

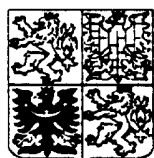
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

281 763

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2464-94**

(22) Přihlášeno: 10. 03. 93

(30) Právo přednosti:
07. 04. 92 US 92/864737

(40) Zveřejněno: 14. 06. 95

(47) Uděleno: 25. 11. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 15. 01. 97

(13) Druh dokumentu: **B6**

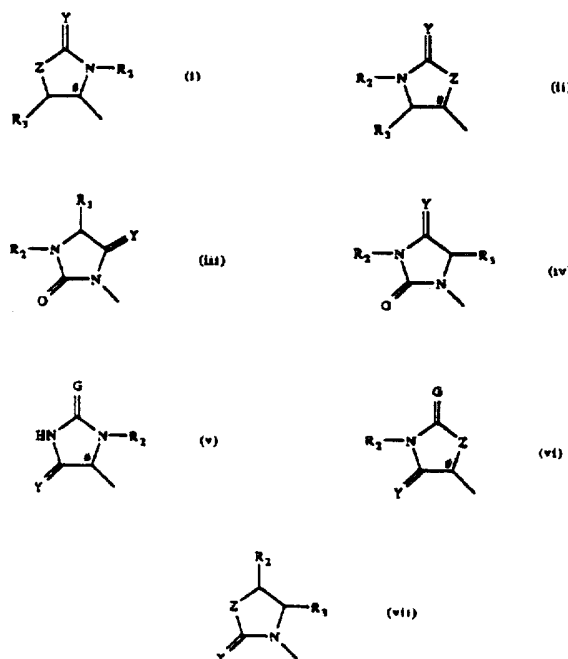
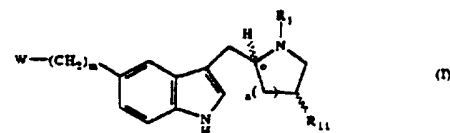
(51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 413/14
A 61 K 31/40

(73) Majitel patentu:
PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce vynálezu:
Macor John E., Salem, CT, US;
Wythes Martin J., Dover, GB;

(54) Název vynálezu:
Indolové deriváty představující 5-HT₁ agonisty, farmaceutické prostředky obsahující tyto látky, jejich použití a meziprodukty postupu přípravy

(57) Anotace:
Indolové deriváty vzorce I, ve kterém W znamená zbytky (i) až (vii); kde Y a G představují nezávisle atom kyslíku nebo síry, *m* je 0, 1, 2 nebo 3, *n* je 0, 1 nebo 2, a R₁, R₂, R₃, R₁₁ a Z mají specifický význam. Tyto nové sloučeniny jsou vhodné pro léčení migrény a jiných poruch. Tyto sloučeniny představují vhodná psychoterapeutika, přičemž jsou účinnými serotoninovými (5-HT₁) agonisty a mohou být použity pro léčení depresí, úzkosti, poruch stravovacích návyků, obezity, zneužití léčiv (drogová závislost), histaminové cefalalgie, migrény, bolesti a chronické paroxysmální hemikranie a bolesti hlavy souvisejícími s vaskulárními poruchami, a dále pro léčení jiných poruch vyplývajících z deficitní serotoninergní neurotransmise. Sloučenin je možno také použít jako centrálně účinných antihypertenziv a vazodilatátorů. Jsou popsány mezi produkty pro výrobu derivátů vzorce I.



CZ 281 763 B6

Indolové deriváty představující 5-HT₁ agonisty, farmaceutické prostředky obsahující tyto látky, jejich použití a meziprodukty postupu přípravy

Oblast techniky

Uvedený vynález se týká indolových derivátů, meziproduktů pro jejich přípravu, farmaceutických prostředků obsahujících tyto indolové deriváty a použití těchto indolových derivátů v lékařství. Tyto účinné sloučeniny podle vynálezu jsou vhodné pro léčení migrény a dalších jiných poruch.

Dosavadní stav techniky

Pokud se týče dosavadního stavu techniky popisují se v patentech Spojených států amerických č. 4 839 377 a 4 855 314 a v publikované evropské patentové přihlášce č. 313397 3-aminoalkylindolové sloučeniny substituované v poloze 5. O těchto sloučeninách se zde uvádí, že se jedná o látky vhodné pro léčení migrény.

V patentové přihlášce Velké Británie č. 040279 se popisují 3-aminoalkyl-1H-indol-5-thioamidové a karboxamidové sloučeniny. O těchto sloučeninách se zde uvádí, že se jedná o látky vhodné pro léčení hypertenze, Raymondovy nemoci a pro léčení migrény.

V evropské publikované patentové přihlášce č. 303506 se popisují 3-poly:hydro-pyridyl-5-substituované-1H-indoly. O těchto sloučeninách se zde uvádí, že představují agonisty 5-HT₁-receptoru a také projevují vazokonstrikční účinek, přičemž kromě toho je možno tyto sloučeniny použít výhodně pro léčení migrény.

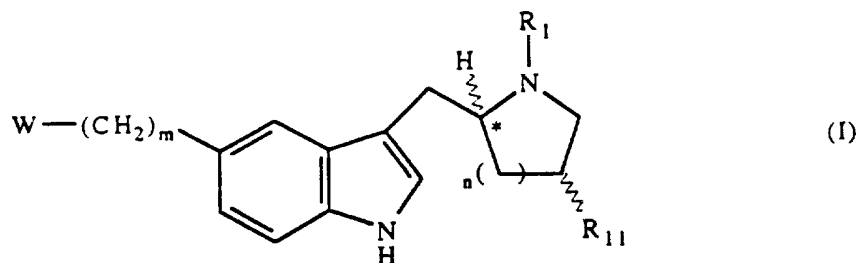
V publikované evropské patentové přihlášce č. 354777 se popisují N-piperidiny:indolyl:ethyl-alkan-sulfonamidové deriváty. Tyto sloučeniny představují agonisty 5-HT₁-receptoru a látky s vazokonstrikčním účinkem, přičemž jejich také možno použít k léčení bolestí hlavy.

Ve zveřejněných evropských patentových přihláškách č. 438230, 494774 a 497512 se popisují pětičlenné heteroaromatické sloučeniny substituované indolem. O těchto sloučeninách se zde uvádí, že mají účinnost podobnou jako agonist receptoru 5-HT₁, přičemž jsou tyto látky vhodné při léčení migrény a dalších jiných onemocnění, u kterých je indikován selektivní agonist těchto receptorů.

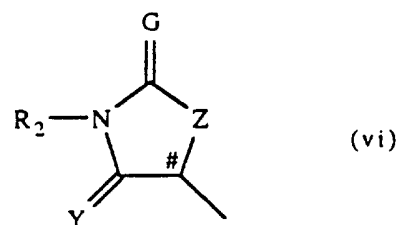
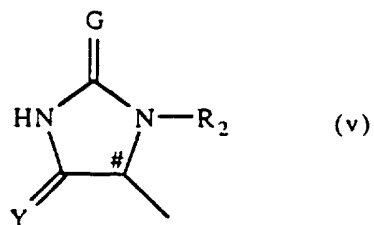
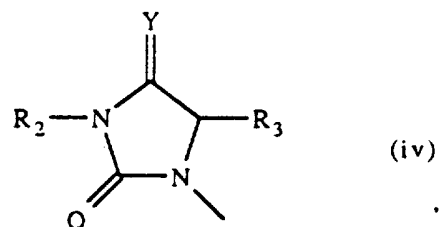
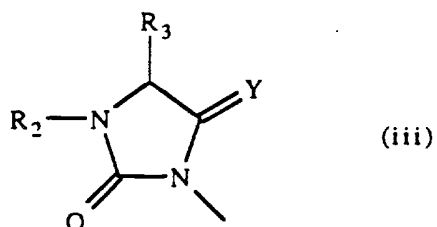
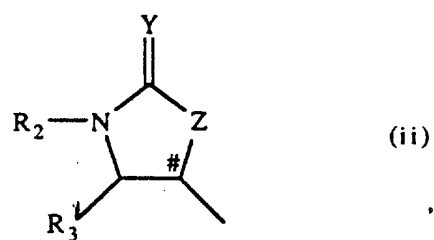
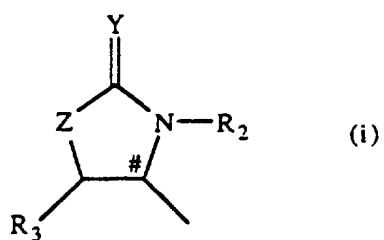
V mezinárodní patentové přihlášce PCT/GB91/00908 a ve zveřejněné evropské patentové přihlášce č. 313397 se popisují 5-heterocyklické indolové deriváty. O těchto sloučeninách se zde uvádí, že projevují vlastnosti, kterých je možno vhodně použít pro léčení a profylaxi migrény, histaminové cefalalgie a bolestí hlavy souvisícími s vaskulárními poruchami. Také se zde o těchto sloučeninách uvádí, že mají účinnost podobnou jako agonist receptoru 5-HT₁.

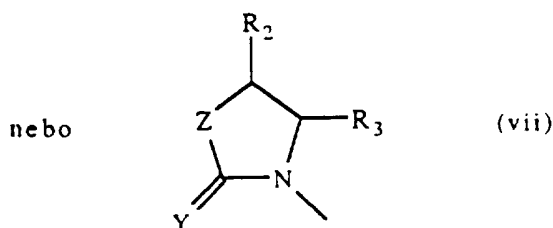
Podstata vynálezu

Podstatu uvedeného vynálezu představují indolové deriváty obecného vzorce I:



kde W je





kde

$\underline{n}$ je 0, 1 nebo 2,

$\underline{m}$ je 0, 1, 2 nebo 3,

Y a G představují každý nezávisle atom kyslíku nebo síry,

Z představuje skupiny -O-, -S-, -NH- nebo -CH₂,

R₁ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, substituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, která je substituována jednou hydroxyskupinou, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkinylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, alkylheteroarylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, nebo skupinu -Q-R₄,

R₂ a R₃ každý nezávisle představují atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu obsahující v alkylové části až 3 atomy uhlíku nebo alkylheteroarylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku,

R₄ představuje kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, skupiny -COR₉, -CO₂R₉, -CONR₉R₁₀, -OR₉, -SO₂NR₉R₁₀ nebo -S(O)_qR₉,

R₉ a R₁₀ představují každý nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, arylovou skupinu, nebo mohou R₉ a R₁₀ společně tvořit tříčlenný až sedmičlenný alkylový kruh nebo tříčlenný až sedmičlenný heteroalkylový kruh, který má jeden kyslíkový heteroatom,

R₁₁ představuje atom vodíku, skupinu -OR₁₂ nebo skupinu -NHCOR₁₂,

R₁₂ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

$\underline{q}$ je 0, 1 nebo 2,

Q znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

první chirální uhlík je označen hvězdičkou *,

druhý chirální uhlík je označen symbolem #,

a uvedené arylové skupiny a arylové části shora uvedených alkylarylových skupin jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího fenylovou skupinu a substituované fenylové skupiny, kde uvedené substituované fenylové skupiny mohou být substituovány jedním až třemi substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogeny (jako je například fluor, chlor, brom nebo jod), hydroxyskupinu, kyanoskupinu, karboxamidovou skupinu, nitroskupinu a alkokyskupinu obsa-

hující 1 až 4 atomy uhlíku, a farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin. Uvedené sloučeniny jsou vhodné pro léčení migrény a dalších jiných onemocnění.

Do rozsahu sloučenin podle uvedeného vynálezu patří všechny optické isomery obecného vzorce I (jako jsou například R a S stereogenní látky na libovolném chirálním místě) a jejich racemické, diastereomerní nebo epimerní směsi. Podle uvedeného vynálezu jsou výhodné epimery s S absolutní konfigurací na chirálním uhlíkovém místě označeném symbolem # ve shora uvedeném sloučenině obecného vzorce I. V případě, že R_{11} znamená atom vodíku, potom jsou podle uvedeného vynálezu výhodné epimery s R absolutní konfigurací na místě chirálního uhlíku označeném hvězdičkou v obecném vzorci I. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-OR_{12}$ nebo $-NHCOR_{12}$ a n je 0 nebo 1, potom jsou podle uvedeného vynálezu výhodné epimery s S absolutní konfigurací na místě chirálního uhlíku označeném hvězdičkou v obecném vzorci I. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-OR_{12}$ nebo $-NHCOR_{12}$ a n je 2, potom jsou podle uvedeného vynálezu výhodné epimery s R absolutní konfigurací na místě chirálního uhlíku označeném hvězdičkou v obecném vzorci I. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-OR_{12}$ nebo $-NHCOR_{12}$ a n je 0, potom jsou podle uvedeného vynálezu zejména výhodné cis epimery [(2S,3S) absolutní konfigurace v azetidinovém kruhu]. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-OR_{12}$ nebo $-NHCOR_{12}$ a n je 1, potom jsou podle uvedeného vynálezu zejména výhodné cis epimery [(2S,4R) absolutní konfigurace v pyrrolidinovém kruhu]. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-OR_{12}$ nebo $-NHCOR_{12}$ a n je 2, potom jsou podle uvedeného vynálezu zejména výhodné cis epimery [(2R,5R) absolutní konfigurace v piperidinovém kruhu].

Pokud nebude uvedeno jinak, potom se termínem alkylová skupina, alkenylová skupina a alkinylová skupina, uvedenými shora, stejně tak, jako alkylovou částí a alkylenovou částí obsaženými v jiných shora uvedených skupinách (jako je například alkoxyskupina), míní v textu uvedeného vynálezu lineární nebo rozvětvená alkylová skupina, přičemž se může také jednat o cyklickou skupinu (jako je například cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová nebo cyklohexylová skupina) nebo se může jednat o lineární nebo rozvětvenou skupinu obsahující cyklické části.

Výhodnými sloučeninami podle uvedeného vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém W představuje zbytky (i), (ii) nebo (iii), n je 1, m je 1, R_1 představuje atom vodíku alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupinu $-CH_2CH_2OCH_3$, R_2 představuje atom vodíku a R_3 znamená atom vodíku nebo skupinu $-CH_2Ph$ (kde Ph je fenylová skupina). Ze skupiny shora uvedených výhodných sloučenin jsou zejména výhodné epimery, které mají S optickou konfiguraci na chirálním uhlíku označeném # v obecném vzorci I. Ze skupiny shora uvedených výhodných sloučenin jsou

v případě, že R_{11} znamená atom vodíku, zejména výhodné epimery, které mají R absolutní konfiguraci na chirálním uhlíku označeném hvězdičkou v obecném vzorci I. Ze skupiny shora uvedených výhodných sloučenin jsou v případě, že R_{11} znamená atom vodíku, zejména výhodné epimery, které mají R absolutní konfiguraci na chirálním uhlíku označeném hvězdičkou v obecném vzorci I. Ze skupiny shora uvedených výhodných sloučenin jsou v případě, že R_{11} znamená skupinu $-OR_{12}$ nebo skupinu $-NHCOR_{12}$, zejména výhodné epimery, které mají S absolutní konfiguraci na chirálním uhlíku označeném hvězdičkou v obecném vzorci I. Ze skupiny shora uvedených výhodných sloučenin jsou v případě, že R_{11} znamená skupinu $-OR_{12}$ nebo skupinu $-NHCOR_{12}$, zejména výhodné cis epimery [(2S,4R) absolutní konfigurace v pyrrolidinovém kruhu].

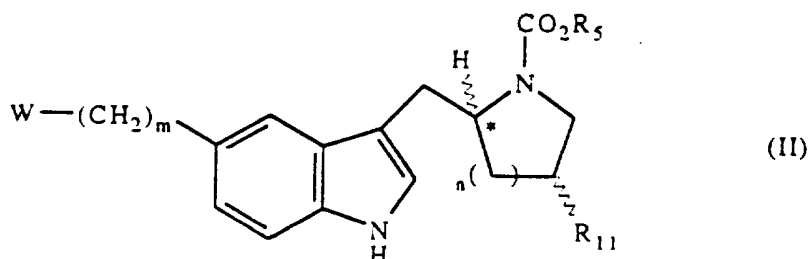
Podle uvedeného vynálezu jsou zejména výhodné následující konkrétní sloučeniny:

3-[(N-2-methoxyethyl) pyrrolidin-2R-ylmethyl]-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4S-ylmethyl)-1H-indol,
 5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4S-ylmethyl)-3-(pyrrolidin-2R-ylmethyl)-1H-indol, a
 3-(N-methylpyrrolidin-2R-ylmethyl)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4R,S-ylmethyl)-1H-indol.

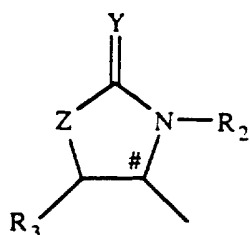
Do rozsahu uvedeného vynálezu také náleží farmaceutické prostředky pro léčení nemoci vybrané ze skupiny do které patří hypertenze, stavy deprese, úzkosti, poruchy stravovacích návyků, obezita, zneužití léčiv (drogová závislost), histaminová cefalalgie, migréna, bolesti a chronická paroxysmální hemikranie a bolesti hlavy souvisící s vaskulárními poruchami, přičemž tyto farmaceutické prostředky obsahují sloučeninu shora uvedeného obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelnou sůl odvozenou od této sloučeniny, v množství účinném pro léčení shora uvedených nemocí, a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.

Do rozsahu uvedeného vynálezu také náleží farmaceutické prostředky pro léčení poruch vyplývajících z deficitní serotonergní neurotransmise (jako jsou například stavy deprese, úzkosti, poruchy stravovacích návyků, obezita, zneužití léčiv neboli drogová závislost, histaminová cefalalgie, migréna, bolesti a chronická paroxysmální hemikranie a bolesti hlavy souvisící s vaskulárními poruchami), přičemž tyto prostředky obsahují shora uvedenou sloučeninu obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelnou sůl odvozenou od této sloučeniny, v množství účinném pro léčení shora uvedených nemocí, a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.

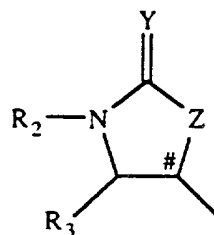
Do rozsahu uvedeného vynálezu také náleží sloučeniny obecného vzorce II:



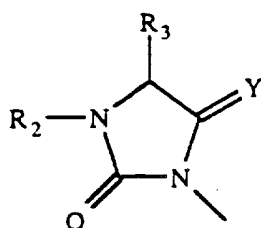
kde W je



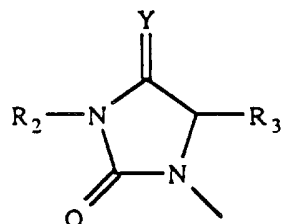
(i)



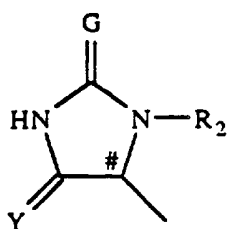
(ii)



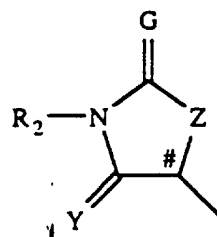
(iii)



(iv)

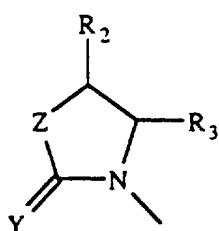


(v)



(vi)

nebo



(vii)

n je 0, 1 nebo 2,

m je 0, 1, 2 nebo 3,

Y a G každý nezávisle představuje kyslík nebo síru,

Z znamená skupiny -O-, -S-, -NH nebo -CH₂,

R₂ a R₃ představují každý nezávisle vodík, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části a alkylheteroarylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku,

R₅ představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku (ve výhodném provedení benzylovou skupinu),

R_{11} představuje atom vodíku, skupinu $-OR_{12}$ nebo skupinu $-NHCOR_{12}$,

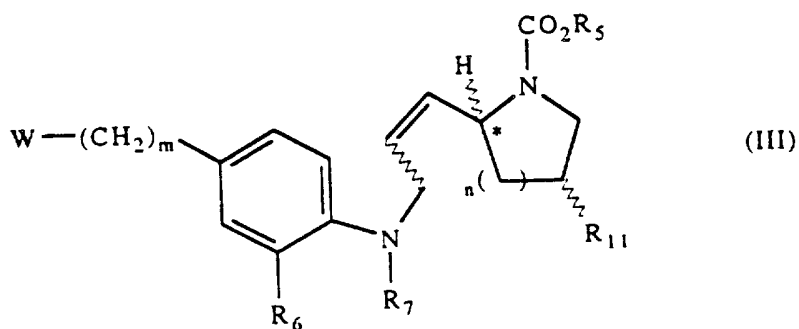
R_{12} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

první chirální uhlík je označen hvězdičkou *,

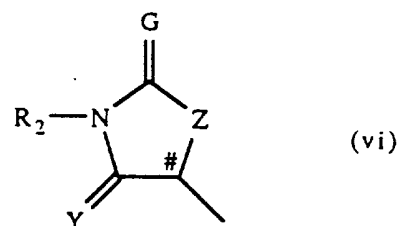
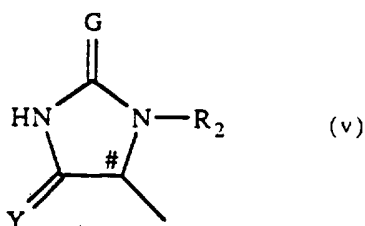
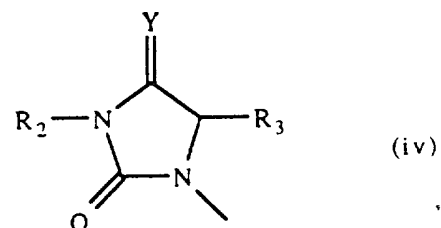
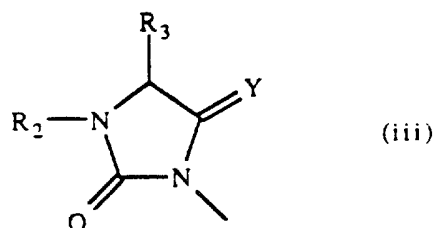
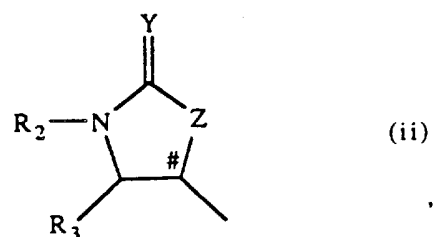
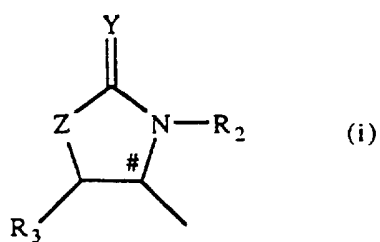
druhý chirální uhlík je označen symbolem #,

a uvedené arylové skupiny a arylové části shora uvedených alkylarylových skupin jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího fenylovou skupinu a substituované fenylové skupiny, kde uvedené substituované fenylové skupiny mohou být substituovány jedním až třemi substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogeny (jako je například fluor, chlor, brom nebo jod), hydroxyskupinu, kyanoskupinu, karboxamidovou skupinu, nitroskupinu a alkoxy skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku. Podle uvedeného vynálezu jsou výhodné epimery s S absolutní konfigurací na chirálním uhlíkovém místě označeném symbolem # ve shora uvedené sloučenině obecného vzorce II. V případě, že R_{11} znamená atom vodíku, potom jsou podle uvedeného vynálezu výhodné epimery s R absolutní konfigurací na místě chirálního uhlíku označeném hvězdičkou v obecném vzorci II. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-OR_{12}$ nebo $-NHCOR_{12}$ a n je 0 nebo 1, potom jsou podle uvedeného vynálezu výhodné epimery s S absolutní konfigurací na místě chirálního uhlíku označeném hvězdičkou v obecném vzorci II. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-OR_{12}$ nebo $-NHCOR_{12}$ a n je 2, potom jsou podle uvedeného vynálezu výhodné epimery s R absolutní konfigurací na místě chirálního uhlíku označeném hvězdičkou v obecném vzorci II. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-OR_{12}$ nebo $-NHCOR_{12}$ a n je 0, potom jsou podle uvedeného vynálezu zejména výhodné cis epimery [(2S,3S) absolutní konfigurace v azetidinovém kruhu]. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-OR_{12}$ nebo $-NHCOR_{12}$ a n je 1, potom jsou podle uvedeného vynálezu zejména výhodné cis epimery [(2S,4R) absolutní konfigurace v pyrrolidinovém kruhu]. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-OR_{12}$ nebo $-NHCOR_{12}$ a n je 2, potom jsou podle uvedeného vynálezu zejména výhodné cis epimery [(2R,5R) absolutní konfigurace v piperidinovém kruhu]. Tyto sloučeniny obecného vzorce II jsou vhodné jako meziprodukty pro přípravu sloučenin obecného vzorce I.

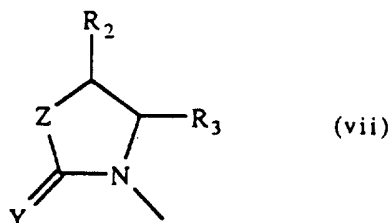
Do rozsahu uvedeného vynálezu také náleží sloučeniny obecného vzorce III:



kde W je



nebo

 $\underline{n}$ je 0, 1 nebo 2, $\underline{m}$ je 0, 1, 2 nebo 3,

Y a G představují každý nezávisle kyslík nebo síru,

Z znamená skupiny -O-, -S-, -NH nebo -CH₂,

R₂ a R₃ představují každý nezávisle vodík, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkylheteroarylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku,

R₅ představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku (ve výhodném provedení benzylovou skupinu),

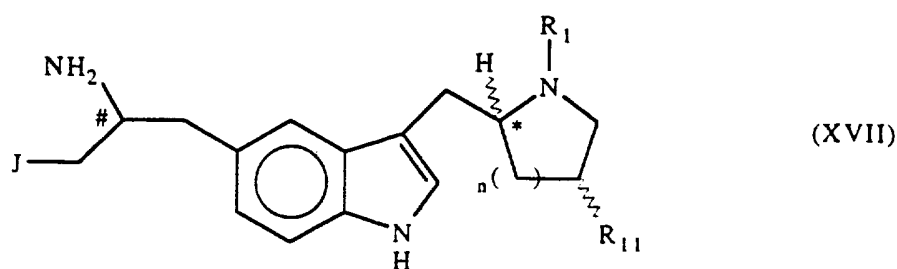
R_6 znamená atom halogenu (výhodně atom bromu),

R_7 představuje skupinu $-\text{COCF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{Ph}$ nebo $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$,

R_{11} znamená atom vodíku, skupinu $-\text{OR}_{12}$ nebo skupinu $-\text{NHCOR}_{12}$,

R_{12} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, první chirální uhlík je označen hvězdičkou *, druhý chirální uhlík je označen symbolem #, a uvedené arylové skupiny a arylové části shora uvedených alkylarylových skupin jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího fenylovou skupinu a substituované fenylové skupiny, kde uvedené substituované fenylové skupiny mohou být substituovány jedním až třemi substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogeny (jako je například fluor, chlor, brom nebo jod), hydroxyskupinu, kyanoskupinu, karboxamidovou skupinu, nitroskupinu a alkoxykupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku. Podle uvedeného vynálezu jsou výhodné epimery s S absolutní konfigurací na chirálním uhlíkovém místě označeném symbolem # ve shora uvedené sloučenině obecného vzorce III. V případě, že R_{11} znamená atom vodíku, potom jsou podle uvedeného vynálezu výhodné epimery s R absolutní konfigurací na místě chirálního uhlíku označeném hvězdičkou v obecném vzorci III. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-\text{OR}_{12}$ nebo $-\text{NHCOR}_{12}$ a n je 0 nebo 1, potom jsou podle uvedeného vynálezu výhodné epimery s S absolutní konfigurací na místě chirálního uhlíku označeném hvězdičkou v obecném vzorci III. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-\text{OR}_{12}$ nebo $-\text{NHCOR}_{12}$ a n je 2, potom jsou podle uvedeného vynálezu výhodné epimery s R absolutní konfigurací na místě chirálního uhlíku označeném hvězdičkou v obecném vzorci III. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-\text{OR}_{12}$ nebo $-\text{NHCOR}_{12}$ a n je 0, potom jsou podle uvedeného vynálezu zejména výhodné cis epimery [(2S,3S) absolutní konfigurace v azetidinovém kruhu]. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-\text{OR}_{12}$ nebo $-\text{NHCOR}_{12}$ a n je 1, potom jsou podle uvedeného vynálezu zejména výhodné cis epimery [(2S,4R) absolutní konfigurace v pyrrolidinovém kruhu]. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-\text{OR}_{12}$ nebo $-\text{NHCOR}_{12}$ a n je 2, potom jsou podle uvedeného vynálezu zejména výhodné cis epimery [(2R,5R) absolutní konfigurace v piperidinovém kruhu]. Tyto sloučeniny obecného vzorce III jsou vhodné jako meziprodukty pro přípravu sloučenin obecného vzorce II.

Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží sloučeniny obecného vzorce XVII:



ve kterém znamená:

n 0, 1 nebo 2,

J představuje skupinu -OH nebo $-\text{CO}_2\text{R}_{13}$,

R_1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, substituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, ve které je substituentem jedna hydroxylová skupina, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkinylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, alkylheteroarylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupinu $-\text{Q}-\text{R}_4$,

R_4 představuje kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, skupiny $-\text{COR}_9$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$, $-\text{CONR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{OR}_9$, $-\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$ nebo $-\text{S}(\text{O})_q\text{R}_9$,

R_9 a R_{10} představují každý nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, arylovou skupinu, nebo mohou R_9 a R_{10} společně tvořit tříčlenný až sedmičlenný alkylový kruh nebo tříčlenný až sedmičlenný heteroalkylový kruh, který má jeden kyslíkový heteroatom,

R_{11} představuje atom vodíku, skupinu $-\text{OR}_{12}$ nebo skupinu $-\text{NHCOR}_{12}$,

R_{12} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

R_{13} představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

q je 0, 1 nebo 2,

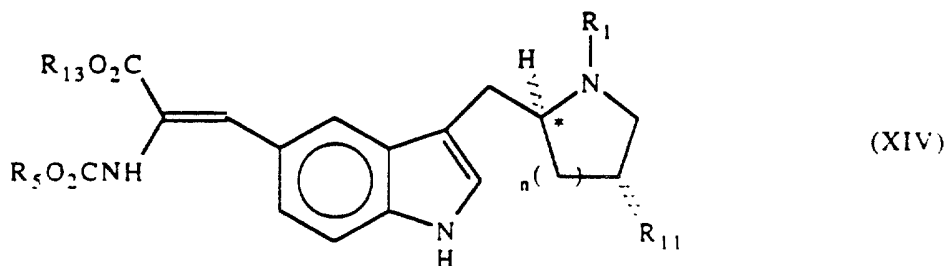
Q znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, první chirální uhlík je označen hvězdičkou *,

druhý chirální uhlík je označen symbolem #,

a uvedené arylové skupiny a arylové části shora uvedených alkylarylových skupin jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího fenylovou skupinu a substituované fenylové skupiny, kde uvedené substituované fenylové skupiny mohou být substituovány jedním až třemi substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogeny, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, karboxamidovou skupinu, nitroskupinu a alkoxykupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku. Podle uvedeného vynálezu jsou výhodné epimery s S absolutní konfigurací na chirálním

uhlíkovém místě označeném symbolem # ve shora uvedené sloučenině obecného vzorce XVII. V případě, že R_{11} znamená atom vodíku, potom jsou podle uvedeného vynálezu výhodné epimery s R absolutní konfigurací na místě chirálního uhlíku označeném hvězdičkou v obecném vzorci XVII. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-OR_{12}$ nebo $-NHCOR_{12}$ a n je 0 nebo 1, potom jsou podle uvedeného vynálezu výhodné epimery s S absolutní konfigurací na místě chirálního uhlíku označeném hvězdičkou v obecném vzorci XVII. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-OR_{12}$ nebo $-NHCOR_{12}$ a n je 2, potom jsou podle uvedeného vynálezu výhodné epimery s R absolutní konfigurací na místě chirálního uhlíku označeném hvězdičkou v obecném vzorci XVII. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-OR_{12}$ nebo $-NHCOR_{12}$ a n je 0, potom jsou podle uvedeného vynálezu zejména výhodné cis epimery [(2S,3S) absolutní konfigurace v azetidinovém kruhu]. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-OR_{12}$ nebo $-NHCOR_{12}$ a n je 1, potom jsou podle uvedeného vynálezu zejména výhodné cis epimery [(2S,4R) absolutní konfigurace v pyrrolidinovém kruhu]. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-OR_{12}$ nebo $-NHCOR_{12}$ a n je 2, potom jsou podle uvedeného vynálezu zejména výhodné cis epimery [(2R,5R) absolutní konfigurace v piperidinovém kruhu]. Tyto sloučeniny obecného vzorce XVII jsou vhodné jako meziprodukty pro přípravu sloučenin obecného vzorce I.

Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží sloučeniny obecného vzorce XIV:



ve kterém:

n je 0, 1 nebo 2,

R_1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, substituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, ve které je substituentem jedna hydroxylová skupina, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkinylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, alkylheteroarylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupinu $-Q-R_4$,

R_5 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

R_4 představuje kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, skupiny $-COR_9$, $-CO_2R_9$, $-CONR_9R_{10}$, $-OR_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$ nebo $-S(O)_qR_9$,

R_9 a R_{10} představují každý nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, arylovou skupinu, nebo mohou R_9 a R_{10} společně tvořit tříčlenný až sedmičlenný alkylový kruh nebo tříčlenný až sedmičlenný heteroalkylový kruh, který má jeden kyslíkový heteroatom,

R_{11} představuje atom vodíku, skupinu $-OR_{12}$ nebo skupinu $-NHCOR_{12}$,

R_{12} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

R_{13} představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

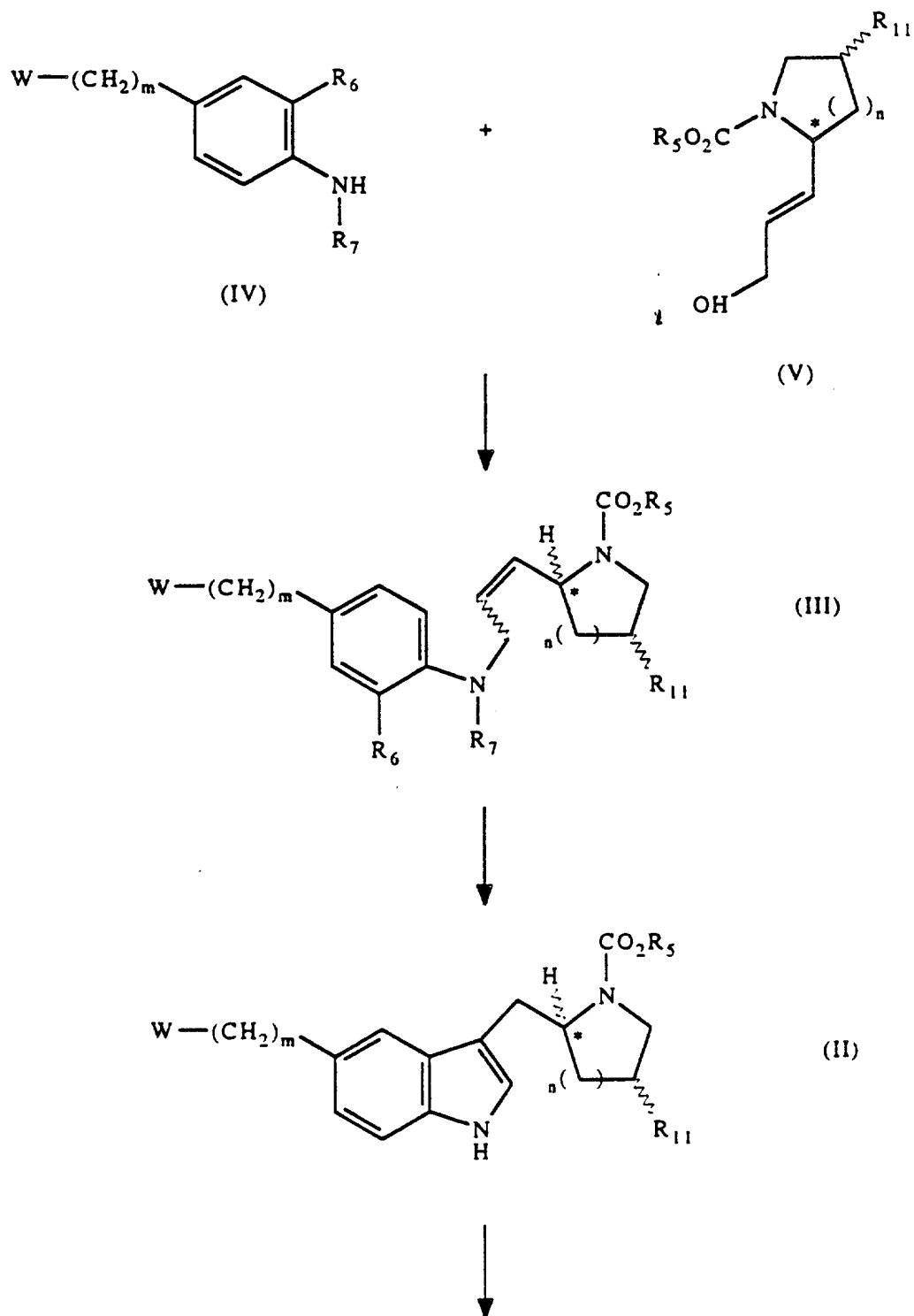
q je 0, 1 nebo 2,

Q znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, první chirální uhlík je označen hvězdičkou *,

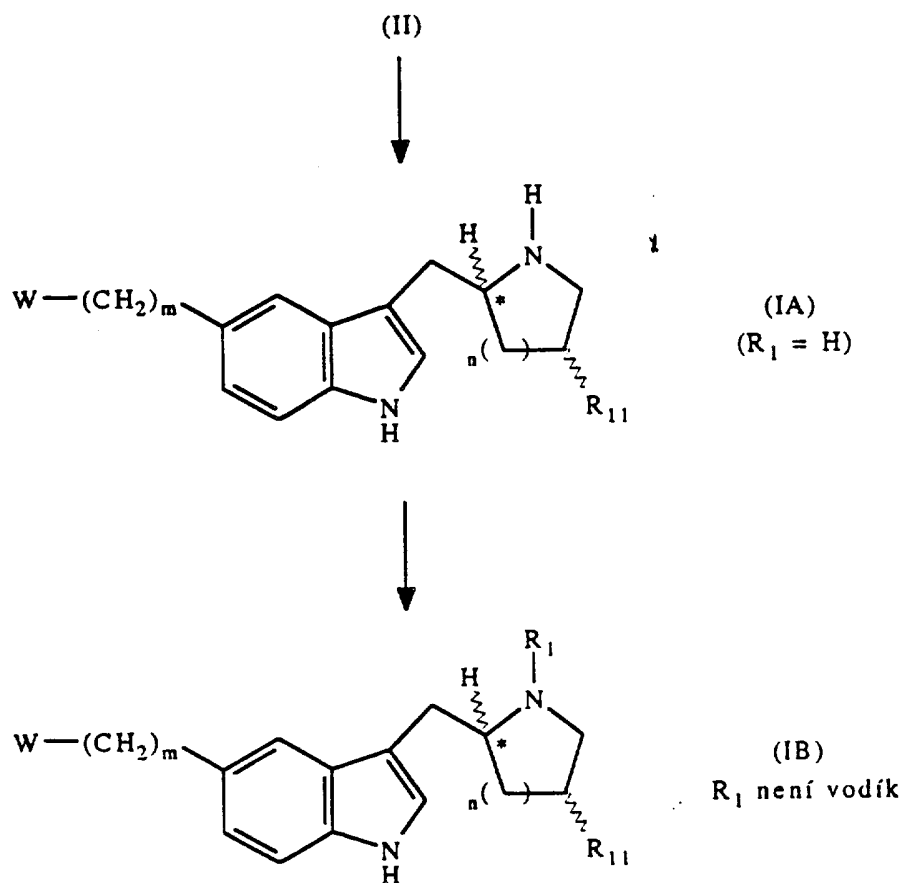
a uvedené arylové skupiny a arylové části shora uvedených alkylarylových skupin jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího fenylovou skupinu a substituované fenylové skupiny, kde uvedené substituované fenylové skupiny mohou být substituovány jedním až třemi substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogeny, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, karboxamidovou skupinu, nitroskupinu a alkoxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku. Podle uvedeného vynálezu jsou výhodné epimery s S absolutní konfigurací na chirálním uhlíkovém místě označeném symbolem # ve shora uvedené sloučenině obecného vzorce XIV. V případě, že R_{11} znamená atom vodíku, potom jsou podle uvedeného vynálezu výhodné epimery s R absolutní konfigurací na místě chirálního uhlíku označeném hvězdičkou v obecném vzorci XIV. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-OR_{12}$ nebo $-NHCOR_{12}$ a n je 0 nebo 1, potom jsou podle uvedeného vynálezu výhodné epimery s S absolutní konfigurací na místě chirálního uhlíku označeném hvězdičkou v obecném vzorci XIV. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-OR_{12}$ nebo $-NHCOR_{12}$ a n je 2, potom jsou podle uvedeného vynálezu výhodné epimery s R absolutní konfigurací na místě chirálního uhlíku označeném hvězdičkou v obecném vzorci XIV. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-OR_{12}$ nebo $-NHCOR_{12}$ a n je 0, potom jsou podle uvedeného vynálezu zejména výhodné cis epimery [(2S,3S) absolutní konfigurace v azetidinovém kruhu]. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-OR_{12}$ nebo $-NHCOR_{12}$ a n je 1, potom jsou podle uvedeného vynálezu zejména výhodné cis epimery [(2S,4R) absolutní konfigurace v pyrrolidinovém kruhu]. V případě, že R_{11} znamená skupinu $-OR_{12}$ nebo $-NHCOR_{12}$ a n je 2, potom jsou podle uvedeného vynálezu zejména výhodné cis epimery [(2R,5R) absolutní konfigurace v piperidinovém kruhu]. Tyto sloučeniny obecného vzorce XIV jsou vhodné jako meziprodukty pro přípravu sloučenin obecného vzorce XVII.

Sloučeniny podle uvedeného vynálezu se připraví postupem podle následujícího reakčního schéma I:

Reakční schéma I



Reakční schéma I (pokračování)



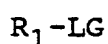
Sloučeniny obecného vzorce III je možno připravit Mitsunobuho adiční reakcí, při které reagují sloučeniny obecného vzorce IV a V, ve kterých mají W, n, m, R₅, R₆ (ve výhodném provedení brom nebo jod), R₇ (ve výhodném provedení trifluoracetylová skupina -COCF₃) a R₁₁ stejný význam jako bylo definováno shora, za současné přítomnosti fosfinu a azodikarboxylátu ve vhodném inertním rozpouštědle. Mezi vhodné fosfiny pro tuto reakci je možno zařadit trialkylfosfiny a triarylfosfiny, přičemž ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se používá trifenylfosfin. Mezi vhodné azodikarboxyláty je možno zařadit dialkylazodikarboxyláty, přičemž ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se používá diethyldiazodikarboxylát. Mezi vhodná rozpouštědla je možno zařadit methylenchlorid, ethery (jako je například tetrahydrofuran, diethylether a 1,4-dioxan), N,N-dimethylformamid a acetonitril. Ve výhodném provedení podle vynálezu se jako rozpouštědla používá tetrahydrofuran. Uvedená reakce se provádí při teplotě pohybující se v rozmezí od asi 0 °C do asi 65 °C, nejvýhodněji při teplotě okolo 25 °C.

Sloučeniny obecného vzorce II je možno připravit reakcí, která je katalyzována přechodným kovem a při které dochází k cyklizaci sloučenin obecného vzorce III, ve kterém W, n, m, R₅, R₆ (ve výhodném provedení brom nebo jod), R₇ (ve výhodném provedení trifluoracetylová skupina -COCF₃) a R₁₁ mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, přičemž tato reakce probíhá ve vhodném inertním rozpouštědle za použití katalyzátoru pro přenos fází a bazické látky. Mezi vhodné katalyzátory na bázi přechodných kovů je možno zařadit soli paládia, jako je například acetát paladnatý nebo chlorid paladnatý a soli rhodia, jako je například chlorid tris(trifenyl)rhodný. Ve výhodném provedení se jako katalyzátoru používá acetát paladnatý. Mezi vhodná rozpouštědla pro tuto reakci je možno zařadit N,N-dimethylformamid acetonitril a N-methylpyrrolidon. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se používá jako rozpouštědlo N,N-dimethylformamid. Mezi vhodné katalyzátory pro přenos fází je možno zařadit tetraalkylamoniumhalogenidy, přičemž výhodné je použití tetra-n-butylamoniumchloridu. Mezi vhodné bazické látky je možno zařadit terciární aminy, hydrogenuhličitán sodný a uhličitán sodný. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se používá jako bazická látka triethylamin. Tato shora uvedená reakce se provádí při teplotě pohybující se v rozmezí od asi 60 °C do asi 180 °C, ve výhodném provedení v rozmezí od asi 80 °C do 100 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I-A (ve kterém R₁ představuje atom vodíku) se připraví katalytickou redukcí sloučenin obecného vzorce II, ve kterém W, n, m a R₅ mají stejný význam jako bylo definováno shora, přičemž R₅ znamená ve výhodném provedení benzylovou skupinu, a tato reakce se provádí pod atmosférou vodíku, ve výhodném provedení se tato reakce provádí za tlaku vodíku v rozmezí od asi 0,1 MPa do asi 0,3 MPa, nebo za použití vodíkového zdroje, jako je například mravenčan amonný nebo kyselina mravenčí, v inertním rozpouštědle. Mezi vhodné katalyzátory patří paládium na aktivním uhlí, Raneyův nikl a oxid platiny. Ve výhodném

provedení se používá paládium na uhlíku jako katalyzátoru. Mezi vhodná rozpouštědla je možno zařadit alkoholy obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-dimethylformamid, ethylester kyseliny octové a acetonitril. Ve výhodném provedení se jako rozpouštědlo používá ethanol. Shora uvedená reakce se provádí při teplotě v rozmezí od asi 0 °C do asi 60 °C, ve výhodném provedení při teplotě asi 25 °C.

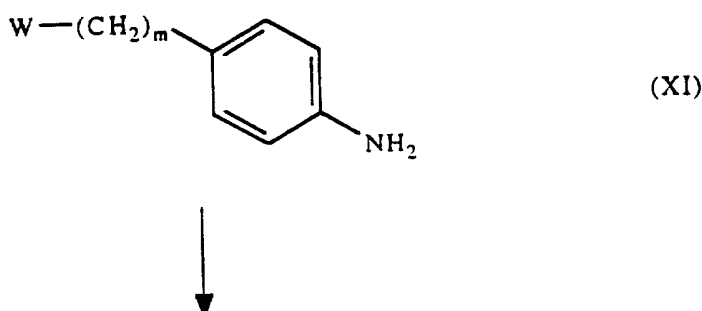
Sloučeniny obecného vzorce I-B (ve kterých R_1 není vodík) je možno také připravit alkylací sloučenin obecného vzorce I-A (ve kterých R_1 znamená vodík), ve kterém mají W, $\underline{n}$ a $\underline{m}$ stejný význam jako bylo uvedeno shora, přičemž se používá alkylačního činidla obecného vzorce:

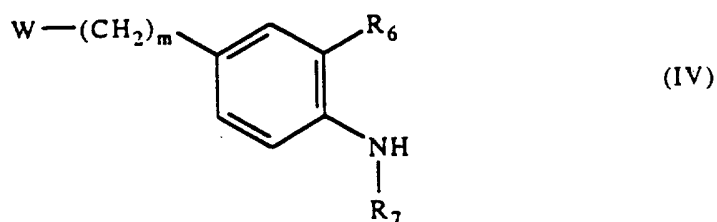
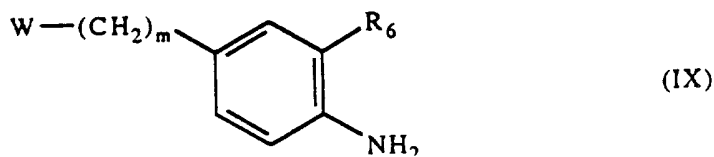


kde LG představuje vhodnou odštěpitelnou skupinu a R_1 má stejný význam jako bylo uvedeno shora s výjimkou vodíku, a bazické látky v inertním rozpouštědle. Mezi vhodné odštěpitelné skupiny je možno v tomto případě zařadit -I, -Br, -Cl, -OSO₂Ph, -OSO₂CH₃ a -OSO₂CF₃. Mezi vhodná alkylační činidla je možno zařadit alkylhalogenidy (to znamená chloridy, bromidy nebo jodidy), dále alkyltosyláty, alkylmesyláty, alkyltrifláty (alkyltrifluormethylsulfonáty), α,β -nenasycené ketony, α,β -nenasycené estery, α,β -nenasycené aldehydy, α,β -nenasycené amidy, α,β -nenasycené nitrily, α,β -nenasycené sulfony a α,β -nenasycené sulfonamidy. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se používají alkylhalogenidy (zejména jodidy). Mezi vhodné bazické látky je možno zařadit triethylamin, uhličitán sodný, hydrogenuhličitán sodný a hydroxid sodný. Ve výhodném provedení se používá triethylamin jako bazická látka. Mezi vhodná rozpouštědla je možno zařadit methylenchlorid, chloroform, chlorid uhličitý, acetonitril, tetrahydrofuran, diethylether, dioxan, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, ethanol, propanol a methanol. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se jako rozpouštědla používá acetonitril. Tato shora uvedená reakce se provádí při teplotě v rozmezí od asi 0 °C do asi 150 °C, ve výhodném provedení v rozmezí od asi 25 °C do asi 65 °C.

Sloučeniny obecného vzorce IV se připraví podle následujícího reakčního schématu II.

R e a k č n í s c h é m a II





Podle tohoto reakčního schématu je možno sloučeninu obecného vzorce IX připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce XI, ve které mají W a $\underline{m}$ stejný význam jako bylo uvedeno shora buďto s chlorem, bromem, nebo jodem, přičemž reakce probíhá v inertním rozpouštědle v přítomnosti bazické látky. Ve výhodném provedení se používá reakce s bromem. Mezi vhodná rozpouštědla patří v případě shora uvedené reakce alkoholy obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, methylenchlorid, chloroform a chlorid uhličitý. Ve výhodném provedení se používá methanolu jako rozpouštědla. Mezi výhodné bazické látky je možno zařadit triethylamin, pyridin, uhličitán sodný a hydrogenuhlíčan sodný. Ve výhodném provedení podle vynálezu se používá hydrogenuhlíčan sodný jako bazická látka. Tato shora uvedená reakce se provádí při teplotě v rozmezí od asi 0 °C do asi 65 °C, ve výhodném provedení při teplotě asi 25 °C.

Sloučeninu obecného vzorce IV je možno připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce IX, ve které W, $\underline{m}$ a R_6 mají stejný význam jako je uvedeno shora, s chloridem kyseliny nebo se symetrickým anhydridem obecného vzorce:

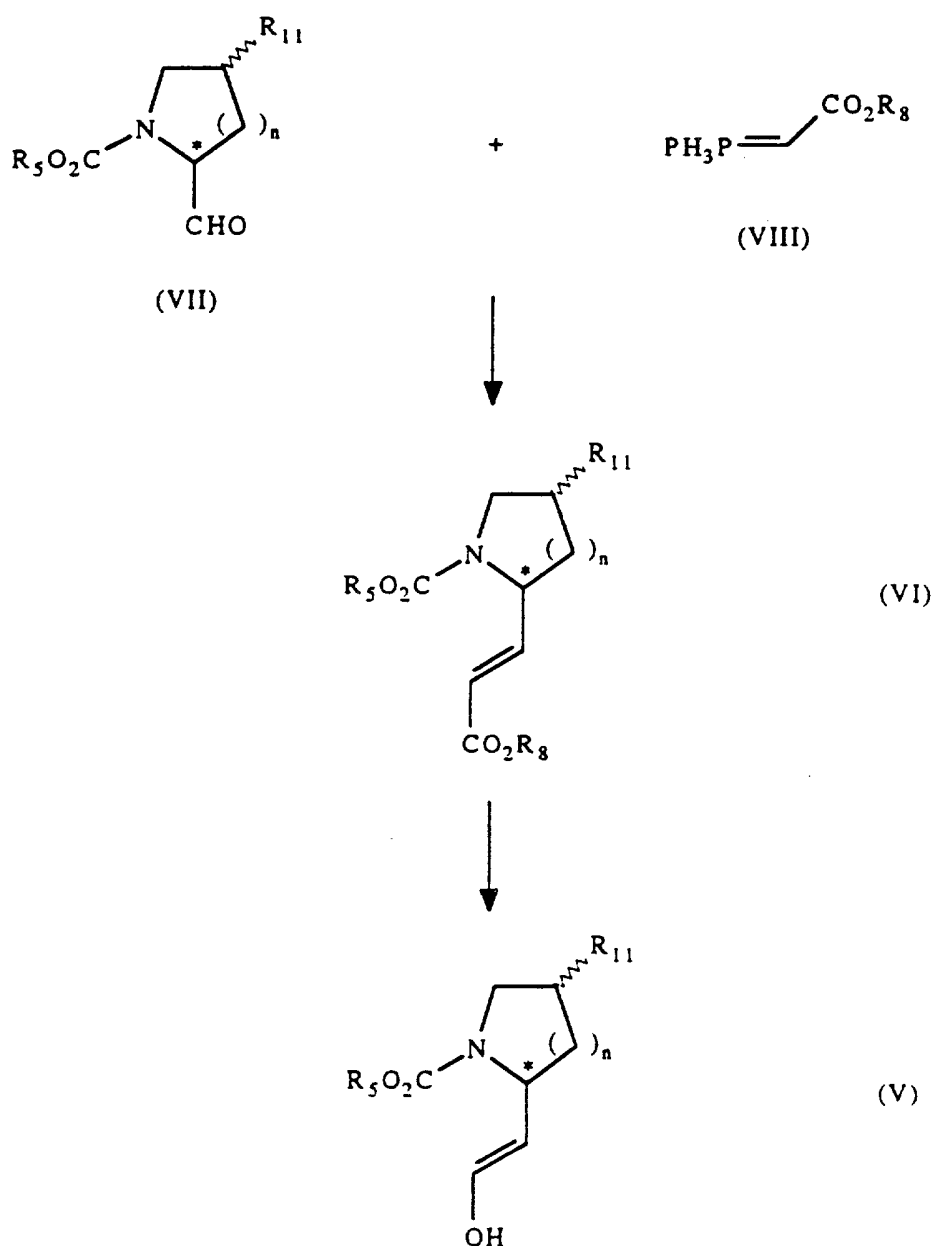


v inertním rozpouštědle v přítomnosti bazické látky. Ve výhodném provedení se používá anhydridu kyseliny trifluoroctové jako chloridu nebo anhydridu kyseliny. Při provádění této reakce patří mezi vhodná rozpouštědla methylenchlorid, chloroform a ethery, včetně tetrahydrofuranu, diethyletheru a 1,4-dioxanu. Ve výhodném provedení se používá methylenchlorid jako rozpouštědlo. Mezi vhodné bazické látky je možno zařadit v případě této reakce triethylamin, pyridin a hydrogenuhlíčan sodný. Výhodnou bazickou látkou je v případě této reakce pyridin. Uvedená reakce se provádí při teplotě pohybující se v rozmezí od asi 0 °C do asi 65 °C, přičemž ve výhodném provedení se používá teplota asi 25 °C.

Sloučeniny obecného vzorce XI je možno připravit za použití metod běžně známých pracovníkům pracujícím v daném oboru z dosavadního stavu techniky, jako je například shora uvedená mezinárodní patentová přihláška č. PCT/GB91/00908 a zveřejněná evropská patentová přihláška č. 313397A.

Sloučeniny obecného vzorce V je možno připravit za použití následujícího reakčního schéma III:

R e a k č n í s c h é m a III



Podle tohoto reakčního schématu je možno sloučeniny obecného vzorce VI připravit za použití Wittigovy reakce provedené ve vhodném inertním rozpouštědle, při které se používá jako výchozích látek sloučenin obecného vzorce VII a VIII, ve kterých n , R_5 a R_{11} jsou definovány stejně jako to bylo uvedeno shora a R_8 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku. Mezi vhodná rozpouštědla k provedení této reakce patří ethery, jako je například diethylether, tetrahydrofuran a 1,4-dioxan. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se používá tetrahydrofuranu jako rozpouštědla. Tato reakce se provádí při teplotě pohybující se v rozmezí od asi $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ do asi $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, přičemž ve výhodném provedení se používá teploty asi $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

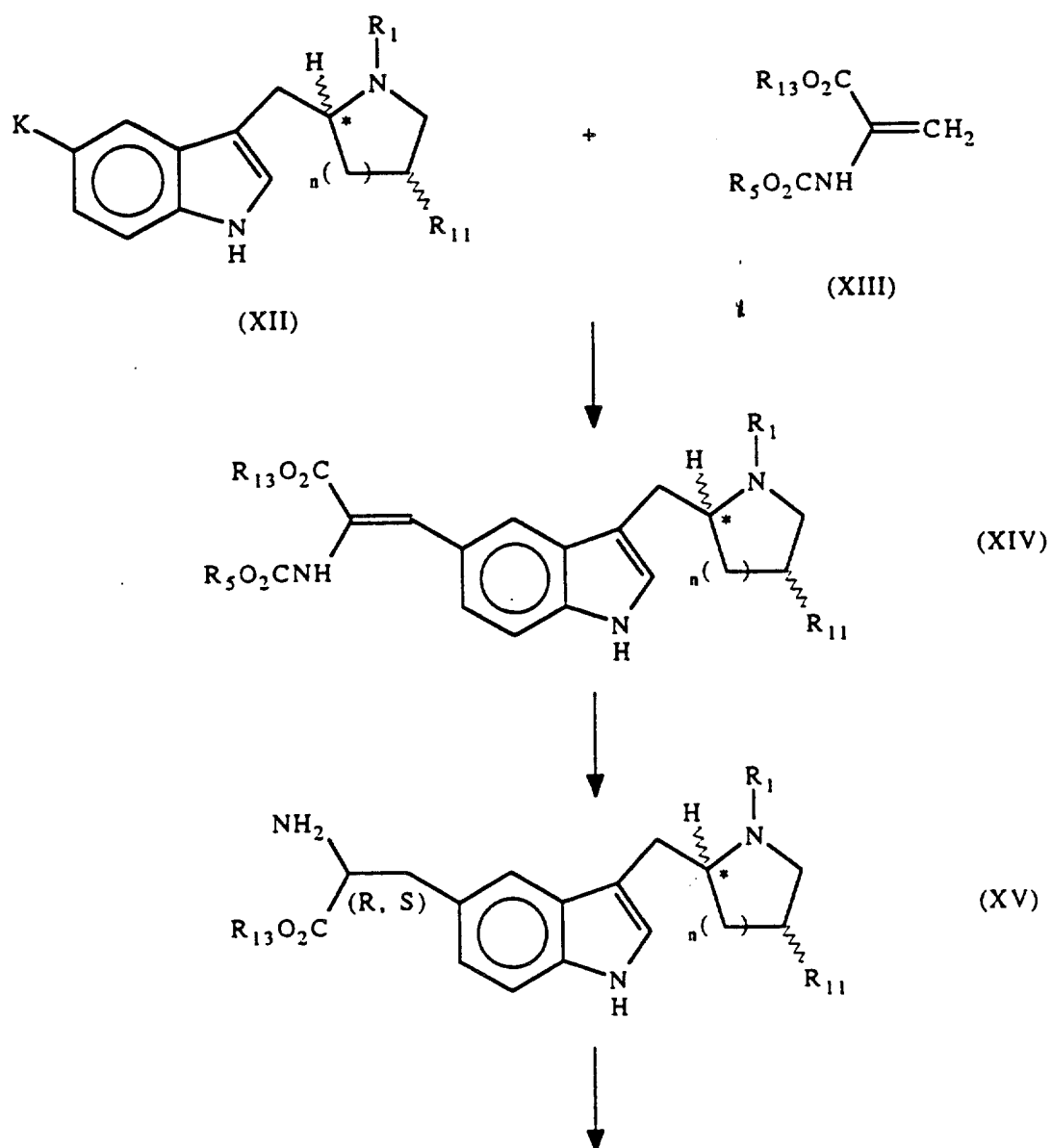
Sloučeniny obecného vzorce V je možno připravit hydridovou redukcí sloučenin obecného vzorce VI, ve kterém mají n , R_5 , R_6 a R_{11} stejný význam jako bylo definováno shora, za použití hydridového redukčního činidla ve vhodném inertním rozpouštědle. Mezi vhodná hydridová reakční činidla patří v tomto případě lithiualuminiumhydrid, lithiumborohydrid, borohydrid sodný a diisobutylaluminiumhydrid. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se používá diisobutylaluminiumhydridu jako hydridového redukčního činidla. Mezi vhodná rozpouštědla k provedení této reakce je možno zařadit ethery, jako je například diethylether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan a 1,2-dimethoxyethan. Ve výhodném provedení podle vynálezu se používá jako rozpouštědlo tetrahydrofuran. Shora uvedená redukce se provádí při teplotě pohybující se v rozmezí od asi $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ do asi $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, ve výhodném provedení podle vynálezu při teplotě v rozmezí od asi $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ do asi $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Sloučeniny obecného vzorce VII je možno připravit za použití metod všeobecně známých z dosavadního stavu techniky, viz. například S. Kiyooka a kol., J. Org. Chem. 5409 (1989); a Y. Hamada a kol., Chem., Pharm. Bull., 1921 (1982).

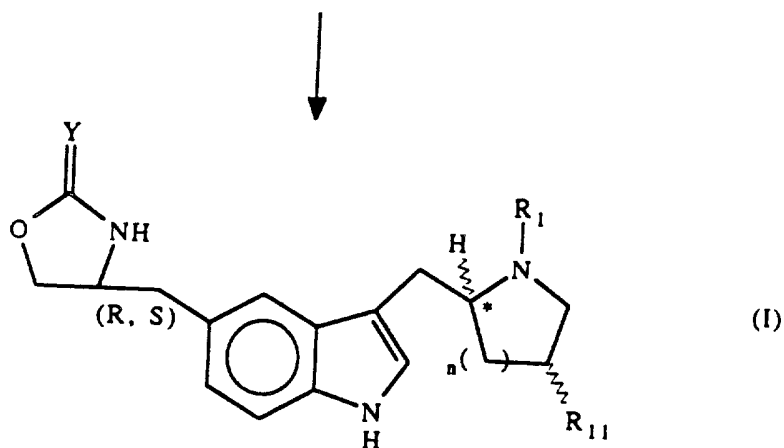
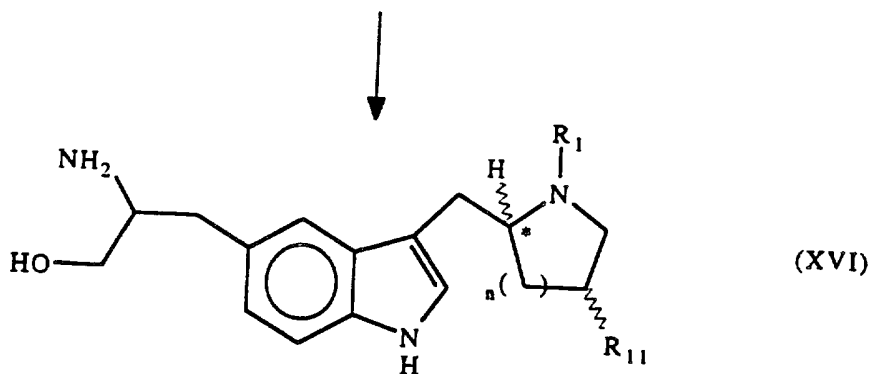
Sloučeniny obecného vzorce VIII patří buďto mezi všeobecně na trhu dostupné látky, nebo je možno je připravit metodami běžné známými z dosavadního stavu techniky, viz. například L. Fieser a M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, Vol. 1, str. 112 (1967).

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém W znamená zbytek (i), Z znamená kyslík, m je 1 a R_3 a R_2 představují každý atom vodíku je možno také připravit postupem podle následujícího reakčního schématu IV:

Reakční schéma IV



Reakční schéma IV (pokračování)



kde W znamená zbytek (i),
 Z je kyslík,
m je 1, a
 R₃ a R₂ představují atom vodíku.

Podle tohoto reakčního schématu je možno sloučeninu obecného vzorce XII, ve které n, R₁ a R₁₁ mají stejný shora uvedený význam a K znamená chlor, brom nebo jod (ve výhodném provedení brom), připravit za použití metod běžně známých z dosavadního stavu techniky, jako je například postup popsáný v mezinárodní patentové přihlášce WO 9206973.

Sloučeniny obecného vzorce XIV, ve kterých n, R₁, R₁₁ a R₅ mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, a R₁₃ představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, je možno připravit adiční reakcí sloučeniny obecného vzorce XII s dehydroalaninovým derivátem obecného vzorce XIII, ve kterém R₅ má stejný význam jako bylo uvedeno shora (ve výhodném provedení je to benzylová skupina) a R₁₃ má stejný význam jako bylo uvedeno shora (ve výhodném provedení je to methylová skupina), přičemž se použije Heckovy reakce, která je běžně odborníkům pracujícím v daném oboru známá z dosavadního stavu techniky.

V případě této Heckovy reakce patří mezi vhodné katalyzátory katalyzátory na bázi paládia, mezi které je možno zařadit soli paládia, jako je například acetát paladnatý, přičemž tato reakce se provádí v přítomnosti fosfinu, jako je například trifenylofosfin nebo tri-*o*-tolylfosfin, ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se používá tri-*o*-tolylfosfin. Mezi vhodné bazické látky patří při provádění této Heckovy reakce trialkylaminy, ve výhodném provedení se používá triethylaminu, a mezi vhodná inertní rozpouštědla patří acetonitril a *N,N*-dimethylformamid, ve výhodném provedení se používá acetonitril. Uvedená reakce se provádí při teplotě pohybující se v rozmezí od asi 60 °C do asi 150 °C, přičemž ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se používá teploty varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem.

Sloučeninu obecného vzorce XV, ve které R_{13} , R_1 , R_{11} a n mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, je možno připravit ze sloučeniny obecného vzorce XIV, ve které R_5 představuje ve výhodném provedení benzylovou skupinu, katalytickou redukcí prováděnou pod atmosférou vodíku, ve výhodném provedení při tlaku pohybujícím se v rozmezí od asi 0,1 do asi 0,3 MPa, nebo za použití vodíkového zdroje, jako je například mravenčan amonný nebo kyselina mravenčí, která se provádí v inertním rozpouštědle. Vhodným katalyzátorem pro libovolnou z uvedených reakcí je paládium na uhlíku, Raneyův nikl a oxid platiny, ve výhodném provedení podle vynálezu se používá paládium na uhlíku. Mezi vhodná rozpouštědla k provedení libovolné z uvedených reakcí patří alkoholy obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, *N,N*-dimethylformamid, ethylester kyseliny octové a acetonitril. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se používá ethanol jako rozpouštědlo. Uvedenou reakci je možno popřípadě provést v přítomnosti kyseliny. Mezi vhodné kyseliny je možno zařadit kyselinu chlorovodíkovou. Výhodnými rozpouštědly používanými společně s uvedenou kyselinou jsou rozpouštědla uvedená shora v tomto odstavci, přičemž výhodné je použití ethanolu. Všechny shora uvedené reakce je možno provést při teplotě pohybující se v rozmezí od asi 0 °C do asi 60 °C, ve výhodném provedení podle vynálezu se používá teploty asi 25 °C.

Sloučeninu obecného vzorce XVI, ve kterém n , R_1 a R_{11} mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, je možno připravit ze sloučeniny obecného vzorce XV redukcí prováděnou v inertním rozpouštědle. Mezi vhodná redukční rozpouštědla patří borohydridy alkalických kovů, jako je například borohydrid sodný nebo borohydrid lithný, nebo lithiumaluminiumhydridy, jako je například lithiumaluminiumhydrid. Ve výhodném provedení se používá borohydrid sodný jako redukční činidlo. Vhodnými rozpouštědly pro borohydridová redukční činidla jsou alkoholy obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž ve výhodném provedení se používá ethanol. V případě redukčních reakcí používajících aluminiumhydridy jsou vhodnými rozpouštědly ethery, jako je například tetrahydrofuran a diethylether, přičemž ve výhodném provedení se používá tetrahydrofuran. Uvedená reakce se provádí při teplotě pohybující se v rozmezí od asi 25 °C do asi 80 °C, ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem.

Sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém W znamená zbytek (i), Z představuje kyslík, $\underline{m}$ je 1, R_3 a R_2 představují každý atom vodíku a Y má stejný význam jako bylo uvedeno shora, je možno připravit kondenzací sloučeniny obecného vzorce XVI s fosgenem nebo s látkou ekvivalentní fosgenu v inertním rozpouštědle v přítomnosti bazické látky. Mezi vhodné látky ekvivalentní fosgenu v případě, že Y znamená kyslík, patří N,N-karbonyldiimidazol, diethyluhličitan a trichlormethylchlormravenčan. Ve výhodném provedení se jako uvedeného reakčního činidla používá samotného fosgenu. Mezi vhodná rozpouštědla k provedení shora uvedené reakce patří uhlovodíková rozpouštědla nebo ethery, ve výhodném provedení se používá toluen. Mezi vhodné bazické látky patří anorganické bazické látky, jako je například hydroxid sodný, hydroxid draselný a uhličitan sodný. Shora uvedenou reakci je možno provést také za pomoci vhodného ekvivalentního thio-fosgenového reakčního činidla, v případě, že Y znamená síru, jako je například N,N-thiokarbonyldiimidazol. K provedení této reakce, kdy se používá thio-fosgenového reakčního činidla, je možno použít stejných reakčních podmínek jako bylo použito v případě fosgenu.

Sloučeniny obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu, které jsou povahou bazické sloučeniny, jsou schopné tvořit širokou škálu nejrůznějších vzájemně rozdílných solí s různými anorganickými nebo organickými kyselinami. Vzhledem k tomu, že tyto soli musí být farmaceuticky přijatelné pro podávání zvířatům, je v praktických podmínkách velice často vhodné nejdříve izolovat sloučeninu obecného vzorce I z reakční směsi ve formě farmaceuticky nepřijatelné soli a potom jednoduše převést tuto farmaceuticky nepřijatelnou sůl zpět na volnou bazickou sloučeninu zpracováním s alkalickým reakčním činidlem a v následné fázi převést tuto volnou bázi na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou. Tyto adiční soli s kyselinami odvozené od bazických sloučenin podle uvedeného vynálezu se snadno připraví zpracováním této bazické sloučeniny se v podstatě ekvivalentním množstvím zvolené minerální nebo organické kyseliny v prostředí vodného rozpouštědla nebo ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je například methanol nebo ethanol. Po opatrném odpaření použitého rozpouštědla se připraví požadovaná sůl v pevné formě.

K přípravě farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami odvozených od bazických sloučenin se podle uvedeného vynálezu používá takových kyselin, které tvoří netoxické adiční soli, to znamená soli obsahující farmakologicky přijatelné anionty, jako jsou například chloridy, bromidy, jodidy, dusičnany, sírany nebo hydrogensírany, fosforečnany nebo hydrogenfosforečnany, acetáty, laktáty, citronany nebo kyselé citronany, vínany nebo kyselé vínany, jantarany, maleáty, fumaráty, glukonáty, sacharáty, benzoáty, methansulfonáty a pamoáty [to znamená 1,1'-methylen-bis(2-hydroxy-3-naftoáty)].

Sloučeniny podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I, které jsou také acidické povahy, to znamená například takové sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 obsahuje karboxylátovou skupinu, jsou schopné tvořit bazické soli s různými farmakologicky přijatelnými kationty. Jako příklad těchto solí je možno uvést soli s alkalickými kovy nebo s kovy alkalických zemin, a zejména sodné a draselné soli. Tyto soli se všechny připraví běžnými metodami

známými z dosavadního stavu techniky. Těmito chemickými bázemi, které se používají jako reakční činidla pro přípravu farmaceuticky přijatelných bazických solí podle uvedeného vynálezu, jsou takové látky, které tvoří netoxické bazické soli se shora uvedenými acidickými sloučeninami podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I. Mezi tyto netoxické bazické soli je možno zařadit takové látky, které jsou odvozeny od farmakologicky přijatelných kationtů, jakými jsou například sodík, draslík, vápník, hořčík, atd. Tyto soli je možno snadno připravit zpracováním odpovídajících acidických sloučenin vodným roztokem obsahujícím požadované farmakologicky přijatelné kationty a potom odpařením takto získaného výsledného roztoku do sucha, ve výhodném provedení za sníženého tlaku. V alternativním provedení je možno tyto látky také připravit společným smícháním nižšího alkanolického roztoku acidické sloučeniny a požadovaného alkoxidu alkalického kovu, přičemž potom následuje odpaření takto získaného výsledného roztoku do sucha stejným způsobem jako to bylo uvedeno shora. V každém případě je výhodné použití stechiometrických množství reakčních činidel k zajištění úplného proběhnutí reakce a stejně tak k dosažení maximálního výtěžku požadovaného konečného produktu.

Sloučeniny obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin (v tomto textu označované také jako účinné sloučeniny podle uvedeného vynálezu) jsou vhodnými a významnými psychoterapeutickými látkami a serotoninovými (5-HT_1) agonisty, přičemž je možno jich použít pro léčení stavů deprese, úzkosti, poruch stravovacích návyků, obezity, drogové závislosti (zneužívání léků), histaminové cefalalgie, migrény, chronické paroxysmální hemikranie a bolestí hlavy souvisejícími s vaskulárními poruchami, dále bolestí a jiných dalších poruch souvisejících s deficitní serotonergní neurotransmisí. Tyto sloučeniny podle uvedeného vynálezu je možno také použít jako centrálně působících antihypertenziv a vazodilatátorů.

Účinné sloučeniny podle uvedeného vynálezu je možno vyhodnotit jako látky účinné proti migréně pomocí testu, při kterém se určuje do jaké míry jsou tyto sloučeniny schopné simulovat sumatriptan při kontrahování pásku izolované vény safena od psa [viz. P. P. A. Humphrey a kol., Br. J. Pharmacol., 94, 1128 (1988)]. Tento účinek je možno blokovat methiothepinem, což je známý serotoninový antagonist. Uvedený sumatriptan představuje známou látku, která je účinná při léčení migrény a která vyvolává selektivní zvýšení vaskulární rezistence v karotidě u anestetizovaného psa. Podle dosavadního stavu techniky bylo zjištěno [viz. W. Fenwick a kol., Br. J. Pharmacol., 96, 83 (1989)], že toto je podstata účinnosti této látky.

Serotoninovou 5-HT_1 agonistickou účinností je možno zjišťovat pomocí in vitro testu na receptorové vazby, jak je to uváděno pro 5-HT_{1A} receptor jestliže se použije kortexu krys jako receptorového zdroje a [^3H]-8-OH-DPAT jako radioaktivně značeného ligandu [viz. D. Hoyer a kol. Eur. J. Pharm., Vol. 118, 13 (1985)] a jak je to uváděno pro 5-HT_{1D} receptor jestliže se použije bovinního caudátu jako receptorového zdroje a [^3H]-serotoninu jako radioaktivně značeného ligandu [viz. R. E. Heuring a S. J. Peroutka, J. Neuroscience, Vol. 7, 894 (1987)]. 5-HT_1 agonistická účinnost je

definována danými čínidly afinitami (hodnotami IC_{50}) o hodnotách 250 nM nebo nižšími při provádění libovolného z uvedených testů.

Prostředky podle uvedeného vynálezu je možno připravit běžným způsobem známým z dosavadního stavu techniky, při kterém se používá jedné nebo více farmaceuticky přijatelných nosičových látek. Podle těchto metod je možno účinnou sloučeninu podle uvedeného vynálezu formulovat do formy prostředku pro perorální, bukální, intranasální, parenterální (jako je například intravenózní, intramuskulární nebo subkutánní podávání) nebo rektální podávání nebo je možno je formulovat do formy vhodné pro podávání inhalací nebo insulací.

V případě orálního podávání mohou mít tyto farmaceutické prostředky formu například tablet nebo kapslí, které se připraví běžným způsobem spojením účinné látky s farmaceuticky přijatelným vehikulem, jako jsou například pojiva (například předem želatínovaný kukuřičný škrob, polyvinylpyrrolidon nebo hydroxypropylmethylceluloza), dále plniva (jako je například laktóza, mikrokrytalická celuloza nebo fosforečnan vápenatý), maziva (jako například stearát hořečnatý, mastek nebo oxid křemičitý), rozvolňovací látky (jako je například bramborový škrob nebo sodná sůl škrobového glykolátu) nebo smáčecí čínidla (jako je například laurylsulfát sodný). Tablety je možno opatřit povlakem, což je možno provést metodami běžně známými z dosavadního stavu techniky. Kapalně přípravky pro orální podávání mohou mít formu například roztoků, sirupů nebo suspenzí, nebo je možno prostředky podle vynálezu připravit ve formě produktu v suché formě pro ředění nebo suspendování ve vodě nebo v jiném vhodném vehikulu před použitím. Tyto kapalně prostředky je možno připravit běžnými prostředky známými z dosavadního stavu techniky, přičemž se při jejich přípravě používá běžných farmaceuticky přijatelných aditiv, jako jsou například suspenzační čínidla (jako například sorbitolový sirup, methylceluloza nebo hydrogenovaný jedlý tuk), emulgační čínidla (jako je například lecithin nebo akácie), nevodná vehikula (jako je například mandlový olej, olejové estery nebo ethylalkohol) a konzervační přísady (jako je například p-hydroxybenzoát methylaný nebo propylaný nebo kyselina sorbová).

V případě bukálního podávání mohou mít prostředky formu tablet nebo pastilek, které je také možno připravit běžným způsobem.

Účinné sloučeniny podle uvedeného vynálezu je možno formulovat pro parenterální podávání pomocí injekcí, přičemž do skupiny těchto metod je možno zařadit i běžně prováděnou kateterizaci nebo infúzi. Prostředky, které jsou určeny pro injekce, mohou být ve formě jednotkové dávkové formy, jako jsou například ampule nebo obal na více dávek, které obsahují konzervační přísadu. Tyto prostředky mohou mít formu suspenzí, roztoků nebo emulzí, přičemž se může jednat o emulze v olejovém nebo ve vodném vehikulu, a tyto prostředky mohou také obsahovat formulační čínidla, jako jsou například suspenzační, stabilizační a/nebo dispergační čínidla. V alternativním provedení mohou být účinné látky podle uvedeného vynálezu ve formě prášku, který se potom před použitím ředí nebo suspenduje se vhodným vehikulem, jako je například sterilní voda neobsahující pyrogenní látky.

Účinné sloučeniny podle uvedeného vynálezu je možno také formulovat do formy prostředků pro rektální použití, jako jsou čípky nebo klystýry, například do formy prostředků obsahujících běžné přísady pro čípky, jako je například kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

Pro intranasální podávání nebo pro podávání pomocí inhalování je možno účinné sloučeniny podle vynálezu běžným způsobem formulovat do formy roztoků nebo suspenzí, které se uvolňují z obalu s čerpacím mechanismem (pumpou), ze kterého si pacient prostředek vymačkává nebo čerpá nebo se tento prostředek aplikuje ve formě aerosolového spreje z tlakového obalu nebo rozprašovače za použití vhodného hnacího plynu, jako je například dichlordifluormethan, trichlorfluormethan, dichlortetrafluorethan, oxid uhličitý nebo podobný jiný vhodný plyn. V případě natlakovaného aerosolu může být dávkovaná jednotka určena tak, že se nádoba opatří ventilem regulujícím uvolnění odměřeného množství. Tento natlakovaný obal nebo rozprašovač může obsahovat roztok nebo suspenzi účinné látky. Kapsle nebo cartridge (připravené například za použití želatiny), které se používají v inhalátoru nebo v insuflátoru, mohou být formulovány jako práškové směsi obsahující sloučeninu podle uvedeného vynálezu a vhodnou práškovou základní látku, jako je například laktóza nebo škrob.

Vhodná dávka účinné sloučeniny podle uvedeného vynálezu pro orální, parenterální nebo bukalní aplikaci, určená pro průměrného dospělého člověka při léčení shora uvedených nemocí nebo stavů (jako je například migréna) se pohybuje v rozmezí od 0,1 do 200 miligramů účinné látky na jednotkovou dávku, která může být podávána například jednou až čtyřikrát za den.

Aerosolové prostředky pro léčení shora uvedených nemocí nebo stavů (jako je například migréna) v případě průměrného dospělého člověka se ve výhodném provedení připravují tak, aby odměřená dávka nebo "vypuštěný" podíl aerosolu obsahoval 20 μg až 1 000 μg sloučeniny podle uvedeného vynálezu. Celková denní dávka se u aerosolu pohybuje v rozmezí od 100 μg do 10 miligramů. Podávání je možno provést několikrát denně, například dvakrát, třikrát, čtyřikrát nebo osmkrát denně, přičemž se pokaždé použije například jedna, dvě nebo tři dávky.

Příklady provedení vynálezu

V následujících příkladech je blíže objasněna podstata uvedeného vynálezu, to znamená sloučeniny podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I, postup jejich přípravy a nové meziprodukty používané při tomto postupu, přičemž tyto příklady jsou pouze ilustrativní a nijak neomezují rozsah uvedeného vynálezu. Běžné reakční látky byly použity bez přečišťování. Teplotou místnosti se míní teplota v rozmezí od 20 do 25 °C.

P ř í k l a d 1

Obecný postup alkylace (R)-3-pyrrolidin-2-ylmethyl-1H-indolů.

Při tomto postupu bylo k promíchávanému roztoku, který obsahoval (R)-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol (v množství 1,00 mmol) a triethylamin (v množství 0,126 gramu, což představuje

1,25 mmolu, neboli 1,25 ekvivalentu) buďto v bezvodém methylenchloridu, bezvodém acetonitrilu, absolutním ethanolu, nebo v i-propanolu (10 mililitrů), při teplotě místnosti a pod atmosférou dusíku přidáváno po kapkách alkylační činidlo (v množství 1,25 mmolu). Takto získaný výsledný reakční roztok byl potom promícháván pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti nebo byl zahříván při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu 1 až 20 hodin, což závisí na použitém substrátu. Takto získaná reakční směs byla potom ihned zpracována chromatografickým způsobem za použití silikagelu (v množství přibližně 25 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 9 : 1 : 0,1, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Použitím tohoto postupu byla připravena následující sloučenina:

3-[(N-2-methoxyethyl)pyrrolidin-2R-ylmethyl]-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4S-ylmethyl)-1H-indol.

Při tomto postupu bylo použito 5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4S-ylmethyl)-3-(pyrrolidin-2R-ylmethyl)-1H-indolu a 2-bromethylmethyletheru. Jako reakčního rozpouštědla bylo použito směsi acetonitrilu a ethanolu v poměru 1 : 1, přičemž reakční směs byla zahřívána při teplotě varu použitého rozpouštědla po dobu 3 hodin. Po zpracování takto získaného produktu v chromatografické koloně byla získána uvedená titulní sloučenina ve formě světle červenohnědé pěny.

Výtěžek: 36 %.

^{13}C NMR (CD_3OD) δ :

160,9, 135,9, 127,2, 126,3, 123,8, 123,1, 118,5, 111,3, 109,2, 69,1, 68,1, 67,6, 60,9, 57,8, 54,6, 53,8, 40,4, 29,5, 27,2, 21,3.

$[\alpha]^{25} = +12^\circ$ [$c = 1$, MeOH];

FAB LRMS (m/z , relativní intenzita):

359 (23), 358 (MH^+ , 100), 188 (26);

EI LRMS (m/z , relativní intenzita):

358 (2), 1 453 (25), 128 (100);

HRMS vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$: 257,2054

nalezeno: 357,2062.

P ř í k l a d 2

Obecný postup katalytické redukce 3-(N-benzyloxykarbonylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indolů k přípravě 3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indolů.

Při provádění tohoto postupu byla směs, která obsahovala 3-(N-benzyloxykarbonylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol (v množství 2,00 mmoly) a 10% paládium na uhlíku (0,20 gramu) v absolutním ethanolu (15 mililitrů), protřepávána pod atmosférou vodíku (0,3 MPa) po dobu v rozmezí 4 až 24 hodin, což závisí na použitém substrátu. Výsledná reakční směs byla potom zfiltrována přes křemelinu a filtrát byl odpařen za sníženého tlaku. Takto získaný zbytek byl zpracován ve chromatografické koloně na silikagelu (v množství přibližně 10 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 8 : 2 : 0,2, ovšem je možno použít i jiného vhodné

ho rozpouštědlového systému čímž byl získán požadovaný odpovídající 3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol.

Tímto shora uvedeným způsobem byla připravena následující sloučenina:

5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4S-ylmethyl)-3-(pyrrolidin-2R-ylmethyl)-1H-indol.

K přípravě této sloučeniny byl použit 3-(N-benzyloxykarbonyl-pyrrolidin-2R-ylmethyl)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4S-ylmethyl)-1H-indol. Požadovaná titulní sloučenina byla získána po zpracování v chromatografické koloně ve formě amorfnní pevné bílé látky.

Výtěžek: 89 %.

$R_f = 0,30$ ve směsi methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného [v poměru 6 : 2 : 0,2].

^1H NMR (CD_3OD) δ :

7,43 (br s, 1H), 7,30 (d, $J=8,3$ Hz, 1H),
7,10 (s, 1H), 6,98 (dd, $J=1,4$ a $8,3$ Hz, 1H),
4,90 (přibližně 3H, vyměnitelný)
4,38 - 4,31 (m, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 2H),
3,52 - 3,42 (m, 1H), 3,10 - 2,82 (m, 6H),
2,01 - 1,74 (m, 3H), 1,58 - 1,46 (m, 1H).

^{13}C NMR (CD_3OD) δ :

162,3, 137,3, 129,2, 127,5, 124,5, 124,0, 119,9, 112,8, 112,6,
70,7, 31,2, 47,0, 46,7, 42,2, 32,1, 31,1, 25,5.

LRMS (m/z, relativní intenzita):

299 (3, M^+), 230 (31), 144 (18), 70 (100).

HRMS vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$: 299,1635

nalezeno: 299,1628.

P ř í k l a d 3

Obecný postup přípravy 3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indolů pomocí paládiem katalyzované cyklizace 1-(N-pyrrolidin-2-yl)-3-(N-(2-halogenfenyl)-N-trifluoracetylamo)propenů.

Podle tohoto postupu byla směs, která obsahovala 1-(pyrrolidin-2-yl)-3 (N-(2-halogenfenyl)-N-trifluoracetylamo)propen (v množství 2,00 mmoly), tetrabutylamoniumchlorid (v množství 2,00 mmoly) a acetát paladnatý (v množství 0,089 gramu, což představuje 0,40 mmolu neboli 0,2 ekvivalentu) v roztoku triethylaminu (8 mililitrů) a bezvodého N,N-dimethylformamidu (4 mililitry), zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku po dobu 2 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom odpařena za sníženého tlaku a získaný zbytek byl rozdělen mezi ethylester kyseliny octové (25 mililitrů) a vodu (25 mililitrů). Získaná ethylacetátová vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována ethylesterem kyseliny octové (25 mililitrů). Organické extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen (za pomoci síranu hořečnatého MgSO_4) a odpařen za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl zpracován chromatografickým způsobem v koloně naplněné silikagelem (v množství přibližně 50 gramů), kde jako elučního činidla bylo použito vhodného rozpouštědlového systému, čímž byl získán požadovaný 3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol.

Tímto shora uvedeným způsobem byla připravena následující sloučenina:

3-(N-benzyloxykarbonylpyrrolidin-2R-ylmethyl)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4S-ylmethyl)-1H-indol.

K přípravě shora uvedené látky bylo použito 1-(N-benzyloxykarbonylpyrrolidin-2R-yl)-3-[N-(2-brom-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4S-ylmethyl)fenyl)-N-trifluoracetylamino]propenu. Požadovaná sloučenina byla získána po zpracování v chromatografické koloně, kde jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 1, přičemž tato sloučenina byla získána ve formě čistého bezbarvého oleje.

Výtěžek: 40 %.

$R_f = 0,50$ v ethylacetátu.

LRMS (m/z, relativní intenzita):

433 (10, M^+), 298 (4), 229 (18), 204 (31), 160 (67), 143 (20), 91 (100).

HRMS vypočteno pro $C_{26}H_{27}N_3O_4$: 433,2003

nalezeno: 433,2018.

P ř í k l a d 4

Obecný postup přípravy 1-(pyrrolidin-2-yl)-3-(N-(2-halogenfenyl)-N-trifluoracetylamino)propenu za použití Mitsunobuho adiční reakce 2-halogen-N-trifluoracetylanilinů s 1-(pyrrolidin-2-yl)-3-hydroxypropeny.

Při provádění postupu podle této metody byl k promíchávanému roztoku, který obsahoval trifenylyfosfin (v množství 0,655 gramu, což představuje 2,50 mmolu, neboli 1,25 ekvivalentu) a diethylazodikarboxylát (v množství 0,39 mililitru, což představuje 2,48 mmolu, neboli 1,25 ekvivalentu) v bezvodém tetrahydrofuranu (15 mililitrů), při teplotě 0 °C a pod atmosférou dusíku přidán pomalu po kapkách roztok 2-halogen-N-trifluoracetylanilinu (v množství 2,5 mmolu, neboli 1,25 ekvivalentu) v bezvodém tetrahydrofuranu (5 mililitrů). V dalším postupu potom následovalo přidávání roztoku 1-(pyrrolidin-2-yl)-3-hydroxypropenu (R nebo S nebo racemátu, v množství 2,00 mmoly) v bezvodém tetrahydrofuranu (5 mililitrů), přičemž tento přírůstek byl proveden po kapkách. Získaný reakční roztok byl potom pomalým způsobem ohřát na teplotu 25 °C, což bylo prováděno během intervalu 2 hodin, a potom byla takto získaná reakční směs promíchávána při teplotě 25 °C a pod atmosférou dusíku po dobu dalších 12 hodin. Získaný reakční roztok byl potom odpařen za sníženého tlaku a zbytek byl zpracován v chromatografické koloně na silikagelu (v množství přibližně 150 gramů), přičemž eluování bylo provedeno za pomoci vhodného rozpouštědlového systému, čímž byl získán odpovídající 1-(pyrrolidin-2-yl)-3-(N-(2-halogenfenyl)-N-trifluoracetylamino)propen.

Pomocí tohoto postupu byla získána následující sloučenina: 1-(N-benzyloxykarbonylpyrrolidin-2R-yl)-3-[N-(2-brom-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4S-ylmethyl)fenyl)-N-trifluoracetylamino]propen.

K získání shora uvedené sloučeniny bylo použito (R)-1-(N-benzyloxykarbonylpyrrolidin-2-yl)-3-hydroxypropenu a 2-brom-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4S-ylmethyl)-1-trifluoracetylaminobenzenu.

Po zpracování produktu v chromatografické koloně byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě čistého, bezbarvého oleje.

Výtěžek: 100 %.

$R_f = 0,45$ v ethylacetátu.

FAB LRMS (m/z, relativní intenzita):

612 (5, $[MH^+, s \text{ } ^{81}Br]$), 610 (8, $MH^+, s \text{ } ^{79}Br]$), 568 (5), 566 (8), 5022 (3), 476 (4), 279 (100),

HRMS vypočteno pro $C_{27}H_{27}BrF_3N_3O_5$: 609,1087

nalezeno: 609,0952.

P ř í k l a d 5

Postup přípravy (R)-3-hydroxy-1-(N-methylpyrrolidin-2-yl)propenu.

Podle tohoto příkladu se postupovalo tak, že k promíchávanému roztoku, který obsahoval lithiualuminiumhydrid (v množství 0,73 gramu, což odpovídá 19,24 mmolu, neboli 2,2 ekvivalentu) v bezvodém tetrahydrofuranu (20 mililitrů), byl při teplotě 0 °C přidán pomalým způsobem po kapkách roztok obsahující (R)-1-(N-benzyloxykarbonylpyrrolidin-2-yl)-3-hydroxypropen (v množství 2,30 gramu, což odpovídá 8,80 mmolu) v bezvodém tetrahydrofuranu (20 mililitrů). Takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku po dobu 3,5 hodiny. Získaná výsledná reakční směs byla potom ochlazena a potom byl opatrným pomalým způsobem přidán dekahydrát síranu sodného (v množství 10 gramů). Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku po dobu 1 hodiny a v další fázi byl přidán ethylacetát (v množství 100 mililitrů) a voda (1 mililitr). Výsledná reakční směs byla promíchávána při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku po dobu přes noc. Tato reakční směs byla potom zfiltrována přes Celite^R a filtrát byl odpařen za sníženého tlaku. Tímto způsobem byl získán zbytkový olej, který byl zpracován v chromatografické koloně na silikagelu (v množství přibližně 200 gramů), přičemž eluování bylo provedeno směsí methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 9 : 1 : 0,1, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě čisté, bezbarvé kapaliny.

Výtěžek: 1,13 gramu (8,00 mmolů, 91 %).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ :

132,6, 132,5, 69,0, 62,7, 56,6, 40,2, 31,8, 22,1.

Analýza pro $C_8H_{15}NO$. 0,175 H_5NO (hydroxid amonný):

vypočteno: 65,21 % C 10,88 % H 11,34 % N

nalezeno: 65,01 % C 10,71 % H 10,81 % N.

P ř í k l a d 6

Postup přípravy (R)-1-(N-benzyloxykarbonylpyrrolidin-2-yl)-3-hydroxypropenu.

Podle tohoto příkladu byl k promíchávanému roztoku, který obsahoval ethylester kyseliny (R)-3-(N-benzyloxykarbonylpyrrolidin-2-yl)-2-propenové (v množství 3,03 gramu, což představuje 10,00 mmolů) v bezvodém tetrahydrofuranu (75 mililitrů), při teplotě -78 °C přidán pod atmosférou dusíku po kapkách roztok diisobutylaluminiumhydridu (1,0 M roztok v hexanech, v množství 22,0 mililitrů, což představuje 22,0 mmolů neboli 2,2 ekvivalentu).

Takto získaný výsledný roztok byl potom promícháván při teplotě -78°C pod atmosférou dusíku po dobu 30 minut. Vzniklý výsledný reakční roztok byl potom ponechán ohřát na teplotu místnosti, což probíhalo po dobu 2 hodin. Potom byl k této reakční směsi přidán nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (v množství 50 mililitrů) a tato vodná směs byla extrahována ethylesterem kyseliny octové (tři podíly po 50 mililitrech). Extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen (za pomoci síranu hořečnatého MgSO_4) a odpařen za sníženého tlaku. Zbytek byl zpracován v chromatografické koloně, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi diethyletheru a hexanů v poměru 1 : 1, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě čistého bezbarvého oleje. Výtěžek: 1,41 gramu (5,40 mmolu, 54 %).

^1H NMR (CDCl_3) δ :

7,40 - 7,25 (m, 5H), 5,75 - 5,53 (m, 2H),
 5,20 - 5,00 (m, 2H), 4,38 (br m, 1H),
 4,06 (br d, $J=13,7$ Hz, 2H), 3,45 (br t, $J=7,0$ Hz, 1H),
 2,03 - 1,68 (m, 4H).

$[\alpha]^{25} = +34^{\circ}$ (MeOH, $c = 1,0$);

HRMS vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: 261,1365,

nalezeno: 261,1356.

P ř í k l a d 7

Postup přípravy ethylesteru kyseliny (R)-3-(N-benzyloxykarbonylpyrrolidin-2-yl)-2-propenové.

Podle tohoto příkladu byl k promíchávanému roztoku, který obsahoval N-karbobenzyloxypyrrolidin-2-karboxaldehyd (v množství 1,17 gramu, což představuje 5,00 mmolů) v bezvodém tetrahydrofuranu, při teplotě -78°C přidán (karboethoxymethylen)trifenylfosforan (v množství 2,09 gramu, což představuje 6,00 mmolů, neboli 1,2 ekvivalentu) ve formě pevné látky, přičemž tento přídavek byl proveden po částech. Takto získaná výsledná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku po dobu 2 hodin, potom byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem a pod atmosférou dusíku po dobu 1 hodiny. Vzniklá reakční směs byla odpařena za sníženého tlaku a zbytek byl zpracován v chromatografické koloně na silikagelu (v množství přibližně 100 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito 20% diethyletheru v hexanech, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě čistého bezbarvého oleje. Výtěžek: 1,11 gramu (3,65 mmolu, 73 %).

^1H NMR (CDCl_3) δ :

7,34 - 7,25 (m, 5H), 6,89 - 6,76 (m, 1H),
 5,88 - 5,74 (m, 1H), 5,18 - 5,05 (m, 2H),
 4,60 - 4,43 (m, 1H), 4,17 (q, $J=7,1$ Hz, 2H),
 3,55 - 3,40 (m, 2H), 2,11 - 2,00 (m, 1H),
 1,90 - 1,75 (m, 3H), 1,28 (t, $J=7,1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ :

(Poznámka: vzhledem k pomalé dusíkové inverzi byly při NMR spektroskopické analýze patrné dva konformery produktu) 166,3, 154,7, 147,9, 147,4, 136,6, 128,4, 127,9, 120,9, 66,9, 65,8, 60,4, 58,1, 57,7, 46,8, 46,4, 31,6, 30,8, 23,6, 22,8, 22,6, 15,3, 14,2.

P ř í k l a d 8

Obecný postup syntetické přípravy 2-halogen-N-trifluoracetylanilinů.

Podle tohoto příkladu byl k promíchávané směsi obsahující N-trifluoracetylanilin (v množství 2,00 mmoly) a hydrogenuhličitán sodný (v množství 0,21 gramu, což představuje 2,50 mmolu neboli 1,25 ekvivalentu) v methanolu (10 mililitrů) přidán při teplotě 0 °C brom (0,113 mililitru, což představuje 2,19 mmolu neboli 1,1 ekvivalentu), přičemž tento přídavek byl proveden po kapkách. Takto získaná výsledná reakční směs byla potom odpařena za použití sníženého tlaku a zbytek byl přemístěn do vody, která byla okyselena na hodnotu pH 3 za pomoci kyseliny chlorovodíkové (10 mililitrů). Tato vodná směs byla potom extrahována ethylesterem kyseliny octové (tři podíly po 15 mililitrech). Získané extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl potom usušen (za pomoci síranu hořečnatého MgSO_4) a odpařen za sníženého tlaku. Zbytek byl zpracován chromatografickým způsobem v koloně naplněné silikagelem (v množství přibližně 50 gramů), přičemž eluování bylo provedeno vhodným rozpouštědlovým systémem, čímž byl získán odpovídající 2-brom-N-trifluoracetylanilin.

Tímto shora uvedeným postupem byla připravena následující sloučenina:

2-brom-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4S-ylmethyl)-1-trifluoracetylaminobenzen.

Při přípravě této sloučeniny byl použit 4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4S-ylmethyl)-1-trifluoracetylaminobenzen. Po zpracování v chromatografické koloně, při kterém bylo použito jako elučního činidla 7% acetonu v methylenchloridu, byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek: 45 %.

Teplota tání: 157,0 až 160,0 °C.

^{13}C NMR (aceton- d_6) δ :

159,3, 139,5, 134,6, 132,9, 130,3, 128,1, 119,9, 118,8, 115,0, 69,4, 53,7, 40,7.

$[\alpha]^{25} = -28^\circ$ (MeOH, $c = 1$).

HRMS vypočteno pro $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_3$: 356,9827

nalezeno: 365,9824.

P ř í k l a d 9

Obecný postup syntézy N-trifluoracetylaminobenzenů.

Podle tohoto postupu byl k promíchávanému roztoku, který obsahoval anilin (2,00 mmoly) a pyridin (v množství 0,18 mililitru, což odpovídá 2,22 mmolu, neboli 1,1 ekvivalentu) v bezvodém methylenchloridu (10 mililitrů), při teplotě 0 °C a pod atmosférou dusíku přidán po kapkách anhydrid kyseliny trifluorocetové (v množství 0,31 mililitru, což představuje 2,19 mmolu, neboli 1,1 ekvivalentu). Tato výsledná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě 0 °C a pod atmosférou dusíku po dobu 3 hodin. V dalším postupu byla přidána voda (15 mililitrů) a tato vodná směs byla potom extrahována ethylacetátem (tři podíly po 15 mililitrech). Získané extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl

usušen (za pomoci síranu hořečnatého MgSO_4) a odpařen za sníženého tlaku. Popřípadě je možno takto získaný zbytek zpracovat v chromatografické koloně za použití silikagelu jako náplně (v množství přibližně 50 gramů) a ethylacetátového gradientu v hexanech jako elučního činidla, čímž se získá odpovídající N-trifluoracetylaminobenzen.

Pomocí tohoto shora uvedeného postupu byla získána následující sloučenina:

4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4S-ylmethyl)-1-trifluoracetylaminobenzen.

Při přípravě této sloučeniny bylo použito 4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4S-ylmethyl)-1-aminobenzenu (viz mezinárodní patentová přihláška WO 91/18897). Po zpracování v chromatografické koloně, kde bylo jako elučního činidla použito směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 1 a potom ethylacetátu, byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé, pevné, krystalické látky.

Výtěžek: 70 %.

Teplota tání: 132,0 až 136,0 °C.

R_f = 0,35 v ethylacetátu.

$[\alpha]^{25} = -14^\circ$ (MeOH, $c = 1$).

Analýza pro $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{F}_3\text{O}_3$:

vypočteno: 50,01 % C 3,85 % H 9,72 % N

nalezeno: 50,29 % C 3,81 % H 9,67 % N.

P ř í k l a d 10

Postup přípravy 5-(2-benzyloxykarbonylamino-2-methoxykarbonyl-ethen-1-yl)-3-(N-methylpyrrolidin-2R-ylmethyl)-1H-indolu.

Podle tohoto provedení byly 5-brom-3-(N-methylpyrrolidin-2R-ylmethyl)-1H-indol (v množství 4,65 gramu, což odpovídá 15,9 mmolu), methylester N-benzyloxykarbonyldehydroalaninu (v množství 5,0 gramů, což představuje 21,3 mmolu), tri-o-tolyfosfin (v množství 1,4 gramu, což představuje 4,6 mmolu), acetát paladnatý (v množství 350 miligramů, což představuje 1,6 mmolu) a triethylamin (v množství 4,7 mililitru, což je 33,8 mmolu) rozpuštěny v acetonitrilu (50 mililitrů) a tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem za míchání a pod atmosférou dusíku po dobu přes noc. Po ochlazení takto získané reakční směsi byla tato reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a 2 M vodný roztok uhličitanu sodného. Organická fáze byla potom promyta solankou, potom byla usušena (za pomoci síranu sodného Na_2SO_4) a odpařena za sníženého tlaku.

Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl přečištěn v chromatografické koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito gradientu dichlormethanu v ethanolu (gradient v rozsahu od 100 : 0 do 80 : 15), čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě pěny.

Výtěžek: 1,4 gramu.

R_f = 0,3 ve směsi dichlormethanu, methanolu a 0,880 vodného roztoku amoniaku v poměru 90 : 10 : 1.

^1H NMR (CDCl_3) δ :

8,35 (br s, 1H),	7,80 (s, 1H),
7,56 (s, 1H),	7,50 (d, 1H),
7,40 - 7,28 (m, 6H),	7,04 (d, 1H),

6,40 (br s, 1H), 5,30 (s, 0,2H, CH₂Cl₂),
 5,20 - 5,06 (m, 2H), 3,90 - 3,75 (br s, 3H),
 3,28 - 3,14 (m, 2H), 2,75 - 2,45 (m, 5H),
 2,32 - 2,20 (m, 1H), 1,90 - 1,54 (m, 4H).

Analýza pro C₂₆H₂₉N₃O₄ · 0,1 CH₂Cl₂:

vypočteno: 68,07 % C 6,50 % H 9,12 % N
 nalezeno: 67,94 % C 6,51 % H 9,29 % N.

P ř í k l a d 11

Postup přípravy 5-(2R,S-amino-2-methoxykarbonylethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2(R)-ylmethyl)-1H-indolu.

Podle tohoto příkladu byl 5-(2-benzyloxykarbonylamino-2-methoxykarbonylethen-1-yl) -3- (N-methylpyrrolidin-2R-ylmethyl)-1H-indol (v množství 150 miligramů, což představuje 0,34 mmolu) rozpuštěn v ethanolickém roztoku chlorovodíku [který byl připraven z ethanolu (4 mililitry) a acetylchloridu (0,048 mililitru, což je 0,68 mmolu) a takto získaný výsledný roztok byl potom hydrogenován v přítomnosti 10% paládia na uhlíku (v množství 100 miligramů) při teplotě místnosti a při tlaku vodíku 103,5 kPa po dobu přes noc. Získaná reakční směs byla zfiltrována za použití lože Arbacell a potom byla odpařena za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl potom rozdělen mezi ethylacetát a 2 M vodný roztok uhličitanu sodného, přičemž získaná vodná fáze byla potom znovu extrahována ethylacetátem a spojené organické fáze byly spojeny, potom tento spojený podíl byl promyt solankou, usušen (za pomoci síranu sodného Na₂SO₄) a odpařen za sníženého tlaku. Takto získaný zbytek byl potom přečištěn v chromatografické koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito gradientu dichlormethanu v ethanolu (v rozsahu 90 : 10 až 80 : 20), potom následovala gradientová eluce pomocí směsi dichlormethanu, methanolu a 0,880 vodného roztoku amoniaku (v rozsahu 80 : 20 : 0 až 80 : 20 : 1), čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě gumovité látky.

Výtěžek: 60 miligramů.

R_f = 0,2 ve směsi dichlormethanu, methanolu a 0,880 vodného roztoku amoniaku (v poměru 90 : 10 : 1).

[α]_D²⁵ = +73° (c = 1, CH₃OH).

¹H NMR (CDCl₃) δ:

8,78 (br s, 1H), 7,37 (s, 1H),
 7,24 (d, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 2H),
 5,28 (s, 0,2H, CH₂Cl₂), 3,82 - 3,78 (m, 1H),
 3,72 (s, 3H), 3,25 - 3,18 (m, 3H),
 3,00 - 2,92 (m, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 1H),
 2,5 - 2,4 (m, 4H), 2,28 - 2,18 (m, 1H),
 1,9 - 1,5 (m, 6H).

Analýza pro C₁₈H₂₅N₃O₂ · 0,1 CH₂Cl₂:

vypočteno: 67,11 % C 7,84 % H 12,97 % N
 nalezeno: 67,57 % C 7,90 % H 12,77 % N.

P ř í k l a d 12

Postup přípravy 5-(2R,S-amino-3-hydroxyprop-1-yl)-3-(N-methylpyrrolidin-2R-ylmethyl)-1H-indolu.

Podle tohoto provedení se postupovalo tak, že byl 5-(2R,S-amino-2-methoxykarbonylethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2R-ylmethyl)-1H-indol (v množství 0,57 gramu, což představuje 1,8 mmolu) rozpuštěn v ethanolu (v množství 2,5 mililitru) a vodě (2,5 mililitru) a takto získaný výsledný roztok byl potom pomalu přidán k promíchávané suspenzi borohydridu sodného (v množství 72 miligramů, což představuje 1,9 mmolu) ve vodě (2,5 mililitru) a ethanolu (2,5 mililitru), což bylo provedeno při teplotě 0 °C. Tento roztok byl potom zahříván při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin, potom byl ochlazen na teplotu místnosti. Po odpaření, které bylo provedeno za sníženého tlaku, byl výsledný zbytek extrahován dichlormethanem (ve formě 8 podílů po 30 mililitrech), přičemž byl takto získaný extrakt zfiltrován za účelem oddělení pevného podílu a filtrát byl potom odpařen za sníženého tlaku. Takto získaný výsledný zbytek byl potom zpracován za azeotropických podmínek s dichlormethanem (dvakrát), čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pěny.

Výtěžek: 130 miligramů.

R_f = 0,1, dichlormethan, ethanol a 0,880 vodný roztok amoniaku v poměru 25 : 8 : 1.

^1H NMR (CDCl_3) δ :

8,02 (br s, 1H),	7,38 (s, 1H),
7,30 (d, 1H),	7,03 - 7,00 (m, 2H),
5,30 (s, 0,66H, CH_2Cl_2),	3,70 - 3,65 (m, 1H),
3,44 - 3,38 (m, 1H),	3,20 - 3,10 (m, 3H),
2,95 - 2,88 (m, 1H),	2,70 - 2,55 (m, 2H),
2,50 - 2,38 (m, 4H),	2,26 - 2,18 (m, 1H),
1,90 - 1,00 (m, 7H).	

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$. 0,33 CH_2Cl_2 :

vypočteno: 65,94 % C 8,19 % H 13,31 % N

nalezeno: 65,75 % C 8,28 % H 12,93 % N.

P ř í k l a d 13

Postup přípravy 5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4R,S-ylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2R-ylmethyl)-1H-indolu.

Při provádění tohoto postupu bylo použit 5-(2R,S-amino-3-hydroxyprop-1-yl)-3-(N-methylpyrrolidin-2R-ylmethyl)-1H-indol (v množství 50 miligramů, což představuje 0,17 mmolů), který byl rozpuštěn v toluenu (2,5 mililitru). Hydroxid draselný (v množství 50 miligramů) byl rozpuštěn ve vodě (0,8 mililitru) a tento roztok byl potom přidán ke shora uvedenému toluenovému roztoku. Takto získaná reakční směs byla potom ochlazena (ledová lázeň) a dále byl přidán za míchání roztok fosgenu v toluenu (12% roztok v množství 0,56 mililitru). Tato reakční směs byla potom ochlazena na ledové lázni, což bylo prováděno po dobu 15 minut, potom byla tato reakční směs promíchávána při teplotě místnosti po dobu přes noc. Získaná organická fáze byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem a potom dichlormethanem, potom byly všechny organické fáze spojeny a tento spojený podíl byl odpařen

za sníženého tlaku, čímž byla získána bílá pěna. Tento produkt byl potom přečištěn v chromatografické koloně na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito dichlormethanu, potom následovala gradientová eluce se směsí dichlormethanu, methanolu a 0,880 vodného roztoku amoniaku (v poměru 90 : 10 : 1 až 70 : 30 : 2). Tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek: 15 miligramů.

$R_f = 0,7$ ve směsi dichlormethanu, methanolu a 0,880 vodného roztoku amoniaku (v poměru 70 : 30 : 2).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

8,35 (br s, 1H),	7,40 - 7,28 (m, 2H),
7,05 (s, 1H),	6,96 (d, 1H),
5,42 (br d, 1H),	5,30 (s, 1H, CH_2Cl_2),
4,50 - 4,42 (m, 1H),	4,22 - 4,14 (m, 2H),
3,22 - 3,15 (m, 2H),	3,02 - 2,88 (m, 2H),
2,75 - 2,40 (m, 5H),	2,35 - 2,20 (m, 1H),
1,90 - 1,50 (m, 4H).	

Analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,5 \text{CH}_2\text{Cl}_2$:

vypočteno: 62,43 % C 6,80 % H 11,81 % N

nalezeno: 62,66 % C 6,26 % H 11,71 % N.

Farmakologická účinnost

Některé z vybraných sloučenin podle uvedeného vynálezu byly vyhodnoceny jako látky účinné proti migréně pomocí testu, při kterém se určuje do jaké míry jsou tyto sloučeniny schopné simulovat sumatriptan při kontrahování pásku izolované vény safena od psa. Tento test byl proveden podle běžně známé metodiky, viz. P. P. A. Humphrey a kol., Br. J. Pharmacol., 94, 1128 (1988). Tento účinek je možno blokovat methiothepinem, což je známý serotoninový antagonist. Uvedený sumatriptan představuje známou látku, která je účinná při léčení migrény a která vyvolává selektivní zvýšení vaskulární rezistence v karotidě u anestetizovaného psa. Podle dosavadního stavu techniky bylo zjištěno [viz. W. Fenwick a kol., Br. J. Pharmacol., 96, 83 (1989)], že toto je podstata účinnosti této látky.

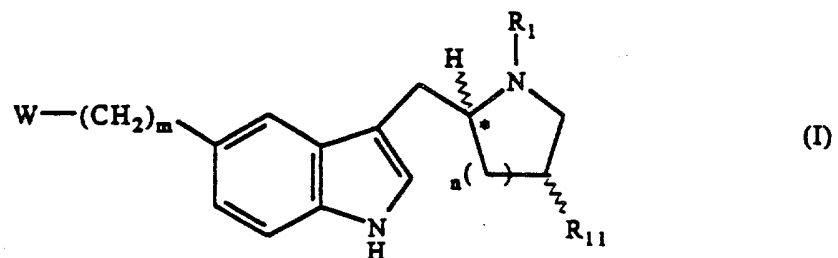
Hodnoty získané při provádění tohoto testu jsou uvedeny v následující tabulce.

T A B U L K A

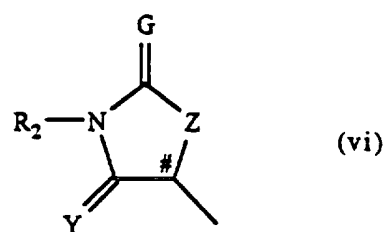
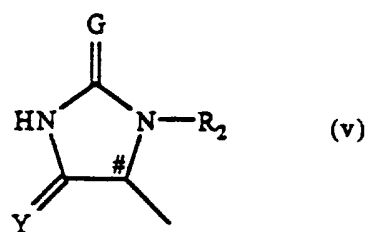
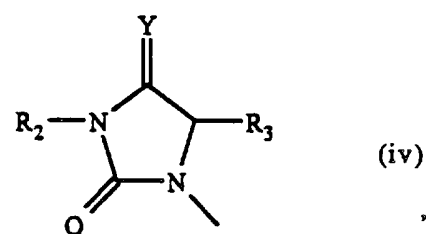
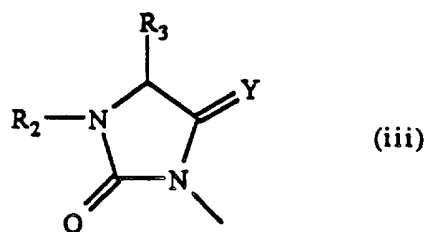
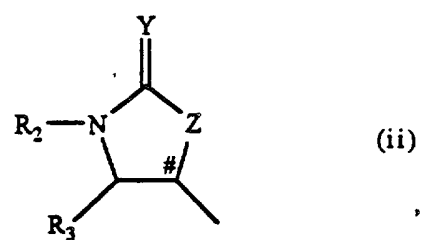
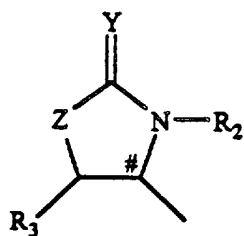
Sloučenina podle příkladu	Vytváření vazeb (IC_{50})		Konstrikce safény psa, (modifikovaný EC_{50} poměr 5-HT)
	5-HT _{1A}	5-HT _{1D}	
1	335 nm	32 nm	-
2	435 nm	24 nm	-
13	-	-	3,2

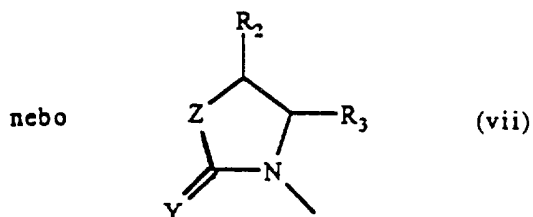
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Indolový derivát obecného vzorce I:



kde W je





$\underline{n}$ je 0, 1 nebo 2,

$\underline{m}$ je 0, 1, 2 nebo 3,

Y a G představují každý nezávisle atom kyslíku nebo síry,

Z představuje skupiny -O-, -S-, -NH- nebo -CH₂,

R₁ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, substituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, která je substituována jednou hydroxyskupinou, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkinyllovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, alkylheteroarylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, nebo skupinu -Q-R₄,

R₂ a R₃ každý nezávisle představují atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu obsahující v alkylové části až 3 atomy uhlíku nebo alkylheteroarylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku,

R₄ představuje kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, skupiny -COR₉, -CO₂R₉, -CONR₉R₁₀, -OR₉, -SO₂NR₉R₁₀ nebo -S(O)_qR₉,

R₉ a R₁₀ představují každý nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, arylovou skupinu,

nebo mohou R₉ a R₁₀ společně tvořit tříčlenný až sedmičlenný alkylový kruh nebo tříčlenný až sedmičlenný heteroalkylový kruh, který má jeden kyslíkový heteroatom,

R₁₁ představuje atom vodíku, skupinu -OR₁₂ nebo skupinu -NHCOR₁₂,

R₁₂ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

q je 0, 1 nebo 2,

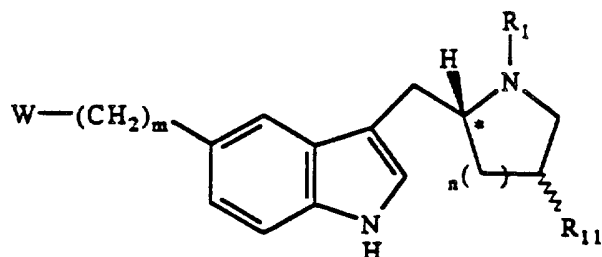
první chirální uhlík je označen hvězdičkou *,

druhý chirální uhlík je označen symbolem #,

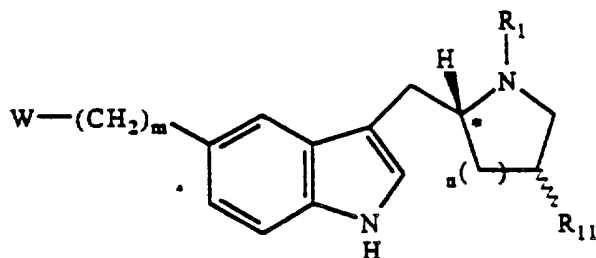
a uvedené arylové skupiny a arylové části shora uvedených alkylarylových skupin jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího fenylovou skupinu a substituované fenylové skupiny, kde uvedené substituované fenylové skupiny mohou být substituovány jedním až třemi substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogeny, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, karboxamido-

vou skupinu, nitroskupinu a alkoxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, všechny optické izomery a racemické a diastereomerní nebo epimerní směsi těchto sloučenin a farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin.

2. Indolový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, přičemž touto sloučeninou je sloučenina obecného vzorce:

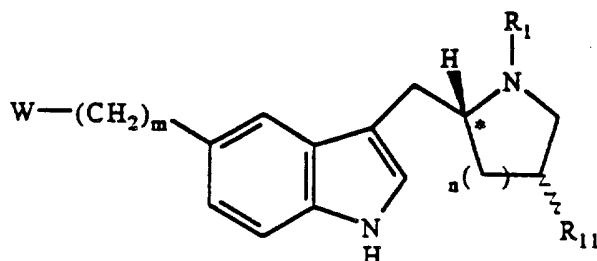


3. Indolový derivát obecného vzorce I podle nároku 2, přičemž touto sloučeninou je cis epimer.
4. Indolový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, přičemž touto sloučeninou je S epimer s chirálním uhlíkem označeným #.
5. Indolový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, ve které G znamená kyslík.
6. Indolový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, ve které W představuje zbytky (i), (ii), (iii) nebo (iv), R_1 znamená atom vodíku alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupinu $-Q-R_4$, a R_4 je kyanoskupina, trifluormethylová skupina, skupina $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-OH$, $-OCH_3$ nebo O-fenylová skupina.
7. Indolový derivát obecného vzorce I podle nároku 6, přičemž touto sloučeninou obecného vzorce I je sloučenina:



8. Indolový derivát obecného vzorce I podle nároku 7, přičemž touto sloučeninou je cis epimer.
9. Indolový derivát obecného vzorce I podle nároku 6, přičemž touto sloučeninou je S epimer s chirálním uhlíkem označeným #.

10. Indolový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, ve které W představuje zbytky (i), (ii), nebo (iii), $\underline{n}$ je 1, $\underline{m}$ je 1, R_1 znamená atom vodíku alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, R_2 je atom vodíku a R_3 představuje atom vodíku nebo skupinu $-\text{CH}_2\text{Ph}$.
11. Indolový derivát obecného vzorce I podle nároku 10, přičemž touto sloučeninou je sloučenina obecného vzorce:

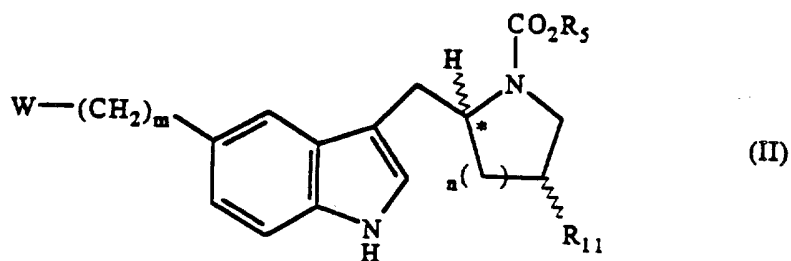


12. Indolový derivát obecného vzorce I podle nároku 11, přičemž touto sloučeninou je cis epimer.
13. Indolový derivát obecného vzorce I podle nároku 10, přičemž touto sloučeninou je S epimer s chirálním uhlíkem označeným #.
14. Indolový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, přičemž touto sloučeninou je:
 3-[(N-2-methoxyethyl)pyrrolidin-2R-yl-methyl]-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4S-ylmethyl)-1H-indol,
 5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4S-ylmethyl)-3-(pyrrolidin-2R-ylmethyl)-1H-indol, a
 3-(N-methylpyrrolidin-2R-ylmethyl)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4R,S-ylmethyl)-1H-indol.
15. Farmaceutický prostředek pro léčení nemoci vybrané ze skupiny do které patří hypertenze, stavy deprese, úzkosti, poruchy stravovacích návyků, obezita, zneužití léčiv neboli drogová závislost, histaminová cefalalgie, migréna, bolesti a chronická paroxysmální hemikranie a bolesti hlavy souvisící s vaskulárními poruchami, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tento prostředek obsahuje indolový derivát shora uvedeného obecného vzorce I podle nároku 1 v množství účinném pro léčení shora uvedených nemocí, a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.
16. Farmaceutický prostředek pro léčení poruch vyplývajících z deficitní serotonergní neurotransmise, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tento prostředek obsahuje indolový derivát shora uvedeného obecného vzorce I podle nároku 1 v množství účinném pro léčení uvedené poruchy, a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.
17. Indolový derivát obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva pro léčení nemoci vybrané ze skupiny, do které patří hypertenze, stavy deprese, úzkosti, poruchy stravovacích návyků, obezita, zneužití léčiv neboli drogová závislost,

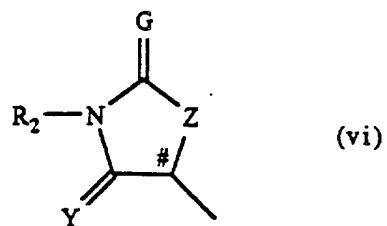
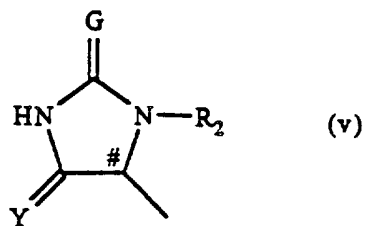
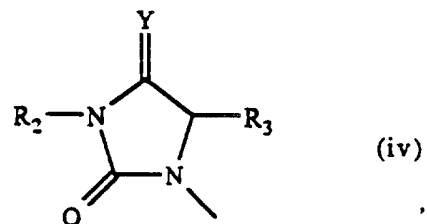
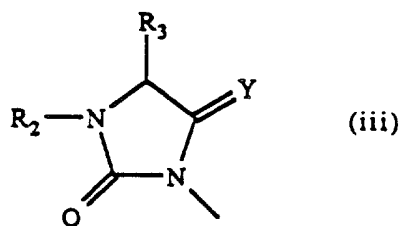
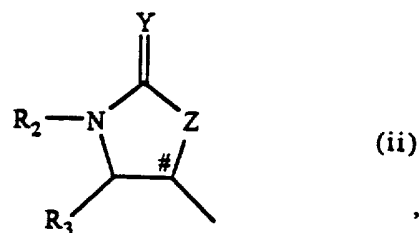
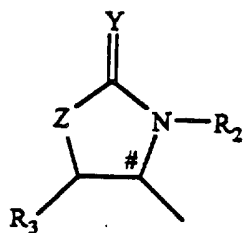
histaminová cefalalgie, migréna, bolesti a chronická paroxysmální hemikranie a bolesti hlavy souvisící s vaskulárními poruchami.

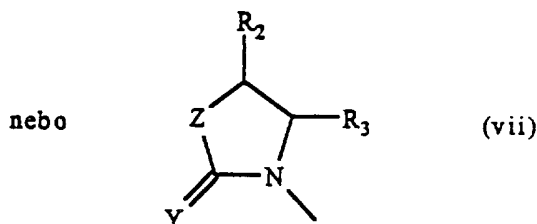
18. Indolový derivát obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva pro léčení poruch vyplývajících z deficitní serotonergní neurotransmise.

19. Indolový derivát obecného vzorce II:



kde W je





$\underline{n}$ je 0, 1 nebo 2,

$\underline{m}$ je 0, 1, 2 nebo 3,

Y a G každý nezávisle představuje kyslík nebo síru,

Z znamená skupiny -O-, -S-, -NH nebo -CH₂,

R₂ a R₃ představují každý nezávisle vodík, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části a alkylheteroarylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku,

R₅ představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku,

R₁₁ představuje atom vodíku, skupinu -OR₁₂ nebo skupinu -NHCOR₁₂,

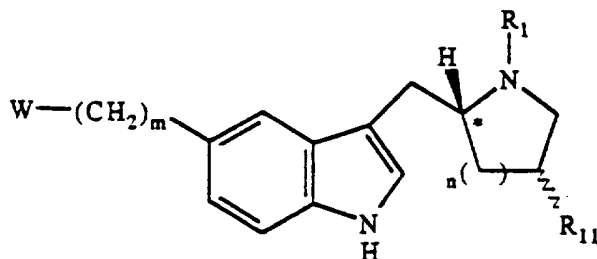
R₁₂ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

první chirální uhlík je označen hvězdičkou *,

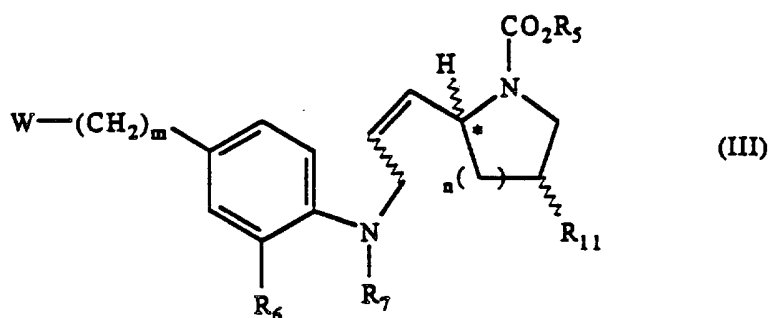
druhý chirální uhlík je označen symbolem #,

a uvedené arylové skupiny a arylové části shora uvedených alkylarylových skupin jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího fenylovou skupinu a substituované fenylové skupiny, kde uvedené substituované fenylové skupiny mohou být substituovány jedním až třemi substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogeny, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, karboxamidovou skupinu, nitroskupinu a alkoxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, a všechny optické izomery a racemické a diastereomerní nebo epimerní směsi těchto sloučenin, jako meziprodukt postupu přípravy indolových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1.

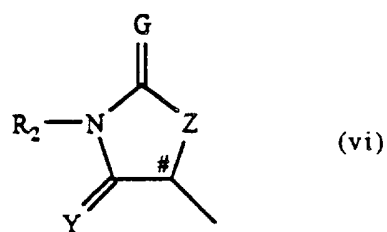
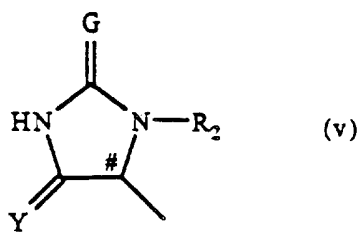
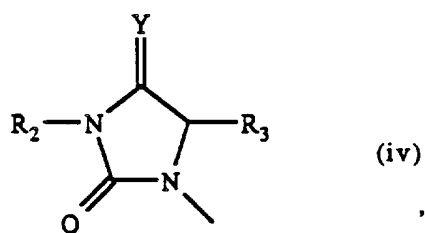
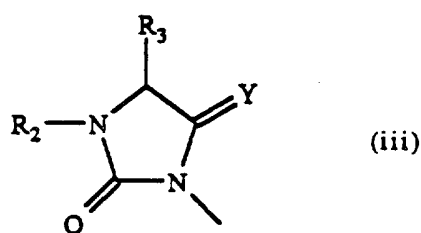
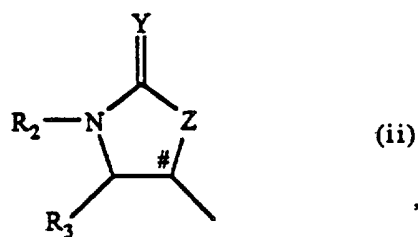
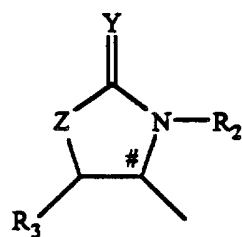
20. Indolový derivát podle nároku 19, přičemž touto sloučeninou obecného vzorce II je sloučenina:

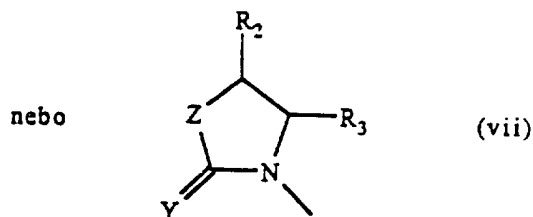


21. Indolový derivát podle nároku 20, přičemž touto sloučeninou je cis epimer.
22. Indolový derivát podle nároku 19, přičemž touto sloučeninou obecného vzorce II je S epimer s chirálním uhlíkem označeným #.
23. Indolový derivát podle nároku 19, ve které G znamená kyslík.
24. Sloučenina obecného vzorce III:



kde W je





$\underline{n}$ je 0, 1 nebo 2,

$\underline{m}$ je 0, 1, 2 nebo 3,

Y a G představují každý nezávisle kyslík nebo síru,
Z znamená skupiny -O-, -S-, -NH nebo -CH₂,

R₂ a R₃ představují každý nezávisle vodík, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkylheteroarylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku,

R₅ představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku,

R₆ znamená atom halogenu,

R₇ představuje skupinu -COCF₃, -SO₂CH₃, -SO₂Ph nebo CO₂C(CH₃)₃,

R₁₁ znamená atom vodíku, skupinu -OR₁₂ nebo skupinu -NHCOR₁₂,

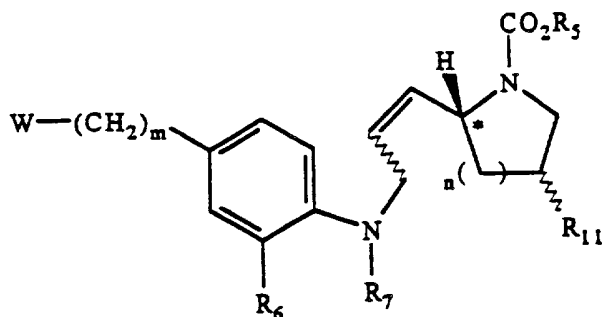
R₁₂ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

první chirální uhlík je označen hvězdičkou *,

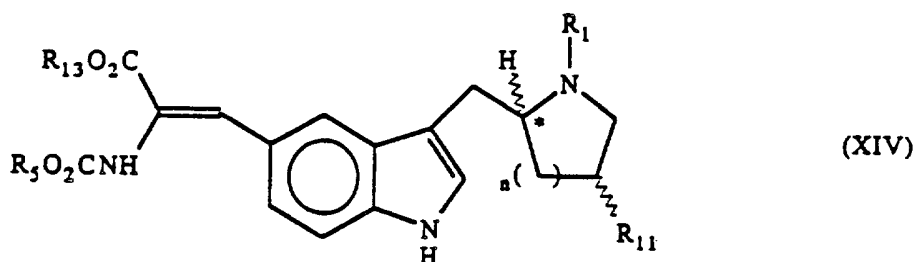
druhý chirální uhlík je označen symbolem #,

a uvedené arylové skupiny a arylové části shora uvedených alkylarylových skupin jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího fenylovou skupinu a substituované fenylové skupiny, kde uvedené substituované fenylové skupiny mohou být substituovány jedním až třemi substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogeny, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, karboxamidovou skupinu, nitroskupinu a alkoxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, všechny optické izomery a racemické a diastereomerní nebo epimerní směsi těchto sloučenin, jako meziprodukt postupu přípravy indolových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1.

25. Sloučenina podle nároku 24, přičemž touto sloučeninou obecného vzorce III je sloučenina:



26. Sloučenina podle nároku 25, přičemž touto sloučeninou je cis epimer.
27. Sloučenina podle nároku 24, přičemž touto sloučeninou obecného vzorce III je S epimer s chirálním uhlíkem označeným #.
28. Sloučenina podle nároku 24, ve které G znamená kyslík.
29. Indolový derivát obecného vzorce XIV:



ve kterém:

n je 0, 1 nebo 2,

R_1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, substituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, ve které je substituentem jedna hydroxylová skupina, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkinylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, alkylheteroarylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupinu $-Q-R_4$,

R_5 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

R_4 představuje kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, skupiny $-COR_9$, $-CO_2R_9$, $-CONR_9R_{10}$, $-OR_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$ nebo $-S(O)_qR_9$,

R_9 a R_{10} představují každý nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, arylovou skupinu,

nebo mohou R_9 a R_{10} společně tvořit tříčlenný až sedmičlenný alkylový kruh nebo tříčlenný až sedmičlenný heteroalkylový kruh, který má jeden kyslíkový heteroatom,

R_{11} představuje atom vodíku, skupinu $-OR_{12}$ nebo skupinu $-NHCOR_{12}$,

R_{12} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

R_{13} představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

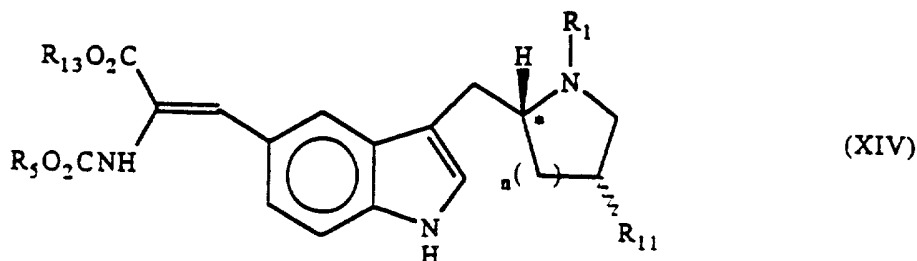
q je 0, 1 nebo 2,

Q znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

první chirální uhlík je označen hvězdičkou *,

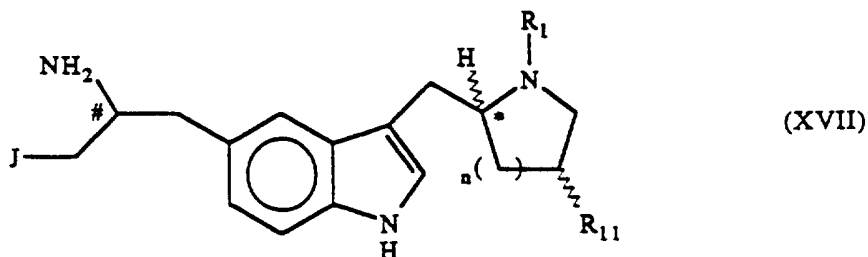
a uvedené arylové skupiny a arylové části shora uvedených alkylarylových skupin jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího fenylovou skupinu a substituované fenylové skupiny, kde uvedené substituované fenylové skupiny mohou být substituovány jedním až třemi substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogeny, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, karboxamidovou skupinu, nitroskupinu a alkoxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, všechny optické izomery a racemické a diastereomerní nebo epimerní směsi těchto sloučenin, jako meziprodukt postupu přípravy indolových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1.

30. Indolový derivát podle nároku 29, přičemž touto sloučeninou obecného vzorce XIV je sloučenina:



31. Indolový derivát podle nároku 30, přičemž touto sloučeninou je cis epimer.

32. Indolový derivát obecného vzorce XVII:



ve kterém:

n je 0, 1 nebo 2,

J představuje skupinu $-OH$ nebo $-CO_2R_{13}$,

R_1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, substituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, ve které je substituentem jedna hydroxylová skupina, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkinylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, alkylheteroarylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupinu $-Q-R_4$,

R_4 představuje kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, skupiny $-COR_9$, $-CO_2R_9$, $-CONR_9R_{10}$, $-OR_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$ nebo $-S(O)_qR_9$,

R_9 a R_{10} představují každý nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, arylovou skupinu,

nebo mohou R_9 a R_{10} společně tvořit tříčlenný až sedmičlenný alkylový kruh nebo tříčlenný až sedmičlenný heteroalkylový kruh, který má jeden kyslíkový heteroatom,

R_{11} představuje atom vodíku, skupinu $-OR_{12}$ nebo skupinu $-NHCOR_{12}$,

R_{12} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

R_{13} představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo alkylarylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

q je 0, 1 nebo 2,

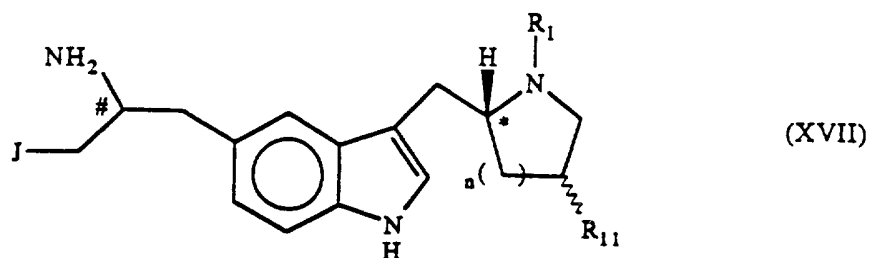
Q znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

první chirální uhlík je označen hvězdičkou *,

druhý chirální uhlík je označen symbolem #,

a uvedené arylové skupiny a arylové části shora uvedených alkylarylových skupin jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího fenylovou skupinu a substituované fenylové skupiny, kde uvedené substituované fenylové skupiny mohou být substituovány jedním až třemi substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogeny, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, karboxamidovou skupinu, nitroskupinu a alkoxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, všechny optické izomery a racemické a diastereomerní nebo epimerní směsi těchto sloučenin, jako meziprodukt postupu přípravy indolových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1.

33. Indolový derivát podle nároku 32, přičemž touto sloučeninou obecného vzorce XVII je sloučenina:



34. Indolový derivát podle nároku 33, přičemž touto sloučeninou je cis epimer.
35. Indolový derivát podle nároku 32, přičemž touto sloučeninou obecného vzorce XVII je S epimer s chirálním uhlíkem označeným #.

Konec dokumentu
