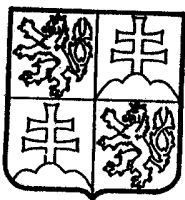


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 22.07.91

(32) 23.07.90

(31) 90/555890

(33) US

(40) 19.02.92

(21) 02281-91.T

(13) A3

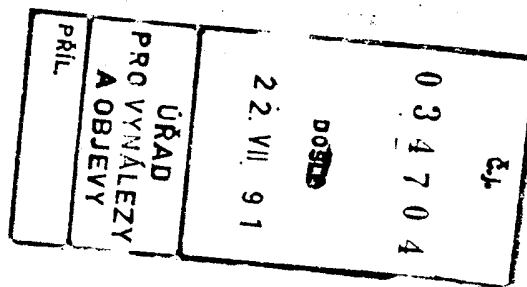
5(51) C 07 D 401/12,  
A 61 K 31/44,  
31/405  
//(C 07 D 401/12,  
209:32,  
209:40,  
209:42,  
213:76)

(71) HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, Somerville, New Jersey, US

(72) Effland Richard Charles, Bridgewater, New Jersey, US  
Davis Larry, Sergeantville, New Jersey, US  
Olsen Gordon Edward, Somerset, New Jersey, US  
Klein Joseph Thomas, Bridgewater, New Jersey, US  
Wettlaufer David Gordon, Phillipsburg, New Jersey, US  
Nemoto Peter Allen, Bound Brook, New Jersey, US

(54) Substituované karbamáty

(57) Sloučeniny vzorce I, kde  $n$  je 0 nebo 1,  $X$  je vodík, halogen, skupiny nitro, amino; trifluormetyl, nižší alkyl nebo alkoxy,  $Y$  je vodík, halogen, skupiny nitro, amino, trifluormetyl, nižší alkyl nebo alkoxy,  $R_1$  představuje vodík, nižší alkyl, arylalkyl, nižší alkenyl, nižší alkinyl, nižší alkanoyl, arylalkanoyl, heteroarylalkyl nebo heteroarylalkanoyl,  $R_2$  je vodík, nižší alkyl, formyl nebo kyanoskupina,  $R_3$  znamená vodík nebo nižší alkyl,  $R_4$  je nižší alkyl, arylalkyl, cykloalkyl, aryl nebo heteroaryl. Skupina  $-NR_3R_4$  může tvořit dohromady heterocyklický dusíkatý 5-7 členný cyklus; příprava těchto látek a jejich použití jako léčiva poruch paměti.



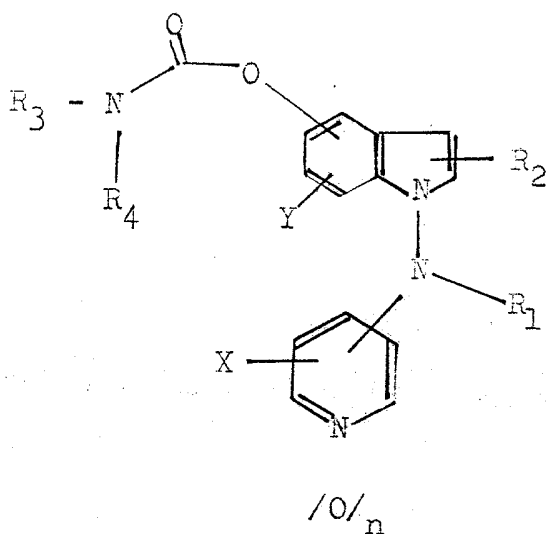
Substituované karbamáty.

### Oblast techniky

Vynález se týká substituovaných 1-pyridinylamino-1H-5-indolylkarbamátů, způsobu jejich přípravy, meziproduktů pro jejich přípravu a jejich použití jako léčiva.

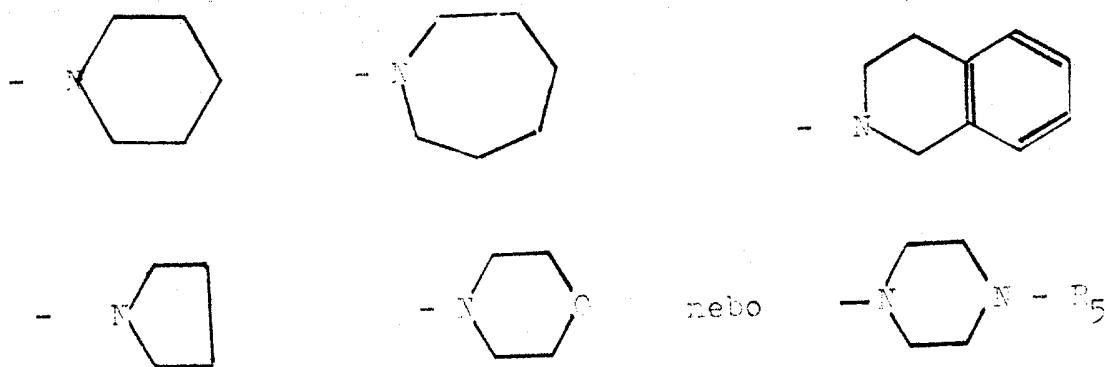
### Podstata vynálezu

Vynález pojednává o sloučeninách obecného vzorce Ia



ve kterém  $n$  je číslo 0 nebo 1,  $X$  je vodík, halogen, nitroskupina, aminoskupina, trifluormetyl, nižší alkyl nebo alkoxyl,  $Y$  znamená vodík, halogen, nitroskupinu, aminoskupinu, trifluormetyl, nižší alkyl nebo alkoxyl,  $R_1$  je vodík, nižší alkyl, arylalkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, nižší alkanoyl, arylalkanoyl, heteroarylalkyl nebo heteroarylalkanoyl. U složitějších substituentů, je-li jejich součástí alkyl nebo alkanoyl, jde o alkyl nebo alkanoyl nižší.  $R_2$  znamená vodík, nižší

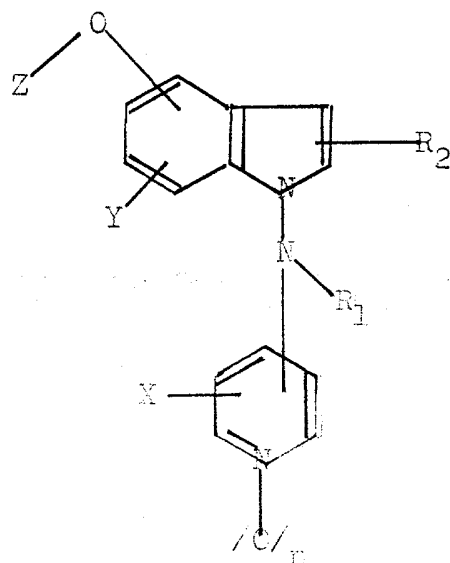
alkyl, formyl, nebo kyanovou skupinu,  $R_3$  je vodík nebo nižší alkyl,  $R_4$  je nižší alkyl, arylalkyl kde alkyl je nižší alkyl, cykloalkyl, aryl nebo heteroaryl. Alternativně představuje  $NR_3R_4$  dohromady některou z následujících skupin:



příčemž  $R_5$  je vodík, nižší alkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl nebo heteroarylalkyl, kde alkyl je nižší alkyl.

Tyto látky mají použití jako léčiva pro léčení některých poruch paměti charakterizovaných cholinergickým deficitem jako je Alzheimerova nemoc.

Předmětem tohoto vynálezu jsou také sloučeniny znázorněné obecným vzorcem Ib, ve kterém Z je vodík, nižší alkyl nebo benzyl a další symboly mají stejný význam jako ve vzorci Ia. Tyto sloučeniny jsou přímými výchozími látkami pro hlavní sloučeniny dle tohoto vynálezu odpovídající obecnému vzorci Ia.



Pokud není někde uvedeno jinak, platí v celém popise i v patentových nárocích následující definice:

Termín nižší alkyl znamená přímý nebo rozvětvený alkyl mající 1 až 8 uhlíkových atomů. Jako příklady je možno uvést metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, dále přímý nebo rozvětvený pentyl, hexyl, heptyl a oktyl.

Termín cykloalkyl znamená cykloalkylovou skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atomy.

Halogen znamená fluor, chlor, brom nebo jod.

Termín aryl znamená fenyl, případně substituovaný 1 nebo 2 substituenty, které mohou nezávisle na sobě představovat nižší alkyl, nižší alkoxyl, halogen, nebo trifluormetyl.

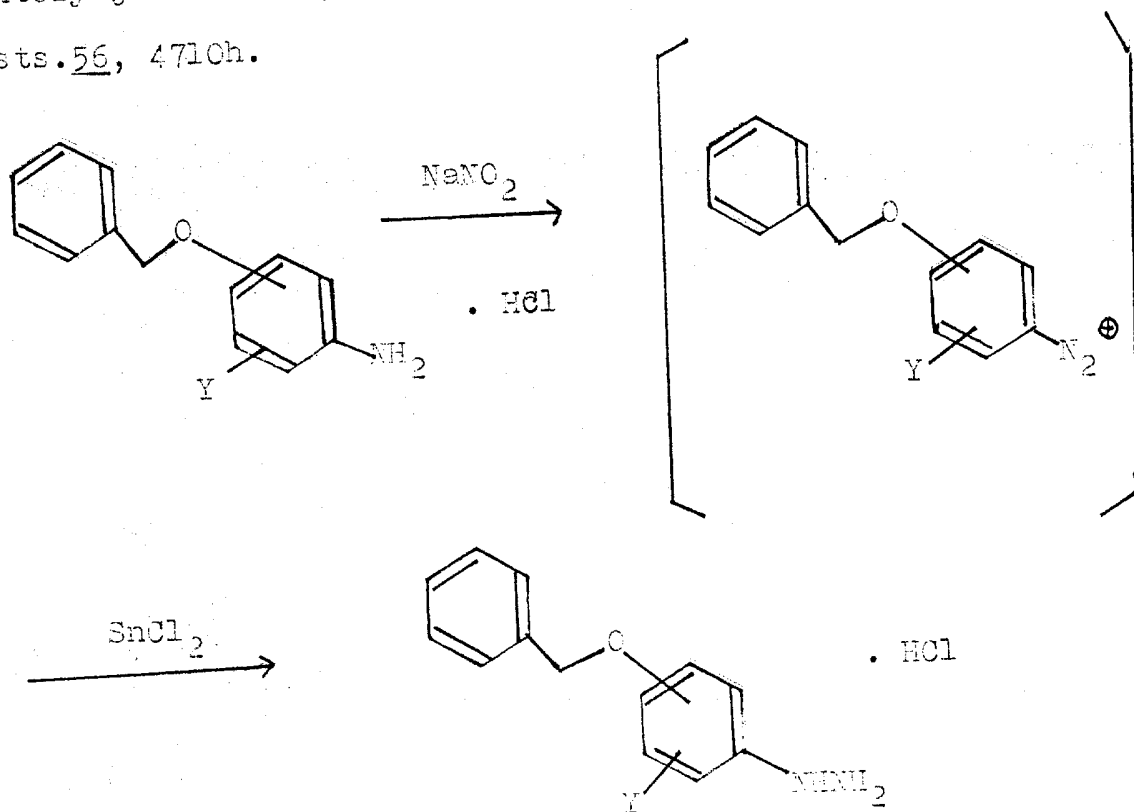
Termín heteroaryl znamená furanyl, thienyl, pyrrolyl nebo pyridinyl.

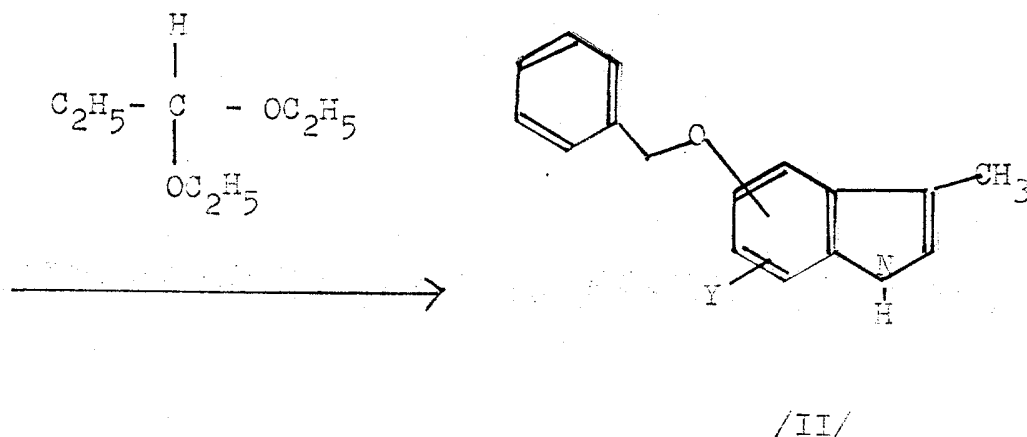
V celém popise a v patentových nárocích zahrnují dané chemické vzorce nebo chemické názvy všechny optické i geometrické stereoizomery pokud existují.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu je možno připravit pomocí jednoho nebo více syntetických kroků, které jsou popsány dále. V popise syntetických kroků mají použité symboly n, X, Y, a  $R_1$  až  $R_5$  význam, uvedený v předchozí části popisu, pokud není výslovně uvedeno jinak.

#### Krok A

Benzyloxyanilin znázorněný níže v reakčním schématu se nechá reagovat známým rutinním postupem s  $\text{NaNO}_2$  za vzniku diazoniové sloučeniny, která se redukuje  $\text{SnCl}_2$  na odpovídající derivát hydrazinu. Ten se potom nechá reagovat s dietylacetalem nebo propionaldehydem za vzniku sloučeniny II. Podrobnosti týkající se poslední reakce - Fischerovy indolové syntézy jsou uvedeny v publikaci D.Keglevie a kol., Chem. Absts. 56, 4710h.

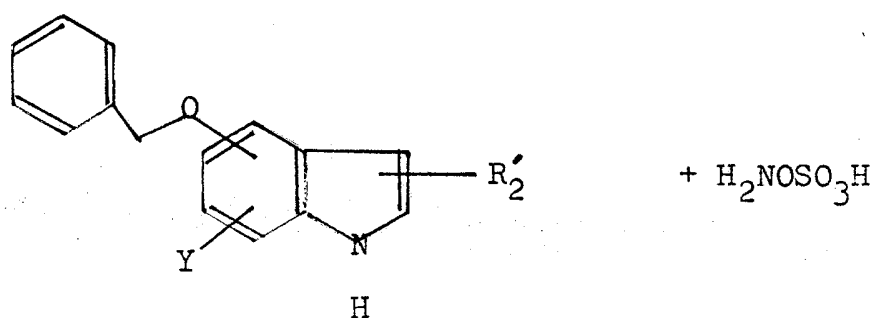




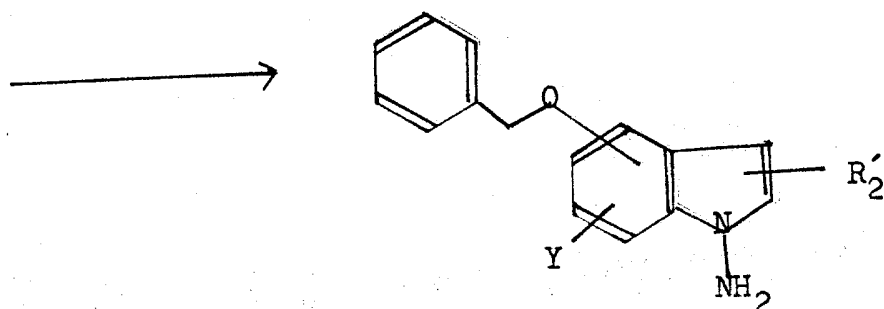
Je-li požadován 2-metylisomer sloučeniny II, provádí se výše popsaná reakce stejným způsobem pouze s tím rozdílem, že místo dietylacetálu propionaldehydu se použije aceton.

#### Krok B

Sloučenina vzorce III, ve které  $\text{R}'_2$  je vodík nebo metyl, se nechá reagovat s kyselinou hydroxylamin-O-sulfonylou běžným rutinním způsobem za vzniku sloučeniny vzorce IV. Výchozí sloučenina vzorce III kde  $\text{R}'_2$  je vodík je zpravidla dostupná na trhu. Alternativně je možno ji syntetizovat ze známých výchozích látek běžnými postupy.



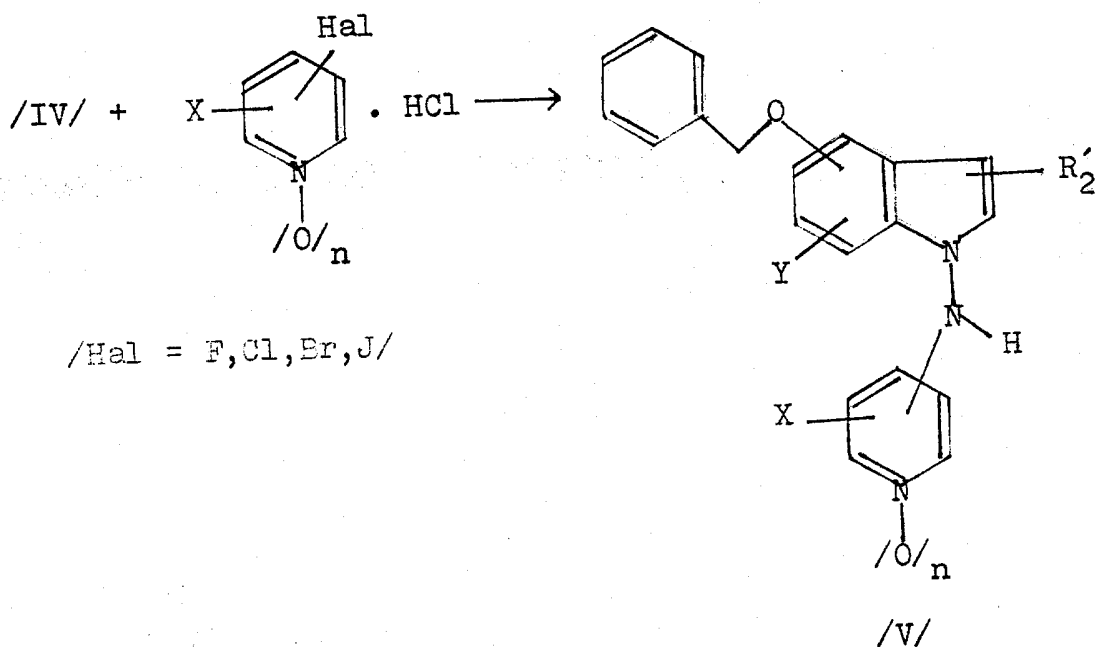
/III/



/IV/

### Krok C

Sloučenina IV se podrobí reakci s halopyridin hydrochloridem znázorněným níže za vzniku sloučeniny V. Tato reakce se výhodně provádí ve vhodném rozpouštědle jako je N-methyl-2-pyrrolidinon při teplotě 20 až 200°C.

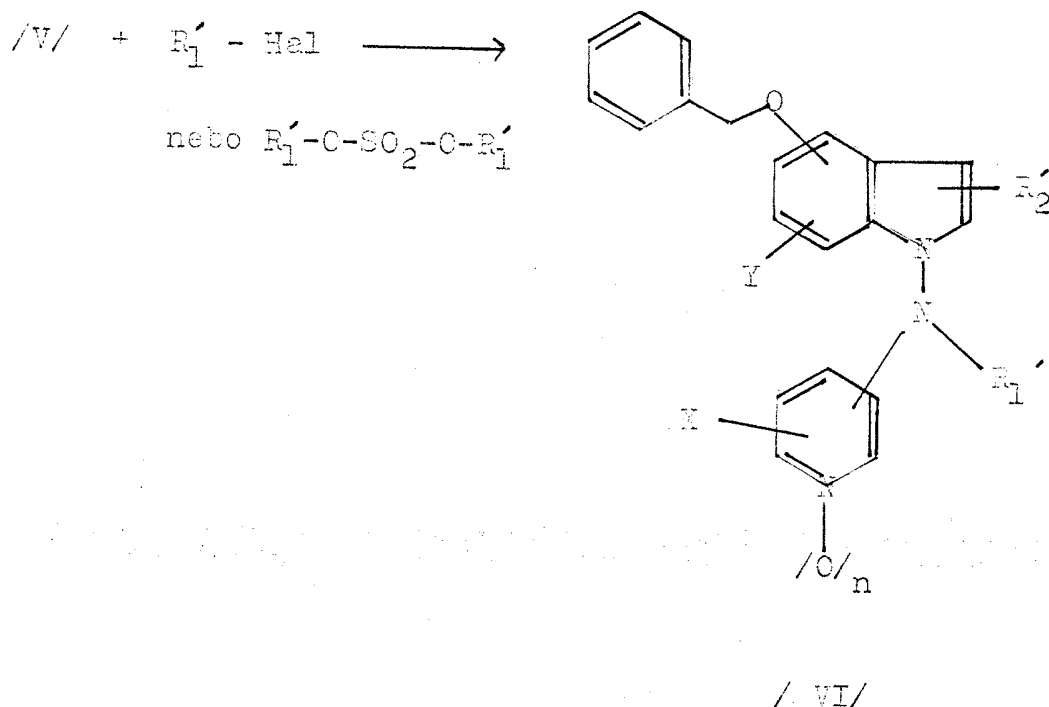


### Krok D

Sloučenina V se podrobí reakci s vhodnou bází jako je hydrid sodíku nebo t-butoxid draselný. Vzniklý aniont se nechá reagovat s halogenidem vzorce  $\text{R}'_1\text{-Hal}$ , kde  $\text{R}'_1$  je nižší

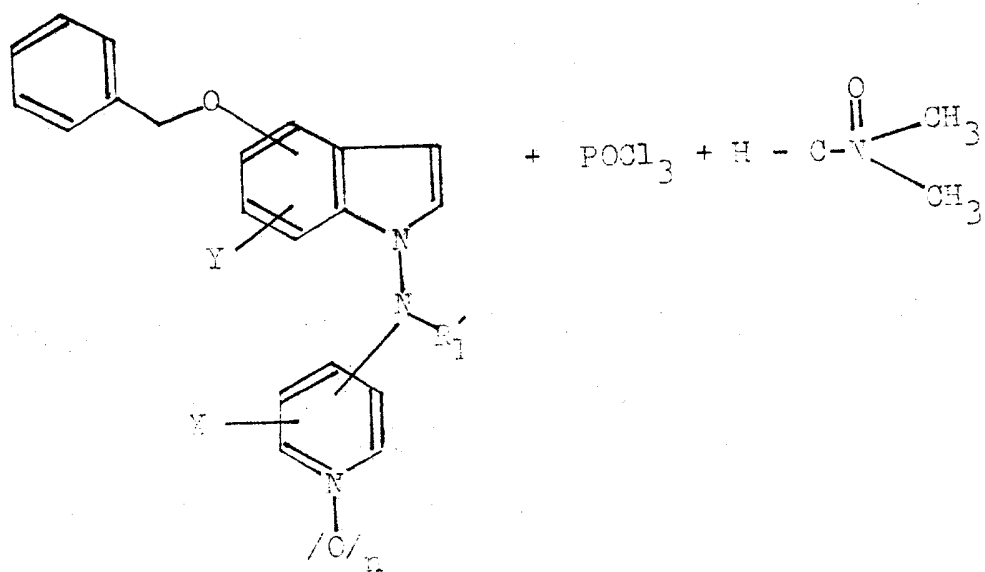
alkyl, arylalkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, nižší alkanoyl, arylalkanoyl, hetroalkylaryl, nebo heteroarylalkanoyl, kde ve složitějších skupinách znamená alkyl nižší alkyl, Hal je chlor, brom nebo jod, nebo s dialkylsulfátem

$R'_1 - O - SO_2 - O - R'_1$ , kde  $R'_1$  je nižší alkyl, běžným rutinním způsobem za vzniku sloučeniny VI.

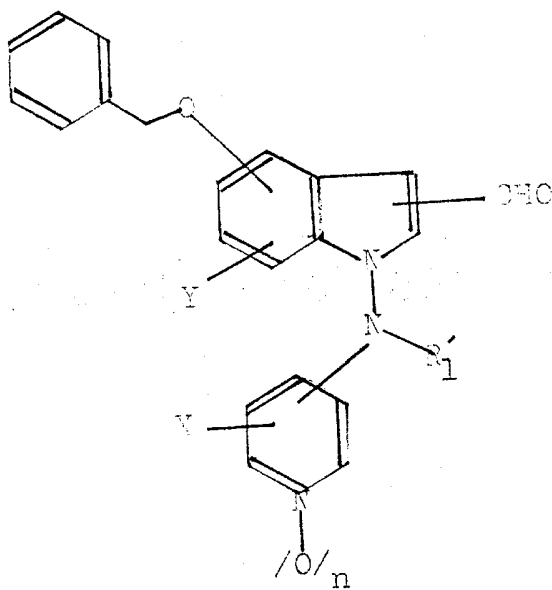
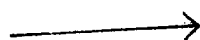


#### Krok E

Sloučenina vzorce VIa se nechá reagovat s fosforoxychloridem a dimetylformamidem rutinním způsobem za vzniku sloučeniny vzorce VII.



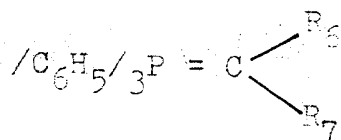
/VIa/



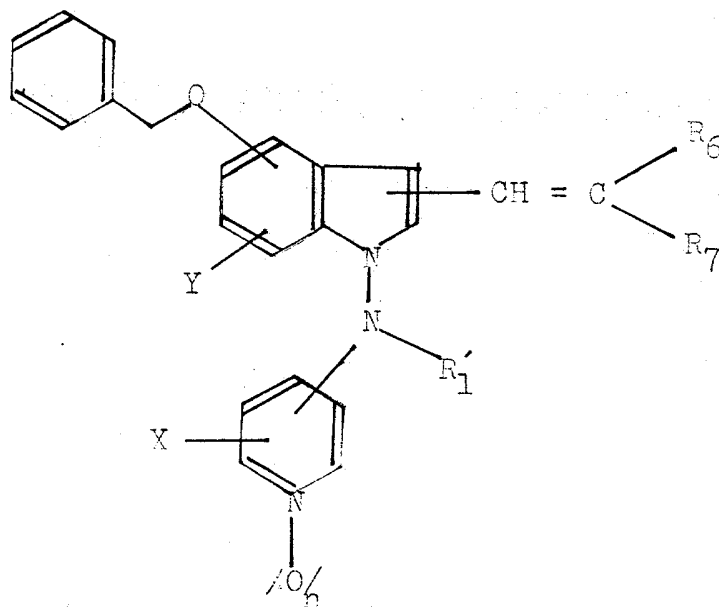
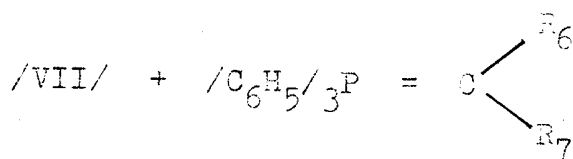
/VII/

Krok F

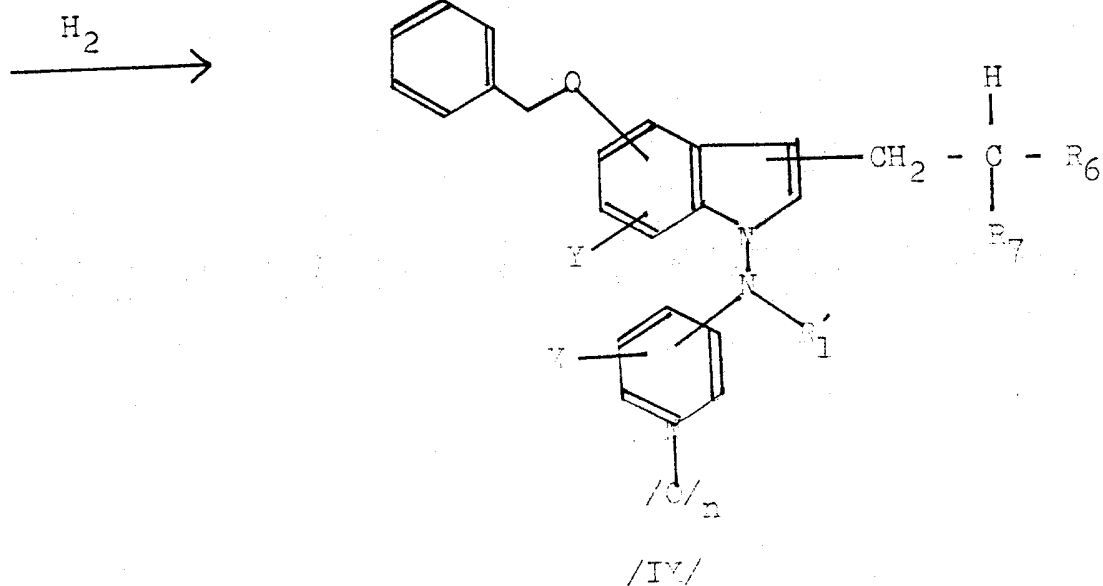
Sloučenina vzorce VII se nechá reagovat Wittigovou reakcí s ylidem



kde  $R_6$  a  $R_7$  znamenají nezávisle na sobě vodík nebo nižší alkyl, za vzniku sloučeniny vzorce VIII. Tato sloučenina se dále podrobí redukci v oboru známým postupem za vzniku sloučeniny IX.

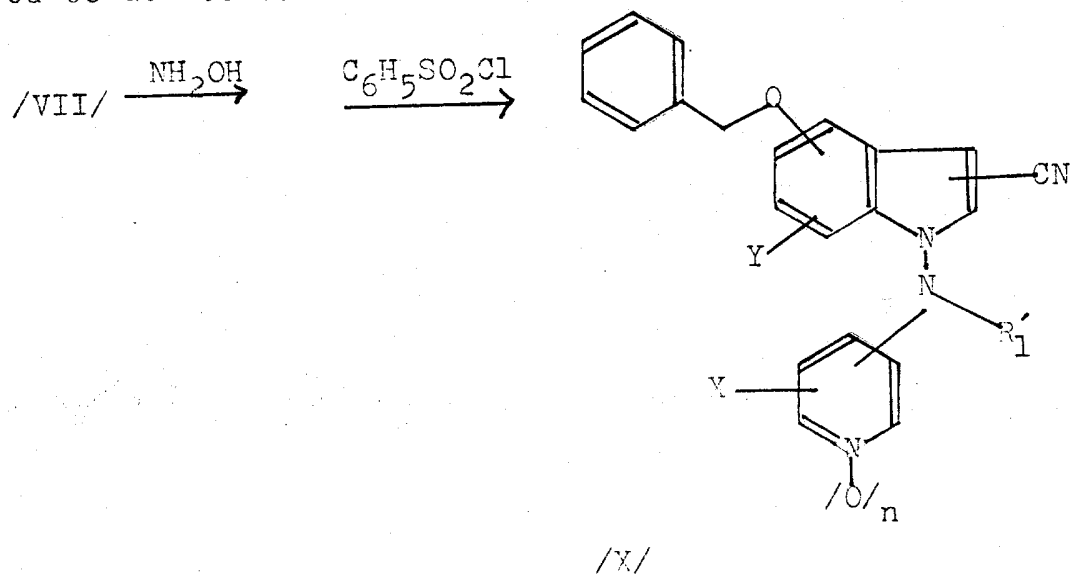


/VIII/



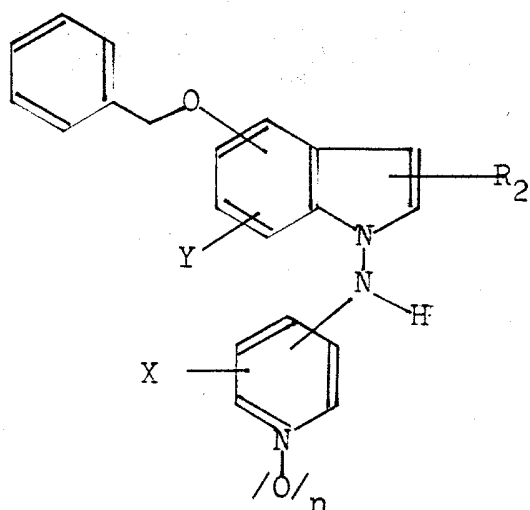
### Krok 3

Sloučenina vzorce VII se podrobí reakci s hydroxylaminem rutinním postupem za vzniku odpovídajícího oximu. Tento oxim se potom nechá reagovat s benzensulfonylchloridem za vzniku nitrilu vzorce X. Druhý krok se provádí výhodně ve vhodném rozpouštědle jako je tetrahydrofuran při teplotě přibližně od 60 do 100°C.



Krok H

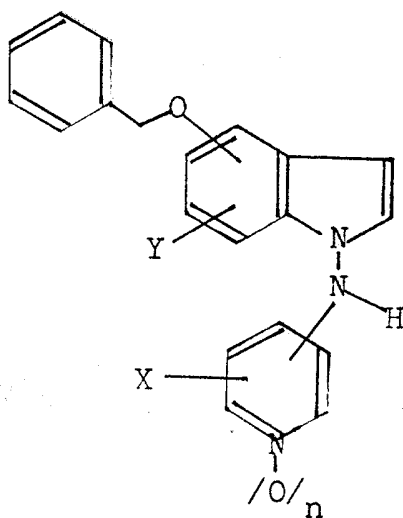
Pro přípravu sloučeniny vzorce XI, který je uveden níže, a kde  $R_2$  není vodík ani metyl, je třeba postupovat následovně:



$/R_2 \neq H \text{ nebo } CH_3/$

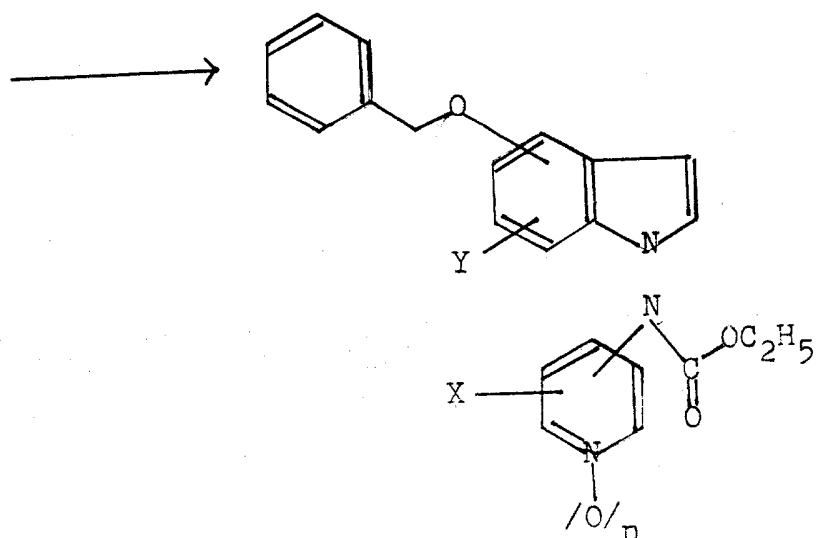
$/XI/$

Sloučenina vzorce Va se nechá reagovat běžným postupem s etyl chloroformátem za vzniku etylkarbamátu vzorce XII a potom se vzniklá sloučenina podrobí jednomu nebo více krokům E až G za vzniku sloučeniny vzorce XIII. Následně se sloučenina XIII hydrolyzuje známým postupem na sloučeninu vzorce XI.



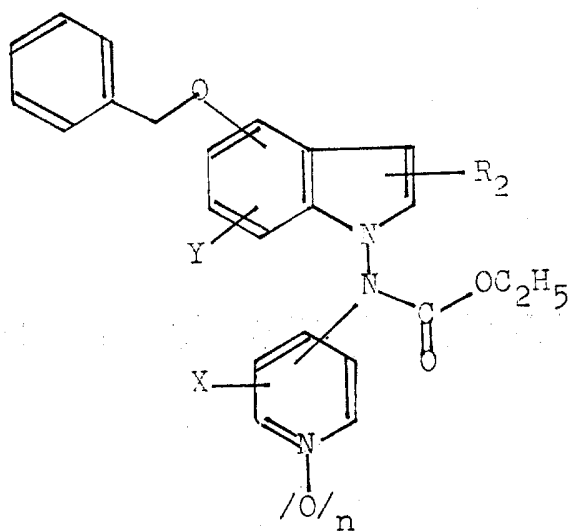
$+ Cl-C(=O)-OC_2H_5$

$/Va/$



/XII/

jeden nebo více kroků E až G



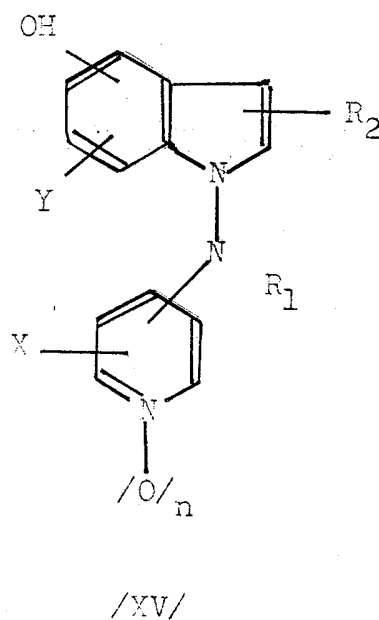
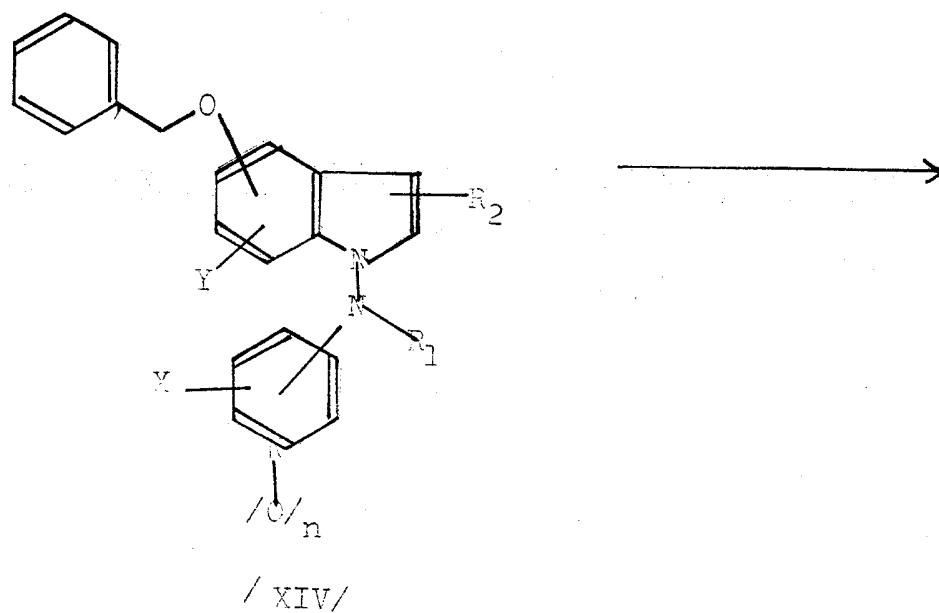
/XIII/

Hydrolýza → /XI/

Krok I

Sloučenina vzorce IVX, získaná některým z předchozích kroků, se podrobí hydrolýze, provedené běžným způsobem

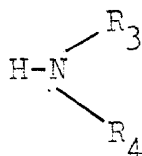
za vzniku sloučeniny vzorce XV.



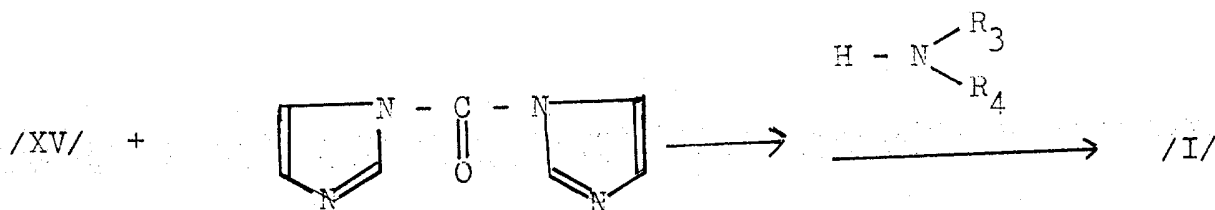
Ve všech předchozích krocích A až I nese reagující molekula na benzenové části benzyloxyskupinu. Stejně reakce lze ale provádět i v případě, že reagující molekula obsahuje místo benzyloxyskupiny nižší alkoxylovou skupinu. Vyjimku tvoří krok A, kde místo hydrogenolýzy se použije odštěpení. Tato reakce se provádí běžným způsobem, například pomocí 48% HBr, bortribromid-eterátu, trimetylsilyljodidu nebo sodnou solí etylmerkaptanu.

#### Krok J

Sloučenina vzorce XV se podrobí reakci s 1,1'-karbonyldiimidazolem a výsledný reakční produkt se nechá reagovat s aminem vzorce

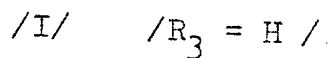
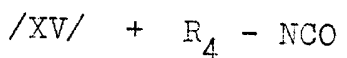


běžným způsobem za vzniku sloučeniny I



První část se s výhodou provádí ve vhodném rozpouštědle jako je tetrahydrofuran při teplotě místnosti. Druhá část se s výhodou provádí přidáním potřebného množství potřebného aminu do reakční směsi v ledové kyselině octové.

Alternativně, když se chce připravit sloučenina I, ve které skupina  $\text{R}_3$  představuje vodík, podrobí se sloučenina XV reakci s isokyanátem vzorce  $\text{R}_4-\text{NCO}$  běžným postupem za vzniku sloučeniny vzorce I.



Sloučeniny vzorce I podle tohoto vynálezu se používají pro léčení různých poruch paměti, charakterizovaných sníženou cholinergickou funkcí, jako je například Alzheimerova nemoc.

Tento účinek je způsoben schopností těchto sloučenin odstraňovat enzym acetylcholinsterázu a tím zvyšovat hladinu acetylcholinu v mozku.

#### Pokus s odstraněním cholinsterázy

Cholinsterázy se nalézají v celém těle, jak v mozku tak v séru, avšak pouze acetylcholinsteráza z mozku /AChE/ je distribuována za korelace centrálním cholinergickým systémem. Tento systém je podle předpokladu při Alzheimerově nemoci zeslaben. Odstraňování aktivity acetylcholinsteráty bylo stanoveno in vitro na tkáni z krys.

#### Omezení aktivity acetylcholinsterázy v krysí tkáni in vitro.

Acetylcholinsteráza /AChE/, která je někdy nazývána pravá nebo specifická cholinsteráza, se nalézá v nervových buňkách, svalech, různých žlázách a červených krvinkách. AChE se odlišuje od ostatních cholinsteráz vlastnostmi substrátu, inhibičními vlastnostmi a oblastmi distribuce. Její rozdělení v mozku zhruba souhlasí s cholinergickým systémem a subfrakcionace ukazuje nejvyšší hladinu v zakončení nervů.

Předpokládá se obecně, že fyziologická úloha AChE spočívá v hydrolyze a inaktivaci acetylcholinu. Inhibitory AChE ukazují

značný efekt snížení cholinu v orgánech, do kterých je přiváděn. To bylo využito terapeuticky při léčení glaukomu, myasthenie gravis a paralyzy. Podle současných výzkumů se předpokládá, že inhibitory AChE mohou být účinné i při léčení Alzheimerovy demence.

Dále popsaná metoda byla použita v rámci tohoto vynálezu pro zkoumání aktivity cholinsterázy. Je to modifikace metody, popsané Ellmanem a kol. v Biochem.Pharmacol.7, 88 /1961/.

Postup:

A. Použitá činidla

1. 0,05 M fosfátový pufr, pH 7,2

/a/ 6,85 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  /100 ml destilované vody

/b/ 13,40 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$  /100 ml destilované vody

/c/ /a/ se přidává k /b/ až pH dosáhne 7,2

/d/ zředí se 1:10

2. substrát v pufru

/a/ 198 mg acetylcholin chloridu /10 mM/

/b/ doplní se na 100 ml 0,05 M fosfátovým puforem

pH 7,2 /činidlo 1/

3. 5,5-dithiobisnitrobenzoová kyselina /DTNB/ v pufru

/a/ 19,8 mg DTNB /0,5 mM/

/b/ doplní se na 100 ml 0,05 M fosfátovým puforem

pH 7,2 /činidlo 1/

4. Připraví se 2 nM roztok testované látky ve vhodném rozpouštědle. Na daný objem se tento zásobní roztok doplní 0,5 mM DTNB /činidlo 3/. Látky jsou zředěny /1:10/ tak že konečná koncentrace /v kyvetě/ je  $10^{-4}$  M a jejich aktivita je chráněna.

V případě aktivity se hodnoty  $IC_{50}$  určí z inhibiční aktivity řady koncentrací.

#### B. Příprava tkáně.

Samečci Wistarových krys se zbaví hlav, mozky se rychle vyjmou, oddělí se corpora striata, zvaží a zhomogenizují v 19 objemech /přibližně 7 mg proteinu/ml/ 0,05 M fosfátového pufru, pH 7,2, za použití Potter-Elvehjemova homogenizátoru. Alikvot 25 mikrolitrů homogenizátu se přidá k 1,0 mililitru nosiče s různou koncentrací testované látky a podrobí se předinkubaci po dobu 10 minut při 37°C.

#### C. Pokus

Aktivita enzymu se měří Beckmanovým spektrofotometrem DU-50. Tato metoda se používá pro určení  $IC_{50}$  a pro měření kinetických konstant.

Přístrojové charakteristiky a vybavení

Kinetics Soft-Pac Module # 598273 /10/

Program # 6 Kindata:

Zdroj: Vis /systém optických měřicích přístrojů/

vlnová délka - 412 m

Sipper - žádný

Kyvety - 2 ml kyvety - použít automatický vzorkovač na 6 vzorků

Slepý pokus - 1 pro každou koncentraci substrátu

časový interval - 15 sekund /15 nebo 30 sekund pro kinetiku/

celková doba - 5 minut / 5 nebo 10 minut pro kinetiku/

Kreslení - ano

rozsah - automatické nastavení měřítka

sklon - vzrůstající

Výsledky - ano /dané sklonem/

Faktor -1

Činidla pro kyvety u slepého pokusu a u vzorků:

Slepý pokus: 0,8 ml fosfátového pufru/DTNB

0,8 ml pufru/substrát

Kontrola: 0,8 ml fosfátového pufru /DNTE/Enzym

0,8 ml fosfátového pufru /substrát

Testovaná účinná látka: 0,8 ml fosfátu

pufr/DNZE/testovaná látka/enzym

0,8 ml fosfátového pufru/substrát

Hodnoty slepých pokusů jsou stanovovány pro každé měření aby se kontrolovala neenzymatická hydrolýza substrátu. Tyto hodnoty jsou automaticky odečítány programem Kindata, který je použitelný na kinetický soft-pac-mođul. Tento program také počítá poměr změny absorbance pro každou kyvetu.

Pro stanovení  $IC_{50}$ :

Koncentrace substrátu 10 mM, se snižuje 1:2 a činí 5 mM.

Koncentrace DTND je 0,5 mM, konečná koncentrace je 0,25 mM.

$$\% \text{ inhibice} = \frac{\text{sklon kontrola} - \text{sklon testovaná látka}}{\text{sklon kontrola}} \times 100$$

Hodnoty  $IC_{50}$  se vypočítají z log-probit analýzy.

Výsledky těchto pokusů pro některé sloučeniny dle vynálezu a pro fysostigmin jako referenční látku jsou uvedeny v následující tabulce 1.

Tabulka 1

| sloučenina                                                                      | koncentrace omezující<br>AChE v mozku / M/ |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1-/propyl-4-pyridinylamino/-<br>1H-indol-5-yl metylkarbamát                     | 0,0023                                     |
| /S/-/-/-1-Ppropyl-4-pyridinyl-<br>amino/-1H-indol-5-yl-1-fenyl-<br>etylkarbamát | 30,21                                      |
| fysostigmin                                                                     | 0,006                                      |

Tento účinek je dále dokázán schopností sloučenin podle vynálezu znovuoobnovit cholinergický deficit paměti při pokusu vyhýbání se tmě.

Pokus s vyhýbáním se tmě

V tomto pokuse se myši testují na schopnost zapamatovat si nepříjemný stimul po dobu 24 hodin. Myš se umístí do prostoru, ve kterém je tmavý oddíl. Do tmavého oddílu ji nutí prudké oslnivé světlo; dostane tam ale elektrický šok kovovou deskou v podlaze. Zvíře se vyjme z testovací aparatury a testuje se znovu o 24 hodin později na schopnost zapamatovat si elektrický šok.

Když se zvířeti podá před první expozicí skopolamin, který má anticholinergické účinky a o kterém je známo, že způsobuje slábnutí paměti, zvíře se vrátí při druhé expozici po 24 hodinách krátce po umístění do aparatury. Tento efekt skopolaminu se dá blokovat aktivní testovanou sloučeninou. Projeví se to tím, že se zvíře vrátí při druhé expozici do temného oddílu později.

Výsledky týkající se aktivní sloučeniny se vyjadřují v procentech skupiny zvířat, u kterých je efekt skopolaminu blokován, což je patrné z prodlouženého intervalu mezi umístěním do testovacího prostoru a vrácením zvířete do tmavého oddílu.

Výsledky tohoto pokusu pro některé sloučeniny podle vynálezu a pro takrin a pilokarpin, použité jako referenční sloučeniny, jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2

| sloučenina                                             | Dávka/mg/kg<br>tělesné váhy,<br>s.c/ | % zvířat s odstraněným deficitem paměti způsobený skopolaminem |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 1-/propyl-4-pyridinyl-amino/-1_5-indolyl-metylkarbamát | 0,35                                 | 21                                                             |
| Takrin                                                 | 0,63                                 | 13                                                             |
| pilokarpin                                             | 5,0                                  | 13                                                             |

Účinná množství sloučenin podle vynálezu se mohou pacientům podávat různým způsobem, například orálně v kapslích nebo tabletách, parenterálně ve formě sterilních roztoků nebo suspenzí a v některých případech intravenálně ve formě sterilních roztoků. Finální produkty jako volné báze jsou sice jako takové účinné, převádějí se ale zpravidla do formy farmaceuticky přijatelných adičních solí, kvůli jejich výhodným vlastnostem, , stabilitě,

vhodné formě krystalizace, zvýšené rozpustnosti a dalším.

Jako kyselin se pro přípravu farmaceuticky přijatelných kyselých adičních solí sloučenin podle vynálezu používá anorganických kyselin jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, dusičná, fosforečná a chloristá anebo organických kyselin jako je kyselina vinná, citronová, octová, jantarová, maleinová, fumarová, šťavelová a další.

Aktivní sloučeniny podle vynálezu se podávají orálně například s inertním zředovadlem nebo s jedlým nosičem, mohou být uzavřeny do želatinových kapslí nebo mohou být komprimovány do tablet. Pro účel orálního terapeutického podávání může být sloučenina podle vynálezu spojena s excipienty a zpracována do tablet, pastilek, kapslí, nápojů, suspenzí, sirupů, oplátek, žvýkací gumy a pod. Tyto preparace obsahují nejméně 0,5 % aktivní sloučeniny. Její množství se mění v závislosti na příslušné formě, ve většině případů se pohybuje v rozmezí od 4 % do 70 % hmot. jednotky. Množství aktivní látky v takovéto kompozici musí být takové, aby se mohlo dosáhnout požadovaného dávkování. Výhodné kompozice a preparace podle tohoto vynálezu se připravují tak, že orální dávkovací jednotka obsahuje 1,0 až 300 miligramů aktivní sloučeniny.

Tablety, pilulky, kapsle, pastilky a pod. mohou ještě obsahovat následující příměsi: pojídlo jako je mikrokrytalická celulóza, tragantová guma nebo želatina; excipient jako je škrob nebo laktóza; desintegrační činidlo jako je alginová kyselina, Primogel, obilný škrob a další; mazadlo jako je stearát hořečnatý nebo Sterotex; látky zvyšující kluznost jako je

koloidní kysličník křemičitý a sladidlo jako je sacharóza nebo sacharin; dále může být obsažena přísada dodávající příchutě a vůni jako je pepermint, metylsalicylát nebo pomerančová vůně. Když je dávkovací jednotkou kapsle, může obsahovat vedle přísad uvedených výše, ještě kapalný nosič jako je mastný olej. Jiné dávkovací jednotky obsahují další přídavné látky, které upravují fyzikální formu dávkovací jednotky, například vytvářejí povlaky. Tablety nebo pilulky bývají potaženy cukrem, šelakem, nebo jinými jedlými povlaky. Syrupy mohou obsahovat vedle aktivní sloučeniny sacharózu jako sladidlo a dále různé ochranné prostředky, barviva a vůně. Látky, které se používají při přípravě různých kompozic musí být farmaceuticky čisté a v použitém množství netoxické.

Po účely parenterálního terapeutického podávání se látky podle vynálezu s aktivním působením vnášejí do roztoků nebo suspenzí. Tyto preparace obsahují nejméně 0,1 % aktivní sloučeniny; zpravidla se jejich obsah pohybuje mezi 0,5 a 30 % hmot. Množství aktivní sloučeniny v těchto směsích musí být takové, aby se dosáhlo vhodného dávkování. Výhodné kompozice a preparace podle tohoto vynálezu se připravují tak, že na parenterální jednotku obsahují 0,5 až 100 miligramů aktivní sloučeniny.

Roztoky a suspenze mohou také obsahovat následující komponenty: sterilní zředovacíroztok jako je voda pro injekce, solný roztok, oleje, polyetylen glykoly, glycerin, propylen glykol, syntetická rozpouštědla; antibakteriální činidla jako je benzylalkohol nebo metyl parabens; antioxydační činidla jako je kyselina askorbová nebo bisulfit sodný; chelatační činidla jako je

etylendiamintetraoctová kyselina; pufrý jako acetáty, citráty, nebo fosfáty a tonizační činidla jako je chlorid sodný nebo dextróza. Parenterální preparace mohou být naplněny do ampulí nebo dávkovacích ampulí a fiol ze skla nebo z plastů.

Dále jsou uvedeny příklady některých sloučenin podle tohoto vynálezu:

- 1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolylmetylkarbamát
- 1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-etylkarbamát
- 1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-propylkarbamát
- 1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-isopropylkarbamát
- 1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-butylkarbamát
- 1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-cyklohexylkarbamát
- 1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-fenylmetylkarbamát
- 1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-2-fenyletylkarbamát
- /S/-/-/-1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-1-fenyletylkarbamát
- 1-/ ( 3-fluoro-4-pyridinyl ) propylamino/-1H-5-indolyl-metylkarbamát
- 1-/ ( 3-fluoro-4-pyridinyl ) propylamino/-1H-5-indolyl-butylkarbamát
- 1-/ ( 3-fluoro-4-pyridinyl ) propylamino/-1H-5-indolyl-heptylkarbamát
- 1-/metyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-butylkarbamát
- 1-/metyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-metylkarbamát
- 1-/metyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-fenylmetylkarbamát
- 3-metyl-1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-metylkarbamát
- 1-/ ( 3-fluoro-4-pyridinyl ) propylamino/-3-metyl-1H-5-indolyl-metylkarbamát

3-metyl-1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-butylkarbamát  
1-/ ( 3-fluoro-4-pyridinyl ) propylamino/-3-metyl-1H-indol-5-yl-  
butylkarbamát  
1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-heptylkarbamát  
1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-1,2,3,4-tetrahydro-  
2-isochinolinyllkarbamát  
1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-piperidinylkarbamát  
1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-4-chlorofenylmetyl-  
karbamát  
1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-dimetylkarbamát  
1-/ ( 3-fluoro-4-pyridinyl ) -propylamino/-3-metyl-1H-5-indolyl-  
heptylkarbamát  
1-/ ( 3-fluoro-4-pyridinyl ) propylamino/-3-metyl-1H-5-indolyl-  
fenylmetylkarbamát  
1-/ ( 3-fluoro-4-pyridinyl ) propylamino/-3-metyl-1H-5-indolyl-  
1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolinyllkarbamát  
3-metyl-1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-heptylkarbamát  
3-metyl-1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-1,2,3,4-  
tetrahydro-2-isochinolinyllkarbamát  
3-metyl-1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-fenylmetyl-  
karbamát  
1-/metyl-(3-metyl-4-pyridinyl) amino/-1H-5-indolyl-metylkarbamát  
1-/metyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-4-4-fenylpiperazinyl-1-  
karbamát  
1-/metyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-4-mofolinyllkarbamát  
1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-metylkarbamát-N-oxid  
1-/metyl-4-pyridinylamino/-5-fenylmetoxy-1H-indol

1-/metyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-ol  
3-metyl-1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-ol  
3-metyl-5-/fenylmetoxy/-1-/4-pyridinylamino/-1H-indol  
3-metyl-5-/fenylmetoxy/-1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol  
1-/ (3-fluoro-4-pyridinyl)propylamino/-3-metyl-5-/fenylmetoxy/-  
1H-indol  
1-/ (3-fluoro-4-pyridinyl)propylamino/-3-metyl-1H-indol-5-ol  
3-metyl-1-/4-pyridinylamino/-1H-indol-5-ol  
1-/3-metyl-4-pyridinylamino/-5-fenylmetoxy-1H-indol  
1-/metyl (3-metyl-4-pyridinyl) amino/-5-fenylmetoxy-1H-indol  
1[metyl-(3-metyl-4-pyridinyl) amino]-H-indol-5-ol  
1-/metyl-4-pyridinylamino/-5-fenylmetoxy-1H-indol-3-karboxaldehyd  
3-kyeno-1-/metyl-4-pyridinylamino/-5-fenylmetoxy-1H-indol  
1-/fenyletyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-ol a  
1-/2-propinyl-4-pyridinylamino/-5-fenylmetoxy-1H-indol

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

5-fenylmetoxy-1H-indol-1-amin

K 5-fenylmetoxyindolu /50 g/ v 300 ml dimethylformamidu byl při teplotě ledové lázně přidán mletý hydroxyd draselný /62,72 g/. Potom byla po částech přidávána kyselina hydroxylamin-O-sulfonová /32,93 g/. Teplota směsi byla udržována pod 20°C, Po dokončení dávkování byla reakční směs míchána 1 hodinu, pak byla vlita do vody a extrahována etylacetátem. organická

vrstva byla promyta vodou a usušena /nasyt. NaCl, bezvodý  $\text{MgSO}_4$ /. Po filtraci bylo rozpouštědlo odpařeno. Byl získán olej /71g/, který byl eluován dichlormetanem na silikagelovém sloupci metodou HPLC. Požadované frakce byly koncentrovány. Bylo získáno 21,15 g pevného produktu. Z tohoto množství byly 3 g triturovány eterem za vzniku 2,4 g pevné látky teploty tání  $126 - 128^\circ\text{C}$ .

#### Analýza:

Vypočteno pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  :      75,60 % C    5,92 % H    11,76 % N

Nalezeno:                      75,54 % C    5,97 % H    11,87 % N

#### Příklad 2

##### 5-fenylmetoxy-1-/4-pyridinylamino/-1H-indol

K 250 ml N-metyl-2-pyrrolidonu bylo přidáno 29,7 g 5-/fenylmetoxy/-1H-indol-1-aminu a roztok byl zahřát na  $80^\circ\text{C}$ . Potom byl po částech dávkován 4-chlorpyridinhydrochlorid /20,55 g/. Vzniklá reakční směs byla pak míchána tři hodiny, potom byla ochlazená, vlita do vody, alkalizována vodným roztokem uhličitanu sodného a extrahována toluenem. Vodně-organická směs byla zfiltrována a byla získána pevná látka /39g/. Ta byla triturována eterem. Bylo získáno 27 g pevné látky. 3 g tohoto materiálu byly eluovány 5% směsí metanol/dichlormetan na silikagelovém sloupci metodou HPLC. Požadované frakce byly koncentrovány. Bylo získáno 2,5 g pevné látky teploty tání  $143 - 145^\circ\text{C}$ .

#### Analýza:

vypočteno pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ :      76,17 % C    6,44 % H    13,32 % N

nalezeno:                      75,82 % C    5,43 % H    13,21 % N

### Příklad 3

#### 1-/4-pyridinylamino/-1H-indol-5-ol

K 0,8 g palladia na uhlíku v 10 ml absolutního etanolu byl přidán roztok 5-/fenylmetoxy/-1-/4-pyridinamino/-1H-indolu /4,0 g/ v 240 ml absolutního etanolu. Hydrogenace byla provedena v Parrovo přístroji při 50°C po dobu 4 hodiny při tlaku 50 psig H<sub>2</sub>. Směs byla ochlazená a filtrována, filtrát byl koncentrován a bylo získáno 4,2 g oleje. Ten byl eluován etylacetátem na silikagelovém sloupci metodou HPLC. Požadované frakce byly koncentrovány. Bylo získáno 3,72 g oleje. Tento materiál byl eluován 10% směsí metanol/dischlormetan na silikagelovém sloupci metodou HPLC. Požadované frakce byly koncentrovány. Bylo získána pěna /1,8 g/, která byla rekrystalována z etylacetátu za vzniku pevné látky /1,5 g/ teploty tání 232-234°C.

#### Analýza.

|                                                                 |           |          |           |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Vypočteno pro C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O: | 69,32 % C | 4,92 % H | 18,66 % N |
| Nalezeno:                                                       | 69,16 % C | 4,76 % H | 18,52 % N |

### Příklad 4

#### 1-/metyl-4-pyridinylamino/-5-fenylmetoxy-1H-indol hydrochlorid

5-/fenylmetoxy/-1-/4-pyridinylamino/-1H-indol /25 g/ byl zvolna přidáván kledem chlazenému roztoku terc.-butoxidu draselného /11g/ v 250 g tetrahydrofuranu. Po vzniku aniontu byl pomalu přidán roztok dimetylsulfátu /12 g/ v 25 ml tetrahydrofuranu. Reakční teplota byla udržována na hodnotě do 10°C. Po 1 hodině byla reakční směs míchána s vodou a extrahována eterem.

Organická vrstva byla promyta vodou , nasycena roztokem chloridu sodného a potom usušena/ bezvodý síran hořečnatý/, filtrována a koncentrována . Vznikla pevná látka /28 g/. Tato látka byla eluována na kysličníku křemičitém 5% metanolem v dichlormetanu metodou HPLC za vzniku 22 g pevné látky teploty tání 118 - 121°C. Byl připraven analytický vzorek převedením 1,5 g na hydrochlorid v metanol/eteru. Bylo získáno 1,5 g krystalů o teplotě tání 235-236°C /za rozkladu/.

Analýza:

|                                      |           |          |           |
|--------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Vypočteno pro $C_{21}H_{20}ClN_3O$ : | 68,94 % C | 5,51 % H | 11,49 % N |
| Nalezeno:                            | 68,60 % C | 5,50 % H | 11,28 % N |

Příklad 5

1-/metyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-ol

Roztok 1-/metyl-4-pyridinylamino/-5-fenylmetoxy-1H-indolu /9 g/ v 250 ml etanolu obsahující 0,6 g 100 palladia na aktivovaném uhlíku byl hydrogenován při 50 psi a 50°C po dobu 3 hodiny v Parrově hydrogenacním přístroji. Po ochlazení byla směs filtrována přes Celit a koncentrována. Zbytek byl eluován na kysličníku křemičitém 5% metanolem v dichlormetanu metodou sloupcové chromatografie. Bylo získáno 6,2 g pevné látky. 3 g toho materiálu byly rekrystalovány z acetonitrilu za vzniku 2,6 g pevné látky teploty tání 191 až 193°C. Po další krystalizaci z acetonitrilu bylo získáno 2,2 g krystalů teploty tání 192-193°C.

Analýza:

Vypočteno pro  $C_{14}H_{13}N_3O$  :      70,27 % C    5,48 % H    17,57 % N  
nalezeno:                      69,96 % C    5,39 % H    17,53 % N

Příklad 6

1-/metyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl metylkarbamát

/2,5 g/

K roztoku 1-/metyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-olu v 75 ml tetrahydrofuranu obsahujícímu drcený uhličitán draselný /2 g/ byl přidán metylisokyanát/0,72 g/. Reakční směs byla míchána 3 hodiny při teplotě místnosti. Potom byla zfiltrována a koncentrována. Zbytek byl eluován na kysličníku křemičitém etylacetátem metodou sloupcové chromatografie. Bylo získáno 3,1 g pevné látky. Ta byla dále eluována na kysličníku křemičitém 5% metanolem v dichlorometanu metodou HPLC. Výtěžek činil 2,6 g pevné látky teploty tání 186 - 188°C. Byla provedena rekrystalizace z 20% metanolu v eteru a byl získán produkt /1,6 g/ teploty tání 186 - 188°C.

Analýza:

Vypočteno pro  $C_{16}H_{16}N_4O_2$  :      64,85 % C    5,44 % H    18,91 % N  
Nalezeno:                      64,85 % C    5,58 % H    18,73%N

Příklad 7

1-metyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl butylkarbamát hydrochlorid

Butylisokyanát /1,2 g byl přidán k roztoku 1-/metyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-olu /2,5g/ v 75 ml tetrahydrofuranu obsahujícímu uhličitán draselný /drcený, 2 g/. Reakční směs byla mí-

chána 20 hodin při teplotě místnosti, potom byla zfiltrována a koncentrována. Zbytek byl eluován na kysličníku křemičitém etylacetátem metodou sloupcové chromatografie. Výtěžek činil 3,7 g pevné látky teploty tání 108 - 111°C. Tato látka byla převedena na hydrochlorid v metanol/eteru. Bylo získáno 3,3 g krystalické látky teploty tání 232 - 234°C /rozklad/.

Analýza:

Vypočteno pro  $C_{19}H_{22}N_4O_2 \cdot HCl$ : 60,87 % C 6,18 % H 14,95 % N

Nalezeno: 60,89 % C 6,34 % H 14,88 % N

Příklad 8

1-/metyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-fenylmetylkarbamat

Benzylisokyanát /1,7 g/ byl přidán k roztoku 1-/metyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-olu /2,5 g/ v 75 ml tetrahydrofuranu obsahujícího uhličitan draselný /drcený, 3 g/. Směs byla míchána 3 hodiny při teplotě místnosti, potom byla filtrována a zahuštěna. Zbytek byl eluován na kysličníku křemičitém metodou sloupcové chromatografie etylacetátem. Výtěžek činil 3,8 g pevné látky. Ta byla rekrystalována z acetonitrilu. Bylo získáno 3,2 g krystalické látky teploty tání 179 - 181°C.

Analýza:

Vypočteno pro  $C_{22}H_{20}N_4O_2$ : 70,95 % C 5,41 % H 15,05 % N

Nalezeno : 70,67 % C 5,35 % H 15,12 % N

### Příklad 9

1-/propyl-4-pyridinylamino/-5-fenylmetoxy-1H-indol maleát

K terc-butoxydu draselnému /2,8 g/ v 20 ml tetrahydrofuranu ochlazenému na teplotu ledové lázně byl po kapkách přidán roztok 5-fenylmetoxy-1-/4-pyridinylamino/-1H-indolu /6,5 g/ v 60 ml tetrahydrofuranu. Tato reakční směs byla míchána 10 minut; potom byl po kapkách přidán roztok 1-brompropanu /3,08 g/ v 10 ml tetrahydrofuranu. Reakce se pak nechala proběhnout tři hodiny při teplotě místnosti. Potom byla směs nalita do vody a extrahována etylacetátem. Organická vrstva byla promyta vodou a usušena / nasyc.NaCl, bezvodý  $\text{MgSO}_4$ /. Po filtraci bylo odstraněno rozpouštědlo; bal získán olej /8,5 g/, který byl eluován na silikagelu metodou HPIC etylacetátem. Požadované frakce byly zahuštěny a poskytly olej /5,5 g/. Tento produkt byl rozpuštěn v metanolu a okyselen metanolovým roztokem kyseliny maleinové. Po zředění eterem vznikl sraženina, 1 g pevné látky teploty tání 118 - 119°C.

#### Analýza:

Vypočteno pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}$ : 68,48 % C 5,75 % H 8,87 % N

Nalezeno: 68,29 % C 5,72 % H 8,86 % N

### Příklad 10

1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-ol

K 0,3 g 10% Pd/C v 10 ml absolutního etanolu byl přidán 5-fenylmetoxy-1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol /3 g/ v 240 ml

etanolu. Hydrogenace byla provedena v Parrově přístroji po dobu 48 hodin při teplotě 50°C a tlaku 50 psig H<sub>2</sub>. Reakční směs byla potom filtrována, filtrát zahuštěn a tak bylo získáno 2,2 g oleje. Ten byl eluován 5% směsí metanol-dichlormetan na silikagelovém sloupci metodou HPLC. Požadované frakce byly koncentrovány a poskytly pevnou látku / 1,8 g/, která byla překrystalována z metanol/eteru /1:1/. Byl získán produkt, 1,6 g teploty tání 214 - 216°C.

Analýza:

Vypočteno pro C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O:      71,89 % C    6,41 % H    15,72 % N

Nalezeno:                      71,78 % C    6,41 % H    15,61 % N

Příklad 11

1/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-metylkarbamat

K 2,5 g 1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-olu v 30 ml tetrahydrofuranu byl přidán uhličitán draselný /šrcený, 1,3 g/ a potom metylisokyanát /0,56 ml/. Reakce se nechala probíhat půl hodiny. Reakční směs byla potom zfiltrována a filtrát zahuštěn. Bylo získáno 2,9 g pevné látky, která bylo dále eluována 5% metanolem v dichlormetanuv silikagelovém sloupci metodou HPLC. Požadované frakce byly zahuštěny. Vzniklá pevná látka /2,7 g/ byla rekrystalována z isopropyleteru. Výtěžek činil 1,8 g pevné látky teploty tání 158 - 159°C.

Analýza:

Vypočteno pro  $C_{18}H_{20}N_4O_2$ :      66,65 % C    6,22 % H    17,27 % N  
Nalezeno :                      66,83 % C    6,10 % H    17,18 % N

Příklad 12

1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-etylkarbamat hydrochlorid

Etylisokyanát /1 g/ byl přidán k roztoku 1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-olu /3,3 g v 75 ml tetrahydrofuranu obsahujícího uhličitan draselný /drcený, 2 g/. Reakční směs byla míchána 20 hodin při teplotě místnosti, pak byla zfiltrována a filtrát byl zahuštěn. Zbytek byl eluován na kysličníku křemičitém metodou sloupcové chromatografie. Bylo získáno 4,5 g pevného produktu teploty tání 139 - 141°C. Ten byl převeden na hydrochlorid v metanol/eteru. Vznikla krystalická látka /4,3 g/ teploty tání 209 - 211°C /rozklad/.

Analýza:

Vypočteno pro  $C_{19}H_{22}N_4O_2 \cdot HCl$ :    60,87 % C    6,18 % H    14,95 % N  
Nalezeno:                      60,81 % C    6,16 % H    14,84 % N

Příklad 13

1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-yl-propylkarbamat

K roztoku 1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-olu /2,1 g/ v 50 ml tetrahydrofuranu bylo přidáno 1,3 g drceného uhličitanu draselného. Potom byl přidán propylisokyanát /0,67 g/ a reakční směs byla potom míchána 2 hodiny. Potom byla zfiltrována

a zahuštěna. Vznikl olej /2,8 g/, který byl eluován 5% směsí metanol/dichlormetan v silikagelovém sloupci metodou HPLC.

Požadované frakce byla zahuštěny. Byl získán olej, který stáním přešel na pevnou látku /2,5 g/, teplota tání 120 - 122°C.

Analýza:

|                                      |           |          |           |
|--------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Vypočteno pro $C_{20}H_{24}N_4O_2$ : | 68,16 % C | 6,86 % H | 15,90 % N |
| Nalezeno:                            | 67,87 % C | 6,89 % H | 15,93 % N |

Příklad 14

1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-isopropylakarbamat

K roztoku 1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolu /2,1 g/ v 50 ml tetrahydrofuranu byla přidán uhličitán draselný /drce-  
ný, 1,3 g/. Potom byl přidán isopropylisokyanát /0,67 g/ a  
reakční směs byla míchána 4 hodiny. Směs byla zfiltrována a  
filtrát byl zahuštěn. Bylo získáno 3,2 g pevné látky. Ta byla  
eluována 5% směsí metanol/dichlormetan v silikagelovém  
sloupci metodou HPLC. Požadované frakce byly zahuštěny.  
Byl získán olej, který stáním přešel na pevnou látku /2,7 g/,  
teploty tání 131 - 133°C.

Analýza:

|                                      |           |          |           |
|--------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Vypočteno pro $C_{20}H_{24}N_4O_2$ : | 68,16 % C | 6,86 % H | 15,90 % N |
| Nalezeno:                            | 68,16 % C | 6,84 % H | 15,84 % N |

Příklad 15

1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-butylkarbamát hydro-  
chlorid

Butylisokyanát /1,3 g/ byl přidán k roztoku 1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolu /3,3 g v 75 ml tetrahydrofuranu obsahujícím uhličitán draselný /drcený, 2 g/. Směs byla míchána 20 hodin při teplotě místnosti, potom byla zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován. Zbytek byl eluován na kysličníku křemičitém etylacetátem metodou sloupcové chromatografie. Bylo získáno 5 g olejovitého produktu. Tento materiál byl převeden na hydrochlorid v metanol/eteru. Vznikly 4 g krystalického produktu teploty tání 176 - 180°C.

Analýza:

Vypočteno pro  $C_{21}H_{26}N_4O_2 \cdot HCl$  : 62,60 % C 6,75 % H 13,91 % N

Nalezeno: 62,52 % C 6,71 % H 13,84 % N

Příklad 16

1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-heptylkarbamát

K 1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolu /2,5 g/ v 50 ml tetrahydrofuranu bylo přidáno 1,83 g 1,1'-karbonyldiimidazolu /1,83 g/, po částech. Reakce probíhala 24 hodin. Do této směsi byla přidána ledová kyselina octová /2,15 ml/ a potom roztok heptylaminu /1,45 ml/ v tetrahydrofuranu, který reagoval s 0,56 ml kyseliny octové. Reakční směs byla pak míchána 21 hodin. Pak byla směs zředěna vodou, zalkalizována bikarbonátem sodným a extrahována etylacetátem. Organická vrstva byla promyta vodou a usušena /nasycený NaCl, bezvodý  $MgSO_4$ /. Po filtraci bylo odpařeno rozpouštědlo. Byl získán olej /4,6 g/, který byl eluován 5% směsí metanol/dichlormetan na silikagelovém sloupci metodou NPIC. Pošedované frakce byly zahuštěny.

Vznikl olejovitý produkt /2,8 g/, který byl dále rozpuštěn v 50 ml pentan/eteru /1:1/. Roztok byl zkoncentrován na 15 ml. Z roztoku se vyloučily krystaly. Bylo získáno 1,0 g produktu teploty tání 83 - 85°C.

Analýza:

|                                      |           |          |           |
|--------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Vypočteno pro $C_{24}H_{32}N_4O_2$ : | 70,56 % C | 7,90 % H | 13,72 % N |
| Nalezeno:                            | 70,33 % C | 7,69 % H | 13,63 % N |

Příklad 17

1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-cyklohexylkarbamát-hydrochlorid

Cyklohexylisokyanát /1,7 g byl přidán k roztoku 1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolu /3,3 g v 75 ml tetrahydrofuranu obsahujícího uhličitán draselný /drcený, 2 g/. Reakční směs byla míchána 20 hodin za teploty místnosti. Potom byla zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován. Zbytek byl eluován na kysličníku křemičitém etylacetátem metodou sloupcové chromatografie. Bylo získáno 5 g pevného produktu teploty tání 167 - 169°C. Vzniklá látka byla potom znovu eluována na kysličníku křemičitém etylacetátem metodou HPLC. Vznikly 3,8 g pevného produktu teploty tání 167 - 170°C. Produkt byl v metanol/eteru převeden na hydrochlorid. Bylo získáno 3,9 g práškovitého produktu teploty tání 219 - 220°C./rozklad/.

Analýza:

|                                                |           |          |           |
|------------------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Vypočteno pro $C_{23}H_{28}N_4O_2 \cdot HCl$ : | 64,40 % C | 6,81 % H | 13,06 % N |
|------------------------------------------------|-----------|----------|-----------|

Nalezeno: 64,07 % C 6,77 % H 12,92 % N

#### Příklad 18

1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-yl-fenylmetylkarbamát

Benzylisokyanát /2 g/ byl přidán k roztoku 1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-olu /3,3 g/ v 75 ml tetrahydrofuranu, obsahujícícm uhličitou draselný /černý, 3 g/. Reakční směs byla míchána 20 hodin při teplotě místnosti, potom byla zfiltrována a filtrát byl zahuštěn. Zbytek byl eluován na kysličníku křemičitém etylacetátem metodou sloupcové chromatografie.

Bylo získáno 5 g produktu, pevné látky teploty tání 156 - 158°C. Produkt byl rekrystalován z acetonitrilu. Vzniklo 3,3 g krystalické látky teploty tání 162 - 164°C.

#### Analýza:

Vypočteno pro  $C_{24}H_{24}N_4O_2$ : 71,98 % C 6,04 % H 13,99 % N

Nalezeno: 71,99 % C 6,13 % H 14,03 % N

#### Příklad 19

1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-yl-4-chlorofenylmetylkarbamát

K roztoku 1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-olu /2,5g/ v 60 ml tetrahydrofuranu byl přidán 1,1-karbonyldiimidazol /1,83 g/ a tato směs byla míchána 24 hodin. Potom byla k reakční směsi přidána ledová kyselina octová /4,5 ml/ a následně 4-chlorfenylmetylamín /1,5 g / v 10 ml tetrahydrofuranu. Tato reakční směs byla potom míchána 24 hodin, zředěna vodou s alia-

lizována nasyceným roztokem uhličitanu sodného. Pak byla extrahována etylacetátem, organická vrstva byla promyta vodou a usušena/nasycený NaCl, bezvodý  $\text{MgSO}_4$ /. Po filtraci bylo rozpouštědlo odpařeno. Vznikl olej /3,9 g/, který byl eluován 5% metanolem v dichlormetanu na silikagelovém sloupci metodou HPLC: Požadované frakce byly zahuštěny. Výtěžek činil 3,05 g pevné látky teploty tání  $149 - 151^\circ\text{C}$ .

Analýza:

|               |           |          |           |
|---------------|-----------|----------|-----------|
| Vypočteno pro | 66,29 % C | 5,33 % H | 12,88 % N |
| Nalezeno:     | 66,22 % C | 5,37 % H | 12,81 % N |

Příklad 20

1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-5-indolyl-2-fenyletylkarbamát  
hydrochlorid

2-fenyletylisokyanát /2,1 g/ byl přidán k roztoku 1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-olu /3 g/ v 75 ml tetrahydrofuranu, obsahujícímu uhličitán draselný /drcený, 3,5 g/. Reakční směs byla míchána 3 hodiny při teplotě místnosti, potom byla zfiltrována a filtrát byla zahuštěn. Zbytek byl eluován etylacetátem na kysličníku křemičitém metodou sloupkové chromatografie, Bylo získáno 4,7 g pevného produktu. Produkt byl převeden na hydrochlorid v metanol/eteru. Vzniklo 2,9 g krystalického produktu teploty tání  $144 - 146^\circ\text{C}$ .

Analýza:

|                                                                                   |           |          |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ : | 66,68 % C | 6,04 % H | 12,43 % N |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|-----------|

Nalezeno: 66,60 % C 5,94 % H 12,38 % N

#### Příklad 21

/S/-/-/-1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-yl-1-fenyletyl-karbamát

k 1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-olu /1,75 g/ v 30 ml tetrahydrofuranu byl přidán uhličitán draselný /drcený, 0,912 g/ a potom /S/-/-/-1-methylbenzylizokyanát /0,97 g/. Reakce probíhala 1 hodinu. Reakční směs byla potom zfiltrována, filtrát zahuštěn a vzniklý olej /3,9 g/ byl eluován 5% metanolem v dichlormetanu /DCM/ na silikagelovém sloupci metodou HPLC. Požadované frakce byly koncentrovány. Byl získán pevný produkt /2,6 g/ teploty tání 78 - 80°C.

Analýza:

Vypočteno pro  $C_{25}H_{26}N_7O_2$ : 72,44 % C 6,32 % H 13,52 % N

Nalezeno: 72,17 % C 6,34 % H 13,49 % N

#### Příklad 22

1-/propyl-4-pyridylamino/-1H-indol-5-yl-dimetylkarbamát

K roztoku 1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-olu /2,5 g/ v 60 ml tetrahydrofuranu byl přidán 1,1'-kyrbonyldiimidazol /1,83 g/ a tato směs byla míchána 24 hodin. Potom bylo přidáno 4,5 ml ledové kyseliny octové a následně dimethylamin /40 % hmot ve vodě, 1,44 ml/ v 10 ml tetrahydrofuranu. Tato směs byla pak míchána 24 hodin, zředěna vodou, zalkalizována nasyceným uhličitánem sodným a extrahována etylacetátem. Organická vrstva byla

promyta vodou a usušena /nasycený NaCl, bezvodý  $\text{MgSO}_4$ /. Po filtraci bylo odpařeno rozpouštědlo. Byl získán olej /3,5 g/, který byl eluován 5% metanolem v dichlormetanu na silikagelovém sloupci metodou HPLC. Požadované frakce byly zahuštěny. Byl získán pevný produkt /2,5 g/ teploty tání  $134 - 136^\circ\text{C}$ .

Analýza:

|               |           |          |           |
|---------------|-----------|----------|-----------|
| Vypočteno pro | 67,43 % C | 6,55 % H | 16,56 % N |
| nalezeno:     | 67,63 % C | 6,58 % H | 16,58 % N |

Příklad 23

1 -/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-yl-piperidinyl-karbamát

K roztoku 1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-olu /2,5 g/ v 60 ml tetrahydrofuranu byl přidán 1,1-karbonyldiimidazol /1,83 g/ a tato reakční směs byla míchána 24 hodin. Potom bylo přidáno 4,5 ml ledové kyseliny octové a následně piperidin /0,95 g/ v 10 ml tetrahydrofuranu. Tato směs pak byla míchána 24 hodin, zředěna vodou a zalkalizována nasyceným roztokem uhličitanu sodného. Následovala extrakce etylacetátem. Organická vrstva byla promyta vodou a usušena / nasycený NaCl, bezvodý  $\text{MgSO}_4$ /. Po filtraci bylo rozpouštědlo odpařeno. Byl získán olej /4,6 g/, který byl eluován 5% metanolem v dichlormetanu na silikagelovém sloupci metodou HPLC. Požadované frakce byly koncentrovány a tak byl získán olejovitý produkt / 3,65 g/.

Analýza:

|                                                                  |           |          |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ : | 69,81 % C | 6,92 % H | 14,80 % N |
| Nalezeno:                                                        | 69,45 % C | 6,94 % H | 14,68 % N |

#### Příklad 24

1-/propyl-4-pyridinylamino/-1-indol-5-yl-1,2,3,4-tetrahydro-2-  
isochinolinylkarbamát

K roztoku 1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-olu /2,5g/  
v 40 ml tetrahydrofuranu byl přidán 1,1'-karbonyldiimidazol /1,83g/  
a tato směs byla míchána 24 hodin. Potom bylo k reakční směsi  
přidáno 3,5 ml ledové kyseliny octové a následně 1,2,3,4-tetra-  
hydroisochinolin /1,49 g/ v 10 ml tetrahydrofuranu, který byl  
okyselen 0,60 ml ledové kyseliny octové a sice po kapkách. Pak  
byla reakční směs míchána 24 hodin, zředěna vodou, zalkalizová-  
na nasyceným roztokem uhličitanu sodného a extrahována etylace-  
tátem. Organická vrstva byla promyta vodou a usušena / nasycený  
NaCl, bezvodý  $\text{Li}_2\text{SO}_4$ /. Po filtraci bylo odpařeno rozpouštědlo  
a byl získán olej /5,6 g/, který byl eluován 5% směsí metanol/  
dichlormetan na silikagelovém sloupci metodou HPLC. Požadované  
frakce byly koncentrovány a byl získán olej /4,2 g/. Ten byl  
rozpuštěn v pentan/eteru /1:1/, načež z roztoku vypadla pevná  
látka. Produktem byla pevná látka /2,6 g/ teploty tání 141-143°C.

Analýza:

|                                                                  |           |          |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ : | 73,21 % C | 6,15 % H | 13,14 % N |
| Nalezeno:                                                        | 73,12 % C | 6,22 % H | 12,95 % N |

#### Příklad 25

1-/3-fluoro-4-pyridinylamino/-5-fenylmetoxy-1H-indol

K 250 ml 1-metyl-2-pyrrolidinonu byl přidán 5-fenylmetoxy-  
1H-indol-1-amin /27,3 g/ a směs byla zahřáta na 80°C. Pak byl

přidán 4-chlor-3-fluorpyridin hydrochlorid /22 g/ a rekační směs byla zahřívána na 80°C dvě hodiny. Po ochlazení byla směs vlita do 1 litru ledové vody, míchána 5 minut a pak bylo přidáním drceného  $K_2CO_3$  upraveno její pH na hodnotu 9. Produkt byl extrahován /3x/ etylacetátem. Organická vrstva byla prmyta vodou /2x/ a usušena /nasycený NaCl, bezvodý  $MgSO_4$ /. Po filtraci byl filtrát zahustěn až vznikl olej. 46 g tohoto oleje bylo eluováno na silikagelovém sloupci směsí etylacetát/dichlormetan /1:1/ metodou HPLC. Požedované frakce byly kombinovány a koncentrovány a poskytly olej, který při ochlazení přešel na pevnou látku /32,2 g/ teploty tání 140°C. Vzorek tohoto materiálu byl rekrystalován z eteru na látku teploty tání 157 - 159°C.

Analýza:

|                                     |           |          |           |
|-------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Vypočteno pro $C_{20}H_{16}FN_3O$ : | 72,06 % C | 4,84 % H | 12,60 % N |
| Nalezeno:                           | 71,98 % C | 4,90 % H | 12,51 % N |

#### Příklad 26

1-/ ( 3-fluoro-4-pyridinyl)propylamino/-5-fenylmetoxy-1H-indol hydrochlorid

Do 100 ml suchého dimethylformamidu byl přidán 1-/3-fluoro-4-pyridinylamino/-5-fenylmetoxy-1H-indol /20,0 g/ a roztok byl ochlazen na 0°C. Potom byl k roztoku přidán t-butoxid draselný /6,7 g/ a směs byla míchána při 0°C deset minut. Pak byl přidán roztok n-propylbromidu /5,5 ml/ v 10 ml suchého dimethylformamidu. Směs byla míchána při 0°C 30 minut a pak při teplotě míst-<sup>500ml</sup> nosti ještě 2 hodiny, pak byla vlita do vody, míchána 5 minut

a extrahována etylacetátem /3x/. Organická vrstva byla pak promyta vodou /2x/ a nasyceným roztokem chloridu sodného. Pak byla usušena na bezvodém síranu hořečnatém. Po filtraci byl filtrát zahuštěn až poskytl 23 g oleje, který byl eluován na silikagelovém sloupci směsí etylacetát/dichlormetan/1:2/ metodou HPLC. Požadované frakce byly kombinovány a koncentrovány; vznikl olejovitý produkt /19,3 g/. Vzorek 2 g tohoto oleje byl rozpuštěn v 50 ml metanolu, roztok byl okyselen eterickým chlorovodíkem na pH 1 a zředěn 200 ml eteru. Vzniklá sraženina byla oddělena, usušena a poskytla 2,1 g produktu teploty tání 200°C /rozklad/.

Analýza:

|                                             |           |          |           |
|---------------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Vypočteno pro $C_{23}H_{22}FN_3O \cdot HCl$ | 67,06 % C | 5,63 % H | 10,20 % N |
| Nalezeno:                                   | 66,74 % C | 5,55 % H | 10,05 % N |

Příklad 27

1-/3-fluoro-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-ol

Do 500 ml Parrova hydrogenačního přístroje byla předložena suspenze 10% pD/C /1,0 g/ v 50 ml etanolu. K této suspenzi byl přidán roztok 1-/3-fluoro-4-pyridinylamino/-5-fenylmetoxy-1H-indolu /5,0 g/ v 200 ml etanolu. Směs byla třepána při 50°C pod tlakem 50 psi plynného vodíku 2 hodiny. Po ochlazení byla směs filtrována, filtrát zahuštěn a tak byl získán olej /5,0 g/, který byl eluován na silikagelovém sloupci směsí etylacetát/dichlormetan /1:1/ metodou HPLC. Požadované frakce byly kombinovány a koncentrovány. Byl získán krystalický produkt /3,5 g/ teploty tání 70 - 73°C.

Analýza:

|                                     |           |          |           |
|-------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Vypočteno pro $C_{13}H_{10}FN_3O$ : | 64,19 % C | 4,14 % H | 17,28 % N |
| Nalezeno:                           | 64,06 % C | 4,30 % H | 16,93 % N |

#### Příklad 28

1-/ (3-fluoro-4-pyridinyl)propylamino/-1H-indol-5-ol hydrochlorid

Do 500 ml Parrovy hydrogenační nádoby byla předložena suspenze 10% Pd/c /1,5 g/ v 50 ml etanolu. K této suspenzi byl přidán roztok 1-/ (3-fluoro-4-pyridinyl)-propylamino/-5-fenylketony-1H-indolu /15,0 g/ v 200 ml etanolu. Směs byla třepána pod tlakem 50 psi 3 hodiny při 50°C. Po ochlazení byla směs filtrována a filtrát byl zahuštěn. Byla získána pevná látka /11,4 g/. Tento materiál byl eluován na silikagelovém sloupci směsí ethylacetát/dichlormetan /1:3/ metodou HPLC. Požadované frakce byly koncentrovány. Byla získána pevná látka /3,5 g/ teploty tání 90 - 95°C. Vzorek 2 g této látky byl rozpuštěn v 50 ml etanolu, pH roztoku bylo éterickým HCl upraveno na hodnotu 1 a roztok byl zředěn 200 ml eteru. Vzniklá sraženina byla oddělena a usušena. Bylo získáno 2,1 g produktu teploty tání 218°C /za rozkladu/.

#### Analýza:

|                                         |           |          |           |
|-----------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Vypočteno pro $C_{16}H_{16}FN_3O.HCl$ : | 59,72 % C | 5,33 % H | 13,06 % N |
| Nalezeno:                               | 59,30 % C | 5,36 % H | 12,62 % N |

#### Příklad 29

1-/ (3-fluoro-4-pyridinyl)propylamino/-H-indol-5-yl-metylkarbamat

K roztoku 1/(3-fluoro-4-pyridinyl)propylamino/-1H-indol-5-olu /2,5 g/ v 50 ml tetrahydrofuranu byl přidán uhličitán drasel-

ný /1,2 g/ a potom metylisokyanát /0,53 ml/. Nejdříve byla směs míchána za teploty místnosti 3 hodiny. Potom byla zfiltrována, filtrát byl zahuštěn a tak vznikla pevná látka /3g/ teploty tání 165 - 166°C. Tento materiál byl eluován na silikagelovém sloupci směsí etylacetát/dichlormetan /1:1/ metodou HPLC. Požadované frakce byly kombinovány a koncentrovány. Bylo získáno 2,7 g pevné látky teploty tání 177 - 178°C.

Analýza:

|                                       |           |          |           |
|---------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Vypočteno pro $C_{18}H_{19}FN_4O_2$ : | 63,14 % C | 5,59 % H | 16,37 % N |
| Nalezeno:                             | 63,27 % C | 5,68 % H | 16,23 % N |

Příklad 30

1/ (3-fluoro-4-pyridinyl)propylamino/-1H-indol-5-yl-butylkarbamát-hydrochlorid

K roztoku 1-/ (3-fluoro-4-pyridinyl)propylamino/-1H-indol-5-olu /2,2 g/ v 50 ml tetrahydrofuranu byl přidán drcený  $K_2CO_3$  1,1 g/ a potom butylisokyanát. Při teplotě místnosti byla směs míchána 4 hodiny, pak byla zfiltrována a filtrát zkoncentrován až vznikl olejovitý produkt/5 g/. Tento olej byla eluován na silikagelovém sloupci směsí etylacetát/dichlormetan /1:4/ metodou HPLC. Požadované frakce byly kombinovány a koncentrovány. Byl získán olejovitý produkt, který stáním přešel na pevnou látku. Bylo získáno 2,7 g produktu, teplota tání 95 - 98°C. Tato látka byla rozpuštěna v eteru, pH roztoku bylo upraveno eterickým HCl na hodnotu 1 a vzniklá sraženina byla oddělena a usušena. Bylo tak získáno 2,9 g látky teploty tání 140°C za rozkladu. Tato

látku byla rekrystalována ze směsi etylacetát/eter /1:10/. Vznikl krystalický produkt /2,4 g/ teploty tání 142°C / za rozkladu/.

Analýza:

Vypočteno pro  $C_{21}H_{25}FN_4O_2 \cdot HCl$ : 59,92 % C 6,23 % H 13,31 % N  
60,31 % C 6,26 % H 13,31 % N

Příklad 31

1-/(3-fluoro-4-pyridinyl)propylamino/-1H-indol-5-yl-heptylkarbamát hydrochlorid

K roztoku 1-/(3-fluoro-4-pyridinyl)propylamino/-1H-indol-5-olu /2,2 g v 65 ml tetrahydrofuranu byl přidán 1,1'-karbonyldiimidazol /1,5 g/ a směs byla míchána při teplotě místnosti 4 hodiny; směs byla potom ochlazená na ledové lázni a byla přidána ledová kyselina octová /2,0 ml/. Následně byl přidán roztok heptylaminu /2 ml/ a kyseliny octové v tetrahydrofuranu /20 ml/. Směs byla míchána při teplotě místnosti 20 hodin. Pak byla vlita do 200 ml vody, pH bylo upraveno přidávkou  $NaHCO_3$  na hodnotu 8 a produkt byl extrahován etylacetátem. Organická vrstva byla promyta vodou a nasyceným roztokem NaCl a usušena na bezvodém  $MgSO_4$ . Po filtraci byl filtrát zahuštěn až poskytl 4,2 g oleje, který byl eluován na silikagelovém sloupci směsí etylacetát/dichlormetan /1:3/ metodou HPLC. Požadované frakce byly kombinovány a koncentrovány. Vzniklo 2,6 g oleje. Tento olej byl rozpuštěn v eteru, pH roztoku bylo upraveno přidávkou eterické HCl na hodnotu 1. Vzniklá sraženina byla oddělena a usušena. Bylo získáno 2,5 g pevného produktu teploty tání 140°C /za rozkladu/. Tento materiál byl rekrystalován ze směsi

etylacetát/eter /1:4/. Vznikla krystalická látka /2,3 g/ teploty tání 246°C / za rozkladu/.

Analýza:

Vypočteno pro  $C_{24}H_{31}FN_4O_2 \cdot HCl$ : 62,26 % C 6,97 % H 12,10 % N

Nalezeno: 62,62 % C 7,08 % H 12,06 % N

Příklad 32

3-metyl-5-/fenylmetoxy/-1H-indol-1-amin

p-benzyloxyfenylhydrazin hydrochlorid byl připraven podle Mentzera / Mentzer a kol., C.A.48:33412/. p-Benzyloxyanilin hydrochlorid /72,6 g/ byl diazotován působením konc.HCl /174 ml/ a dusitanu sodného /23,2 g/ ve vodě /40 ml při 0°C. Roztok chloridu cínatého /169,3 g/ v konc. HCl /435 ml/ byl rychle přidán k reakční směsi a ta byla míchána 2 hodiny. Pevný produkt byl odfiltrován, promyt absolutním etanolem a pak částečně rozpuštěn ve vařící směsi Metanol/etanol /1:1 a za horka filtrován. Bylo získáno 42,5 g p-benzyloxyfenylhydrazin hydrochloridu. Konverze uvedené sloučeniny na 3-metyl-5-benzyloxyindol byla provedena podle metody Keglevice / Keglevic a kol., C.A. 56: 4710h/. Připravený hydrazin hydrochlorid /34,0 g / byl rozpuštěn ve 25% vodné kyselině octové /1,4 litru/ při 80°C. K reakční směsi byl pak přidán propionaldehyd dietylacetal /22,1 ml a reakční směs byla míchána 0,75 hodiny. Po ochlazení na teplotu místnosti byl k reakční směsi přidán eter a vzniklé vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla extrahována eterem /2x/. Spojené organické vrstvy byly promývány 5% vodným NaOH až do bazické reakce vodného extraktu na lakmus. Organická fáze byla potom

promyta solným roztokem a usušena  $/K_2CO_3/$ . Po filtraci a zahuštění bylo získáno 29,0 g 3-metyl-5-benzyloxyindolu.

3-metyl-5-/fenylmetoxy/-1H-indol-1-amin byl připraven za použití postupu podle Someia / Somei a kol., Tetrahedron Lett. č.5, str.461-462, 1974/. K roztoku výše uvedené sloučeniny /17,3 g/ v suchém dimethylformamidu /260 ml při teplotě  $0^{\circ}C$  byl přidán drcený hydroxid draselný /20,5 g/ pod dusíkem. Potom byla po částech /10% hmot./ každých 10 minut vnášena kyselina hydroxylamin-O-sulfonová /10,7 g/. Směs byla míchána 1 hodinu při teplotě místnosti, byla přidána voda a etylacetát. Vrstvy byly odděleny a vodná fáze byla extrahována etylacetátem /3x/. Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem a usušeny  $/K_2CO_3/$ . Filtrací a zahuštěním vznikl surový produkt.

Po přečištění metodou HPLC /silikagel, DCM/ bylo získáno 6,0 g žádaného produktu, pevné látky, která měla po rekrystalizaci z eteru teplotu tání  $104 - 106^{\circ}C$ .

Analýza:

Vypočteno pro  $C_{16}H_{16}N_2O$  :                      76,16 % C    6,39 % H    11,10 % N

Nalezeno:                                              75,86 % C    6,37 % H    10,87 % N

Příklad 33

3-metyl-5-/fenylmetoxy/-1-/4-pyridinylamino/-1H-indol

K roztoku, obsahujícího 3-metyl-5-/fenylmetoxy/-1H-indol-1-amin /6,31 g/ a 1-metyl-2-pyrrolidinon /109 ml/ byl přidán 4-chloropyridinhydrochlorid /3,94 g/. Vzniklá směs byla zahřívána při  $80^{\circ}C$  po dobu 4 - 5 hodin. Další reakční směs byla připra-

rovněž z uvedeného aminu /2,94 g/ a  $\epsilon$ -chlorpyridinu /1,84 g/ v nmp /50 ml/ a byla zahřívána 4 hodiny při 80°C. Obě uvedené reakční směsi byly společně nality do zředěného vodného kyselého uhličitanu sodného a extrahovány etylacetátem /4x/ a etherem /1x/. Spojené organické vrstvy byly potom promyty vodou a solným roztokem a pak usušeny /K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/. Po filtraci, zahuštění a vyčistění sloupcovou chromatografií /silikagel, 2% Et<sub>3</sub>N/eter/ 0-5% MeOH/bylo získáno 7,55 g požadovaného produktu. Rekrytalizací z EtOAc byla získána pevná látka teploty tání 167 -169°C.

Analýza:

|                                                                 |           |          |           |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Vypočteno pro C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O: | 76,57 % C | 6,01 % H | 12,76 % N |
| Nalezeno:                                                       | 76,73 % C | 6,05 % H | 12,76 % N |

Příklad 34

3-metyl-1-/4-pyridinylamino/-1H-indol-5-ol

3-metyl-5-fenylmethoxy-1-/pyridinylamino/-1H-indol /2,20 g/ byl podroben hydrogenolýze v absolutním etanolu působením 10% Pd/C P, 26 g/ při tlaku 50 psig vodíku, teplotě 50°C po dobu 2 hodiny. Katalyzátor byl odstraněn filtrací přes celitovou vrstvu. Pevná látka byla promyta metanolem. Zahuštěním a rekrystalizací z metanolu bylo získáno 0,50 g vysoce krystalického produktu teploty tání 239 -241°C /za rozkladu/.

Analýza:

|                                                                 |           |          |           |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Vypočteno pro C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O: | 70,28 % C | 5,48 % H | 17,56 % N |
| Nalezeno:                                                       | 69,95 % C | 5,46 % H | 17,41 % N |

### Příklad 35

3-metyl-5-/fenylmetoxy/-1-/propyl-4-pyridinylamino/-1-H-indol  
hemifumarát

K roztoku 3-metyl-5-/fenylmetoxy/-1-/4-pyridinylamino/-1H-indolu /7,78 g/ v dimethylformamidu /150 ml/ udržovanému při 0°C pod dusíkem za míchání byl přidán hydrid sodný /0,64 g, čistota 97 %/. Výsledná směs byla míchána při 0°C dalších 15 minut, kdy byl po kapkách přidáván propylbromid /2,25 ml/. Lečová lázeň byla pak odestraněna. Míchání pokračovalo při teplotě místnosti 2-3 hodiny, dokud nebyla reakce ukončena /sledováno pomocí TLC /silikagel, eter/. Reakční směs byla vlita do vody a produkt extrahován etylacetátem /3x/ a eterem /1x/. Spojené organické vrstvy byly následně promyty vodou /2x/, solným roztokem /2/, usušeny /K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/ a odfarveny aktivním uhlím. Filtrací a zahuštěním byl získán žádaný produkt /7,65 g/ ve formě oleje. Hemifumarát byl připraven reakcí s 1,0 ekvivalentem kyseliny fumarové v absolutním etanolu. Vznikl vysoce krystalický produkt teploty tání 165,6 - 167°C.

Analýza:

Vypočteno pro C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O.0,5 C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 72,70 %C 6,35 %H 9,78 %N

Nalezeno: 72,66 %C 6,55 %H 9,73 %N

### Příklad 36

3-metyl-1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-ol hemioxalát

Benzylová skupina 3-metyl-5-/fenylmetoxy/-1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indolu /7,8 g/, byla odštěpena v Parrově

hydrogenačním přístroji v absolutním etanolu /275 ml/ na 10% Pd/C /0,80 g/ při 50 psig a 50°C po dobu 2-3 hodiny. Katalyzátor byl odstraněn filtrací přes celit a pevná fáze byla promyta metanolem. Spojené filtráty byly zahuštěny a produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií /silikagel, 2% Et<sub>3</sub>N/eter/. Bylo získáno 5,80 g produktu olejovitého charakteru. Produkt byl rozpuštěn v absolutním etanolu a k roztoku byl přidán 1,0 ekvivalent bezvodé kyseliny šťavelové /v absolutním etanolu/. Vznikla pevná látka, hemioxalát teploty tání 235-237°C.

Analýza:

Vypočteno pro C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O.0,5 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 66,23 %C 6,19 %H 12,88 %N

Nalezeno: 65,91 %C 6,33 %H 12,58 %N

Příklad 37

3-metyl-1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-yl metylkarbamát

K roztoku, obsahujícímu 3-metyl-1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-ol /2,06 g/ a tetrahydrofuran /49 ml/ byl za míchání přidán drcený K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> /1,06 g/ a pak po kapkách metylisokyanát /0,48 ml/ při teplotě místnosti pod dusíkem. V míchání bylo pokračováno 2,3 hodiny, potom byla reakční směs sfiltrována přes celit a pevná fáze byla promyta etylacetátem. Zahuštěním byl získán surový produkt. Ten byl přečištěn sloupcovou chromatografií /silikagel, 2% Et<sub>3</sub>N/etylacetát. Bylo získáno 2,3 g olejovité látky, která po krystalizaci z eteru poskytla produkt teploty tání 147 - 149°C.

Analýza:

|                                      |           |          |           |
|--------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Vypočteno pro $C_{19}H_{22}N_4O_2$ : | 67,44 % C | 6,55 % H | 16,56 % N |
| Nalezeno:                            | 67,59 % C | 6,68 % H | 16,53 % N |

### Příklad 38

3-metyl-1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-yl butylkarbamát

K roztoku, obsahujícímu 3-metyl-1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-ol /2,11 g/ a tetrahydrofuran /50ml/ byla za míchání přidán drcený  $K_2CO_3$  /1,09 g/ a potom po kapkách butylisokyanát /0,93 ml/ při teplotě místnosti pod dusíkem. V míchání bylo pokračováno 2 hodiny. Potom byla reakční směs sfiltrována přes celit a pevná fáze byla promyta etylacetátem. Zahuštěním vznikl surový produkt. Po přečištění sloupcovou chromatografií /silikagel, 2%  $Et_3N$ , etylacetát/, bylo získáno 2,65 g žádaného karbamátu ve formě oleje. Tento olej byl rozpuštěn v malém množství etylacetátu. Po zředění etherem vykrystaloval produkt jako bílý prášek teploty tání  $120 - 122^\circ C$ .

### Analýza:

|                                      |           |          |           |
|--------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Vypočteno pro $C_{22}H_{28}N_4O_2$ : | 69,45 % C | 7,42 % H | 14,72 % N |
| Nalezeno:                            | 69,67 % C | 7,44 % H | 14,68 % N |

### Příklad 39

3-metyl-1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-yl heptylkarbamát

K roztoku, obsahujícímu 3-metyl-1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-ol /2,23 g/ a tetrahydrofuran /53 ml/ byl za míchání přidán 1,1'-karbonyldiimidazol /2,67 g/ za teploty místnosti pod dusíkem. V míchání bylo pokračováno 96 hodin, potom byla

přidána kyselina octová /1,54 ml/. K výsledné reakční směsi byl přidán roztok obsahující heptylamin /1,76 ml/, kyselinu octovou /0,71 ml/ a tetrahydrofuran / 5 ml/. Reakční směs byla míchána dalších 24 hodin, pak byl přidán další roztok heptylaminu /1,17 ml/, kyseliny octové/0,48 ml/ a tetrahydrofuranu /5 ml/. Míchání pokračovala ještě 3 hodiny. Reakční směs byla vlita do zředěného vodného roztoku bikarbonátu sodného a produkt byl extrahován eterem /3x/. Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem a usušeny / $\text{MgSO}_4$ /. Po filtraci, zahuštění a chromatografickém přečištění /silikagel, 2%  $\text{Et}_3\text{N}$ /eter/ bylo získáno 1,6 g požadovaného karbamátu, která po rekrystalizaci ze směsi eter/pentan měl teplotu tání  $102 - 104^\circ\text{C}$ .

Analýza:

|                                                                  |           |          |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2$ : | 71,06 % C | 8,11 % H | 13,26 % N |
| Nalezeno:                                                        | 71,10 % C | 8,08 % H | 13,25 % N |

Příklad 40

3-metyl-1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-yl-fenylmethylkarbamát

K roztoku, obsahujícímu 3-metyl-1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-ol /1,80 g/ a tetrahydrofuran /43 ml/ byl za míchání při teplotě místnosti přidán drcený uhličitán draselný /0,93 g/ a benzylisokyanát /0,87 ml/. V míchání bylo pokračováno 16 hodin. Potom byla reakční směs přefiltrována přes celit a pevná fáze byla promyta etylacetátem. Zahuštěním a přečištěním pomocí sloupcové chromatografie /silikagel, 2%  $\text{Et}_3\text{N}$ /etylacetát/ bylo získá-

no 2,28 g žádaného karbamátu. Rekrystalizací z eteru vznikla krystalická pevná látka teploty tání 149 - 151°C.

#### Analýza:

Vypočteno pro  $C_{25}H_{26}N_4O_2$ : 72,44 % C 6,32 % H 13,52 % N

Nalezeno: 72,39 % C 6,73 % H 13,92 % N

#### Příklad 41

K roztoku, obsahujícímu 3-metyl-1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-ol /1,67 g/ a tetrahydrofuran /40 ml/ byl za míchání při teplotě místnosti pod dusíkem přidán 1,1'-karbonyldiimidazol /1,92 g/. Míchání pokračovalo 48 hodin, potom byla přidána kyselina octová. K výsledné reakční směsi byl přidán roztok, obsahující 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin /1,6 ml/, kyselinu octovou /0,76 ml/ a tetrahydrofuran /10 ml/. Bylo mícháno dalších 16 hodin. Potom byla reakční směs vlita do zředěného vodného roztoku bikarbonátu sodného a produkt byl extrahován eterem /3x/. Spojené organické vrstvy bala promyty solným roztokem a usušeny / $MgSO_4$ / . Po filtraci, koncentrování a vyčistění pomocí sloupcové chromatografie /silikagel, 2%  $Et_3N$ /eter/ bylo získáno 2,41 g požadovaného

3-metyl-1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-yl-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolinylkarbamátu

ve formě pěny. Z eter/pentanu vytváří sloučenina bílý prášek teploty tání 160 - 162°C.

#### Analýza

Vypočteno pro  $C_{27}H_{28}N_4O_2$ : 73,61 % C 6,41 % H 12,72 % N

Nalezeno 73,57 % C 6,38 % H 12,61 % N

Příklad 42

1-/(3-fluoro-4-pyridinyl)amino/-3-metyl-5-/fenylmetoxy/-1H-indol

K roztoku, obsahujícímu 3-metyl-5-/fenylmetoxy/-1H-indol-1-amin /4,81 g/ a 1-metyl-2-pyrrolidinon /83 ml/ byl přidán 4-chlor-3-fluoropyridin hydrochlorid /3,20 g. Výsledná reakční směs byla zahřáta na 80°C a na této teplotě udržována 2 hodiny. Potom byla ochlazená na teplotu místnosti, zředěna vodným bikarbonátem sodným a byl k ní přidán etylacetát. Vytvořené vrstvy byly odděleny. Vodná fáze byla extrahována etylacetátem /3x/. Spojené organické vrstvy byly promyty vodou /2x/, solným roztokem /1x/ a potom byly usušeny /MgSO<sub>4</sub>/. Po filtraci a zahuštění byl získán surový produkt. Po přečistění sloupcovou chromatografií /silikagel, 50% etylacetát/dichlorometan/, vznikly 4,0 g žádaného produktu, pevné látky teploty tání 210 - 213°C.

Příklad 43

1/(3-fluoro-4-pyridinyl)propylamino/-3-metyl-5-/fenylmetoxy/-1H-indol.

K roztoku, obsahujícímu 1-/(3-fluoro-4-pyridinyl)amino/-3-metyl-5-/fenylmetoxy/-1H-indol /3,76 g/ a dimethylformamid /108 ml/, ochlazenému na 0°C byl za míchání pod dusíkem přidán hydrid sodný /0,29 g/. Vzniklá směs byla při 0°C míchána dalších 15 minut, kdy k ní po kapkách přidáván 1-brompropan /1,03 ml/. Pak byla ledová lázeň odstraněna. V míchání bylo

pokračováno při teplotě místnosti přes noc, až byla reakce ukončena /kontrola pomocí TLC /silikagel, 50% eter/hexan/. Reakční směs byla potom vlita do vody a produkt extrahován etylacetátem /3x/. Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem a usušeny /MgSO<sub>4</sub>/. Po filtraci a zahuštění vznikl surový produkt ve formě oleje. Po přečistění metodou preparativní HPLC /silikagel, 30% etylacetát/hexan/ byla získána pevná látka /2,80 g/, která po rekrystalizaci z eteru měla teplotu tání 94 - 96°C.

Analýza:

|                                                                  |           |          |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Vypočteno pro C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O: | 74,01 % C | 6,21 % H | 10,79 % N |
| Nalezeno:                                                        | 73,58 % C | 6,09 % H | 10,56 % N |

Příklad 44

1-/(3-fluoro-4-pyridinyl)propylamino/-3-metyl-1H-indol-5-ol

Benzylová skupina 1-/(3-fluoro-4-pyridinyl)propylamino/-3-metyl-5-/fenylmetoxy/-1H-indolu /15,82 g/ byla odštěpena v Parrově hydrogenačním přístroji v přítomnosti absolutního etanolu /200 ml/ na 10% Pd-C /1,58 g/ při 50 psig a 50°C za 7,5 hodin. Katalyzátor byl potom odstraněn filtrací přes celit a pevná fáze byla promyta absolutním etanolem. Spojené filtráty byly zahuštěny a produkt byl přečistěn metodou preparativní HPLC /silikagel, 3:1 dichlormetan/ethylacetát. Bylo získáno 5,0 g požadovaného produktu ve formě oleje. Přidáním etylacetátu přešel olej na pevnou látku, která byla překrystalována z etylacetátu poskytla pevnou látku teploty tání 157 - 160°C.

Analýza:

|                                     |           |          |           |
|-------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Vypočteno pro $C_{17}H_{18}FN_3O$ : | 68,21 % C | 6,06 % H | 14,04 % N |
| Nalezeno:                           | 67,81 % C | 6,09 % H | 13,73 % N |

Příklad 45

1-/(3-fluoro-4-pyridinyl)propylamino/-3-metyl-1H-indol-5-yl-metylkarbamat

K roztoku, obsahujícímu 1-/(3-fluoro-4-pyridinyl)propylamino/-3-metyl-1H-indol-5-ol /2,10 g/ a tetrahydrofuran /47 ml/ za míchání byl přidán drcený  $K_2CO_3$  /1,02 g/ a pak po kapkách metylisokyanát /0,46 ml/ při teplotě místnosti pod dusíkem. Míchání pokračovalo 15 hodin, potom byla reakční směs filtrována přes celit a pevná fáze promyta etylacetátem. Zahuštěním byl získán surový produkt. Ten byl přečistěn sloupcovou chromatografií /silikagel, 50% etylacetát/dichlormetan/. Bylo získáno 2,35 požadovaného karbamátu ve formě pevné látky. Po překrystalování z etru byl získán produkt teploty tání  $163 - 164^{\circ}C$ .

Analýza

|                                       |           |          |           |
|---------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Vypočteno pro $C_{19}H_{21}FN_4O_2$ : | 64,03 % C | 5,94 % H | 15,72 % N |
| Nalezeno:                             | 63,84 % C | 6,10 % H | 15,55 % N |

Příklad 46

1-/(3-fluoro-4-pyridinyl)propylamino/-3-metyl-1H-indol-5-yl-butylkarbamát

K roztoku, obsahujícímu 1-/(3-fluoro-4-pyridinyl)propylamino/-3-metyl-1H-indol-5-ol /2,10 g/ a tetrahydrofuran /47 ml/ byl za míchání přidán drcený uhličitan draselný /1,02 g/ a potom

po kapkách butylisokyanát /0,87 ml při teplotě místnosti pod dusíkem. V míchání bylo pokračováno 15 hodin, potom byla reakční směs sfiltrována přes celit a pevná sraženina byla promyta etylacetátem. Zahuštěním vznikl surový produkt. Po vyčištění sloupcovou chromatografií /silikagel, eter/ bylo získáno 2,3 g požadovaného produktu ve formě oleje. Krystalický produkt vznikl krystalisací surové látky z eter/pentanu. Jeho teplota tání činila 83 - 84°C.

Analýza:

Vypočteno pro  $C_{22}H_{27}FN_4O_2$ :      66,31 % C      6,83 % H      14,06 % N

Nalezeno:                      65,99 % C      6,83 % H      13,88 % N

Příklad 47

1-/(3-fluoro-4-pyridinyl)propylamino/-3-metyl-1H-indol-5-yl-heptylkarbamát

K roztoku, obsahujícímu 1-/(3-fluoro-4-pyridinyl)propylamino/-3-metyl-1H-indol-5-olu /2,54/ g a bezvodý tetrahydrofuran /57 ml/ byl za míchání pod dusíkem přidán karbonyldiimidazol /2,75 g/. Vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě místnosti dva dny, potom byla přidána kyselina octová /1,65 ml/ a potom roztok heptylaminu /1,89 ml/ v tetrahydrofuranu /5 ml/ a kyselině octové /0,76 ml/. Míchání pokračovalo ještě 24 hodin, pak byl přidán další ekvivalent heptylaminu /1,26 ml/ v tetrahydrofuranu /5 ml / a kyselině octové /0,52 ml. Po dalších 24 hodinách byla reakce ukončena. Reakční směs byla vlita do vodného  $NaHCO_3$  a eteru. Vrstvy byly odděleny a vodná fáze byla

extrahována eterem /3x/. Kombinované organické vrstvy byly promyty vodným  $\text{NaHCO}_3$  a solným roztokem. Po usušení / $\text{Na}_2\text{SO}_4$ /, filtrací a zahuštění byl získán surový produkt. Byl přečištěn sloupcovou chromatografií /silikagel, 30% směs etylacetát/hexan. Vzniklý olej po přidavku eteru a pentanu přešel na pevný produkt teploty tání  $90 - 93^\circ\text{C}$ .

Analýza:

Vypočteno pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_2$ : 68,16 % C    7,55 % H    12,72 % N  
Nalezeno: 67,87 % C    7,35 % H    12,60 % N

Příklad 48

1-/(3-fluoro-4-pyridinyl) propylamino/-3-metyl-1H-indol-5-yl-fenylkarbamát

K roztoku 1-/(3-fluoro-4-pyridinyl) -propylamino/-3-metyl-1H-indol-5-olu /2,66 g/ v tetrahydrofuranu /59 ml byl za míchání přidán drcený uhličitán draselný /1,29 g/ a potom po kapkách benzylisokyanát /1,21 ml/ při teplotě místnosti pod dusíkem. Míchání pokračovalo 17 hodin, potom byla rekační směs filtrována přes celit a pevná fáze byla promyta etylacetátem. Zahuštěním byl získán surový produkt. Po čišťení metodou sloupcové chromatografie /silikagel, eter/vznikly 3,34 g požadovaného karbamátu ve formě pěny. Pěna byla rozpuštěna v eteru a vykristaloval pevný produkt, který po rekrystalizaci z eteru měl teplotu tání  $143 - 144^\circ\text{C}$ .

Analýza:

Vypočteno pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_2$  69,42 % C    5,83 % H    12,96 % N

Nalezeno:

69,42 % C    5,83 % H    12,96 % N

#### Příklad 49

1-/ 3-fluoro-4-pyridinyl propylamino/-3-metyl-1H-indol-5-yl-  
1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolinylnkarbamát

K roztoku 1-/ 3-fluoro-4-pyridinyl propylamino/-3-metyl-1H-indol-5-olu /2,51 g/ v bezvodém tetrahydrofuranu /56 ml/, byl za míchání přidán 1,1'-karbonyldiimidazol /2,72 g/ za teploty místnosti a pod dusíkem. Po 24 hodinách byla reakce skončena /sledována TLC-silikagel, 60% etylacetát/hexan/. K reakční směsi byla přidána kyselina octová /1,60 ml/ a potom po kapkách roztok 1,2,3,3-tetrahydroisochinolinu /1,58 ml/ v tetrahydrofuranu /6,0 ml/ a kyselině octové /0,75 ml/. Po 72 hodinách nebyla reakce ještě ukončena /sledováno TLC, 60% etylacetát/dichlormetan/a byl přidán další ekvivalent 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu /1,05 ml/spolu s tetrahydrofuranem /5,0 ml/ a kyselinou octovou /0,51 ml. Po 1,5 hodině byla reakce sledována ukončenou, reakční směs byla nalita do vodného  $\text{NaHCO}_3$  a eteru. Vrstvy byly odděleny a vodná fáze byla extrahována eterem/3x/. Spojené organické vrstvy byla promyty vodným  $\text{NaHCO}_3$ , solným roztokem a byly usušeny / $\text{Na}_2\text{SO}_4$ /. Organická fáze byla zfiltrována a zahuštěna. Vznikl surový produkt, který byl přečistěn sloupcovou chromatografií /silikagel, 30% směs etylacetát/dichlormetan/. Bylo tak získáno 2,70 g požadovaného produktu ve formě oleje, který přešel stáním na pevnou látku. Rekrytalizací z eteru vznikla pevná látka, která byla zfiltrována a promyta eterem. Její teplota

tání činila 157 - 160°C.

Analýza:

Vypočteno pro  $C_{27}H_{27}FN_4O_2$ : 70,72 % C 5,94 % H 12,22 % N

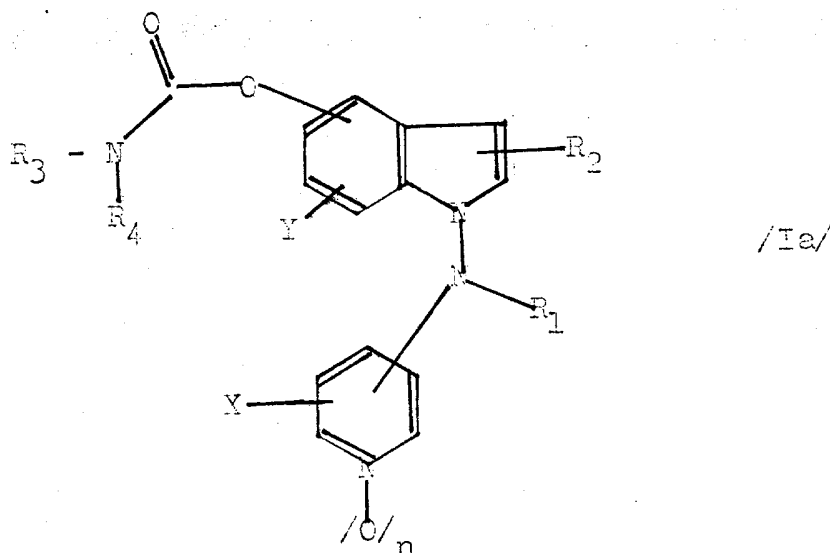
Nalezeno: 70,93 % C 5,85 % H 12,11 % N

Průmyslová využitelnost

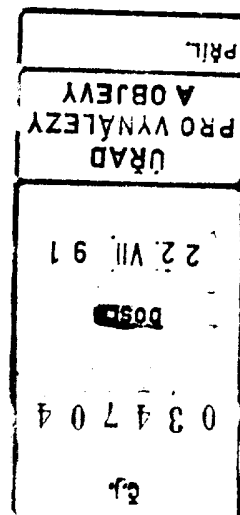
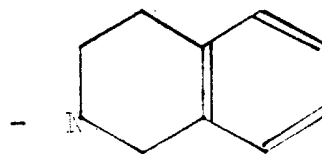
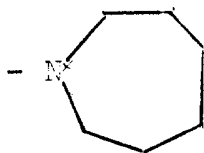
Sloučeniny dle vynálezu mají použití jako léčiva pro léčení různých poruch paměti, pro které je charakteristické snížení cholinergických funkcí. Příkladem je Alzheimerova nemoc.

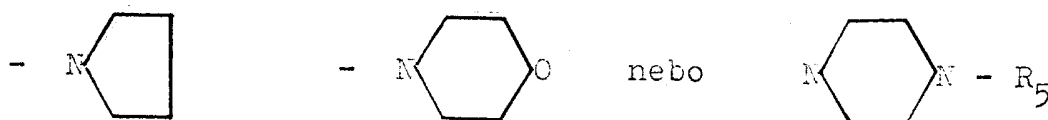
P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Substituované karbamáty obecného vzorce Ia



ve kterém X znamená vodík, halogen, skupiny nitro, amino, tri-fluormetyl, nižší alkyl nebo nižší alkoxyl, Y je vodík, halogen, skupiny nitro, amino, trifluorometyl, nižší alkyl nebo nižší alkoxyl,  $R_1$  je vodík, nižší alkyl, arylalkyl s nižším alkylem, nižší alkenyl, nižší alkynyl, nižší alkanoyl, arylalkanoyl, hete-roarylalkanoyl nebo heteroarylalkyl, kde alkyl resp. alkynoyl je nižší alkyl resp. alkanoyl,  $R_2$  je vodík, nižší alkyl, formyl nebo kyanoskupina,  $R_3$  je vodík nebo nižší alkyl,  $R_4$  představu-jenížší alkyl, arylalkyl, kde alkyl je nižší alkyl, cykloalkyl, aryl nebo heteroaryl, alternativně může seskupení  $-NR_3R_4$  dohro-mady vytvářet některou z následujících skupin:



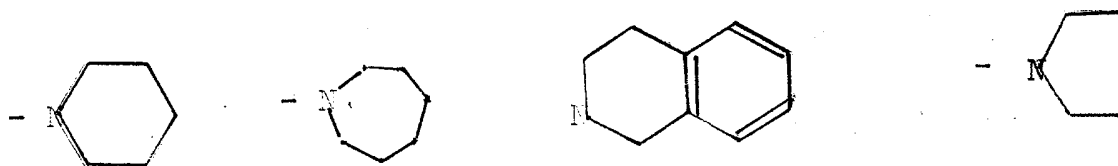


přičemž  $R_5$  je vodík, nižší alkyl, arylalkyl s nižším alkylem, heteroaryl nebo heteroarylalkyl s nižším alkylem a  $n$  je 0 nebo 1, a všechny optické a geometrické stereoizomery a racemické směsi těchto látek a jejich farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli.

2. Sloučeniny podle nároku 1 vzorce Ia, kde  
 $n$  je nula a  $X$  je vodík nebo halogen a  $Y$  je vodík.

3. Sloučeniny podle nároku 1 a 2 vzorce Ia, kde  
 $R_1$  a  $R_2$  nezávisle na sobě znamenají vodík nebo nižší alkyl.

4. Sloučeniny podle nároku 3 vzorce Ia, kde  
 $R_3$  je vodík,  $R_4$  nižší alkyl, arylalkyl s nižším alkylem, cykloalkyl, nebo alternativně seskupení  $-NR_3R_4$  dohromady představují některou ze skupin



5.

1-/Propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-yl-metylkarbanát.

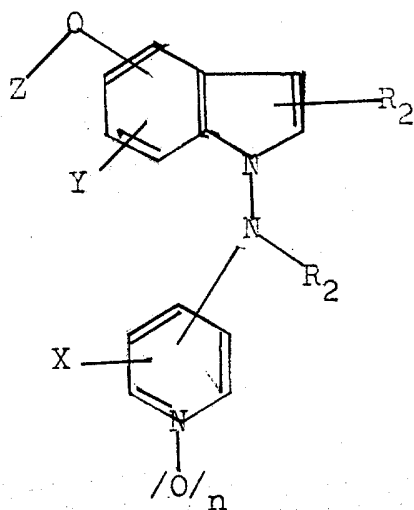
6.

/S/-/-/-1-/propyl-4-pyridinylamino/-1H-indol-5-yl-1-fenyletyl-karbanát.

7. Farmaceutické směsi, vyznačující se tím, že obsahují sloučeniny podle nároků 1 až 6 vzorce Ia jako aktivní složku vedle vhodného nosiče.

8. Použití sloučenin podle nároků 1 až 6 vzorce Ia pro přípravu léčiv odstraňujících poruchy paměti charakterizované cholinergickým deficitem.

9. Substituované karbamáty obecného vzorce Ib

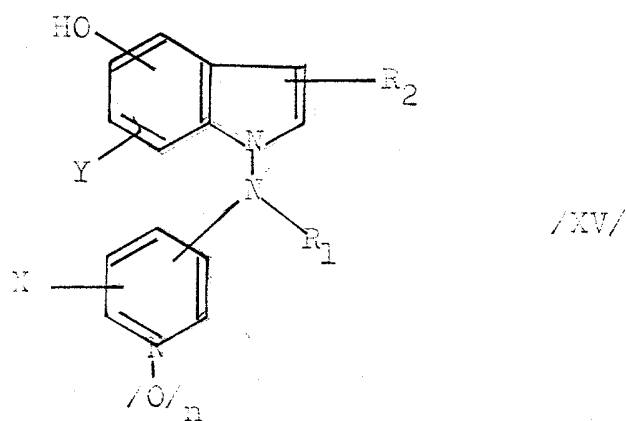


/Ib/

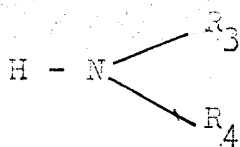
Ve kterém n je číslo 0 nebo 1, X znamená vodík, halogen, skupiny nitro, amino, trifluormetyl, nižší alkyl nebo nižší alkoxy, Y je vodík, halogen, skupiny nitro, amino, trifluormetyl, nižší alkyl nebo nižší alkoxy, R<sub>1</sub> je vodík, nižší alkyl, arylalkyl s nižším alkylem, nižší alkenyl, nižší alkynyl, nižší alkanoyl, arylalkanoyl s nižším alkanoylem, heteroarylalkyl, kde alkyl je nižší alkyl nebo heteroarylalkyl, kde alkyl je nižší alkyl, R<sub>2</sub> je vodík, nižší alkyl, formyl nebo kyanoskupina, Z je vodík, nižší alkyl nebo benzyl a všechny optické i geometrické stereoizomery a racemické směsi těchto látek.

10. Sloučeniny podle nároku 9 vzorce Ib, kde  
X je halogen nebo vodík, Y je vodík a  $R_1$  a  $R_2$  nezávisle na sobě  
znamenají vodík nebo nižší alkyl.

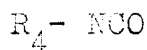
11. Způsob přípravy sloučenin vzorce Ia podle nároku 1,  
vyznačující se tím, že se sloučenina vzorce XV



, kde X, Y,  $R_1$  a  $R_2$  mají význam uvedený v nároku 1, nechá reagovat s aminem vzorce

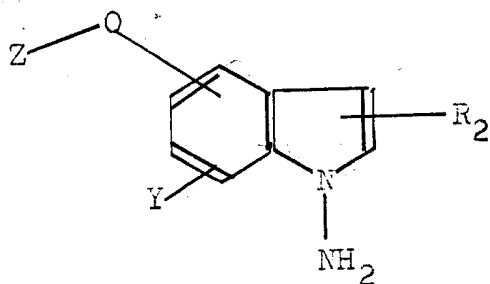


kde  $R_3$  a  $R_4$  mají význam uvedený v nároku 1,  
nebo s isokyanátem vzorce



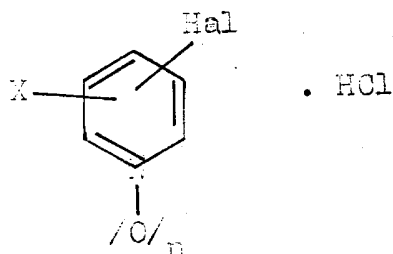
kde  $R_4$  má význam uvedený výše.

12. Způsob přípravy sloučeniny vzorce Ib podle nároku 9,  
vyznačující se tím, že se sloučenina vzorce IV

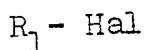


/IV/

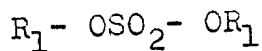
kde  $R_2$  a Y mají význam uvedený v nároku 9, nechá reagovat s halogenpyridinem vzorce



kde X a n mají výše uvedený význam a Hal je fluor, chlor, brom nebo jod, a vzniklá sloučenina vzorce Ib, kde X, Y,  $R_2$  a n mají význam uvedený v nároku 9, Z je benzyl nebo nižší alkyl a  $R_1$  je vodík, se případně nechá reagovat dále s vhodnou bází, aby vznikl odpovídající aniont, který reaguje s halogenidem vzorce



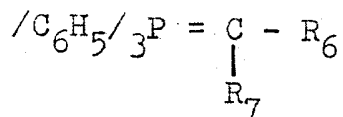
kde  $R_1$  je definován v nároku 7 s výjimkou vodíku a Hal je chlor, brom nebo jod,  
nebo s dialkylsulfátem



kde  $R_1$  je nižší alkyl,

nebo se vzniklá sloučenina vzorce Ib, kde  $R_2$  je vodík, nechá dále reagovat s fosforoxychloridem a dimethylformamidem za vzniku sloučeniny Ib podle nároku 9, kde Z je benzyl nebo nižší alkyl a  $R_2$  je formyl

takto vzniklá látka se případně dále nechá reagovat s ylidem vzorce



kde  $\text{R}_6$  a  $\text{R}_7$  představují nezávisle na sobě vodík nebo nižší alkyl, za vzniku sloučeniny vzorce Ib, ve kterém  $\text{R}_2$  je nižší alkenyl, který se hydrogenuje za vzniku sloučeniny vzorce Ib podle nároku 9, kde Z je benzyl nebo nižší alkyl a  $\text{R}_2$  je nižší alkyl, nebo s hydroxylaminem za vzniku oximu, který se potom nechá reagovat s benzensulfonylchloridem za vzniku sloučeniny vzorce Ib podle nároku 9, kde Z je benzyl nebo nižší alkyl a  $\text{R}_2$  je kyano-skupina.

13. Způsob přípravy sloučeniny vzorce Ib podle nároku 12, vyznačující se tím že se sloučenina vzorce Ib, připravená podle nároku 12, kde Z je benzyl a  $\text{R}_1$  je vodík, nechá dále reagovat s etylchloroformátem za vzniku odpovídajícího N-ethylkarbamátu, který se může dále podrobit výše popsaným reakcím, kterými se připraví sloučenina vzorce Ib, kde Z je benzyl nebo nižší alkyl  $\text{R}_1$  je alkoxykarbonyl a  $\text{R}_2$  formyl, nižší alkyl nebo kyanoskupina

14. Způsob přípravy sloučeniny vzorce Ib podle nároku 12, vyznačený tím, že se sloučenina vzorce 13, kde Z je benzyl, podrobí hydrogenolýze za vzniku sloučeniny vzorce Ib podle nároku 9, kde Z je vodík.

15. Způsob přípravy sloučeniny vzorce Ib podle nároku 12 a 13, vyznačující se tím, že se sloučenina Ib, kde Z je nižší alkyl,

podrobí reakci s činidly, způsobujícími odštěpení nižšího alkylu Z, například s HBr, bortribromideterátem, trimetylsilyljodidem, nebo sodnou solí etylmerkaptanu za vzniku sloučeniny Jb podle nároku 9, kde Z je vodík.