidu 1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-3-karboxylové kyseliny



1.) 3-Kyanobenzylamid 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-3-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-3-karboxylové kyseliny (1 g, 3,62 mmol, příklad 19/1), difenylfosforylazidu (1,29 g, 4,70 mmol), N,N-diisopropylethylaminu (1,82 ml) a hydrobromidu 3-kyanobenzylaminu (1,16 g, 3,3 mmol) v N,N-dimethylformamidu (50 ml) postupem popsaným v příkladu 3/1. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí toluen/ethylacetát 19:0,25 a pak 19:0,5. Získá se 289 mg (20 %) požadovaného produktu. Hmotnostní spektrum: 391,2 (M+H⁺).

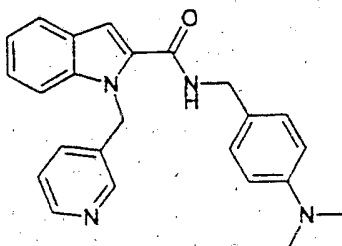
2.) Sůl trifluoroctové kyseliny a 3-amidinobenzylamidu 1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-3-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z 3-kyanobenzylamidu 1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-3-karboxylové kyseliny (280 mg, 0,72 mmol), ethanolu, chlorovodíku a kapalného amoniaku analogicky příkladu 19/3. Čištění MPLC na reverzní fázi RP₁₈, eluce směsí voda/ethanol/trifluoroctová kyselina 7:3:0,1 poskytne 110 mg požadovaného produktu. Teplota tání 146-148 °C. Hmotnostní spektrum: 425,2 (M+H⁺).

Příklad 73

4-Dimethylaminobenzylamid 1-(3-pyridyl)methyl-1H-indol-2-karbo-

xylové kyseliny



1.) Ethylester 1-(3-pyridylmethyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z ethylesteru 1H-indol-2-karboxylové kyseliny (1 g, 5,28 mmol), hydridu sodného (139,5 mg, 5,8 mmol), 3-chlormethylpyridinu (2,05 g, 15,8 mmol), dimethylsulfoxidu (10 ml) a N, N-dimethylformamidu (60 ml) analogicky příkladu 21/1. Sraženina se roztřepe mezi ethylacetát a chlorovodíkovou kyselinu, organická vrstva se vysuší a odpaří za získání 437,1 mg (45 %) požadovaného produktu. Teplota tání 92-93 °C. Hmotnostní spektrum: 281,4 (M+H⁺).

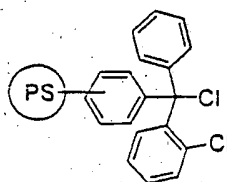
2.) 1-(3-Pyridylmethyl)-1H-indol-2-karboxylová kyselina

Tato sloučenina se připraví z ethylesteru 1-(3-pyridylmethyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (313 mg, 1,1 mmol), 1N roztoku hydroxidu sodného ve vodě (5,58 ml) a ethanolu (25 ml). Ester se rozpustí v ethanolu, přidá se roztok hydroxidu sodného a směs se zahřívá na 40 °C. Po 2,5 hodině zahřívání ukončí a reakční směs se neutralizuje 1N chlorovodíkovou kyselinou (5,58 ml). Roztok se roztřepe mezi vodou a ethylacetát a organická vrstva se vysuší a odpaří za získání 251 mg požadovaného produktu (89 %). Hmotnostní spektrum: 253,1 (M+H⁺).

3.) 4-Dimethylaminobenzylamid 1-(3-pyridylmethyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z 1-(3-pyridylmethyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (200 mg, 0,79 mmol), difenylfosforylazidu (222,7 μ l, 1,03 mmol), N,N-diisopropylethylaminu (364 μ l) a dihydrochloridu 4-dimethylaminobenzylaminu (632,3 mg, 2,84 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) postupem popsaným v příkladu 3/1. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu ve dvou krocích, eluce směsí toluen/ethylacetát 6:1 a pak čistým ethylacetátem. Získá se 228,7 mg (76 %) požadovaného produktu. Teplota tání 108-110 °C. Hmotnostní spektrum: 385,3 (M+H⁺).

Příklady 74-78 jsou syntézou na pevné fázi za použití polystyrénové pryskyřice (PS) a 2-chlortritylchloridové spojky (spojka L, substituce 1,05 mmol/g a 0,67 mmol/g; Novabiochem).



Spojka L

Obecný postup použitý v příkladech 74 až 78 je následující.

Spojení

Indolové deriváty se rozpustí v dichlormethanu nebo ve směsi dichlormethanu a tetrahydrofuranu. Pak se přidá N,N-diisopropylethylamin a směs se nasaje do stříkačky opatřené plátkem polyethylenu a obsahující pryskyřici. Směs se 2 hodiny třepe při teplotě místnosti, pak se odstraní a pryskyřice se promyje dichlormethanem. Pak se přidá směs methanolu, N,N-diisopropylethylaminu a dichlormethanu a stříkačka se třepe při teplotě místnosti. Po 1,5 hodině se směs odstraní a pryskyřice se promyje N,N-dimethylformamidem (1x), dichlormethanem (3x) a

methanolem (3x).

Štěpení

Sloučeniny se z pryskyřice odštěpí reakcí pryskyřice se směsí dichlormethanu, trifluoroctové kyseliny a vody (60:40:0,1). Po 15 minutách se štěpící směs převede do baňky a pryskyřice se promyje methanolem (3x). Methanolové extrakty se přidají ke štěpící směsi a výsledný roztok se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v příslušné směsi acetonitril-voda a charakterizuje se HPLC a hmotnostním spektrem (Beckmanova HPLC s následujícími kolonami: A: YMC ODS-AM 4,6 mm x 250 mm; B: VYDAC RP-18, 90 Å, 4,6 mm x 250 mm; C: YMC bážická, 4,6 mm x 250 mm; termoseparační produktová HPLC s kolonou D: Macherey-Nagel ET 250/8/4 Nucleosil 7 C₁₈).

Čištění

Finální produkty se čistí preparativní HPLC za následujících podmínek:

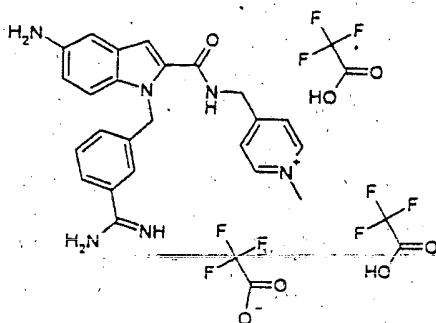
Systém 1 použitý pro příklady 74-78: Beckman HPLC, kolona: VYDAC Protein & Peptide, C₁₈, 10 µm, 22 x 250 mm; průtok 8 ml/min, gradient acetonitril/voda, vlnová délka 324 nm, nebo

Systém 2 použitý pro všechny ostatní sloučeniny syntetizované na pevné fázi: termoseparační produktová HPLC, kolona: Macherey-Nagel 100 7 C₁₈, 20 mm x 250 mm; průtok 5-6 ml/min, odpovídající směs vody (70-60 %) a acetonitrilu (30-40 %), vlnová délka 236-242 nm.

Příklad 74

Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-(((1-(3-amidinobenzyl)-5-amino-1H-indol-2-karbonyl)amino)methyl)-1-methylpyridinium-

trifluoroacetátu



1.) Sůl trifluoroctové kyseliny a ethylesteru 5-amino-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Ethylester 5-amino-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (343 mg, 1,68 mmol) se naváže na pryskyřici (529 mg, 0,56 mmol) postupem popsaným výše. Suchá pryskyřice navázaná s indolem se třepe v suchém N,N-dimethylformamidu 5 minut. Po odstranění N,N-dimethylformamidu se přidá směs 2-t-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3,2-diazafosforinu (405 μ l; 1,4 mmol) a N,N-dimethylformamidu (5 ml) a pak po 1 hodině roztok 3-kyanobenzylbromidu (220 mg, 1,12 mmol) v N,N-dimethylformamidu. Po 3 hodinách se směs odstraní, pryskyřice se promyje N,N-dimethylformamidem (5x) a methanolem (5x) a vysuší ve vakuu. Pak se odebere vzorek a štěpí se postupem popsaným výše. Získaná sloučenina se charakterizuje HPLC a hmotnostním spektrem. HPLC: kolona B, 0-60 % acetonitril ve vodě, 30 min, 324 nm, retenční čas: 16,88 min. Hmotnostní spektrum: 320,1 ($M+H^+$).

2.) Sůl trifluoroctové kyseliny a 5-amino-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Pryskyřice z kroku 1 (331 mg) se 5 minut třepe s N,N-dimethylformamidem (8 ml). Po odstranění N,N-dimethylformamidu se nasazuje směs benzyltrimethylamoniumhydroxidu (40 % roztok v metha-

nolu; 2,8 mmol, 1,27 ml) a N,N-dimethylformamidu (10 ml) a třepe se 4 hodiny 40 minut. Po odstranění směsi se pryskyřice promyje N,N-dimethylformamidem (5x) a dichlormethanem (3x) a vysuší ve vakuu. Pak se odebere vzorek a štěpí se postupem popsaným výše. Získaná sloučenina se charakterizuje HPLC a hmotnostním spektrem. HPLC: kolona B, 0-60 % acetonitril ve vodě, 30 min, 324 nm, retenční čas: 11,72 min. Hmotnostní spektrum: 292,1 (M+H).

3.) Sůl trifluoroctové kyseliny a (4-pyridylmethyl)amidu 5-amino-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Pryskyřice z kroku 2 (105 mg) se 5 minut třepe s N,N-dimethylformamidem. Pak se přidá směs 4-(aminomethyl)pyridinu (34 μ l, 0,33 mmol), N,N'-diisopropylkarbodiimidu (49 mg, 0,39 mmol) a hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu (53 mg, 0,39 mmol) v N,N-dimethylformamidu (4 ml). Po 22 hodinách se reakční směs odstraní a pryskyřice se promyje N,N-dimethylformamidem, methanolem a dichlormethanem a vysuší se ve vakuu. Pak se odebere vzorek a štěpí se postupem popsaným výše. Získaná sloučenina se charakterizuje HPLC a hmotnostním spektrem. HPLC: kolona B, 0-60 % acetonitril ve vodě, 30 min, 324 nm, retenční čas: 9,73 min. Hmotnostní spektrum: 382,1 (M+H⁺).

4.) Sůl trifluoroctové kyseliny a (4-pyridylmethyl)amidu 5-amino-1-(3-thiokarbamoylbenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Pryskyřice z kroku 3 (45 mg) se třepe ve 2 ml směsi pyridin/triethylamin (2:1) po dobu 15 minut. Roztok se odstraní a přidá se nasycený roztok sirovodíku ve směsi pyridin/triethylamin (2:1) (1 ml). Směs se třepe přes noc. Další den se sirovodíkový roztok odstraní a pryskyřice se promyje acetonem a

vysuší ve vakuu. Pak se odebere vzorek a štěpí se postupem popsaným výše. Získaná sloučenina se charakterizuje HPLC a hmotnostním spektrem. HPLC: kolona B, 0-60 % acetonitril ve vodě, 30 min, 324 nm, retenční čas: 14,30 min. Hmotnostní spektrum: 416,0 ($M+H^+$).

5.) Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-(((1-(3-amidinobenzyl)-5-amino-1H-indol-2-karbonyl)amino)methyl)-1-methylpyridinium-trifluoracetátu

5.1) K 10 mg pryskyřice z kroku 4 se přidá roztok methyljodidu (100 μ l) v acetonu (0,4 ml). Směs se třepe přes noc, reakční směs se odstraní a pryskyřice se promyje acetonem (7x) a methanolem. Pak se přidá roztok octanu amonného (31 mg), octové kyseliny (15 μ l) a methanolu (300 μ l). Stříkačka se uzavře a zahřívá ve vodní lázni 3 hodiny na teplotu 50 °C. Po této konverzi se roztok odstraní pryskyřice se promyje methanolem, N,N-dimethylformamidem a dichlormethanem.

5.2) K 10 mg pryskyřice z kroku 4 se přidá roztok N,N-dimethylformamidu (0,4 ml) a methyljodidu (100 μ l) a třepe se přes noc. Reakční směs se pak odstraní a pryskyřice se promyje acetonem (7x) a methanolem. Pak se přidá roztok octanu amonného (31 mg), octové kyseliny (15 μ l) a methanolu (300 μ l). Stříkačka se uzavře a zahřívá ve vodní lázni 3 hodiny na teplotu 50 °C. Po této konverzi se roztok odstraní pryskyřice se promyje methanolem, N,N-dimethylformamidem a dichlormethanem.

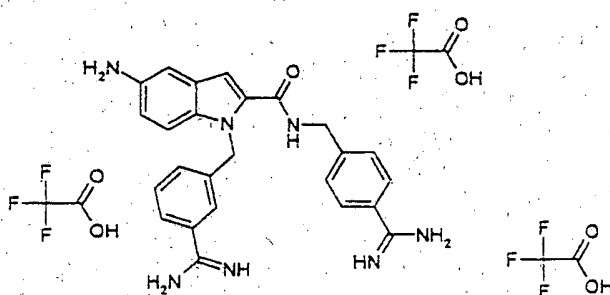
5.3) Pryskyřice z kroku 4 (25 mg) se třepe s acetonem 5 minut. Aceton se nahradí roztokem methyljodidu (0,3 ml) v acetonu (1,2 ml) a stříkačka se třepe přes noc. Další den se roztok methyljodidu odstraní a pryskyřice se promyje acetonem a methanolem. Pak se přidá roztok octanu amonného (92 mg), octové kyseliny

(45 μ l) a methanolu (300 μ l) a stříkačka se zahřívá 3 hodiny na teplotu 50 °C. Roztok se odstraní a pryskyřice promyje methanolem, N,N-dimethylformamidem a dichlormethanem.

Pryskyřice získané v krocích 5.1-5.3 se smíchají a spojený materiál se štěpí a čistí preparativní HPLC. Po lyofilizaci se získá 8 mg pevné látky. Teplota tání 115 °C. HPLC: kolona C, 0-40 % acetonitrilu ve vodě, 20 min., 230 nm, retenční čas: 11,05 min. Hmotnostní spektrum: 413,0 (M⁺).

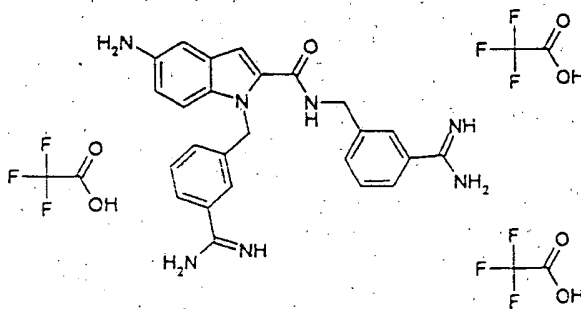
Příklady 75 a 76

Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-amidinobenzylamidu 1-(3-amidinobenzyl)-5-amino-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 75)



a

sůl trifluoroctové kyseliny a 3-amidinobenzylamidu 1-(3-amidinobenzyl)-5-amino-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (příklad 76)



1.) Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-kyanobenzylamidu 5-amino-

1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

a

Sůl trifluoroctové kyseliny a 3-kyanobenzylamidu 5-amino-1-(3-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

1.1) Pryskyřice z příkladu 74 krok 2 (130 mg, 0,11 mmol) se třepe 5 minut s N,N-dimethylformamidem. Po odstranění N,N-dimethylformamidu se přidá roztok difenylfosforylazidu (36 μ l, 0,165 mmol), N,N-diisopropylethylaminu (172 μ l; 0,99 mmol) a hydrobromidu 4-aminomethyl-benzonitrilu (70 mg, 0,33 mmol) v N,N-dimethylformamidu (4 ml) a stříkačka se třepe přes noc. Po 16 hodinách se reakční směs odstraní, pryskyřice promyje N,N-dimethylformamidem, methanolem a dichlormethanem a vysuší. Po vysušení se odebere vzorek a štěpí se. HPLC analýza ukáže konverzi 50 %.

1.2) Pryskyřice z kroku 1.1 se třepe 5 minut s N,N-dimethylformamidem. N,N-Dimethylformamid se odstraní a přidá se směs 3-aminomethyl-benzonitrilu (22 mg, 0,165 mmol), 1-hydroxybenzotriazolu (30 mg; 0,22 mmol), N,N'-diisopropylkarbodiimidu (24 mg; 0,193 mmol), a N,N-dimethylformamidu (2 ml). Reakce se třepe 16 hodin, směs činidel se odstraní, pryskyřice promyje N,N-dimethylformamidem, methanolem a dichlormethanem a vysuší. Pak se odebere vzorek a štěpí se.

HPLC: kolona C, 0-60 % acetonitril ve vodě, 30 minut, 324 nm, retenční čas: 23,70 minut (pík s úbočím).

2.) Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-thiokarbamoylbenzylamidu 5-amino-1-(3-thiokarbamoylbenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

a

Sůl trifluoroctové kyseliny a 3-thiokarbamoylbenzylamidu 5-amino-1-(3-thiokarbamoylbenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Pryskyřice získaná v kroku 1.2 se reaguje se sirovodíkem, pyridinem a triethylaminem postupem popsáním v příkladu 74/4. Protože směs stále obsahuje určité množství výchozí látky, reaguje se sirovodíkem a triethylaminem znovu za účelem dosažení plné konverze. Po štěpení malého vzorku se získané sloučeniny charakterizují HPLC analýzou. HPLC: kolona C, 0-60 % acetonitrilu ve vodě, 30 min, 324 nm, retenční čas: 20,17 min. (53 %), 20,52 min (32 %).

3.) Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-amidinobenzylamidu 1-(3-amidinobenzyl)-5-amino-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

a

sůl trifluoroctové kyseliny a 3-amidinobenzylamidu 1-(3-amidinobenzyl)-5-amino-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Pryskyřice z kroku 2 se reaguje s methyljodidem (250 μ l, 4 mmol), acetonem (2 ml), octanem amonným (210 mg, 2,7 mmol), octovou kyselinou (100 μ l) a methanolem (2 ml) analogicky příkladu (74/5.3). Sloučeniny se odštěpí z pryskyřice a po odpaření se zbytek rozpustí ve směsi acetonitril/voda 15:85 (400 μ l). Preparativní HPLC zbytku vede k dvěma hlavním frakcím. Frakce I obsahuje meta-para-amidin s příměsí bis-meta-amidinu, frakce II obsahuje bis-meta-amidin s příměsí meta-para-amidinu.

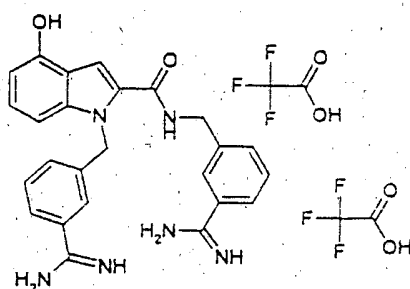
Druhá preparativní HPLC frakce I poskytne 10,2 mg meta-para-amidinu (příklad 75) jako bílé pevné látky. Teplota tání

146 °C (rozklad), HPLC: kolona C, 0-40 % acetonitrilu ve vodě, 20 min., 230 nm, retenční čas: 12,45 min. Hmotnostní spektrum: 439,9 (M+H⁺).

Druhá preparativní HPLC frakce II poskytne 12,5 mg bis-meta-amidinu (příklad 76). Teplota tání 125 °C (rozklad). HPLC: kolona C, 0-40 % acetonitrilu ve vodě, 20 min., 230 nm, retenční čas: 12,57 min. Hmotnostní spektrum: 440,0 (M+H⁺).

Příklad 77

Sůl trifluoroctové kyseliny a 3-amidinobenzylamidu 1-(3-amidinobenzyl)-4-hydroxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



1.) Ethylester 1-(3-kyanobenzyl)-4-hydroxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Ethylester 4-hydroxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (345 mg, 1,69 mmol) se naváže na pryskyřici (535 mg, 0,56 mmol). Pryskyřice se třepe v suchém N,N-dimethylformamidu 5 minut, promyje se N,N-dimethylformamidem a k pryskyřici se přidá směs 2-t-butyylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3,2-diazafosforinu (405 mg, 1,4 mmol) a N,N-dimethylformamidu (5 ml). Reakce se třepe 1 hodinu a pak přidá 3-kyano-benzylbromid (220 mg, 1,12 mmol). Po 3 hodinách se směs odstraní, pryskyřice se promyje N,N-dimethylformamidem (5x) a methanolem (5x) a vysuší ve vakuu. pak se odebere malý vzorek produktu, který se po štěpení charakterizuje HPLC. HPLC: kolona B, 0-80 %

acetonitrilu ve vodě, 40 min., 324 nm, retenční čas: 25,53 min.

2.) 1-(3-Kyanobenzyl)-4-hydroxy-1H-indol-2-karboxylová kyselina

Pryskyřice získaná v kroku 1 se reaguje s benzyltrimethylamoniumhydroxidem (40 % v methanolu, 2,5 ml, 5,6 mmol) v N,N-dimethylformamidu (15 ml) analogicky jako pryskyřice v příkladu 74/2. Pak se odebere vzorek a štěpí se. HPLC: kolona B, 0-60 % acetonitrilu ve vodě, 30 min., 324 nm, retenční čas: 20,98 min.

3.) 3-Kyano-benzylamid 1-(3-kyanobenzyl)-4-hydroxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Pryskyřice získaná v kroku 2 (98 mg, 0,1 mmol) se reaguje se směsí hydrobromidu 3-aminomethylbenzonitrilu (64 mg; 0,3 mmol), N,N-diisopropylethylaminu (70 μ l, 0,4 mmol), 1-hydroxybenzotriazolu (54 mg, 0,4 mmol) a N,N'-diisopropylkarbodiimidu (44 mg, 0,35 mmol) analogicky příkladu 75 a 76, krok 1, 2.

4) 3-Thiokarbamoylbenzylamid 4-hydroxy-1-(3-thiokarbamoylbenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Pryskyřice získaná v kroku 3 se reaguje se sirovodíkem, pyridinem a triethylaminem postupem popsáným v příkladu 74.4.

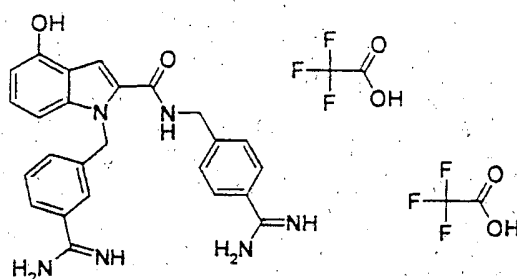
5.) Sůl trifluoroctové kyseliny a 3-amidinobenzylamidu 1-(3-amidinobenzyl)-4-hydroxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Pryskyřice získaná v kroku 4 se reaguje s methyljodidem (250 μ l, 4 mmol), acetonem (2 ml), octanem amonným (210 mg, 2,7 mmol), octovou kyselinou (100 μ l) a methanolem (2 ml) analogicky příkladu 74, krok 5.3. Preparativní HPLC po štěpení: zbytek se rozpustí ve vodě a acetonitrilu za získání objemu 900 μ l. Tento roztok se rozdělí na dvě části a každá se

separuje HPLC za získání celkového množství 11 mg bílé pevné látky. Teplota tání 128-131 °C. HPLC: kolona B, 0-40 % acetonitrilu ve vodě, 20 min., 230 nm, retenční čas: 11,97 min. Hmotnostní spektrum: 441,0 ($M+H^+$).

Příklad 78

Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-amidinobenzylamidu 1-(3-amidinobenzyl)-4-hydroxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



1.) 4-Kyanobenzylamid 1-(3-kyanobenzyl)-4-hydroxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

50 mg (0,05 mmol) pryskyřice získané v příkladu 77/2 se reaguje se směsí hydrobromidu 4-aminomethylbenzonitrilu (32 mg, 0,15 mmol), N,N-diisopropylethylaminu (35 μ l, 0,2 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (27 mg, 0,2 mmol) a N,N'-diisopropylkarbodiimidu (22 mg; 0,175 mmol) analogicky příkladu 74/3.

2.) 4-Thio-karbamoyl-benzylamid 4-hydroxy-1-(3-thiokarbamoylbenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Pryskyřice získaná v kroku 1 reaguje se sirovodíkem, pyridinem a triethylaminem postupem popsaným v příkladu 74/4.

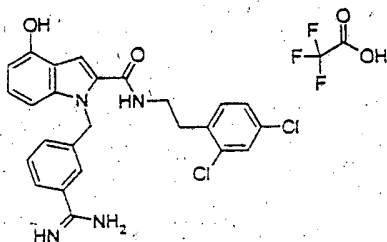
3.) Sůl trifluoroctové kyseliny a 4-amidinobenzylamidu 1-(3-amidinobenzyl)-4-hydroxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Pryskyřice získaná v kroku 2 se reaguje s methyljodidem

(125 μ l, 2 mmol), acetonem (1 ml), octanem amonným (105 mg, 1,35 mmol), octovou kyselinou (50 μ l) a methanolem (1 ml) analogicky příkladu 75/5.3. Preparativní HPLC po štěpení: zbytek se rozpustí ve vodě a acetonitrilu a čistí za získání 7 mg bílé pevné látky. Teplota tání 155-157 °C. HPLC: kolona B, 0-40 % acetonitrilu ve vodě, 20 min., 324 nm, retenční čas: 11,77 min. Hmotnostní spektrum: 441,0 ($M+H^+$).

Příklad 79

Sůl trifluorooctové kyseliny a [2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]amidu 1-(3-amidinobenzyl)-4-hydroxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



1.) [2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]amid 1-(3-kyanobenzyl)-4-hydroxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví za použití substituované pryskyřice popsané v příkladu 77/2 ale s nižší substitucí (2-chlortrityl-chlorid-pryskyřice použitá v kroku spojení má substituci pouze 0,67 mmol/g). Tato pryskyřice (300 mg, 0,201 mmol) nesoucí 1-(3-kyanobenzyl)-4-hydroxy-1H-indol-2-karboxylovou kyselinu se 5 minut reaguje s N,N-dimethylformamidem. Po odstranění N,N-dimethylformamidu se přidá směs 2-(2,4-dichlorfenyl)ethylaminu (0,51 ml, 3,35 mmol), N,N-diisopropylethylaminu (0,57 ml, 3,35 mmol), difenylfosforylazidu (0,72 ml, 3,35 mmol) a N,N-dimethylformamidu (6 ml). Reakce se třepe přes noc, reakční směs se odstraní a pryskyřice se promyje N,N-dimethylformamidem (5x) a methanolem (5x). Po vysušení se odebere vzorek, který se

štěpí. HPLC: kolona D; voda/acetonitril 90:10 až 10:90, 30 min., 324 nm, retenční čas: 23,10 min.

2.) [2-(2,4-Dichlorfenyl)ethyl]amid 4-hydroxy-1-(3-thiokarbamoylbenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

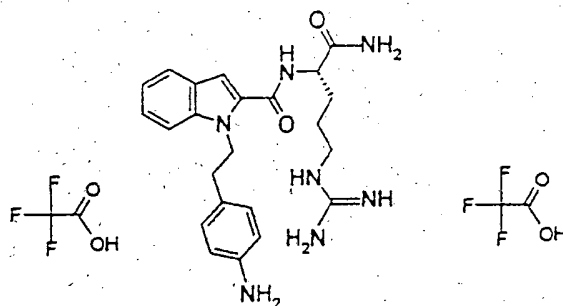
Pryskyřice z příkladu 79/1 se reaguje postupem popsaným v příkladu 74/4. HPLC: kolona D, voda/acetonitril 90:10 až 10:90, 30 min., 324 nm, retenční čas: 20,74 min.

3.) Sůl trifluoroctové kyseliny a [2-(2,4-dichlorfenyl)-ethyl]amidu 1-(3-amidinobenzyl)-4-hydroxy-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Pryskyřice z příkladu 79/2 se reaguje postupem popsaným v příkladu 74/5.3. Preparativní HPLC po štěpení poskytne 20 mg bílé pevné látky. Teplota tání 144 °C. HPLC: kolona D, voda/acetonitril 45:55, 30 min., 236 nm, retenční čas 9,43 min. Hmotnostní spektrum: 481,2 (M+H⁺; 2x ³⁵Cl).

Příklad 80

Sůl trifluoroctové kyseliny a 1-(2-(4-aminofenyl)ethyl)-1H-indol-2-karbonyl-L-arginylamidu



1.) 1-(2-(4-Nitrofenyl)ethyl)-1H-indol-2-karboxylová kyselina

Ethylester 1H-indol-2-karboxylové kyseliny (1,027 g, 5,4 mmol) se rozpustí v 15 ml suchého dimethylformamidu a míchá se v

atmosféře dusíku v lázni voda-led. Pak se přidá hydrid sodný (60 % v parafinovém oleji; 274 mg, 6,85 mmol) a roztok se míchá při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Do reakční směsi se přidá 2-(4-nitrofenyl)ethylbromid (1,29 g, 5,6 mmol) a roztok se míchá přes noc. Reakční směs se zahřívá 4 hodiny na teplotu 60 °C. Po dokončení reakce (chromatografie na tenké vrstvě, chloroform/methanol/octová kyselina 90:9:1) se přidá 20 ml 2N chlorovodíkové kyseliny a reakční směs se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za získání oranžově červeného oleje. Olejovitý produkt se převede do směsi methanol/voda (15 ml) a přidá se 1,2 g hydroxidu draselného. Reakční směs se míchá přes noc za účelem dokončení hydrolyzy. Zpracování se provede přidáním 2N chlorovodíkové kyseliny a extrakcí ethylacetátem. Promytí ethylacetátové vrstvy vodou, vysušení síranem hořečnatým a odpaření ve vakuu poskytne 1-(2-(4-nitrofenyl)-ethyl)-1H-indol-2-karboxylovou kyselinu. Hmotnostní spektrum: 310,2.

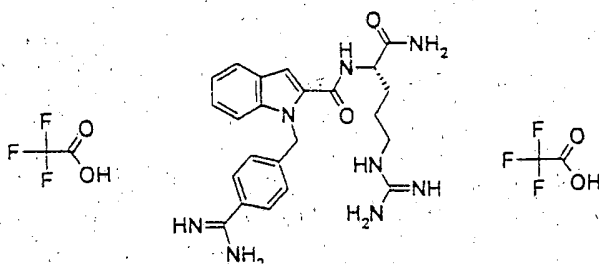
2.) Sůl trifluorooctové kyseliny a 1-(2-(4-aminofenyl)ethyl)-1H-indol-2-karbonylarginylamidu

1-(2-(4-Nitrofenyl)ethyl)-1H-indol-2-karboxylová kyselina (250 mg, 0,8 mmol) se naváže na 0,54 g Rink-1-arginyl pryskyřici (sub. 0,52 mmol/g) v přítomnosti N,N'-diisopropylkarbodiimidu a 1-hydroxybenzotriazolu v dimethylformamidu. Po dokončení kondenzace se pryskyřice promyje dimethylformamidem/dichlormethanem a štěpí se 95% trifluorooctovou kyselinou po dobu 3 hodin. Po odpaření trifluorooctové kyseliny a lyofilizaci se surový 1-(2-(4-nitrofenyl)-ethyl)-1H-indol-2-karbonyl-1-arginyl-amid rozpustí ve směsi methanol/voda (60 ml) a hydrogenuje v přítomnosti Raneyova niklu při tlaku 30 psi (2,07

hPa) po dobu 3 hodin. Odfiltrování katalyzátoru, odpaření rozpouštědla a lyofilizace zbytku poskytne surovou sloučeninu uvedenou v názvu, která se čistí HPLC na C¹⁸ koloně (Vydac).
Hmotnostní spektrum: 435,2.

Příklad 81

Sůl trifluoroctové kyseliny a 1-(4-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karbonyl-1-arginylamidu



1.) Hydrojodid 1-(4-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Ethylester 1H-indol-2-karboxylové kyseliny (266 mg, 1,4 mmol) a hydroxid lithný (177 mg) se rozpustí ve 4 ml suchého dimethylsulfoxidu. Roztok se na 5 minut podrobí působení ultrazvuku a pomalu se přidá 4-kyano-benzylbromid (266 mg, 1,37 mmol) rozpuštěný v 1,5 ml dimethylsulfoxidu. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Zpracování se provede přidáním 10 ml 1:1 směsi methanolu a vody a mícháním reakční směsi při teplotě místnosti po dobu 6 hodin. Reakční směs se okyselí 2N chlorovodíkovou kyselinou a extrahuje se ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyjí vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří do sucha za získání pevného zbytku. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce směsí ethylacetát/hexan 5:1 a krystalizuje se ze směsi methanol/voda za získání 202 mg bílé pevné látky mající NMR spektra v souladu s očekávanou

1-(4-kyano-benzyl)-1H-indol-2-karboxylovou kyselinou.

Do roztoku 1-(4-kyanobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (202 mg) v 25 ml směsi pyridin/triethylamin 4:1 se zavádí sirovodík. Zelený roztok se míchá 16 hodin, reakční směs se zahustí ve vakuu a zbytek se rozpustí v ethylacetátu a promyje 2N chlorovodíkovou kyselinou. Vrstvy se oddělí a ethylacetátová se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí za získání surového thioamidu. Thioamid se rozpustí v acetonu (25 ml) a přidá se 1,5 ml metyljodidu a reakční směs se míchá 8 hodin. Reakční směs se zahustí ve vakuu do sucha, zbytek se rozpustí ve 30 ml methanolu a přidá se 2,9 g octanu amonného. Reakční směs se podrobí působení ultrazvuku a zahřívá 15 minut na teplotu 60 °C. Pak se 12 hodin míchá při teplotě místnosti. Vysrážená pevná látka se zfiltruje, promyje etherem a vysuší ve vakuu. Surový hydrojodid 1-(4-amidino-benzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny se identifikuje hmotnostní spektrometrií a její čistota se stanoví HPLC. Bez dalšího čištění se použije v následujícím kroku.

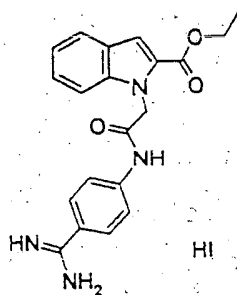
2.) Sůl trifluoroctové kyseliny a 1-(4-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karbonyl-L-arginylamidu

Hydrojodid 1-(4-amidinobenzyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (182 mg, 0,6 mmol) se naváže na 0,5 g Rink-L-arginyl-pryskyřici (sub. 0,52 mmol/g) v přítomnosti N,N'-diisopropylkarbodiimidu-/1-hydroxybenzotriazolu v dimethylformamidu po dobu 8 hodin. Po dokončení kondenzace se pryskyřice promyje dimethylformamidem/dichlormethanem a štěpí se 95% trifluoroctovou kyselinou po dobu 3 hodin. Odpaření trifluoroctové kyseliny a lyofilizace zbytku poskytne sloučeninu uvedenou v názvu. Surový produkt se čistí HPLC na koloně C₁₈ (Vydac). Hmotnostní

spektrum: 448,2.

Příklad 82

Hydrojodid ethylesteru 1-(N-(4-amidinofenyl)karbamoylmethyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny



1.) Ethylester 1-(t-butyloxykarbonylmethyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z ethylesteru 1H-indol-2-karboxylové kyseliny a t-butylbromacetátu za použití t-butoxidu draselného v dimethylformamidu podobnou technikou jako je postup popsáný v příkladu 79. Intermediát se charakterizuje NMR spektroskopií.

2.) Ethylester 1-(chlorkarbonylmethyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Ethylester 1-(t-butyloxykarbonylmethyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny se reaguje s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu za získání ethylesteru 1-(karboxymethyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny. Reakce druhého intermediátu s oxalylchloridem v dichlormethanu poskytne sloučeninu uvedenou v názvu.

3.) Ethylester 1-(N-(4-kyanofenyl)karbamoylmethyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

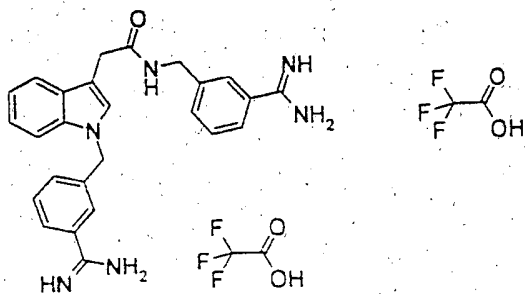
Ethylester 1-(chlorkarbonylmethyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny se reaguje s 4-kyanoanilinem v dichlormethanu v přítomnosti N,N-diisopropylethylaminu. Zpracování reakční směsi poskytne sloučeninu uvedenou v názvu.

4.) Ethylester 1-(N-(4-amidinofenyl)karbamoylmethyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Ethylester 1-(N-(4-kyanofenyl)karbamoylmethyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny se převede na amidin za použití sirovodíku, methyljodidu a octanu amonného (bez octové kyseliny) analogicky příkladu 1/4 a 1/5 (příklad 80). Sloučenina uvedená v názvu se charakterizuje hmotnostní spektrometrií a čistí se HPLC. Hmotnostní spektrum: 364,2.

Příklad 83

Sůl trifluoroctové kyseliny a N-(3-amidinobenzyl)-2-[1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-3-yl]acetamidu



1.) N-(3-Kyanobenzyl)-2-(1H-indol-3-yl)acetamid

K roztoku 4 g (22,8 mmol) (1H-indol-3-yl)octové kyseliny v 90 ml dimethylformamidu se při 0 °C přidá roztok 3,85 g (22,8 mmol) 3-aminomethylbenzonitrilu a 3,88 ml (22,8 mmol) ethyl-diisopropyl-aminu v 10 ml dimethylformamidu a 3,5 g (22,8 mmol) hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu. Směs se míchá 30 minut a pak se přidá 5,17 g (25,1 mmol) dicyklohexylkarbo-

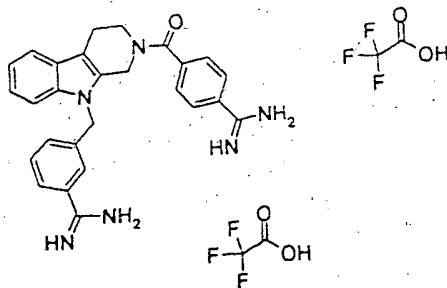
diimidu. Po 1 hodině se směs vytemperuje na teplotu místnosti a míchá se 36 hodin. Sraženina se zfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu, promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného a vodou, vysuší a odpaří. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu, eluce nejdřív směsí dichlormethan/ethylacetát (9:1, pak 7:3) a pak dichlormethan/methanol 9:1 za získání požadovaného produktu v 71% výtěžku ve formě oleje. Hmotnostní spektrum: 290,2 ($M+H^+$).

2.) Sůl trifluoroctové kyseliny a N-(3-amidinobenzyl)-2-[1-(3-amidinobenzyl)-1H-indol-3-yl]acetamidu

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z N-(3-kyanobenzyl)-2-(1H-indol-3-yl)acetamidu, 3-kyanobenzylbromidu a 2,2 ekvivalentů hydridu sodného analogicky příkladu 21/1 a příkladu 1/4 a 1/5. Surový produkt se chromatograficky čistí na reverzní fázi RP_{18} , eluce směsí voda/ethanol/trifluoroctová kyselina, 7:3:0,1. Získá se sloučenina uvedená v názvu ve 22% výtěžku. Teplota tání 196 °C (rozklad). Hmotnostní spektrum: 439,3 (M^+).

Příklad 84

Sůl trifluoroctové kyseliny a 2-(4-amidinobenzoyl)-9-(3-amidinobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indolu



1.) 2-(4-Kyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol

Směs 175 mg 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indolu, 5 ml dimethylformamidu, 0,2 g 4-kyanobenzoové kyseliny, 0,35 g difenylfosforylazidu a 0,4 ml diisopropylethylaminu se přes noc míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se roztřepe mezi methylenchlorid a 10% vodný roztok uhličitanu sodného. Organická fáze se promyje 1N chlorovodíkovou kyselinou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Krystalizace zbytku ze směsi methylenchlorid/ether poskytne 245 mg 2-(4-kyano-benzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indolu s teplotou tání 228-232 °C.

2.) 2-(4-Kyanobenzoyl)-9-(3-kyanobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol

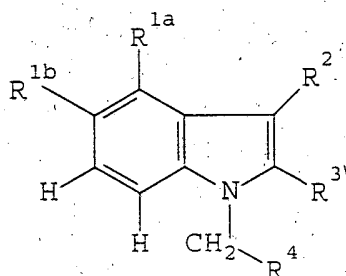
150 mg (0,5 mmol) 2-(4-kyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indolu se rozpustí v 5 ml dimethylformamidu a přidá se 60 mg t-butoxidu draselného a směs se míchá 5 minut. Pak se přidá 100 mg 3-kyanobenzylbromid a pomalu se zahřeje na 80 °C. Směs se okyselí přidáním octové kyseliny a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se roztřepe mezi methylenchlorid a 10% vodný roztok uhličitanu sodného, vysuší a odpaří. Zbytek se chromatograficky čistí na 12 g silikagelu, eluce směsí 10 % (objemových) ethylacetátu v methylenchloridu. Krystalizace ze směsi ethylacetát/hexan poskytne 132 mg 2-(4-kyano-benzoyl)-9-(3-kyano-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indolu s teplotou tání 178-180 °C.

3.) Sůl trifluoroctové kyseliny a 2-(4-amidinobenzoyl)-9-(3-amidinobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indolu

Roztok 120 mg 2-(4-kyanobenzoyl)-9-(3-kyanobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indolu v 5 ml pyridinu a 2,5 ml triethylaminu se nasytí sirovodíkem a míchá se v uzavřené

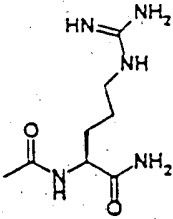
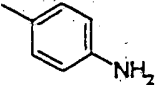
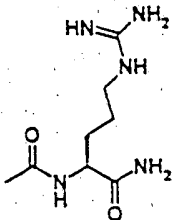
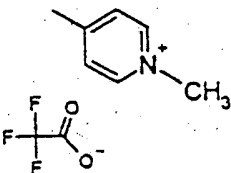
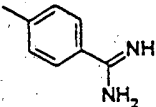
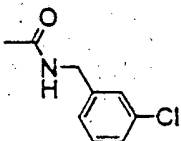
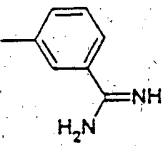
ampuli přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědla se odpaří a zbytek se odpaří azeotropicky s toluenem. Zbytek se míchá a pevná látka se odfiltruje a vysuší. Získaný bis-thioamid se smíchá s 10 ml acetonu a 0,4 ml methyljodidu a směs se míchá přes noc v uzavřené ampuli. Pak se zředí etherem, vysrážená pevná látka se oddělí, vysuší a rozpustí v 15 ml methanolu. Po přidání 0,5 g octanu amonného a 0,25 ml octové kyseliny se směs míchá při teplotě 55 °C 3 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se lyofilizuje ze směsi acetonitril/voda obsahující 0,1 % trifluoroctové kyseliny. Čištění HPLC poskytne sloučeninu uvedenou v názvu s retenčním časem 18,2 minuty a odpovídající molekulovou hmotností 450,2 (hmotnostní spektrum).

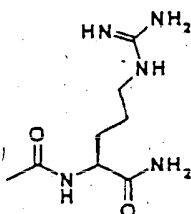
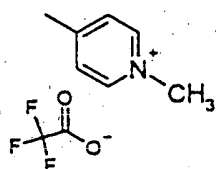
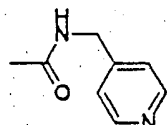
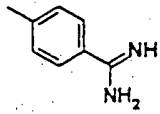
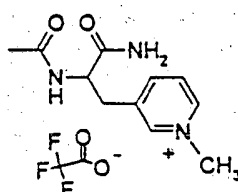
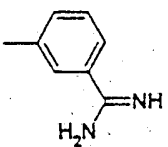
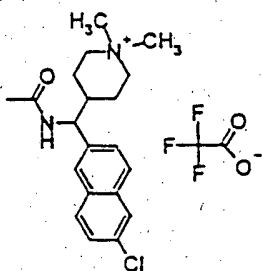
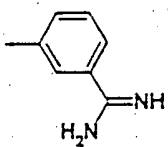
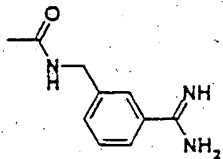
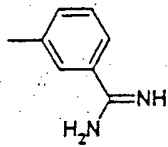
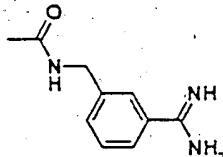
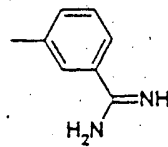
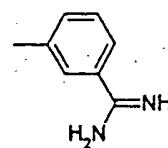
Analogicky výše uvedeným sloučeninám se připraví sloučeniny Ib následujících příkladů, které jsou uvedeny v tabulce 2. Pokud není uvedeno jinak, získají se sloučeniny příkladů 85 až 165 jako soli s trifluoroctovou kyselinou.

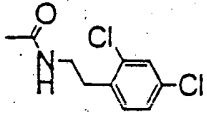
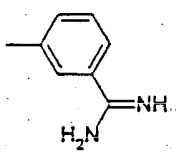
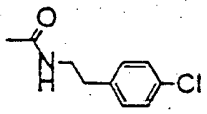
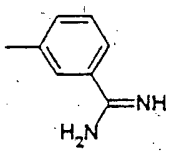
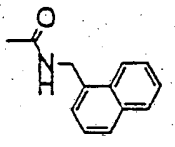
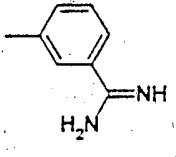
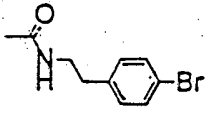
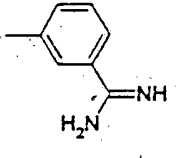
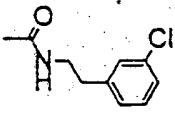
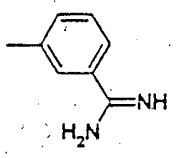
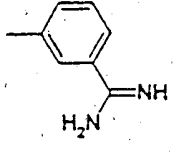
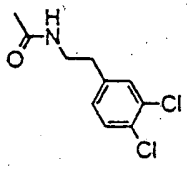
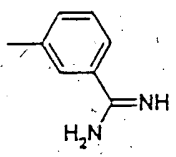
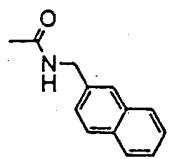
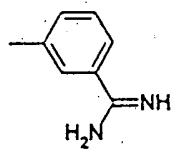


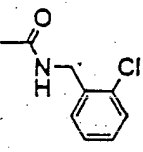
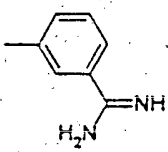
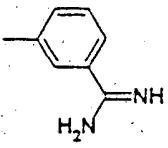
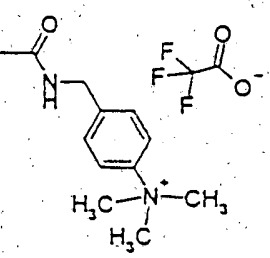
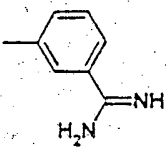
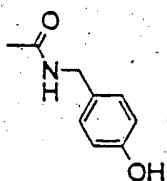
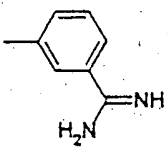
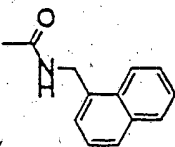
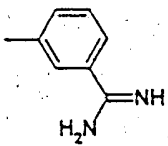
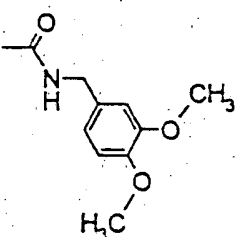
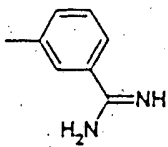
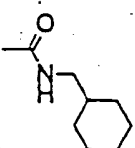
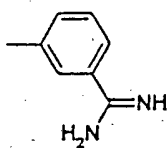
Ib

Tabulka 2: Příklady sloučenin vzorce Ib

Příklad číslo	-R ^{1a}	-R ^{1b}	-R ²	-R ³	-R ⁴	T.t. (°C)	(a)
85	-H	-H	-H			nd	c
86	-H	-H	-H			nd	c
87	-H	-H	-H	-COOH		nd	c
88	-OH	-H	-H			216	s

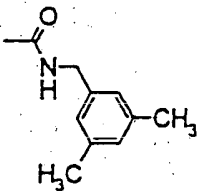
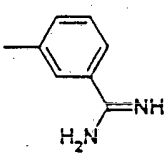
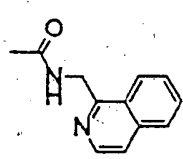
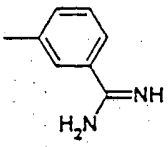
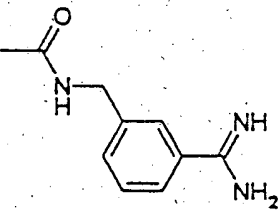
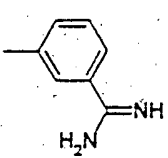
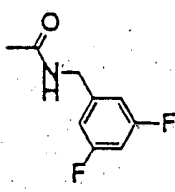
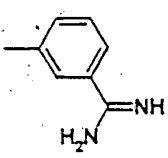
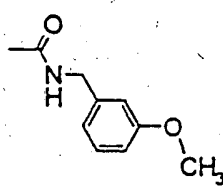
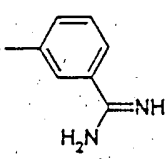
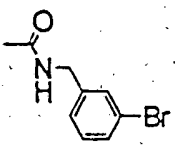
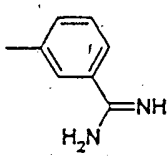
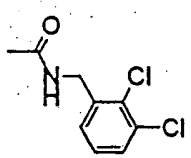
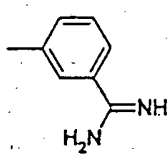
Příklad číslo	-R ^{1a}	-R ^{1b}	-R ²	-R ³	-R ⁴	T.t. (°C)	(a)
89	-H	-H	-H			nd	c
90	-H	-H	-H			nd	c
91	-H	-H	-H			nd	c
92	-H	-H	-H			140 -150	c
93	-H	-H	-H			104	c
94 (b)	-H	-H	-H			106	c
95	-H	-OH	-H	-COOH		119	c

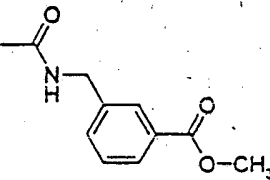
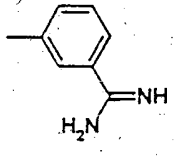
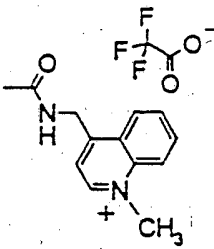
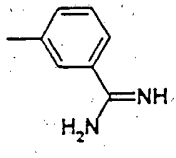
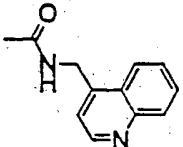
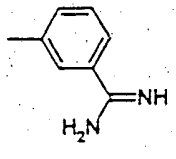
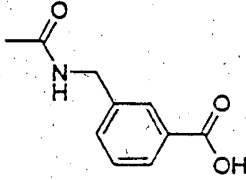
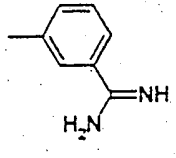
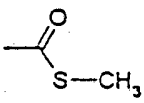
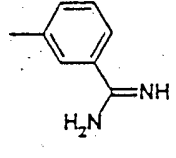
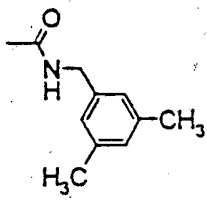
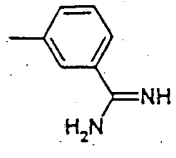
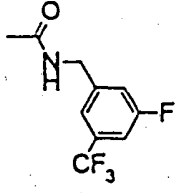
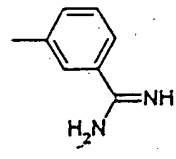
Příklad číslo	-R ^{1a}	-R ^{1b}	-R ²	-R ³	-R ⁴	T.t. (°C)	(a)
96	-OH	-H	-H			144	s
97	-OH	-H	-H			163	s
98	-OH	-H	-H			130	s
99	-OH	-H	-H			172	s
100	-OH	-H	-H			196	s
101	-CH ₃	-H	-H	-CONH ₂		>250	c
102	-OH	-H	-H			200	s
103	-OH	-H	-H			nd	s

Příklad číslo	-R ^{1a}	-R ^{1b}	-R ²	-R ³	-R ⁴	T.t. (°C)	(a)
104	-OH	-H	-H			264	s
105	-OH	-H	-H	-CONH ₂		123	s
106	-H	-H	-Cl			57	c
107	-CH ₃	-H	-H			120	c
108	-CH ₃	-H	-H			252	c
109	-OH	-H	-H			nd	s
110	-OH	-H	-H			nd	s

Příklad číslo	-R ^{1a}	-R ^{1b}	-R ²	-R ³	-R ⁴	T.t. (°C)	(a)
111	-OH	-H	-H			122	s
112	-OH	-H	-H			126	s
113	-H	-H	-Cl			252	c
114	-CH ₃	-H	-H			113	c
115	-H	-H	-Cl			227	c
116	-CH ₃	-H	-H			100	c
117	-CH ₃	-H	-H			210	c

Příklad číslo	-R ^{1a}	-R ^{1b}	-R ²	-R ³	-R ⁴	T.t. (°C)	(a)
118	-OH	-H	-H			nd	s
119	-OH	-H	-H			nd	s
120	-OH	-H	-H			117	s
121	-OH	-H	-H			184	s
122	-OH	-H	-H			89	s
123	-H	-H	-Br			166	c
124	-CH3	-H	-H			220	c

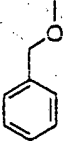
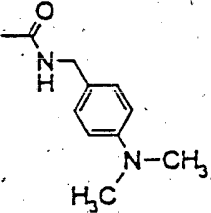
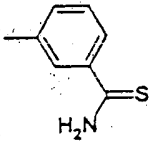
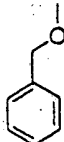
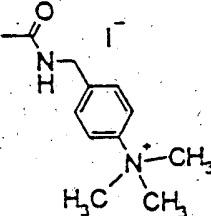
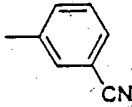
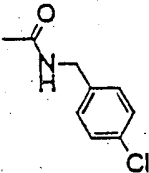
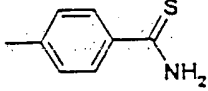
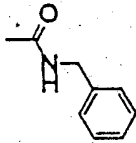
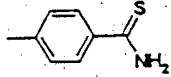
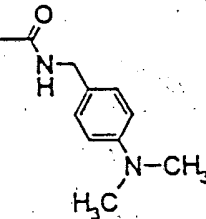
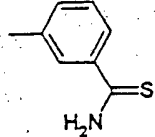
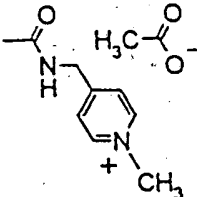
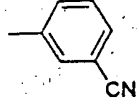
Příklad číslo	-R ^{1a}	-R ^{1b}	-R ²	-R ³	-R ⁴	T.t. (°C)	(a)
125	-CH ₃	-H	-H			236	c
126	-OH	-H	-H			117	s
127	-CH ₃	-H	-Br			260	c
128	-OH	-H	-H			107	s
129	-OH	-H	-H			75	s
130	-OH	-H	-H			82	s
131	-OH	-H	-H			109	s

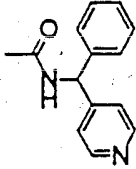
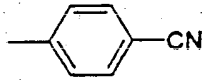
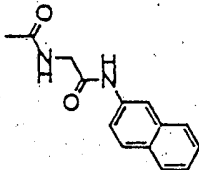
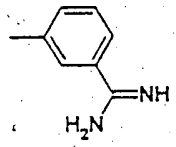
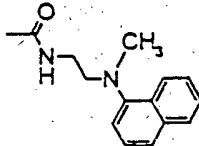
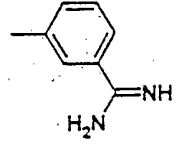
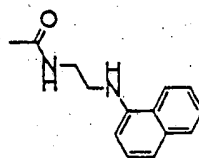
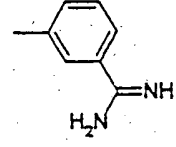
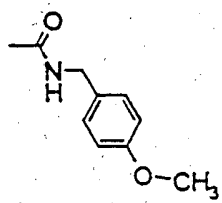
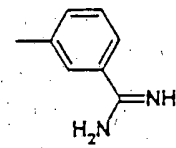
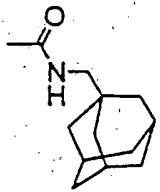
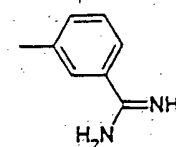
příklad číslo	-R ^{1a}	-R ^{1b}	-R ²	-R ³	-R ⁴	T.t. (°C)	(a)
132	-OH	-H	-H			95	s
133	-OH	-H	-H			nd	s
134	-OH	-H	-H			nd	s
135 (c)	-OH	-H	-H			230	c
136	-OH	-H	-H			nd	s
137	-OH	-H	-H			nd	s
138	-OH	-H	-H			nd	s

Příklad číslo	-R ^{1a}	-R ^{1b}	-R ²	-R ³	-R ⁴	T. t. (°C)	(a)
139	-OH	-H	-H			197	s
140	-OH	-H	-H			90	s
141	-OH	-H	-H			200	s
142 (c)	-OH	-H	-H			207	s
143	-OH	-H	-H			210	s
144	-CH ₃	-H	-H			249	c
145	-H	-H	-Br			236	c

Příklad číslo	-R ^{1a}	-R ^{1b}	-R ²	-R ³	-R ⁴	T. t. (°C)	(a)
146	-H	-H	-Br			224	c
147	-OH	-H	-H			227	s
148	-CH ₃	-H	-H			201	c
149	-OH	-H	-H			nd	s
150	-CH ₃	-H	(e)	-H		103	c
151 (c)	-H		-H			166	c
152 (c)	-OCH ₃	-H	-H			170	c
153 (d)	-OCH ₃	-H	-H			160	c

20.08.00

Příklad číslo	-R ^{1a}	-R ^{1b}	-R ²	-R ³	-R ⁴	T. t. (°C)	(a)
154 (c)	-H		-H			169	c
155 (c)	-H		-H			87	c
156 (c)	-H	-H	-H			191	c
157 (c)	-H	-H	-H			196	c
158 (d)	-H	-NH ₂	-H			170	c
159 (c)	-OCH ₃	-H	-H			128	c

Příklad číslo	-R ^{1a}	-R ^{1b}	-R ²	-R ³	-R ⁴	T.t. (°C)	(a)
160 (c)	-H	-H	-H			237	c
161	-OH	-H	-H			233	s
162	-OH	-H	-H			166	s
163	-OH	-H	-H			128	s
164	-OH	-H	-H			177	s
165	-OH	-H	-H			165	s

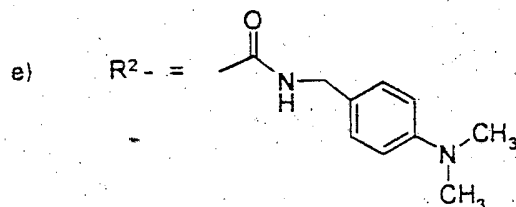
nd = nestanoveno

(a) způsob přípravy: c = klasická syntéza, s = chemie na pevné fázi

(b) získaná jako sůl octové místo trifluoroctové kyseliny

(c) získaná ne jako sůl trifluoroctové kyseliny ale jako volná sloučenina (kterou je v příkladě 135 betain)

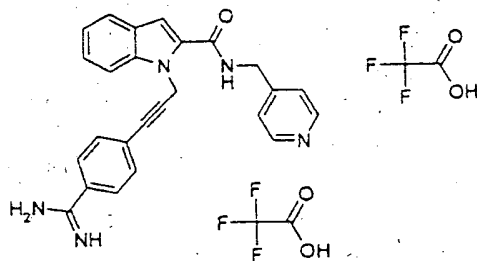
(d) získaná jako hydrochlorid místo soli trifluoroctové kyseliny



Analogicky výše uvedeným sloučeninám se připraví i sloučenina z příkladu 166.

Příklad 166

Sůl trifluoroctové kyseliny a 1-{3-[4-(amidino)fenyl]-2-propinyl}-N-[(4-pyridyl)methyl]-1H-indol-2-karboxamidu



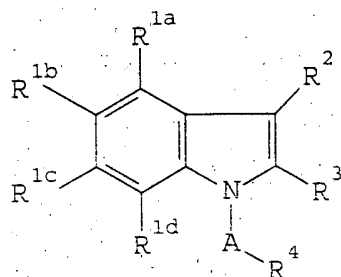
Veškeré výše uvedené publikace jsou výslovně uvedené jako reference ve své úplnosti ve stejném rozsahu, jako kdyby byla každá publikace uvedená zvlášť.


ING. JAN KUBÁT
 patentový zástupce

P A T E N T O V É N Á R O K Y

2000-2310

1. Sloučeniny vzorce I,



I

kde

dvě ze skupin R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} a R^{1d} jsou nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylová skupina, fenylová skupina, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkoxy skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylová skupina, nitroskupina, skupina $-NR^{5a}R^{5b}$, skupina $-NR^{5b}-SO_2-R^{6a}$, skupina $-S-R^{6b}$, skupina $-SO_n-R^{6c}$, kde n je 1 nebo 2, skupina $-SO_2-NR^{5a}R^{5b}$, kyanoskupina nebo skupina $-CO-R^7$, a jsou stejné nebo různé, a druhé dvě ze skupin R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} a R^{1d} jsou atom vodíku;

R^{5a} je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, formylová skupina, alkylkarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, fenylkarbonylová skupina, fenylalkylkarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{5b} je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina nebo fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{6a} je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina fenyl-NH-;

R^{6b} je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina nebo fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{6c} je hydroxylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina nebo fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^7 je hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkoxy skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina $-NR^{5a}R^{5b}$;

kde všechny substituenty R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} a R^7 , pokud jsou v molekule přítomny více než jedenkrát, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

a kde fenylová skupina přítomná ve skupinách R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} a R^7 je nesubstituovaná fenylová skupina nebo fenylová skupina, která je substituovaná jedním nebo dvěma stejnými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, trifluormethylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nitro skupina, hydroxylová skupina, aminoskupina a kyanoskupina;

jeden ze zbytků R^2 a R^3 je skupina $-(CH_2)_p-CO-R^8$ a druhý je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, alkylová skupina

obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina $-(CH_2)_pCO-R^8$,

nebo R^2 a R^3 společně tvoří skupinu vzorce $-CH_2-CH_2-N(-CO-R^{20})-CH_2-$, kde R^{20} je fenylová skupina, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, pyridylová skupina nebo pyridylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku a kde každá fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná skupinou R^{15a} a každá pyridylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná na atomu dusíku skupinou R^{14} ,

p je 0, 1 nebo 2;

R^8 je skupina $-NR^9R^{10}$, skupina $-OR^{10}$ nebo $-S$ -alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde skupiny R^8 , pokud jsou přítomny v jedné molekule více než jednou, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

R^9 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxykarbonylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylalkylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku a v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminokarbonylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{10} je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, fenylová skupina, naftylová skupina, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, naftylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, pyridylová skupina nebo skupina Het, kde alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku a každá fenylová skupina a naftylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými substituenty R^{11} , a kde pyridylová skupina je nesubstituovaná nebo

substituovaná na atomu dusíku skupinou R^{14} , a kde skupina Het je nesubstituovaná nebo substituovaná skupinou R^{15a} ;

nebo R^9 a R^{10} společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří pětičlenný nebo šestičlenný nasycený heterocyklický kruh, který může obsahovat další atom dusíku v kruhu a který je nesubstituovaný nebo substituovaný skupinou R^{15a} nebo skupinou CO-R^7 ;

Het je zbytek pětičlenného nebo šestičlenného nasyceného heterocyklického kruhu obsahujícího 1 nebo 2 stejné nebo různé heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry;

R^{11} je skupina $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$, skupina $-\text{OR}^{12}$, skupina $-\text{CO-N}(\text{R}^{13})_2$, skupina $-\text{CO-R}^7$, skupina R^{15b} , alkylová skupina obsahující 1 až 14 atomů uhlíku, fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými zbytky R^{15b} , naftylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými zbytky R^{15b} , chinolinylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými zbytky R^{15b} a/nebo je substituovaná na atomu dusíku skupinou R^{14} , isochinolinylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými zbytky R^{15b} a/nebo je substituovaná na atomu dusíku skupinou R^{14} , pyridylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná na atomu dusíku skupinou R^{14} , nebo skupina Het, která je nesubstituovaná nebo substituovaná skupinou R^{15a} , kde zbytky R^{11} , pokud jsou v molekule přítomny více než jedenkrát, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

každá skupina R^{12} , nezávisle na významu jiné skupiny R^{12} , je

atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, naftylová skupina, naftylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina, pyrrolidinyloalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo piperidinylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde každá pyrrolidinylová skupina a každá piperidinylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná na atomu dusíku fenylalkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinou R^{15a} ;

každá skupina R^{13} , nezávisle na významu jiné skupiny R^{13} , je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, naftylová skupina nebo naftylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo dvě skupiny R^{13} společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří pětičlenný nebo šestičlenný nasycený heterocyklický kruh, který může obsahovat další atom dusíku nebo atom kyslíku v kruhu, kde další atom dusíku v kruhu je nesubstituovaný nebo substituovaný alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{14} je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkoxykarbonylalkylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, kde fenylová skupina přítomná ve skupině R^{14} je nesubstituovaná

fenylová skupina, substituce těmito skupinami na atomu dusíku heterocyklického kruhu vede k pozitivně nabitě skupině, která má skupinu X^- jako proti-ion; nebo R^{14} je oxidická skupina na atomu dusíku heterocyklického kruhu, což vede k N-oxidu; a pokud jsou skupiny R^{14} přítomny v molekule více než jedenkrát, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

R^{15a} je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina (alkyl)-C(=NH)- obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, skupina $-(CH_2)_tN(R^{16})_2$, skupina $-(CH_2)_tN^+(R^{16a})_2(-O^-)$; skupina $-(CH_2)_tN^+(R^{16a})_3X^-$, skupina $-(CH_2)_t-NHR^{17}$, skupina $-(CH_2)_tCN$, skupina $-(CH_2)_tCS-N(R^{18})_2$, skupina $-(CH_2)_tC(=NR^{17})-NHR^{17}$ nebo skupina $-(CH_2)_tNH-C(=NR^{17})-NHR^{17}$, kde skupina alkyl-C(=NH)- obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku je vázána ke kruhovému atomu dusíku, a kde skupiny R^{15a} , pokud jsou přítomny v molekule více než jedenkrát, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

R^{15b} je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, nitroskupina, skupina $-(CH_2)_tN(R^{16})_2$, skupina $-(CH_2)_tN^+(R^{16a})_2(-O^-)$, skupina $-(CH_2)_tN^+(R^{16a})_3X^-$, skupina $-(CH_2)_tNHR^{17}$, skupina $-(CH_2)_tCO-OR^{18}$, skupina $-(CH_2)_tCO-N(R^{18})_2$, skupina $-(CH_2)_tCN$, skupina $-(CH_2)_tCS-N(R^{18})_2$, skupina $-(CH_2)_tC(=NR^{17})-NHR^{17}$ nebo skupina $-(CH_2)_tNH-C(=NR^{17})-NHR^{17}$, kde alkylová skupina může být substituovaná 1, 2, 3, 4, 5, 6, nebo 7krát atomem fluoru, a kde skupiny R^{15b} , pokud jsou v molekule přítomny více než jedenkrát, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

t je 0, 1, 2 nebo 3, kdy čísla t , pokud jsou v molekule přítomna více než jedenkrát, mohou být stejná nebo různá;

každá skupina R^{16} , nezávisle na významech jiných skupin R^{16} , je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkoxykarbonylalkylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, kde fenylová skupina přítomná ve skupině R^{16} je nesubstituovaná fenylová skupina a kde skupiny obsahující zbytky R^{16} , pokud jsou v molekule přítomny více než jedenkrát, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

každá skupina R^{16a} , nezávisle na významu jiných skupin R^{16a} , je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkoxykarbonylalkylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, kde fenylová skupina přítomná ve skupině R^{16a} je nesubstituovaná fenylová skupina, a kde skupiny obsahující skupinu R^{16a} , pokud jsou v molekule přítomny více než jedenkrát, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

každá skupina R^{17} , nezávisle na významu jiných skupin R^{17} , je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylkarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkylkarbonyloxyalkoxykarbonylová skupina obsahující v každé alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, fenylkarbonylová skupina, fenoxycarbonylová skupina, fenylalkoxykarbonylová skupina

obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenyloalkoxyskupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo aminoskupina, a dále ve skupinách $-(CH_2)_tC(=NR^{17})-NHR^{17}$ a $-(CH_2)_tNH-C(=NR^{17})-NHR^{17}$ dva zbytky R^{17} společně se skupinou $C(=N)-NH$, ke které jsou vázány, mohou tvořit pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický kruh, a kde fenylová skupina přítomná v R^{17} je nesubstituovaná fenylová skupina, a kde skupiny obsahující skupiny R^{17} , pokud jsou přítomny v molekule více než jedenkrát, jsou na sobě nezávislé a mohou být stejné nebo různé;

každá skupina R^{18} , nezávisle na významu jiných skupin R^{18} , je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

A je přímá vazba, dvouvazná -alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je nasycená nebo která obsahuje dvojnou vazbu nebo trojnou vazbu, skupina $-CO-$, skupina $-SO_r$, kde r je 1 nebo 2, $-CO$ -alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupina $-alkyl-CO-$ obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina $-alkyl-CO-NH-$ obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kde atom dusíku je vázaný k R^4 ;

R^4 je fenylová skupina, která je substituovaná jedním ze zbytků R^{15c} a která může být dále substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru a atom bromu, nebo skupina R^4 je pyridylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná na atomu dusíku skupinou R^{14} , nebo R^4 je zbytek Het, který je substituovaný skupinou R^{15d} ;

R^{15c} je skupina $-(CH_2)_tN(R^{16})_2$, skupina $-(CH_2)_tN^+(R^{16a})_2(-O^-)$, skupina $-(CH_2)_tN^+(R^{16a})_3X^-$, skupina $-(CH_2)_tNHR^{17}$, skupina $-(CH_2)_t-CN$, skupina $-(CH_2)_tCS-N(R^{18})_2$, skupina $-(CH_2)_tC(=NR^{17})-NHR^{17}$ nebo skupina $-(CH_2)_tNH-C(=NR^{17})-NHR^{17}$;

R^{15d} je skupina alkyl- $C(=NH)-$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, skupina $-(CH_2)_tN(R^{16})_2$, skupina $-(CH_2)_tN^+(R^{16a})_2(-O^-)$, skupina $-(CH_2)_tN^+(R^{16a})_3X^-$, skupina $-(CH_2)_tNHR^{17}$, skupina $-(CH_2)_tCN$, skupina $-(CH_2)_tCS-N(R^{18})_2$, skupina $-(CH_2)_t-C(=NR^{17})-NHR^{17}$ nebo skupina $-(CH_2)_tNH-C(=NR^{17})-NHR^{17}$, kde skupina alkyl- $C(=NH)-$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku je vázána ke kruhovému atomu dusíku;

X^- je fyziologicky přijatelný anion;

ve všech svých stereoizomerních formách a jejich směsi ve všech poměrech a jejich fyziologicky přijatelné soli.

2. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1, kde A je dvouvazná alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, ve všech svých stereoizomerních formách a jejich směsi ve všech poměrech a jejich fyziologicky přijatelné soli.

3. Sloučeniny vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 a/nebo 2, kde R^4 je fenylová skupina substituovaná skupinou R^{15c} , ve všech svých stereoizomerních formách a jejich směsi ve všech poměrech a jejich fyziologicky přijatelné soli.

4. Sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 3, kde R^{15c} je skupina $-(CH_2)_t-C(=NR^{17})-NHR^{17}$, ve všech svých stereoizomerních formách a jejich směsi ve všech poměrech a jejich fyziologicky přijatelné soli.

5. Sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 4, kde A je methylenová skupina $-CH_2-$ a R^4 je fenylová

skupina, která je substituovaná skupinou $-C(=NR^{17})-NHR^{17}$ v meta poloze, ve všech svých stereoizomerních formách a jejich směsi ve všech poměrech a jejich fyziologicky přijatelné soli.

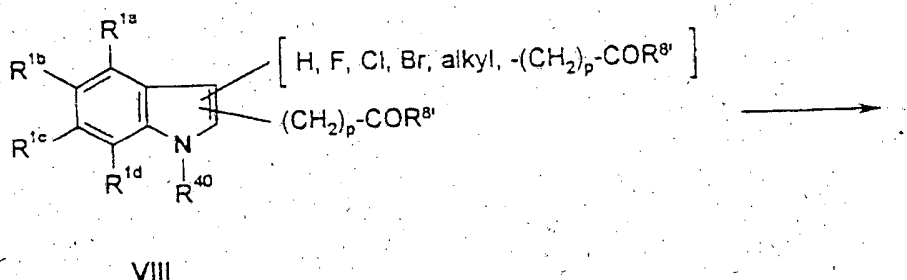
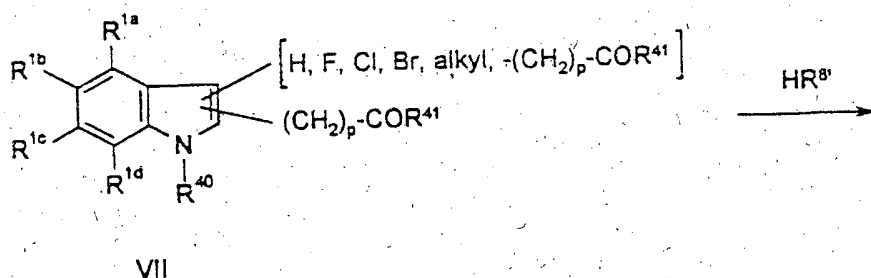
6. Sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 5, kde R^3 je skupina $-CO-R^8$, ve všech svých stereoizomerních formách a jejich směsi ve všech poměrech a jejich fyziologicky přijatelné soli.

7. Sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6, kde R^2 je atom vodíku, atom chloru nebo atom bromu, ve všech svých stereoizomerních formách a jejich směsi ve všech poměrech a jejich fyziologicky přijatelné soli.

8. Sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 7, kde skupiny R^{1c} a R^{1d} jsou atom vodíku, ve všech svých stereoizomerních formách a jejich směsi ve všech poměrech a jejich fyziologicky přijatelné soli.

9. Sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 8, kde jedna ze skupin R^{1a} a R^{1b} je atom vodíku a druhá je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, methylová skupina, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, hydroxylová skupina, alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkoxyskupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku a skupina $-NHR^{5a}$, ve všech svých stereoizomerních formách a jejich směsi ve všech poměrech a jejich fyziologicky přijatelné soli.

10. Způsob přípravy sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje kondenzaci sloučeniny vzorce VII se sloučeninou vzorce HR^8 za získání sloučeniny vzorce VIII, a popřípadě převedení sloučeniny vzorce VIII na sloučeninu vzorce I,



kde skupiny R^8 , které jsou stejné nebo různé, mohou mít význam R^8 uvedený v nárocích 1 až 9, ale kde ve skupinách R^8 mohou být funkční skupiny také přítomny ve formě skupin, které se následně převedou na konečné skupiny přítomné v R^8 , a kde skupina R^{40} může znamenat skupinu $-A-R^4$ nebo může znamenat skupinu, která se následně převede na skupinu $-A-R^4$, a kde skupiny $-COR^{41}$, které jsou stejné nebo různé, mohou být karboxylové skupiny nebo jejich deriváty, a kde skupiny R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} a R^{1d} jsou definovány jako v nárocích 1 až 9 nebo funkční skupiny v těchto skupinách mohou být také přítomny v chráněné formě nebo ve formě prekurzorů.

11. Farmaceutická kompozice, vyznačující se tím, že obsahuje jednu nebo více sloučenin vzorce I podle kteréhokolik z nároků 1 až 9 a/nebo jejich fyziologicky přijatelné soli společně s farmaceuticky přijatelným nosičem.

12. Sloučenina vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 9 a/nebo její fyziologicky přijatelné soli pro použití jako léčivo.

13. Sloučenina vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 9 a/nebo její fyziologicky přijatelné soli pro použití jako inhibitor faktoru Xa.

14. Sloučenina vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 9 a/nebo její fyziologicky přijatelné soli pro použití jako inhibitor srážení krve.

15. Sloučenina vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 9 a/nebo její fyziologicky přijatelné soli pro použití při léčení nebo profylaxi kardiovaskulárních onemocnění nebo thromboemblických stavů.

16. Sloučenina vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 9 a/nebo její fyziologicky přijatelné soli pro použití při léčení nebo profylaxi trombózy, srdečního infarktu, anginy pectoris, restenózy nebo reokluze.



ING. JAN KUBÁT
patentový zástupce