

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2445-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26. 01. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **02.02.95,**
25.04.95, 03.05.95, 17.08.95, 26.08.95, 12.09.95

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9502052, 95/9508327,**
95/9508967, 95/9516845, 95/9517542, 95/9518574

(33) Země priority: **GB, GB, GB, GB, GB, GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 09. 98**
(Věstník č. 9/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP96/00368**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/23783**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D	401/12
C 07 D	401/14
C 07 D	417/14
C 07 D	413/12
C 07 D	409/14
C 07 D	403/12
C 07 D	405/14
A 61 K	31/44
A 61 K	31/40

(71) Přihlášovatel:

SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, GB;

(72) Původce:

Gaster Laramie Mary, Harlow, GB;
Wyman Paul Adrian, Harlow, GB;
Mulholland Keith Raymond, Harlow, GB;
Davies David Thomas, Harlow, GB;
Duckworth David Malcom, Harlow, GB;
Forbes Ian Thomson, Harlow, GB;
Jones Graham Elgin, Harlow, GB;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Indolový derivát jako antagonist 5-HT
receptoru

(57) Anotace:

Řešení se týká heterocyklických sloučenin majících farmakologickou aktivitu, způsobů jejich výroby, kompozic, které je obsahují, a jejich použití při léčbě chorob centrálního nervového systému, jako je úzkost.

CZ 2445-97 A3

Indolový derivát jako antagonist 5-HT receptoru

Oblast techniky

Vynález se týká sloučenin, které mají farmakologickou aktivitu, způsobu jejich přípravy, kompozic, které je obsahují, a jejich použití při léčení poruch centrálního nervového systému.

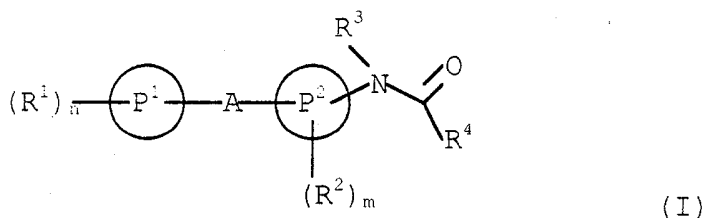
Dosavadní stav techniky

Spis WO 94/04533 (SmithKline Beecham plc.) popisuje deriváty indolu a indolinu, které jsou popsány jako látky, které mají aktivitu antagonisty receptoru 5HT_{2A}. Nyní byla objevena strukturálně odlišná třída sloučenin, u kterých bylo zjištěno, že také vykazují aktivitu antagonisty 5HT_{2A}. Jisté sloučeniny podle vynálezu také vykazují aktivitu antagonisty 5HT_{2B}. Má se za to, že antagonisté receptoru 5HT_{2A/2B} mají potenciální využití při léčení poruch centrálního nervového systému, jako je úzkost, deprese, epilepsie, obsesivní nutkavé chování, migréna, Alzheimerova choroba, poruchy spánku, problémy s jídlem jako je anorexie a bulimie, záchvaty paniky, odnavykání závislosti na drogách, jako je kokain, ethanol, nikotin a benzodiazepiny, schizofrenie a také poruchy spojené s úrazem páteře a/nebo úrazy hlavy jako je hydrocefalus. U sloučenin podle vynálezu se také předpokládá, že mají použití při léčení určitých gastrointestinálních poruch, jako je IBS, stejně jako mikrovaskulárních chorob, jako je makulární edém a retinopathie.

19.05.98

Podstata vynálezu

Vynález poskytuje jako první aspekt sloučeninu vzorce I



ve kterém

P^1 a P^2 jsou nezávisle fenyl, aromatický nebo částečně nasycený monocyklický nebo bicyklický heterocyklický kruh obsahující až tři heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku nebo síry;

A je vazba, řetězec 1 až 5 atomů případně substituovaný alkylem obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku nebo je A případně substituovaný fenyl nebo případně substituovaný pěti- až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující až tři heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku nebo síry;

skupiny R^1 a R^2 jsou každá nezávisle na sobě vodík, alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku případně substituovaný $NR^{12}R^{13}$, alkenyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kyanoskupina, nitroskupina, halogen, CF_3 , C_2F_5 , $NR^{12}R^{13}$, $CONR^{12}R^{13}$, $NR^{12}COR^{13}$, $S(O)_pNR^{12}R^{13}$, CHO , OCF_3 , SCF_3 , COR^{14} , CH_2OR^{14} , CO_2R^{14} nebo OR^{14} ,

kde p je 1 nebo 2 a

R^{12} , R^{13} a R^{14} jsou nezávisle vodík, alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, případně substituovaný aryl nebo případně

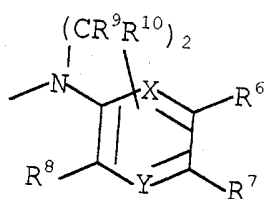
19.05.98

substituovaný aralkyl obsahující 1 až 6 atomů v alkylové části;

n a m jsou nezávisle na sobě 0, 1 nebo 2;

R^5 je vodík nebo alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R^4 je skupina vzorce i)



(i)

ve kterém

X a Y jsou oba dusík, jeden je dusík a druhý je uhlík nebo CR^5 skupina nebo jeden je CR^5 skupina a druhý je uhlík nebo CR^5 skupina;

skupiny R^5 , R^6 , R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě vodík, alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, alkenyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkyl obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkoxyskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové a 1 až 6 atomů v alkoxylové části, alkinyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkyloxyskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové a 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, alkylthioskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylthioskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkylthioskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové a 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, alkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, halogen, nitroskupina, OCF_3 , SCF_3 ,

19.06.99

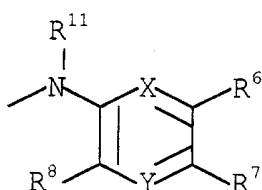
SO_2CF_3 , SO_2F , formyl, alkanoyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, kyanoskupina, případně substituovaný fenyl nebo thienyl, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ nebo CO_2R^{14} ,

kde R^{12} , R^{13} a R^{14} mají stejný význam, jako je definován u R^1 ; nebo

R^6 a R^7 tvoří část případně substituovaného pěti- nebo šestičlenného karbocyklického nebo heterocyklického kruhu;

R^9 a R^{10} jsou nezávisle vodík nebo alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; nebo

R^4 je skupina vzorce ii)



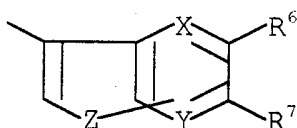
(ii)

ve které X a Y jsou oba dusík, jeden je dusík a druhý je CR^5 skupina nebo X a Y jsou oba CR^5 skupiny a

R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mají význam uvedený u vzorce I; a

R^{11} je vodík nebo alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo

R^4 je skupina vzorce iii)



(iii)

ve které R^6 , R^7 , X a Y jsou definovány ve vzorci i) a

19.06.98

Z je O, S, CH₂ nebo NR¹⁵, kde R¹⁵ je vodík nebo alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

a její sůl.

Alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku samotné nebo jako část jiných skupin mohou mít přímé nebo rozvětvené řetězce.

A je výhodně vazba nebo řetězec o 1 až 5 atomech případně substituovaný alkylem obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku. Příklady takových řetězců zahrnují (CH₂)_pX nebo X(CH₂)_p, kde p je 1 až 4 a X je CO, O, S(O)_x, kde x je 0 až 2, nebo A je NR, CONR, NRCO, NRCONR, CO, CH(OH), alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, CH=CH, CH=CF, CF=CF, O, S(O)_x, kde x je 1 nebo 2, NR nebo NRSO₂, kde R je vodík nebo alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Výhodně je A vazba nebo skupina CH₂O, OCH₂ nebo O.

Výhodně je A případně substituovaná fenylová skupina nebo případně substituovaný 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh obsahující až 3 heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku nebo síry. Výhodně je A thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyridyl, pyrimidyl nebo pyrazinyl. Nejvýhodněji je A thiazolyl. Případné substitueny, když A je fenyl nebo heterocyklická skupina, zahrnují ty skupiny, které jsou uvedeny výše jako R¹ a R².

Močovinová část může být připojena na uhlík nebo jakýkoli vhodný dusíkový atom kruhu P², výhodně je připojena na uhlíkový atom. Výhodné části, když kruhy P¹ a P² jsou 5-členné aromatické heterocyklické kruhy, zahrnují isothiazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl a triazolyl. Výhodné části, když kruhy P¹ a P² jsou 6-členné aromatické kruhy, zahrnují například pyridyl, pyrimidyl

nebo pyrazinyl. Případné substituenty pro skupiny P^1 a P^2 zahrnují ty skupiny, které jsou uvedeny výše jako R^1 a R^2 .

Když je A vazba, P^1 je výhodně fenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl nebo pyridazinyl, výhodně fenyl nebo pyridyl, zvláště 3-pyridyl.

Když je A řetězec o 1 až 5 atomech, je P^1 výhodně fenyl nebo pyridyl a P^2 je výhodně fenyl nebo pyridyl, zvláště 3-pyridyl.

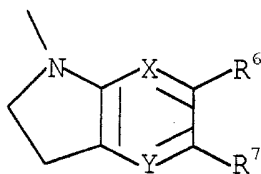
Když je A případně substituovaná fenylová skupina nebo případně substituovaný 5- nebo 6-členný aromatický heterocyklický kruh, P^1 je výhodně fenyl nebo pyridyl a P^2 je výhodně fenyl nebo pyridyl, zvláště 3-pyridyl.

Výhodně je R^1 vodík nebo methyl.

Výhodně je R^2 vodík, halogen, methyl, CF_3 nebo OF_3 .

Výhodně je R^3 vodík.

Výhodně je R^4 skupina vzorce i). Výhodně X a Y tvoří část fenylového kruhu, to znamená, že jeden z X nebo Y je uhlík a druhý je skupina CH, nebo jak X, tak Y jsou skupiny CH. Nejvýhodněji je R^4 skupina vzorce A:



(A)

ve které

R^6 a R^7 jsou stejné, jako u vzorce i).

Výhodně jsou skupiny R^6 a R^7 nezávisle na sobě vodík, alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, například CF_3 nebo C_2F_5 ,

alkenyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkyl obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkoxyskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové a 1 až 6 atomů v alkoxylové části, alkinyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkyloxyskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkyl obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové a 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylthioskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkylthioskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové a 1 až 6 atomů uhlíku a alkylové části, alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, halogen, nitroskupina, CF_3 , C_2F_5 , OCF_3 , SCF_3 , SO_2CF_3 , SO_2F , formyl, alkanoyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, kyanoskupina, případně substituovaný fenyl nebo thienyl, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ nebo CO_2R^{14} , kde R^{12} , R^{13} a R^{14} mají stejný význam, jako je definován u R^1 ; nebo R^6 a R^7 tvoří část případně substituovaného pěti- nebo šestičlenného karbocyklického nebo heterocyklického kruhu. Příklad takových kruhů zahrnují cyklopentanový a dihydrofuranový kruh.

Výhodně je R^6 trifluormethyl nebo halogen a R^7 je alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, zvláště methoxyskupina, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, zvláště methylthioskupina, nebo alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, zvláště methyl.

Výhodně jsou n a m nezávisle 0, 1 nebo 2. Výhodně jsou n a m oba 1.

Sloučeniny podle vynálezu zvláště zahrnují:

1-[(3-pyridyl)-3-fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin,

19.08.98

- 1-[(4-pyridyl)-3-fenylkarbamoyl]-5-methylthio-6-tri-fluormethylindolin,
- 1-[(3-pyridyl)-3-fenylkarbamoyl]-5-methylthio-6-tri-fluormethylindolin,
- 1-[(3-pyridyl)-4-fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin,
- 1-[(4-pyridyl)-4-fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin,
- 1-[(2-pyridyl)-3-fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin,
- 1-[4-methyl-3-(3-pyridyl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[3-fluor-5-(3-pyridyl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[2-fluor-5-(3-pyridyl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[5-fenylpyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin,
- 1-[5-fenylpyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methylthio-6-trifluor-methylindolin,
- 1-[5-(3-pyridyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin,
- 1-[5-(4-trifluormethylfenyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[5-(4-methylfenyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-tri-fluormethylindolin,
- 1-[5-(2-thienyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-tri-fluormethylindolin,

19.06.93

- 1-[5-(3-thienyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-tri-
fluormethylindolin,
- 1-[5-(2-pyrrolyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-tri-
fluormethylindolin,
- 1-[5-(4-pyridyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-tri-
fluormethylindolin,
- 1-[2-(3-pyridyl)thiazol-4-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-tri-
fluormethylindolin,
- 1-[2-(2-pyridyl)thien-5-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-
methylindolin,
- 1-[3-fluor-5-(4-methyl-3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-
6-trifluormethylindolin,
- 1-[5-(2,6-difluorfenyl)-3-pyridylkarbamoyl]-5-methoxy-6-
trifluormethylindolin,
- 6-chlor-5-methyl-1-(4-methyl-3-(pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl)-
indolin,
- 1-[4-methyl-3-(pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-5-thiomethyl-6-
trifluoromethylindolin,
- 1-[3-fluor-5-(pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-5-thiomethyl-6-
trifluormethylindolin,
- 1-[4-chlor-3-(pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-
trifluormethylindolin,
- 5-methoxy-1-[5-methyl-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)fenyl-
karbamoyl]-6-trifluormethylindolin,
- 1-[4-methyl-3-(4-methyl-3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-
methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[5-brom-3-(pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-
trifluormethylindolin,

19.08.98

- 1-[4-terc.-butyl-3-(pyrid-3-yl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[4-methoxy-3-(pyrid-3-yl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[5-fluor-4-methoxy-3-(pyrid-3-yl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[3-brom-4-methyl-5-(3-pyridyl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[3-(4-isochinolyl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[5-(4-methyl-3-pyridyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[6-(3-pyridylpyrid-3-ylkarbamoyl)-5-methoxy-6-trifluoromethylindolin,
- 1-[5-(2-furyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluoromethylindolin,
- 1-[2-(pyrazinyl)thiazol-4-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[3-(5-pyrimidyl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluoromethylindolin,
- 1-[3-(4-methyl-3-pyridyl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[5-ethyl-3-(pyrid-3-yl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 5-methoxy-1-[5-fenyl-3-(pyrid-3-yl) fenylkarbamoyl]-6-trifluormethylindolin,
- 6-chlor-5-methyl-1-[4-methyl-3-(4-methyl-3-pyridyl) fenylkarbamoyl]indolin,

19.06.98

1-[3-(pyrid-3-ylaminokarbonyl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,

1-[3-(pyrid-3-ylaminokarbonyl) fenylkarbamoyl]-5-methylthio-6-trifluormethylindolin,

1-[3-(pyrid-4-ylaminokarbonyl) fenylkarbamoyl]-5-methylthio-6-trifluormethylindolin,

1-[4-(pyrid-3-ylaminokarbonyl) fenylkarbamoyl]-5-methylthio-6-trifluormethylindolin,

1-[4-(pyrid-4-ylaminokarbonyl) fenylkarbamoyl]-5-methylthio-6-trifluormethylindolin,

1-[3-(3-pyridylkarbonyl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,

1-[3-(pyrid-3-ylaminosulfonyl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,

5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[6-(pyrid-3-yloxy)-pyrid-3-yl-karbamoyl]indolin,

5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[6-(pyrid-3-yloxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,

5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-4-ylmethoxy)-fenylkarbamoyl]indolin,

5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[6-(pyrid-4-yl-methoxy)-pyrid-3-yl-karbamoyl]indolin,

5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-4-ylmethylamino-karbonyl) fenylkarbamoyl]indolin,

trans-5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-/2-ethenyl-(4-pyridyl)/fenylkarbamoyl]indolin,

5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-/2-ethyl-(4-pyridyl)/fenylkarbamoyl]indolin,

19.06.98

1-[1-(4-pyridyl)-5-indolylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-4-ylthiomethyl)-fenylkarbamoyl]indolin,
 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-4-ylsulfonylmethyl) fenylkarbamoyl]indolin,
 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-4-ylmethylthio)-fenylkarbamoyl]indolin,
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[(6-fenoxy)-3-pyridylkarbamoyl]indolin,
 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[2-(pyrid-3-yloxy)pyrid-4-ylkarbamoyl]indolin,
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[6-(2-methylpyrid-3-yloxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[6-(6-methylpyrid-3-yloxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,
 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[6-(pyrid-3-ylthio)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-3-ylmethyl)-amidofenylkarbamoyl]indolin,
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[3-(pyrid-4-ylmethyl)-amidofenylkarbamoyl]indolin,
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-2-ylmethyl)-amidofenylkarbamoyl]indolin,
 1-[1-(3-pyridylmethyl)-5-indolylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
 1-[1-(4-pyridylmethyl)-5-indolylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,

19.05.99

1-[1-(3-pyridyl)-5-indolylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[3-/2-(3-pyridyl)thiazol-4-yl/fenylkarbamoyl]indolin,
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-/2-(4-pyridyl)thiazol-4-yl/fenylkarbamoyl]indolin,
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-/2-(3-pyridyl)thiazol-4-yl/fenylkarbamoyl]indolin,
 1-[4-fluor-3-(3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
 1-[3-fluor-5-(pyrimidin-5-yl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
 1-[4-chlor-3-(4-methyl-3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
 1-[2,3-dihydro-7-(pyrid-3-yl)benzofuran-5-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[6-(2-methylpyrid-3-yloxy)-pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,
 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[6-(4-methylpyrid-3-yloxy)-pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,
 a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Další výhodné sloučeniny jsou ty, které jsou uvedeny v příkladech 83 až 177 a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou tvořit adiční soli s kyselinami, kde kyselinami jsou obvyklé farmaceuticky přijatelné kyseliny, například kyselina maleinová, chlorovodíková, bromovodíková, fosforečná, octová,

19.05.93

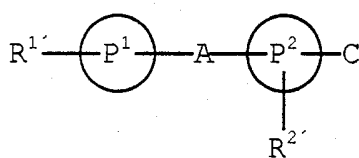
fumarová, salicylová, citrónová, mléčná, mandlová, vinná a methansulfonová. Výhodnými solemi jsou mesylátové soli.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou také tvořit N-oxidy nebo solváty, jako jsou hydráty, a vynález také zahrnuje tyto formy. Pojem „sloučenina obecného vzorce I“, ve významu, jak je zde používán, zahrnuje také tyto formy.

Určité sloučeniny obecného vzorce I jsou schopné existence ve stereoisomerních formách včetně enantiomerů a vynález zahrnuje také každou z těchto stereoisomerních form a jejich směsí, včetně racematů. Různé stereoisomerní formy mohou být odděleny jedna od druhé obvyklými metodami nebo jakýkoli daný isomer může být získán stereospecifickou nebo asymetrickou syntézou. Vynález také zahrnuje jakékoli tautomerní formy a jejich směsí.

Tento vynález také poskytuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, který zahrnuje:

a) sloučení sloučeniny obecného vzorce II



(II)

se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

ve kterýchžto vzorcích

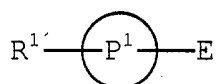
A, P¹ a P² jsou stejné, jako u vzorce I,

19.08.98

C a D obsahují vhodnou funkční skupinu nebo skupiny nezbytnou/nezbytné pro tvorbu skupiny $-NR^{3'}CO$ při sloučení, substituenty $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ a $R^{4'}$ odpovídají R^1 , R^2 , R^3 a R^4 , jak jsou uvedeny u vzorce I, nebo jsou to skupiny na ně převeditelné,

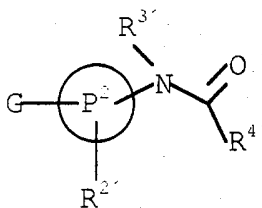
a poté, popřípadě pokud je to nezbytné, a v jakémkoli vhodném pořadí, konverzi jakékoliv ze skupin $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ a $R^{4'}$, pokud jsou jiné než R^1 , R^2 , R^3 a R^4 , na R^1 , R^2 , R^3 a R^4 , interkonverzi R^1 , R^2 , R^3 a R^4 a vytvoření farmaceuticky přijatelné soli takové sloučeniny, nebo

b) sloučení sloučeniny obecného vzorce IV



(IV)

se sloučeninou obecného vzorce V



(V)

v kterýchžto vzorcích

P^1 , P^2 , $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ a $R^{4'}$ mají význam jako je definován výše a

E a G obsahují vhodnou funkční skupinu nebo skupiny nezbytné pro tvorbu skupiny A při sloučení,

a poté popřípadě pokud je to nezbytné a v jakémkoli vhodném pořadí, konverzi jakékoliv ze skupin R^1 , R^2 , R^3 a R^4 , pokud jsou jiné než R^1 , R^2 , R^3 a R^4 , na R^1 , R^2 , R^3 a R^4 , interkonverzi R^1 , R^2 , R^3 a R^4 a vytvoření farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny.

Výhodné příklady skupin C a D zahrnují:

- i) C je $-N=C=O$ a D je vodík,
- ii) C je $-NR^{3'}COL$ a D je vodík,
- iii) C je $-NHR^{3'}$ a D je COL , nebo
C je halogen a D je $-CONHR^{3'}$,

kde $R^{3'}$ má význam jako je definovan výše a L je odštěpitelná skupina. Příklady vhodných odštěpitelných skupin L zahrnují halogen, jako je chlor, brom, zbytek imidazolu, fenoxyskupinu nebo fenylthioskupinu, které jsou popřípadě substituované, například halogenem.

Výhodné příklady skupiny $R^{2'}$, která je konvertovatelná na R^2 , zahrnují alkoxykarbonyl a benzyloxy- nebo paramethoxybenzyloxyskupinu, které jsou konvertovatelné za použití obvyklých podmínek na skupinu, kde R^2 je hydroxyskupina.

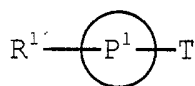
Interkonverze R^1 , R^2 a R^3 jsou prováděny obvyklými způsoby. Například R^1 ve významu halogenskupiny, může být zaveden selektivní halogenací kruhu P^1 za použití obvyklých podmínek. V některých případech může být vhodné chránit substituenty R^1 až R^3 ve významu atomu vodíku, u kterých se nepožaduje, aby došlo k jejich interkonverzi.

Vhodné chránicí skupiny a způsoby jejich připojení a odstranění jsou obvyklé skupiny používané v oblasti organické chemie, jako jsou například ty, které popsal

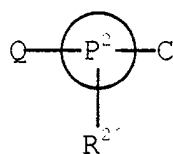
Greene T.W. „Protective groups in organic synthesis“ New York, Wiley (1981).

Sloučeniny obecného vzorce II a III mohou být připraveny známými způsoby nebo analogiemi známých způsobů, například za použití způsobů popsaných ve WO 95/01976.

Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterých C je NH_2 , NO_2 nebo CO_2H , mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce VII



(VI)



(VII)

v kterýchžto vzorcích

R^1 , R^2 , P^1 a P^2 mají význam jako je definován u vzorce II a T a Q obsahují vhodné funkční skupiny nezbytné k tvorbě skupiny A.

Tak například:

- když A je vazba, jeden z T a Q je $\text{B}(\text{OH})_2$ nebo $\text{Sn}(\text{Bu})_3$ a druhý je halogen nebo OTf (viz například Adv. Het. Chem., 62, 306 (1995)).
- když A je řetězec, jeden z T a Q je chlorid kyseliny a druhý je aminoskupina, nebo jeden z T a Q je hydroxyskupina a druhý je chlor nebo chlormethyl; nebo
- když A je heterocyklický kruh, jeden z T a Q je thioamidová skupina a druhý je $\text{BrCH}_2\text{C}=\text{O}$.

19.06.98

standardních způsobů, jako jsou způsoby uvedené ve WO 94/04533 nebo WO 95/01976.

Farmaceuticky přijatelné soli mohou být připraveny obvyklými reakcemi s odpovídající kyselinou nebo derivátem kyseliny. N-Oxidy mohou vznikat běžnou reakcí s peroxidem vodíku nebo peroxykarboxylovými kyselinami.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli mají aktivitu antagonistů $5HT_{2B/2C}$ receptorů a má se za to, že mají potenciální použití při léčení nebo profylaxi poruch centrálního nervového systému jako je úzkost, deprese, epilepsie, obsesivní nutkavé chování, migréna, Alzheimerova choroba, poruchy spánku, problémy s jídlem jako je anorexie a bulimie, záchvaty paniky, odnavykání závislosti na drogách, jako je kokain, ethanol, nikotin a benzodiazepiny, schizofrenie a také poruchy spojené s úrazem páteře a/nebo úrazy hlavy jako je hydrocefalus. U sloučenin podle vynálezu se také předpokládá použití při léčbě poruch gastrointestinálního traktu, jako je IBS, stejně jako mikrovaskulární choroby, jako je makulární edém nebo retinopathie.

Vynález tak také poskytuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl pro použití jako terapeutická substance, zvláště při léčbě nebo profylaxi výše uvedených poruch.

Vynález dále poskytuje způsob léčení nebo profylaxe výše uvedených chorob u savců včetně lidí, který zahrnuje podávání pacientovi terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

Jako další aspekt vynález poskytuje použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli

19.06.99

Sloučenina obecného vzorce III může být připravena známými způsoby nebo analogiemi známých způsobů, například

- a) z odpovídajícího anilinu přes tvorbu indolu (Nordlander, JOC, 1981, 778, nebo Sundberg JOC 1984, 249), následovaným redukcí indolového kruhu za použití natriumkyanborhydridu. V některých případech může být výhodné, aby byla vytvořena směs indolů, která může být oddělena v této fázi nebo později;
- b) z odpovídajícího ortho-methylnitrobenzenu přes tvorbu indolu (Leimgruberovým způsobem podle Org. Syn. Col., sv. VII, str. 34) následovaným redukcí indolového kruhu;
- c) aromatickou substitucí vhodně chráněného indolového/indolinového prekurzoru, například alkylthioskupiny mohou být vytvořeny thiokyanací indolového kruhu následovanou hydrolýzou a alkylací; nebo
- d) z odpovídajícího nitrobenzenu přes tvorbu indolu aromatickou nukleofilní substitucí (J. Med. Chem., 1990, 2089), následovanou redukcí indolu za použití natriumkyanborhydridu.

Nové meziprodukty obecného vzorce III také tvoří část tohoto vynálezu.

Výhodné příklady reakcí sloučenin obecných vzorců IV a V jsou ty, kde E a G jsou stejné jako T a Q ve výše uvedených sloučeninách obecných vzorců VI a VII. Sloučeniny obecného vzorce IV jsou komerčně dostupné nebo mohou být připraveny za použití standardních způsobů. Sloučeniny obecného vzorce V mohou být připraveny za použití

při výrobě léčiva pro léčení nebo profylaxi výše uvedených poruch.

Vynález také poskytuje farmaceutickou kompozici, která zahrnuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, a farmaceuticky přijatelný nosič.

Farmaceutická kompozice podle vynálezu, která může být připravena smícháním, výhodně při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku, je obvykle uzpůsobena pro orální, parenterální nebo rektální podávání a jako taková může být ve formě tablet, kapslí, orálních kapalných preparátů, prášků, granulí, pastilek, rekonstituovatelných prášků, roztoků nebo suspenzí schopných podání ve formě injekce nebo infuze, nebo čípků. Obecně se dává přednost orálně podávaným kompozicím.

Tablety nebo kapsle pro orální podávání mohou být ve formě dávkových jednotek, a mohou obsahovat obvyklé excipienty, jako jsou pojiva, plnidla, tabletovací lubrikanty, rozvolňovadla a přijatelná smáčedla. Tablety mohou být potaženy způsoby, které jsou dobře známé v běžné farmaceutické praxi.

Orální kapalné preparáty mohou být ve formě například vodných nebo olejových suspenzí, roztoků, emulzí, sirupů nebo elixírů, nebo mohou být ve formě suchých produktů pro rekonstituci vodou nebo jiným vhodným vehikulem před užitím. Tyto kapalné preparáty mohou obsahovat běžné přísady, jako jsou suspendační přísady, emulgátory, nevodná vehikula (která mohou zahrnovat jedlé oleje), konzervovadla a, pokud je to žádoucí, běžná ochucovadla a barviva.

Pro parenterální podávání jsou kapalné jednotkové dávkové formy připraveny za použití sloučeniny podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelné soli a

sterilního vehikula. Sloučenina může být v závislosti na použitém vehikulu a koncentraci buď suspendována nebo rozpuštěna ve vehikulu. Při přípravě roztoků může být sloučenina rozpuštěna pro injekci a filtračně sterilována před naplněním do vhodných lékových nebo ampulek a zatavena. Výhodně jsou adjuvans, jako jsou lokální anestetika, konzervační a pufrovací přípravky rozpuštěna ve vehikulu. Pro zvýšení stability může být kompozice zmrazena po naplnění do lékovky a voda může být odstraněna za vakua. Parenterální suspenze jsou připraveny v zásadě stejným způsobem s tím rozdílem, že sloučenina je suspendována ve vehikulu místo toho, aby byla rozpuštěna, a sterilizace nemůže být provedena filtrací. Sloučenina může být sterilizována vystavením ethylenoxidu před suspendováním v sterilním vehikulu. Výhodně je v kompozici zahrnuto povrchově aktivní nebo smáčecí činidlo pro zjednodušení jednotné distribuce sloučeniny.

Kompozice může obsahovat od 0,1 do 99 % hmotnostních, výhodně od 10 do 60 % hmotnostních aktivní látky, v závislosti na způsobu podávání.

Dávka sloučeniny použité při léčení výše uvedených poruch se bude měnit obvyklým způsobem v závislosti na vážnosti poruch, hmotnosti postiženého a jiných podobných okolnostech. Avšak jako obecné vodítko vhodná jednotková dávka může být od 0,05 až do 1000 mg, výhodněji od 0,05 do 20,0 mg, například od 0,2 do 5 mg, a tyto jednotkové dávky mohou být podávány více než jednou denně, například dvakrát až třikrát denně, takže celková denní dávka je v rozmezí od asi 0,5 do 100 mg; a taková terapie může pokračovat po řadu týdnů nebo měsíců.

Pokud se podávání provádí v souladu s tímto vynálezem, nejsou předpokládány nepříjemné toxikologické účinky u sloučenin podle vynálezu.

Následující popisné příklady a příklady ilustrují přípravu sloučeniny podle vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Popisný příklad 1

6-Trifluormethylindolin (D1)

6-Trifluormethylindol (A. N. Tischler a T. J. Lanza, Tet. Lett., 26, 1653 (1986)) (5,27 g, 28,5 mmol) v ledové kyselině octové (50 ml) byl podroben reakci s natriumkyanoborhydridem (3,60 g, 57,0 mmol) při postupném dávkování při teplotě místnosti za míchání. Po 3 hodinách při teplotě místnosti byla reakční směs zředěna vodou (100 ml) a alkalizována 40% vodným roztokem NaOH za chlazení. Směs byla poté extrahována dichlormethanem (3 x 150 ml) a spojené extrakty byly vysušeny (Na_2SO_4) a odpařeny, čímž byla získána titulní sloučenina (4,83 g, 91 %) jako hnědá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3,07 (2H, t, $J = 8$), 3,62 (2H, t, $J = 8$), 6,80 (1H, s), 6,92 (1H, d, $J = 8$), 7,15 (1H, d, $J = 8$).

Popisný příklad 2

5-Thiokyanato-6-trifluormethylindolin (D2)

Směs 6-trifluormethylindolinu (D1) (9,7 g, 52 mmol) a thiokyanátu draselného (10,09 g, 104 mmol) v methanolu (200 ml) byla podrobena reakci s roztokem bromu (2,82 ml, 55

mmol) v methanolu (35 ml) přidávaným po kapkách během 0,5 hodiny při -5 až 0 °C. Reakční směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a byla míchána přes noc, poté byla odpařena dosucha. Odparek byl rozdělen mezi vodný K_2CO_3 (100 ml) a dichlormethan (3 x 100 ml). Spojené extrakty byly vysušeny (Na_2SO_4) a odpařeny a odparek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 2 až 30% ethylacetátu v petroletheru jako elučního činidla, čímž byla získána titulní sloučenina (9,1 g, 72 %) jako žlutá pevná látka.

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 3,12 (2H, t, $J = 8$), 3,72 (3H, t, $J = 8$), 4,23 (1H, široký s), 6,89 (1H, s), 7,50 (1H, s).

Popisný příklad 3

Di-[5-(6-trifluormethylindoliny)]disulfid (D3)

Thikyanát (D2) (28,5 g, 0,116 mol) v dioxanu (200 ml) a vodě (100 ml) byl podroben reakci s vodným amoniakem (880, 200 ml) při 90 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla ochlazená a odpařena, čímž byl získán odparek, který byl rozdělen mezi vodu (300 ml) a dichlormethan (4 x 300 ml). Spojené extrakty byly vysušeny (Na_2SO_4) a odpařeny, čímž byla získána titulní sloučenina (25,5 g, 100 %) jako žlutá pevná látka.

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 3,03 (2H, t, $J = 8$), 3,67 (2H, t, $J = 8$), 4,00 (1H, široký s), 6,80 (1H, s), 7,49 (1H, s).

Popisný příklad 4

Di-[5-(1-acetyl-6-trifluormethylindoliny)]disulfid (D4)

Disulfid (D3) (26 g, 0,119 mol) v dichlormethanu (300 ml) a triethylamin (47,3 ml, 0,339 mol) byly podrobeny reakci s po kapkách přidávaným roztokem acetanhydridu (22,5 ml, 0,238 mol) v dichlormethanu (50 ml) při 0 °C. Směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti, míchána po dobu 1 hodiny, poté nalita do 2,5M vodné HCl (400 ml). Organické vrstvy byly odděleny a vodná byla dále extrahována dichlormethanem (200 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny (Na_2SO_4) a odpařeny, čímž byla získána titulní sloučenina (29,1 g, 94 %) jako žlutá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,22 (3H, s), 3,21 (2H, t), 4,10 (2H, t), 7,68 (1H, s), 8,47 (1H, s).

Popisný příklad 5

1-Acetyl-5-merkapto-6-trifluormethylindolin (D5)

Směs diacetylendisulfidu (D4) (28,5 g, 54,8 mmol), trifenyfosfinu (20,85 g, 79,5 mmol) a koncentrované vodné HCl (1 ml) v dioxanu (300 ml) a vodě (75 ml) byla zahřívána pod refluxem po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs byla ochlazená a odpařena na odparek, který byl rozdělen mezi dichlormethan (300 ml) a 1% vodný roztok NaOH (300 ml). Organická fáze byla dále extrahována 1% vodným roztokem NaOH (200 ml) a spojené vodné frakce byly opatrně okyseleny a extrahovány dichlormethanem (3 x 300 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny (Na_2SO_4) a odpařeny, čímž byla získána titulní sloučenina (26 g, 91 %) jako žlutá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,24 (3H, s), 3,20 (2H, t), 3,68 (1H, m), 4,11 (2H, t), 7,22 (1H, s), 8,51 (1H, s).

Popisný příklad 6**1-Acetyl-5-methylthio-6-trifluormethylindolin (D6)**

Směs thiolu (D5) (26 g, 99 mmol), bezvodého K_2CO_3 (15,12 g, 109 mmol) a jodmethanu (18,6 ml, 300 mmol) v suchém dimethylformamidu (100 ml) byla zahřívána na 80 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla ochlazená, odpařena za vakua a rozdělena mezi vodu (200 ml) a dichlormethan (3 x 200 ml). Spojené organické frakce byly promyty vodou (400 ml), vysušeny (Na_2SO_4) a odpařeny, čímž byla získána titulní sloučenina (26,3 g, 97 %) jako žlutý olej.

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2,22 (3H, s), 2,49 (3H, s), 3,24 (2H, t, $J = 8$), 4,12 (2H, t, $J = 8$), 7,23 (1H, s), 8,51 (1H, s).

Popisný příklad 7**5-Methylthio-5-trifluormethylindolin (D7)**

Způsob a)

Acetylindolin (D6) (26,3 g, 95 mmol) byl podroben reakci s NaOH (30 g, 750 ml) ve vodě (150 ml) a ethanolu (200 ml) při refluxu po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs byla ochlazená, zředěna vodou (200 ml) a většina ethanolu byla odpařena za vakua. Zbylá směs byla extrahovaná dichlormethanem (3 x 200 ml) a spojené extrakty byly vysušeny (Na_2SO_4) a odpařeny, čímž byla získána titulní sloučenina (21,9 g, 99 %) jako žlutý olej.

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2,41 (3H, s), 3,07 (2H, t), 3,63 (2H, t), 3,90 (1H, široký s), 6,88 (1H, s), 7,30 (1H, s).

Způsob b)

Míchaný roztok thiokyanátu draselného (38,6 g, 0,39 mol) v methanolu (470 ml) při -2°C pod argonem byl zpracován po kapkách během 10 minut přidávaným bromem (10,3 ml, 0,195 mol), čímž se dostala žlutá sraženina. Reakční směs byla míchána při 0°C po dalších 15 minut, poté byla zreagována s roztokem 6-trifluormethylindolinu (D1) (33,2 g, 0,177 mol) v methanolu (320 ml) a ponechána ohřát na teplotu místnosti a míchána po dobu 4 hodin. Roztok hydroxidu draselného (49,5 g, 0,88 mol) ve vodě (300 ml) byl přidán v jedné dávce, což způsobilo zvýšení teploty na 43°C a produkci hnědého roztoku. Směs byla míchána při 43 až 45°C po dobu 25 minut, poté ochlazená na 12°C a zpracována jodmethanem (10,9 ml, 0,177 mol). Výsledná směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a byla míchána po 1,5 hodiny, poté odpařena za vakua na přibližně 350 ml. Zbýlá vodná směs byla extrahována dichlormethanem (2 x 400 ml) a spojené extrakty byly vysušeny (Na_2SO_4) a odpařeny za vakua, čímž byl získán hnědý olej (43 g), který byl podroben chromatografii na silikagelu s elucí dichlormethanem, čímž byla získána titulní sloučenina (D7) jako slabě hnědá pevná látka (25,3 g, 61 %) se spektrálními vlastnostmi, které jsou identické s výše popsány.

Popisný příklad 8

1-Methoxy-4-nitro-2-trifluormethylbenzen (D8)

Sodík (11,78 g, 0,512 mol) byl rozpuštěn v bezvodém methanolu (1 l) a do výsledného roztoku byl přidán roztok 1-chlor-4-nitro-2-trifluormethylbenzen (96,22 g,

0,427 mol) v methanolu (100 ml). Reakční směs byla refluxována po dobu 3 hodin, poté ochlazená a odpařena za vakua. Odparek byl rozdělen mezi vodu (500 ml) a dichlormethan (3 x 400 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny (Na_2SO_4) a odpařeny, čímž byla získána titulní sloučenina 93,76 g, 99 %) jako bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 4,05 (3H, s), 7,12 (1H, d), 8,45 (1H, dd), 8,52 (1H, d).

Popisný příklad 9

(5-Methoxy-2-nitro-4-trifluormethylfenyl)acetonitril (D9)

Směs 1-methoxy-4-nitro-2-trifluormethylbenzenu (D8) (93 g, 0,421 mol) a 4-chlorfenoxyacetonitrilu (77,55 g, 0,463 mol) v suchém dimethylformamidu (500 ml) byla přidána po kapkách během 0,75 hodiny do míchaného roztoku KO^tBu (103,85 g, 0,927 mol) v suchém dimethylformamidu (400 ml) při -10°C . Po ukončení přidavku byl výsledný purpurový roztok udržován při -10°C po dobu 1 hodiny, poté nalit do směsi led/voda (1,5 litru) a 5 M vodné HCl (1,5 litr). Výsledná směs byla extrahována dichlormethanem (3 x 1 litr). Spojené extrakty byly promyty vodou (3 litry), vysušeny (Na_2SO_4) a odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 10 až 40% ethylacetátu v petroletheru jako elučního činidla, čímž byl získán surový produkt, který byl rekrystlizován ze směsi ethylacetátu a petroletheru. Tak byla získána titulní sloučenina (85,13 g, 78 %) jako bílá pevná látka. Teplota tání 103 až 104°C .

^1H NMR (CDCl_3) δ : 4,10 (3H, s), 4,37 (2H, s), 7,34 (1H, s), 8,53 (1H, s).

Popisný příklad 10**5-Methoxy-6-trifluormethylindol (D10)**

(5-Methoxy-2-nitro-4-trifluormethylfenyl)acetonitril (D9) (85 g, 0,327 mol) ve směsi ethanol/voda (9:1, 1,6 litr) a ledové kyseliny octové (16 ml) byl hydrogenován na 10% paladiu na uhlí (50 g) při tlaku 344 kPa (50 psi) po dobu 0,5 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs byla přefiltrována a odpařena za vakua. Odparek byl rozdělen mezi vodný K_2CO_3 (1 litr) a dichlormethan (2 x 1 litr) a spojené organické extrakty byly vysušeny (Na_2SO_4) a odpařeny, čímž byl získán indol (67,63 g, 96 %) jako šedá pevná látka.

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 3,94 (3H, s), 6,53 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,32 (1H, m), 7,64 (1H, s), 8,25 (1H, široký s).

Popisný příklad 11**5-Methoxy-6-trifluormethylindolin (D11)**

Indol (D10) (67,63 g, 0,315 mol) byl podroben reakci s natriumkyanborhydridem (40 g, 0,637 mol) v ledové kyselině octové (500 ml), jako v popisném příkladu 1, čímž byl získán titulní indolin (67,73 g, 99 %) jako bělavá pevná látka.

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 3,07 (2H, t), 3,58 (2H, t), 3,67 (1H, široký s), 3,83 (3H, s), 6,83 (1H, s), 6,88 (1H, s).

Popisný příklad 12**3-(4-Pyridyl)anilin (D12)**

3-Bromanilin (0,24 ml, 2,2 mmol) a uhličitan sodný (0,70 g, 6,6 mmol) byly suspendovány ve směsi 1,2-dimethoxyethanu (16 ml) a vody (4 ml). Reakční směs byla poté podrobena reakci s kyselinou 4-pyridylboritou (0,27 g, 2,2 mmol) a propláchnuta argonu. Poté bylo přidáno tetrakis(trifenylfosfin) palladium (0) (0,35 g) a směs byla zahřívána k refluxu pod argonem po dobu 24 hodin. Reakční směs byla poté ponechána ochladnout, načež byla rozdělena mezi dichlormethan a vodu. Vodná vrstva byla opět extrahována dichlormethanem. Spojené extrakty byly poté vysušeny (Na_2SO_4) a odpařeny za vakua, čímž byla získána světle žlutá pevná látka (0,35 g). Ta byla podrobena chromatografii na silikagelu při eluování ethylacetátem, čímž byla získána titulní sloučenina jako bílá pevná látka (0,15 g, 41 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,63 (dm, 2H), 7,45 (dm, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,0 (dm, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,75 (dm, 1H) 3,75 (b, 2H).

Popisný příklad 13

3-(3-Pyridyl)anilin (D13)

Směs 3-brompyridinu (2,9 ml, 4,74 g, 30 mmol), kyseliny 3-aminofenylborité (4,63 g, 30 mmol), uhličitanu sodného (10 g, 90 mmol) a tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0) (0,9 g) v 1,2-dimethoxyethanu (150 ml) a vodě (50 ml) byla zahřívána k refluxu pod argonem po dobu 12 hodin. Směs byla odpařena a rozdělena mezi ethylacetát a zředěný roztok chloridu sodného. Organický extrakt byl vysušen a odpařen, čímž byla získána hnědá gumovitá látka (6 g). Chromatografie na silikagelu za eluování 50% ethylacetátem v

19.06.99

petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) a poté ethylacetátem poskytl produkt jako žlutou krystalickou látku (4,8 g, 95 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 3,8 (2H, 6s), 6,70 (1H, dm), 6,85 (1H, m), 6,95 (1H, m), 7,25 (1H, t), 7,35 (1H, m), 7,85 (1H, m), 8,60 (1H, dd), 8,85 (1H, d).

Popisný příklad 14

1-(5-Brompyrid-3-ylkarbamoyl)-5-methoxy-6-trifluormethylinolin (D14)

Roztok 5-brompyrid-3-ylacylazidu (3,16 g, 13,9 mmol) v toluenu (500 ml) byla zahřívána k refluxu pod argonem po dobu 1 hodiny. Roztok byl ponechán ochladnout na teplotu místnosti a poté byl přidán roztok 5-methoxy-6-trifluormethylindolinu (2,7 g, 12,5 mmol) v dichlormethanu (200 ml). Směs byla ponechána v lednici po dobu 1 hodiny, poté přefiltrována a vysušena, čímž byla získána titulní sloučenina jako bílá pevná látka (4,62 g, 89 %), teplota tání 220 až 222 °C.

^1H NMR (d_6 -DMSO) 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,35 (2H, m), 8,75 (1H, s), 8,95 (1H, s).

Popisný příklad 15

2-(3-Pyridyl)thiazol-4-karbonylazid (D15)

Suspenze 2-(3-pyridyl)thiazol-4-karboxylové kyseliny (0,824 g, 4 mmol) v systému dichlormethan (30 ml) a chloroform (15 ml) byla podrobena reakci s triethylaminem (0,75 ml, 0,5 g, 5 mmol) a poté isobutylchlorformiátem

(0,65 ml, 0,68 g, 5 mmol). Po 1 hodině byla směs odpařena dosucha a odparek byl suspendován v tetrahydrofuranu (30 ml) a byl přidán roztok natriumazidu (0,46 g, 7 mmol) ve vodě (10 ml). Po 1 hodině byla směs odpařena (rotační odparka) a rozdělena mezi dichlormethan a roztok chloridu sodného. Organický extrakt byl promyt polonasyceným roztokem chloridu sodného, vysušen a odpařen. Triturace s petroletherem, filtrace a vysušení za vakua (pozor - nezahřívát) vedla k titulní sloučenině jako hnědé pevné látce (0,37 g, 40 %).

Popisný příklad 16

2-(2-Pyridyl)thiofen-5-karbonylazid (D16)

Byl připraven s 45% výtěžností stejným způsobem, jako v popisném příkladu 15.

Popisný příklad 17

1-(3-Fluor-5-jodfenylkarbamoyl)-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin (D17)

Směs 3-fluor-5-jodanilinu (0,47 g, 1,98 mmol) a 1,1'-karbonyldiimidazolu (0,33 g, 2 mmol) v dichlormethanu (40 ml) byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny a poté odpařena dosucha. K odparku byl přidán dimethylformamid (10 ml) a roztok 5-methoxy-6-trifluormethylindolinu (D11, 0,44 g, 2 mmol) v dimethylformamidu (5 ml). Směs byla zahřívána na 80 °C přes noc, poté ochlazená a nalita do vody. Sraženina byla odfiltrována, promyta vodou a vysušena. Surový produkt byl podroben chromatografii na silikagelu a eluován dichlormethanem. Eluovaný produkt byl

19.06.98

rekrytalizován z dichlormethanu, čímž byla získána titulní sloučenina (0,38 g, 40 %), teplota tání 221 až 224 °C.

^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 3,27 (2H, t, $J = 8$), 3,84 (3H, s), 4,15 (2H, t, $J = 8$), 7,20 (1H, s), 7,27 (1H, d, $J = 7$) 7,57 (1H, d, $J = 12$), 7,84 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,78 (1H, s).

MS (EI) $m/z = 480$ (M^+), $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_4\text{I}$ odpovídá $M = 480$.

Popisný příklad 18

Ethyl-[5-(2,6-difluorfenyl)nikotinát] (D18)

Směs (2,6-difluorfenyl)tributylcínů (1,18 g, 2,9 mmol) ethyl-[5-bromnikotinátu] (0,69 g, 3 mmol) a tetrakis-(trifenylofosfin) palladia (0) (0,10 g) v xylenu (10 ml) byla zahřívána pod refluxem po dobu 24 hodin, poté byla ochlazená, přefiltrována a odpařena. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu s elucí 20% ethylacetátem v petroletheru, čímž byla získána titulní sloučenina (0,64 g, 84 %).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,43 (3H, t, $J = 7$), 4,44 (2H, q, $J = 7$), 7,06 (2H, t, $J = 7$), 7,39 (1H, kvintet, $J = 7$), 8,42 (1H, s), 8,88 (1H, s), 9,23 (1H, s).

MS (API) $m/z = 264$ (MH^+), $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{F}_2$ odpovídá $M + 1 = 264$.

Popisný příklad 19

5-(2,6-Difluorfenyl)nikotinoylhydrazid (D19)

Směs esteru (D18, 0,64 g, 2,4 mmol) a 98% hydrátu hydrazinu (1 ml) v methanolu (10 ml) byla zahřívána pod refluxem přes noc a poté ochlazená v ledu. Sraženina byla

19.06.98

odfiltrována. Filtrát byl odpařen a odparek byl triturován vodou před spojením s původní sraženinou. Surový produkt byl promyt etherem a vysušen za vakua, čímž byla získána titulní sloučenina (0,50 g, 84 %).

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 4,60 (2H, s), 7,29 (2H, t, $J = 7$), 7,57 (1H, kvintet, $J = 7$), 8,28 (1H, s), 8,80 (1H, s), 9,03 (1H, s), 10,05 (1H, s).

MS (API) $m/z = 250$ (MH^+), $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{OF}_2$ odpovídá $M + 1 = 250$.

Popisný příklad 20

5-(2,6-Difluorfenyl)nikotinoylazid (D20)

K suspenzi hydrazidu (D19, 0,50 g, 1,99 mmol) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (3 ml) a vodě (2 ml) při -5°C byl přidán po kapkách roztok dusitanu sodného (0,14 g, 2,0 mmol) ve vodě (2 ml). Směs byla míchána při -5°C po dobu 0,5 hodin, poté byl opatrně přidán roztok uhličitanu draselného (2,3 g) ve vodě (25 ml). Sraženina byla odfiltrována, promyta vodou a vysušena za vakua při teplotě místnosti, čímž byla získána titulní sloučenina (0,48 g, 93 %).

^1H NMR (CDDl_3) δ : 7,05 (2H, t, $J = 7$), 7,40 (1H, kvintet, $J = 7$), 8,41 (1H, s), 8,93 (1H, s), 9,22 (1H, s).

MS (API) 261 (MH^+), 233 ($\text{MH}^+ - \text{N}_2$).

Popisný příklad 21

Fenyl-[N-/3-brom-5-(pyrid-3-yl)fenyl/karbamat] (D21)

Titulní sloučenina byla připravena z 3-brom-5-(pyrid-3-yl)anilinu za použití způsobu popsaného v popisném příkladu 67.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,1 - 7,9 (m, 9H), 8,6 - 8,7 (široký, 1H, Ar), 8,8 - 8,9 (široký, 1H, Ar).

Popisný příklad 22

Fenyl-[N-/4-terc.-butyl-3-(pyrid-3-yl)fenyl/karbamát] (D22)

Titulní sloučenina (0,18 g, 68 %) byla připravena z 4-terc.-butyl-3-(pyrid-3-yl)anilinu (0,175 g, 0,00077 mol) za použití způsobu popsaného v popisném příkladu 67.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,18 (9H, s), 7,02 - 7,65 (11H, m), 8,49 - 8,62 (2H, m).

Popisný příklad 23

Fenyl-[N-/4-methoxy-3-(pyrid-3-yl)fenyl/karbamát] (D23)

Titulní sloučenina (0,48 g, 75 %) byla připravena z 4-methoxy-3-(pyrid-3-yl)anilinu (0,40 g, 0,002 mol) za použití způsobu popsaného v popisném příkladu 67.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 3,80 (3H, s), 6,90 - 7,57 (10H, m), 7,88 (1H, dt), 8,56 (1H, dd), 8,78 (1H, d).

Popisný příklad 24

Fenyl-[N-/5-fluor-4-methoxy-3-(pyrid-3-yl)fenyl/karbamat] (D24)

19.06.98

Titulní sloučenina (0,48 g, 79 %) byla připravena z 5-fluor-4-methoxy-3-(pyrid-3-yl)anilinu (0,40 g, 0,0018 mol) za použití způsobu podle popisného příkladu 67.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 3,75 (3H, s), 7,01 - 7,67 (8H, m), 7,82 - 8,02 (2H, m), 8,64 (1H, d), 8,80 (1H, s).

Popisný příklad 25

1-(3,5-Dibrom-4-methylfenylkarbamoyl)-5-methoxy-6-trifluormethylindolin (D25)

Titulní sloučenina byla připravena způsobem popsáním v příkladu 1 z 3,5-dibrom-4-methylanilinu (2,64 g, 10 mmol), 1,1'-karbonyldiimidazolu (1,64 g, 10 mmol) a 5-methoxy-6-trifluormethylindolinu (D11) (2,2 g, 10 mmol). Surový produkt byl rekrystalizován z vodného dimethylsulfoxidu a promyt methanolem a etherem, čímž byla získána titulní sloučenina (2,64 g, 52 %), teplota tání vyšší než 250 °C.

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 2,43 (3H, s), 3,26 (2H, t, $J = 8$), 3,84 (3H, s), 4,14 (2H, t, $J = 8$), 7,20 (1H, s), 7,96 (2H, s), 8,10 (1H, s), 8,72 (1H, s).

MS (API) 507 (MH^+ , $^{79}\text{Br}_2$), 509 (MH^+ , $^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}$), 511 (MH^+ , $^{81}\text{Br}_2$).

Popisný příklad 26

1-[5-Brom-(3-pyridylkarbamoyl)]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin (D26)

5-Brom-3-pyridylkarbonylazid (3,7 g, 16 mmol) byl zahříván pod refluxem v suchém toluenu (100 ml) 1 hodinu. Po ochlazení byl výsledný roztok isokyanátu podroben reakci

19.06.98

s roztokem 5-methoxy-6-trifluormethylindolinu (D11) (3,5 g, 16 mmol) v dichlormethanu (600 ml) a míchán přes noc. Směs byla odpařena za vakua a odparek byl triturován diethyletherem. Filtrace a promytí s dalším diethyletherem daly titulní sloučeninu (D26) (5,4 g, 81 %).

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 3,30 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3,83 (3H, s), 4,18 (2H, t, $J = 8$ Hz), 7,20 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,30 - 8,35 (1H, m), 8,71 (1H, s), 8,92 (1H, s).

Popisný příklad 27

Fenyl-[N-/6-(pyrid-3-yl)pyrid-3-yl]/karbamát] (D27)

Titulní sloučenina byla připravena způsobem uvedeným v popisném příkladu 67 z odpovídajícího anilinu. Takto byla získána titulní sloučenina (0,66 g, 100 %).

MS (API) zjištěno m/z 292 (MH^+), $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ odpovídá 292.

Popisný příklad 28

Fenyl-[N-/3-(4-methylpyrid-3-yl)fenyl/karbamat] (D28)

Titulní sloučenina byla připravena způsobem podle popisného příkladu 67 z odpovídajícího anilinu. Byla získána titulní sloučenina (0,8 g, 100 %).

NMR (CDCl_3) δ : 2,29 (3H, s) 7,10 - 7,40 (11H, m), 8,42 - 8,49 (2H, m).

Popisný příklad 29

3-(5-Pyrimidyl)anilin (D29)

19.06.98

Sloučenina byla připravena z 5-brompyrimidinu a kyseliny 3-aminofenylborité s 84% výtěžkem stejným způsobem, jako v popisném příkladu 12.

^1H NMR (CDCl_3): 3,80 (2H, bs), 6,80 (1H, dd), 6,90 (1H, m), 7,00 (1H, d), 7,30 (2H, m), 8,95 (2H, s), 9,20 (1H, s).

Popisný příklad 30

Fenyl-[N-/3-ethyl-5-(pyrid-3-yl)fenyl/karbamat] (D30)

Titulní sloučenina (0,276 g, 0,87 mmol) byla připravena způsobem podle popisného příkladu 67 za použití 3-ethyl-5-(pyrid-3-yl)anilinu, fenylchlorformiátu (0,13 ml, 0,96 mmol) a triethylaminu (0,13 ml, 0,96 mmol) v dichlormethanu (10 ml).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,78 (s, 1H, Ar), 8,51 (m, 1H, Ar), 7,08 - 7,92 (m, 5H, Ar), 2,51 (t, 2H, CH_2), 1,20 (q, 3H, Me).

Popisný příklad 31

Fenyl-[N-/5-fenyl-3-(pyrid-3-yl)fenyl/karbamat]

Titulní sloučenina (0,289 g, 100 %) byla připravena způsobem podle popisného příkladu 67 za použití 5-fenyl-3-(pyrid-3-yl)anilinu (0,194 mg, 0,79 mmol), fenylchlorformiátu (0,12 ml, 0,87 mmol) a triethylaminu (0,12 ml, 0,81 mmol) v dichlormethanu (10 ml).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,92 (široký, 1H, Ar), 8,65 (d, 1H, Ar), 7,95 (d, 1H, Ar), 7,82 (s, 1H, Ar), 7,72 - 7,12 (m, 8H, Ar).

Popisný příklad 32**3-(3-Nitrobenzoylamino)pyridin**

Roztok 3-aminopyridinu (2 g, 20 mmol) v tetrahydrofuranu (100 ml) byl podroben reakci s triethylaminem (3 ml, 2,2 g, 22 mmol) při 0 °C a poté s roztokem 3-nitrobenzoylchloridu (3,7 g, 20 mmol) v tetrahydrofuranu (50 ml). Po 0,5 hodině byla reakční směs zředěna vodou (400 ml) a ponechána v ledničce po dobu 3 dnů. Filtrace a vysušení poskytlo titulní sloučeninu jako purpurovou krystalickou pevnou látku (4,82 g, 99 %).

^1H NMR (d_6 -DMSO): 7,40 (1H, m), 7,85 (1H, t, $J = 8$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,30 - 8,50 (3H, m), 8,80 (1H, s), 8,95 (1H, d, $J = 2$ Hz).

Popisný příklad 33**3-(3-Aminobenzoylamino)pyridin**

Roztok 3-(3-nitrobenzoylamino)pyridinu (2 g, 8,23 mmol) v ethanolu (200 ml) byl podroben hydrogenaci na 10% paladiu na uhlí (0,5 g) za atmosférického tlaku po dobu 4 hodin. Filtrace a odpaření poskytlo produkt jako bílou pevnou látku (1,51 g, 86 %).

^1H NMR (d_6 -DMSO): 5,40 (2H, bs), 6,75 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,0 - 7,2 (3H, m), 7,40 (1H, m), 8,15 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,30 (1H, m), 8,90 (1H, d, $J = 2$ Hz).

Popisný příklad 34

19.06.99

5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-(3-ethoxykarbonylfenyl-karbamoyl)indolin

K míchanému roztoku karbonyldiimidazolu (1,782 g, 11 mmol) v dichlormethanu (20 ml) byl po kapkách přidán roztok ethyl-3-aminobenzoátu (1,65 g, 10 mmol) v dichlormethanu (20 ml). Po 1 hodině byla reakční směs odpařena za sníženého tlaku před tím, než byla podrobena reakci s 5-methylthio-6-trifluormethylindolinem (2,33 g, 10 mmol) a dimethylformamidem (30 ml) a zahřáta na 100 °C. Po 1 hodině byla reakční směs ochlazená a byla přidána voda, což vedlo k tvorbě žluté sraženiny. Ta byla odfiltrována a vysušena, což vedlo k produktu jako žluté pevné látce (4,19 g, 99 %), teplota tání 195 až 197 °C.

^1H NMR (DMSO) δ : 8,85 (1H, s), 8,2 (2H, d, $J = 6$ Hz), 7,9 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7,6 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7,4 (2H, t, $J = 6$ Hz), 4,3 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4,2 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3,25 (2H, t, $J = 8$ Hz), 2,5 (3H, s) 1,3 (3H, t, $J = 7$ Hz).

Popisný příklad 35

5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-(4-ethoxykarbonylfenylkarbamoyl)indolin

Sloučenina byla získána stejným způsobem jako v popisném příkladu 34 za použití ethyl-4-aminobenzoátu, čímž byl získán produkt jako žlutá sraženina (3,948 g, 93 %), teplota tání vyšší než 200 °C.

^1H NMR (DMSO) δ : 8,95 (1H, s), 8,2 (1H, s), 7,9 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7,4 (1H, s), 4,2 (4H, m), 3,25 (2H, t, $J = 8$ Hz), 2,5 (3H, s) 1,3 (3H, t, $J = 7$ Hz).

19.06.98

Popisný příklad 36

5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-(3-karboxyfenyl-karbamoyl)indolin

K suspenzi 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-(3-ethoxykarbonylfenylkarbamoyl)indolinu (3 g, 7,1 mmol) v ethanolu (30 ml) byl přidán vodný roztok hydroxidu sodného (5 M) (7,1 ml, 35,5 mmol) a směs byla opatrně zahřívána po dobu 2 hodin. Reakční směs byla dále ponechána ochladnout a byla okyselena kyselinou chlorovodíkovou (5M) za tvorby bílé sraženiny, která byla odfiltrována a vysušena, čímž byl získán produkt jako bílá pevná látka (2,324 g, 83 %), teplota tání vyšší než 200 °C.

^1H NMR (DMSO) δ : 12,95 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,2 (2H, s), 7,85 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7,6 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7,4 (2H, t, $J = 7$ Hz), 4,2 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,25 (2H, t, $J = 6$ Hz), 2,5 (3H, s).

Popisný příklad 37

5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-(4-karboxyfenylkarbamoyl)-indolin

Sloučenina byla vyrobena stejným způsobem, jako byl popsán v popisném příkladu 36 za použití 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-(4-ethoxykarbonylfenylkarbamoyl)indolinu, čímž byl získán produkt jako světle zelená pevná látka (2,455 g, 88 %), teplota tání vyšší než 200 °C.

^1H NMR (DMSO) δ : 1,27 (1H, s), 8,9 (1H, s), 8,2 (1H, s), 7,9 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7,7 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7,4 (1H,

19.06.98

s), 4,2 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3,75 (2H, t, $J = 8$ Hz), 2,5 (3H, s).

Popisný příklad 38

3-(Pyrid-3-ylaminosulfonyl)nitrobenzen

K míchanému roztoku 3-aminopyridinu (2 g, 21,3 mmol) v pyridinu (100 ml) byl přidán 3-nitrobenzensulfonylchlorid (4,43 g, 20 mmol) a směs byla zahřívána na 50 °C po dobu 3 hodin. Po ochlazení byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu a organická vrstva byla promyta vodou (2 x) a z poloviny nasyceným roztokem chloridu sodného, oddělena, vysušena a odpařena, čímž byl získán surový produkt ve výtěžku 4,96 g. Produkt byl pak triturován dichlormethanem a sonifikován po dobu 0,25 hodiny před tím, než byl přefiltrován a vysušen, čímž byl získán produkt jako růžová pevná látka (4,279 g, 72 %).

^1H NMR (DMSO) δ : 10,9 (1H, s), 8,45 (2H, d, $J = 7$ Hz), 8,3 (2H, s), 8,15 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7,9 (1H, t, $J = 7$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7,3 (1H, q, $J = 5$ Hz).

Popisný příklad 39

3-(Pyrid-3-ylaminosulfonyl)aminobenzen

K roztoku 3-(pyrid-3-ylaminosulfonyl)nitrobenzenu (4,279 g, 15,3 mmol) v ethanolu (500 ml) a dimethylformamidu (50 ml) byl přidán 10% paladiový katalyzátor na aktivním uhlí (1 g) a reakční směs byla hydrogenována při atmosférickém tlaku po dobu 2 hodin. Reakční směs byla poté přefiltrována přes infuzoriovou hlinku před tím, než byla

odpařena za sníženého tlaku, čímž byl získán produkt jako bílá pevná látka (3,749 g, 98 %).

^1H NMR (DMSO) δ : 10,4 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,2 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7,5 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7,3 (1H, q, $J = 5$ Hz), 7,15 (1H, t, $J = 7$ Hz), 6,95 (1H, s), 6,8 (1H, d, $J = 7$ Hz), 6,7 (1H, d, $J = 7$ Hz), 5,6 (2H, s).

Popisný příklad 40

3-(3-Nitrobenzoyl)pyridin

Titulní sloučenina (1,55 g, 25 %) byla připravena za použití způsobu dle Langhals a kol. (Liebig's Ann. Chem. 1982, 930 - 949) a přečištěna velmi rychlou chromatografií na sloupci silikagelu při eluování 30% ethylacetátem v petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,40 - 7,60 (1H, m), 7,75 (1H, t), 7,98 - 8,23 (2H, m), 8,50 (1H, dd), 8,59 - 8,70 (1H, m), 8,90 (1H, dd), 9,01 (1H, d).

Popisný příklad 41

3-(3-Aminobenzoyl)pyridin

3-(3-Nitrobenzoyl)pyridin (1,55 g, 0,006 mol) byl suspendován v ethanolu (35 ml) a zpracován po dávkách roztokem chloridu cínatého (4,56, 0,024 mmol) v konc. HCl (7 ml). Reakční směs byla míchána při 50 °C po 2 hodiny. Po ochlazení na teplotu místnosti byla přidána voda (50 ml) a směs byla zalkalizována 10% vodným roztokem hydroxidu sodného, extrahována ethylacetátem, vysušena (Na_2SO_4) a odpařena za vakua, čímž byla získána titulní sloučenina (1,14 g, 85 %) jako světlý olej.

19.06.98

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 3,90 (2H, s), 6,81 - 7,03 (1H, m), 7,03 - 7,20 (2H, m), 7,28 (1H, t), 7,39 - 7,59 (1H, m), 8,14 (1H, dd), 8,80 (1H, dd), 9,01 (1H, s).

Popisný příklad 42

trans-4-[2-Ethenyl-(4-pyridyl)]nitrobenzen (D42)

Roztok (4-nitrobenzyl)trifenylfosfoniumbromidu (32 g, 66 mmol) v ethanolu (100 ml) byl zpracován methoxidem sodným (3,6 g, 66 mmol). Po 0,75 h byl přidán pyrid-4-karboxaldehyd (5,04 ml, 52,8 mmol) a směs byla míchána po dobu 16 hodin. Směs byla podrobena zpracování systémem ethylacetát a zředěný roztok chloridu sodného. Vysušení, odpaření a chromatografie poskytly produkt jako rovnou směs izomerů. Rekrytalizace ze systému ethalacetát - petrol-ether poskytla sloučeninu (jeden izomer) jako žlutou pevnou látku (2,72 g, 17 %).

^1H NMR (d_6 -DMSO) 7,50 (1H, d), 7,65 (2H, d), 7,70 (1H, d), 7,95 (2H, d), 8,30 (2H, d), 8,65 (2H, d).

Popisný příklad 43

trans-4-[2-Ethenyl-(4-pyridyl)]anilin (D43)

Suspenze trans-4-[2-ethenyl-(4-pyridyl)]nitrobenzenu (D42) (0,5 g, 2,2 mmol) v ethanolu (30 ml) při 50 °C byla podrobena reakci s roztokem chloridu cínatého (1,25 g, 6,6 mmol) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (2 ml). Směs byla ponechána při 50 °C přes noc a poté odpařena do sucha. Odparek byla rozdělen mezi ethylacetát a 5M vodný roztok hydroxidu sodného. Vysušení a odpaření daly žlutou pevnou látku, která byla triturována se systémem ether - petrol-

19.06.98

ether (1 : 1), což poskytlo titulní sloučeninu jako žlutou pevnou látku (100 mg, 23 %).

^1H NMR (d_6 -DMSO) 5,50 (2H, bs), 6,60 (2H, d), 6,85 (1H, d), 7,30 - 7,50 (5H, m), 8,45 (2H, d).

Popisný příklad 44

4-Nitro-2-(pyrid-3-yloxy)pyrid-N-oxid (D44)

Natriumhydrid (0,27 g, 80% disperze v oleji, 9 mmol) byl přidán k roztoku 3-hydroxypyridinu (0,854 g, 9 mmol) v tetrahydrofuranu (3 ml) při 0 °C. Směs byla poté míchána po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti před tím, než byl přidán 2-chlor-4-nitropyrid-N-oxid (G. C. Finger a L. D. Starr, J. Am. Chem. Soc., 81, 2674 (1959)) (2 g, 9 mmol). Výsledná směs byla zahřívána pod refluxem po dobu 16 hodin, ochlazená, nalita do vody (100 ml) a extrahována dichlormethanem (3 x 100 ml). Spojené extrakty byly vysušeny (Na_2SO_4) a odpařeny. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla, čímž byla získána titulní sloučenina (1,74 g, 83 %) jako pevná látka.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,42 (2H, m), 7,83 (1H, m), 8,00 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 8,42 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,51 (1H, m), 8,59 (1H, m).

Popisný příklad 45

4-Amino-2-(pyrid-3-yloxy)pyridin (D45)

4-Nitro-2-(pyrid-3-yloxy)pyrid-N-oxid (D44) (1 g, 4,3 mmol) v kyselině octové (75 ml) byl podroben reakci s práškovým železem (1,2 g, 21,4 mmol) při teplotě místnosti.

19.06.98

Po 2 hodinách byla směs odpařena za sníženého tlaku a rozdělena mezi 2M vodný roztok NaOH (100 ml) a dichlormethan (4 x 100 ml). Spojené extrakty byly vysušeny a odpařeny na bílou krystalickou pevnou látku (0,75 g, 93 %), která byla použita po dalším přečištění.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 4,25 (2H, široký), 6,17 (1H, d, $J = 2$ Hz), 6,33 (1H, dd, $J = 7$ Hz, 2 Hz), 7,26 (1H, s), 7,32 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 5 Hz), 7,48 (1H, m, $J = 8$ Hz), 7,82 (1H, d, $J = 7$ Hz), 8,42 (1H, m, $J = 5$ Hz), 8,48 (1H, d, $J = 2$ Hz).

Popisný příklad 46

5-Nitro-1-(3-pyridylmethyl)indol (D46)

5-Nitroindol (0,49, 3 mmol) byl podroben reakci s natriumhydridem (0,198 g, 6,6 mmol) v suchém dimethylformamidu (20 ml). Po 15 minutách při teplotě místnosti byl přidán hydrochlorid 3-pikolylochloridu (0,49 g, 3 mmol) a směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 24 hodin a poté nalita do vody. Sraženina byla odfiltrována, promyta vodou a vysušena, čímž byla získána titulní sloučenina (0,67 g, 88 %), teplota tání 131 až 134 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 5,40 (2H, s), 6,75 (1H, d, $J = 3$), 7,2 - 7,4 (4H, m), 8,09 (1H, dd, $J = 8,2$), 8,52 (1H, s), 8,57 (1H, d, $J = 4$), 8,61 (1H, d, $J = 2$).

MS(API) $m/z = 254$ (MH^+).

Popisný příklad 47

5-Nitro-1-(4-pyridylmethyl)indol (D47)

19.06.99

Titulní sloučenina byla připravena způsobem podle popisného příkladu 46 za použití hydrochloridu 4-pikolylylchloridu. Výtěžnost 87 %, teplota tání 134 až 136 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 5,41 (2H, s), 6,80 (1H, d, $J = 3$), 6,93 (2H, d, $J = 7$), 7,23 (1H, d, $J = 8$), 7,30 (1H, d, $J = 3$), 8,10 (1H, dd, $J = 8,2$), 8,57 (2H, d, $J = 7$), 8,64 (1H, d, $J = 2$).

MS(API) $m/z = 254$ (MH^+).

Popisný příklad 48

5-Amino-1-(3-pyridylmethyl)indol (D48)

K míchané suspenzi nitroindolu (D46) (0,63 g, 2,5 mmol) a práškového železa (0,41 g, 7,2 mmol) v methanolu (20 ml) byl přidán roztok chloridu amonného (0,66 g, 12,4 mmol) ve vodě (13 ml). Směs byla poté zahřívána pod refluxem po dobu 12 hodin, poté přefiltrována za horka a odpařena. Odparek byl rozředěn vodou a extrahován dichlor-methanem. Organické extrakty byly promyty roztokem chloridu sodného, vysušeny a odpařeny, čímž byla získána titulní sloučenina (0,40 g, 72 %) jako gumovitá látka.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 5,25 (2H, s), 6,38 (1H, d, $J = 3$), 6,63 (1H, dd, $J = 8,2$), 6,94 (1H, d, $J = 2$), 7,03 (1H, d, $J = 8$), 7,05 (1H, d, $J = 3$), 7,18 (1H, dd, $J = 7,4$), 7,29 (1H, d, $J = 7$), 8,52 (2H, široký s).

MS(API) $m/z = 224$ (MH^+).

Popisný příklad 49

19.06.99

5-Amino-1-(4-pyridylmethyl)indol (D49)

Titulní sloučenina byla připravena způsobem podle popisného příkladu 48 z nitroindolu D47. Výtěžnost 87 %.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3,52 (2H, široký), 5,27 (2H, s), 6,41 (1H, d, $J = 3$), 6,63 (1H, dd, $J = 8,2$), 6,90 - 7,0 (4H, m), 7,05 (1H, d, $J = 3$), 8,50 (2H, d, $J = 7$).

MS(API) $m/z = 224$ (MH^+).

Popisný příklad 50

5-Nitro-1-(3-pyridyl)indol (D50)

Směs 5-nitroindolu (0,49 g, 3 mmol), 3-brompyridinu (0,95 g, 6 mmol), bromidu měďného (60 mg, 0,42 mmol) a uhličitanu draselného (0,62 g, 4,5 mmol) v pyridinu (2 ml) a nitrobenzenu (0,6 ml) byla zahřívána pod refluxem po dobu 4 hodin. Po ochlazení byla směs zředěna vodou a extrahována ethylacetátem. Organický extrakt byl promyt vodou, vysušen a odpařen. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu za eluce ethylacetátem, čímž byla získána titulní sloučenina (0,62 g, 86,5 %), teplota tání 164 až 165 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 6,93 (1H, d, $J = 3$), 7,49 (1H, d, $J = 3$), 7,51 (1H, dd, $J = 8$), 7,57 (1H, dd, $J = 7,5$), 7,87 (1H, dm, $J = 7$), 8,18 (1H, dd, $J = 8,2$), 8,72 (1H, d, $J = 5$), 8,85 (1H, d, $J = 2$).

MS(API) $m/z = 240$ (MH^+).

Popisný příklad 51

5-Nitro-1-(4-pyridyl)indol (D51)

19.06.99

Titulní sloučenina byla připravena způsobem podle popisného příkladu 50 za použití 4-brompyridinu. Výtěžek 0,42 g (59 %).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,09 (1H, d, $J = 3$), 7,79 (1H, d, $J = 6$), 7,94 (1H, d, $J = 8$), 8,09 (1H, d, $J = 3$), 8,13 (1H, dd, $J = 8,2$), 8,69 (1H, d, $J = 2$), 8,80 (2H, široký).

MS(API) $m/z = 240$ (MH^+).

Popisný příklad 52

5-Amino-1-(3-pyridyl)indol (D52)

Titulní sloučenina byla připravena způsobem podle popisného příkladu 48 z nitroindolu (D50). Surový produkt byla podroben chromatografii na silikagelu za eluce ethylacetátem, čímž byla získána titulní sloučenina (0,34 g, 63 %) jako gumovitá látka.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3,59 (2H, široký), 6,55 (1H, d, $J = 3$), 6,71 (1H, dd, $J = 8,2$), 6,98 (1H, d, $J = 2$), 7,25 (1H, d, $J = 3$), 7,37 (1H, d, $J = 8$), 7,64 (1H, dd, $J = 7,5$), 7,82 (1H, dm, $J = 7$), 8,58 (1H, d, $J = 5$), 8,81 (1H, d, $J = 2$).

MS(API) $m/z = 210$ (MH^+).

Popisný příklad 53

5-Amino-1-(4-pyridyl)indol (D53)

Směs nitroindolu (D51, 0,41 g, 1,8 mmol), chloridu cínatého (1,7 g, 8,8 mmol) a koncentrované kyseliny chlorovodíkové (2 ml) v ethanolu (10 ml) byla zahřívána pod refluxem po dobu 70 min. Směs byla odpařena a odparek byl

19.06.98

rozpuštěn ve vodě, zalkalizován zředěným roztokem hydroxidu sodného a extrahován dichlormethanem. Extrakt byl vysušen a odpařen, čímž byla získána titulní sloučenina (0,36 g, 96 %).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3,62 (2H, široký), 6,56 (1H, d, $J = 3$), 6,72 (1H, dd, $J = 8,2$), 6,95 (1H, d, $J = 2$), 7,32 (1H, d, $J = 3$), 7,41 (2H, d, $J = 6$), 7,54 (1H, d, $J = 8$), 8,68 (2H, d, $J = 6$).

MS(API) $m/z = 210$ (MH^+).

Popisný příklad 54

5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-(3-ethoxykarbonylfenylkarbamoyl)indolin (D54)

Sloučenina byla připravena s 74% výtěžností přípravou močoviny, reakcí mezi 3-aminobenzoatem a 5-methylthio-6-trifluormethylindolem (D7) za použití karbonyldiimidazolu jako spojovacího prostředku.

Popisný příklad 55

5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-(3-karboxyfenylkarbamoyl)indolin (D55)

Sloučenina byla připravena s 86% výtěžností zásaditou hydrolýzou odpovídajícího esteru D54.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,50 (3H, s), 3,30 (2H, t), 4,20 (2H, t), 7,40 - 7,50 (2H, m), 7,60 (1H, m), 7,85 (1H, d), 8,25 (2H, m), 8,80 (1H, s).

Popisný příklad 56

19.06.98

Hydrobromidová sůl 4-(3-nitrofenyl)-2-(3-pyridyl)thiazolu

Směs 2-brom-3'-nitroacetofenonu (5 g, 20 mmol) a thionikotinamidu (2,76 g, 20 mmol) v ethanolu (25 ml) byla zahřívána k refluxu po dobu 1 hodiny, během které docházelo k rozsáhlému srážení. Filtrace a vysušení poskytly produkt jako žlutou pevnou látku (6,7 g, 92 %).

^1H NMR δ (DMSO): 7,80 (1H, t), 7,95 (1H, m), 8,25 (1H, dd), 8,55 (1H, d), 8,70 (1H, s), 8,90 (3H, m), 9,45 (1H, d).

Popisný příklad 57

4-(3-Aminofenyl)-2-(3-pyridyl)thiazol

Suspenze hydrobromidu 4-(3-nitrofenyl)-2-(3-pyridyl)-thiazolu (3,6 g, 10 mmol) v ethanolu (150 ml) byla zpracována s roztokem chloridu cínatého (3,7 g, 30 mmol) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (12 ml). Směs byla zahřívána na 50 °C po dobu 16 h. Další část chloridu cínatého (2,9 g, 15 mmol) byla přidána k reakční směsi a směs byla zahřívána na 50 °C po další 4 hodiny před tím, než byla odpařena do sucha. Odparek byl rozdělen mezi ethylacetát a 1M vodný roztok hydroxidu sodného.

Ethylacetátový extrakt byl vysušen (Na_2SO_4) a přefiltrován přes silikagelové lóže. Odpaření poskytlo titulní sloučeninu jako žlutou pevnou látku (2,15 g, 85 %).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3,80 (2H, bs), 6,70 (1H, dd), 7,20 (2H, m), 7,40 (2H, m), 7,50 (1H, s), 8,30 (1H, dt), 8,65 (1H, dd), 9,25 (1H, d).

Popisný příklad 58

19.08.98

4-(4-Nitrofenyl)-2-(4-pyridyl)thiazol

Sloučenina byla připravena stejným způsobem, jako hydrobromidová sůl 4-(3-nitrofenyl)-2-(3-pyridyl)thiazolu a uvolněna na volnou bázi pomocí 5M NaOH, přičemž byl získán produkt jako hnědá pevná látka (4 g, 69 %).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8,8 (2H, d), 8,35 (2H, d), 8,15 (2H, d), 7,9 (2H, d), 7,8 (1H, s).

Popisný příklad 59

4-Fluor-3-(pyrid-3-yl)fenylkarbonylazid (D59)

3-Brom-4-fluorbenzotrifluorid byl kondenzován s kyselinou 3-pyridylboritou za použití Suzukioho postupu. Hydrolýza produktu za použití koncentrované kyseliny sírové a chlorsulfonové byla následována esterifikací v methanolu a koncentrované kyselině sírové, přičemž se dal 4-fluor-3-(pyrid-3-yl)benzoat. Reakce s hydrazinhydrátem poskytla hydrazin, který byl diazotován pomocí dusitanu sodného a alkalizován pomocí uhličitanu draselného za vzniku titulní sloučeniny.

^1H NMR (250 MHz) δ : 8,82 (široký, 1H), 8,67 (široký, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,30 (m, 1H).

Popisný příklad 60

3-Fluor-5-(pyrimidin-5-yl)fenylkarbonylazid (D60)

3-Brom-5-fluorbenzotrifluorid byl lithiován n-butyl-lithiem a podroben reakci s triisopropylborátem za vzniku kyseliny 3-fluor-5-trifluormethylfenylborité. Ta byla

19.06.98

sloučena s 5-brompyrimidinem za použití Suzukiho postupu, čímž byl získán 3-fluor-5-(pyrimidin-5-yl)benzotrifluorid. Hydrolýza koncentrovanou kyselinou sírovou a kyselinou chlorsulfonovou vedla ke kyselině 3-fluor-5-(pyrimidin-5-yl)benzoové. Ta byla přeměněna na methylester reakcí s methanolem a koncentrovanou kyselinou sírovou a na hydrazid reakcí s hydrazinhydrátem. Diazotace a reakce s uhličitánem draselným vedla k titulní sloučenině.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,57 (1H, dt, $J = 1,8$), 7,83 (1H, m), 8,06 (1H, t, $J = 1$), 8,99 (2H, s), 9,29 (1H, s).

Popisný příklad 61

4-Chlor-3-(4-methyl-3-pyridyl)nitrobenzen (D61)

Titulní sloučenina byla připravena Suzukiho kondenzací 3-brom-4-chlornitrobenzenu a 4-methyl-3-pyridylborité kyseliny. Byla získána sloučenina (D61) (0,2 g, 33 %).

Popisný příklad 62

4-Chlor-3-(4-methyl-3-pyridyl)anilin (D62)

Titulní sloučenina byla připravena redukcí nitrosloučeniny (D61) chloridem cínatým. Tak byla získána sloučenina (D62) (0,105 g, 95 %).

Popisný příklad 63

2,3-Dihydro-5-nitro-7-(pyrid-3-yl)benzofuran (D63)

2,3-Dihydro-7-jod-5-nitrobenzofuran (0,76 g, 0,0026 mol) a kyselina 3-pyridylboritá (0,32 g, 0,0026 mol) v 50%

19.06.99

vodném 1,2-dimethoxyethanu (50 ml) byly podrobeny reakci pod argonem s uhličitanem sodným (1,17 g, 0,0011 mol) a tetrakis(trifenylfosfin) paladiem (0) (0,06 g, 0,000052 mol) a zahřívány pod refluxem po dobu 18 hodin. Směs byla ponechána ochladnout na teplotu místnosti, byla zředěna deionizovanou vodou, extrahována ethylacetátem, vysušena (Na_2SO_4) a odpařena za vakua. Odparek byl přečištěn velmi rychlou chromatografií na sloupci silikagelu při eluování 30% ethylacetátem v petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C), čímž byla získána titulní sloučenina (0,19 g, 30 %) jako žlutá pevná látka.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,40 (2H, t, $J = 9$), 4,83 (2H, t, $J = 9$), 7,40 (1H, q, $J = 3,5$), 8,02 (1H, dt, $J = 1,9$), 8,12 (1H, m), 8,30 (1H, d, $J = 3$), 8,62 (1H, dd, $J = 1,5$) 8,98 (1H, d, $J = 1$).

Popisný příklad 64

5-Amino-2,3-dihydro-7-(pyrid-3-yl)benzofuran (D64)

2,3-Dihydro-5-nitro-7-(pyrid-3-yl)benzofuran (D63) (0,19 g, 0,00079 mol) v ethanolu (20 ml) byl podroben reakci s roztokem chloridu cínatého (0,75 g, 0,0040 mol) v konc. kyselině chlorovodíkové (1 ml) a zahříván na 50 °C po dobu 2 hodin. K reakční směsi byl přidán další chlorid cínatý (0,38 g) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (0,5 ml) a směs byla zahřívána při 50 °C po dobu půl hodiny a míchána při teplotě místnosti po 18 hodin. Byla přidána deionizovaná voda (5 ml) a směs byla zalkalizována 10% roztokem hydroxidu sodného, extrahována ethylacetátem, vysušena (Na_2SO_4) a odpařena za vakua, čímž byla získána titulní sloučenina (0,13 g, 82 %) jako tmavý olej.

19.05.98

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,20 (2H, t, $J = 9$), 3,43 - 3,70 (2H, široký s), 4,57 (2H, t, $J = 9$), 6,63 (2H, s), 7,32 (1H, m), 8,01 (1H, dt, $J = 1,5$), 8,51 (1H, dd, $J = 1,5$), 8,89 (1H, t, $J = 1$).

Popisný příklad 65

Fenyl-[N-/2,3-dihydro-7-(pyrid-3-yl)benzofuran-5-yl/karbat] (D65)

5-Amino-2,3-dihydro-7-(pyrid-3-yl)benzofuran (D64) (0,13 g, 0,00062 mol) byl rozpuštěn v dichlormethanu (10 ml) a ochlazen na 0 °C pod argonem. K reakční směsi byl přidán triethylamin (0,09 ml, 0,00068 mol), poté po kapkách fenylchlorformiát (0,08 ml, 0,00065 ml) a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Reakční směs byla promyta deionizovanou vodou, vysušena (Na_2SO_4) a odpařena za vakua, čímž byla získána titulní sloučenina (0,20 g, 97 %) jako krémová pevná látka.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,38 (2H, t, $J = 9$), 4,64 (2H, t, $J = 9$), 7,05 - 7,58 (9H, m), 8,06 (1H, dt, $J = 1,5$), 8,57 (1H, dd, $J = 1,5$), 8,95 (1H, d, $J = 1$).

Popisný příklad 66

Fenyl-[N-(3-fluor-5-(pyrid-3-yl)fenyl/karbamat] (D66)

3-Fluor-5-(pyrid-3-yl)anilin (1,05 g, 0,0050 mol) v suchém dichlormethanu byl podroben reakci pod argonem s triethylaminem (1,12 ml, 0,0080 mol), načež byl přikapán fenylchlorformiát (0,97 ml, 0,0077 mol) a míchán při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Reakční směs byla promyta (2 x) deionizovanou vodou, vysušena (Na_2SO_4) a

19.06.99

odpařena za vakua, čímž byla získána titulní sloučenina (1,1 g, 71 %) jako bělavá pevná látka.

^1H NMR (200 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7,20 - 7,49 (3H, m), 7,49 - 7,59 (5H, m), 7,63 (1H, d), 8,07 (1H, dt), 8,63 (1H, d), 8,87 (1H, s), 10,61 (1H, s).

Popisný příklad 67

Fenyl-[N-/4-chlor-3-(pyrid-3-yl)fenyl/karbamat] (D67)

4-Chlor-3-(pyrid-3-yl)anilin (0,08 g, 0,00039 mol) v isopropylalkoholu (8 ml) byl ochlazen na -40°C a podroben pod argonem reakci s triethylaminem (0,06 ml, 0,00043 mol), a následujícím přidáním chlorformiátu (0,051 ml, 0,00041 mol) po kapkách. Reakční směs byla míchána při -40°C půl hodiny a ponechána ohřát na teplotu místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua a odparek byl rozpuštěn v dichlor-methanu, promyt vodou, vysušen (Na_2SO_4) a odpařen za vakua, čímž byla získána titulní sloučenina (0,12 g, 95 %) jako oranžová pevná látka.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,05 - 7,56 (10H, m), 7,82 (1H, dt), 8,64 (1H, dd), 8,71 (1H, d).

Popisný příklad 68

Fenyl-[N-/5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)fenyl/karbamat] (D68)

Titulní sloučenina (0,23 g, 97 %) byla připravena užitím způsobu uvedeného u D67.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 2,65 (3H, s), 7,08 (1H, s), 7,16 - 7,53 (6H, m), 7,66 - 7,87 (2H, m), 8,06 (1H, t).

19.06.98

Popisný příklad 69

Fenyl-[N-/4-methyl-3-(4-methylpyrid-3-yl) fenyl/karbamat]
(D69)

Titulní sloučenina byla připravena způsobem podle
popisného příkladu 67 z odpovídajícího anilinu. Byl získán
olej (2,1 g, 97 %).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,0 (3H, s), 2,15 (3H, s), 7,08 -
7,45 (10H, m), 8,30 (1H, s), 8,48 (1H, d, $J = 8$ Hz).

Příklad 1

1-[(3-Pyridyl)-3-fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-
methylinolin

3-(3-Pyridyl)anilin (0,27 g, 1,6 mmol) v dichlor-
methanu (5 ml) byl přikapán během 5 minut do roztoku 1,1-
karbonyldiimidazolu (0,28 g, 1,75 mmol) v dichlormethanu (5
ml). Po 2 hodinách byla směs odpařena do sucha a odparek
byl rozpuštěn v N,N-dimethylformamidu (20 ml). 5-Methoxy-6-
trifluormethylinolin (0,35 g, 1,6 mmol) byl přidán k
reakční směsi a směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 1
hodiny. Byla přidána voda (30 ml) a směs byla ponechána v
ledničce po dobu 1 hodiny. Filtrací a vysušením byla
získána hnědá pevná látka (0,59 g). Chromatografie na
silikageliu, eluování s gradientem 0 až 3 % methanolu v
dichlormethanu poskytly titulní sloučeninu jako bílou
pevnou látku (0,56 g, 85 %), teplota tání 193 až 194 °C.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 3,25 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20
(2H, t), 7,20 (1H, s), 7,40 (2H, m), 7,50 (1H, m), 7,90

19.06.98

(1H, s), 8,05 (1H, dm), 8,15 (1H, s), 8,60 (1H, dm), 8,70 (1H, s), 8,85 (1H, s).

Mesylátová sůl může být připravena reakcí s kyselinou methansulfonovou v acetonu.

Obdobným způsobem byly připraveny:

Příklad 2

1-[(4-Pyridyl)-3-fenylkarbamoyl]-5-methylthio-6-trifluor-methylindolin

Výtěžnost = 25 %.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 2,52 (3H, s), 3,30 (2H, t), 4,25 (2H, t), 7,50 (3H, m), 7,70 (3H, m), 8,02 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,70 (2H, dd), 8,80 (1H, s).

Příklad 3

1-[(3-Pyridyl)-3-fenylkarbamoyl]-5-methylthio-6-trifluor-methylindolin

Výtěžnost = 42 %, teplota tání 208 až 210 °C.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 2,50 (3H, s), 3,30 (2H, t), 4,20 (2H, t), 7,40 (3H, m), 7,50 (1H, m), 7,65 (1H, m), 7,90 (1H, s), 8,10 (1H, dm), 8,20 (1H, s), 8,60 (1H, m), 8,80 (1H, s), 8,90 (1H, m).

Mesylátová sůl může být připravena reakcí s kyselinou methansulfonovou v acetonu.

Příklad 4

19.06.98

1-[(3-Pyridyl)-4-fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin

Výtěžnost = 85 %, teplota tání >230 °C.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 7,45 (1H, m), 7,70 (4H, m), 8,05 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,55 (1H, m), 8,70 (1H, s), 8,90 (1H, m).

Příklad 5

1-[(4-Pyridyl)-4-fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin

Výtěžnost = 5 %, teplota tání >210 °C.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 7,70 (2H, d), 7,75 (4H, m), 8,15 (1H, s), 8,60 (2H, d), 8,85 (1H, s).

Příklad 6

1-[(2-Pyridyl)-3-fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin

Výtěžnost = 40 %, teplota tání 220 až 225 °C.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 7,40 (2H, m), 7,70 (2H, m), 7,90 (2H, m), 8,15 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,65 (1H, m), 8,70 (1H, s).

Příklad 7

19.06.98

1-[4-Methyl-3-(3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

Výtěžnost = 26 %, teplota tání 211 až 212 °C.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 2,2 (3H, s), 3,28 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,11 (2H, t), 6,44 (1H, s), 6,85 (1H, s), 7,18 - 7,45 (4H, m), 7,59 - 7,72 (1H, m), 8,22 (1H, s), 8,49 - 8,69 (2H, m).

Mesylatová sůl může být připravena reakcí s kyselinou methansulfonovou v acetonu.

Příklad 8

1-[3-Fluor-5-(3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

Výtěžnost = 26 %, teplota tání 220 až 223 °C.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 3,29 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,21 (2H, t), 7,23 (1H, s), 7,30 (1H, t), 7,54 (2H, m), 7,65 (1H, dt), 7,76 (1H, s), 8,09 (1H, dt), 8,15 (1H, s), 8,62 (1H, dd), 8,78 - 9,00 (2H, m).

Mesylatová sůl může být připravena reakcí s kyselinou methansulfonovou v acetonu. Teplota tání 198 až 199 °C.

Příklad 9

1-[2-Fluor-5-(3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

Výtěžnost = 10 %, teplota tání 233 °C (rozklad).

^1H NMR (d_6 -DMSO): 3,20 (2H, t), 3,82 (3H, s), 3,94 (2H, t), 7,13 - 7,28 (2H, m), 7,38 - 7,58 (3H, m), 7,87

(1H, dt), 7,98 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,55 (1H, dd), 8,64 (1H, d).

Příklad 10

1-(5-Fenylpyrid-3-ylkarbamoyl)-5-methoxy-6-trifluormethyl-indolin

Směs 1-(5-brompyrid-3-ylkarbamoyl)-5-methoxy-6-trifluormethylindolinu (D14, 208 mg, 0,5 mmol), kyseliny fenylborité (300 mg, 2,4 mmol), uhličitanu sodného (0,32 g, 3 mmol) a tetrakis(trifenylfosfin) paladia (0) (30 mg) v systému dimethoxyethan (5 ml) - voda (1 ml) byla zahřívána k refluxu pod argonem po dobu 10 hodin. Ochlazená reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a polonasycený roztok chloridu sodného. Organický extrakt byl vysušen a odpařen, čímž byla získána hnědá pevná látka (0,14 g). Chromatografie na silikagelu za eluování gradientem 0 až 5 % methanolu v ethylacetátu poskytla titulní sloučeninu jako bílou krystalickou pevnou látku (100 mg, 48 %), teplota tání 162 až 164 °C.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (3H, t), 7,20 (1H, s), 7,50 (3H, m), 7,70 (2H, m), 8,10 (1H, s), 8,30 (1H, m), 8,55 (1H, m), 8,75 (1H, m), 8,85 (1H, s).

Mesylatová sůl může být připravena reakcí s kyselinou methansulfonovou v acetonu.

Obdobným způsobem byly připraveny sloučeniny z následujících příkladů:

Příklad 11

1-(5-Fenylpyrid-3-ylkarbamoyl)-5-methylthio-6-trifluor-methylindolin

Výtěžnost = 73 %, teplota tání 208 až 214 °C.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 2,50 (2H, s), 3,30 (2H, t), 4,20 (2H, t), 7,50 (3H, m), 7,70 (2H, m), 8,20 (1H, s), 8,30 (1H, m), 8,60 (1H, m), 8,75 (1H, m), 8,95 (1H, s).

Příklad 12

1-[5-(3-Pyridyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin

Výtěžnost = 29 %, teplota tání 113 až 114 °C.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 7,55 (1H, m), 8,10 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,30 (1H, m), 8,60 (1H), 8,65 (1H, dd), 8,80 (1H, d), 8,95 (2H, m).

Mesylatová sůl může být připravena reakcí s kyselinou methansulfonovou v acetonu.

Příklad 13

1-[5-(4-Trifluormethylfenyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

Výtěžnost = 48 %, teplota tání 199 až 202 °C.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 7,89 (4H, m), 8,10 (1H, s), 8,35 (1H, m), 8,60 (1H, d), 8,80 (1H, d), 8,95 (1H, s).

19.08.98

Příklad 14

1-[5-(4-Methylfenyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-tri-fluormethylindolin

Výtěžnost = 57 %, teplota tání 190 až 191 °C.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 2,35 (3H, s), 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 7,30 (2H, s), 7,60 (2H, d), 8,15 (1H, s), 8,25 (1H, m), 8,55 (1H, d), 8,75 (1H, d), 8,85 (1H, s).

Příklad 15

1-[5-(2-Thienyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin

Výtěžnost = 53 %, teplota tání 193 až 208 °C.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (2H, m), 7,65 (2H, m), 8,10 (1H, s), 8,25 (1H, t), 8,60 (1H, d), 8,75 (1H, d), 8,90 (1H, s).

Mesylatová sůl může být připravena reakcí s kyselinou methansulfonovou v acetonu.

Příklad 16

1-[5-(3-Thienyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin

Výtěžnost = 30 %, teplota tání 165 až 167 °C.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 7,60 (1H, dd), 7,75 (1H, m), 8,0 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,30 (1H, t), 8,65 (1H, d), 8,70 (1H, d), 8,90 (1H, s).

Příklad 17

1-[5-(2-Pyrrolyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin

Výtěžnost = 20 %, teplota tání 218 až 219 °C.

¹H NMR (d₆-DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 6,20 (1H, m), 6,55 (1H, m), 6,90 (1H, m), 7,20 (1H, s), 8,15 (2H, m), 8,50 (1H, d), 8,60 (1H, d), 8,80 (1H, s).

Příklad 18

1-[5-(4-Pyridyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin

Výtěžnost = 71 %, teplota tání 230 až 234 °C.

¹H NMR (d₆-DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 7,75 (2H, m), 8,15 (1H, s), 8,40 (1H, t), 8,65 (1H, d), 8,70 (2H, m), 8,85 (1H, d).

Příklad 19

1-[2-(3-Pyridyl)thiazol-4-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-tri-fluormethylindolin

Roztok acylazidu (D15) (370 mg, 1,6 mmol) v toluenu (5 ml) byl zahříván k refluxu po dobu 0,25 h. Po ochlazení na teplotu místnosti byl přidán k roztoku 5-methoxy-6-tri-fluormethylindolinu (0,35 g, 1,6 mmol) v dichlormethanu (10 ml) roztok isokyanátu. Filtrace a vysušení poskytly titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (100 mg, 15 %), teplota tání >200 °C.

19.06.99

^1H NMR: 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 7,45 (1H, m), 7,55 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,30 (1H, dt), 8,65 (1H, dd), 9,15 (1H, m), 9,85 (1H, s).

Příklad 20

1-[2-(2-Pyridyl)thien-5-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin

Sloučenina byla připravena z odpovídajícího acylazidu (D16) za použití stejného způsobu jako v příkladu 19, což vedlo k titulní sloučenině jako světle žluté pevné látce (0,45 g, 73 %), teplota tání 205 až 215 °C.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 6,80 (1H, d), 7,15 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,75 (2H, m), 8,20 (1H, s), 8,45 (1H, m), 9,95 (1H, s).

Příklad 21

1-[3-Fluor-5-(4-methyl-3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

Směs 1-(3-fluor-5-jodfenylkarbamoyl)-5-methoxy-6-trifluormethylindolinu (D17, 0,31 g, 0,65 mmol), kyseliny 4-methyl-3-pyridylborité (88 mg, 0,65 mmol) tetrakis-(trifenylfosfin) paladia (0) (23 mg, 0,02 mmol) a uhličitanu sodného (0,31 g, 3,0 mmol) v 1,2-dimethoxyethanu (20 ml) a vodě (2 ml) byla zahřívána pod refluxem po dobu 24 hodin, poté ochlazená a nalita do vody. Vodná směs byla extrahována dichlormethanem/methanolem a organický extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného, vysušen a odpařen. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, při

19.06.98

eluování 2 až 3% mehanolem v dichlormethanu, čímž byla získána titulní sloučenina, která byla rekrystalizována ze systému dichlormethan/benzín (80 mg, 28 %), teplota tání 191 až 195 °C.

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 2,32 (3H, s), 3,28 (2H, t, $J = 8$), 3,85 (3H, s), 4,19 (2H, t, $J = 8$), 6,94 (1H, d, $J = 8$), 7,22 (1H, s), 7,37 (1H, d, $J = 6$), 7,42 (1H, s), 7,61 (1H, d, $J = 12$), 8,12 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,46 (1H, d, $J = 6$), 8,82 (1H, s).

MS (API): nalezeno $m/z = 446$ (MH^+), $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_4$ odpovídá $M+1 = 446$.

Příklad 22

1-[5-(2,6-difluorfenyl)-3-pyridylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

Roztok 5-(2,6-difluorfenyl)nikotinoylazidu (D_{20} , 0,46 g, 1,8 mmol) v toluenu (10 ml) byl zahříván pod refluxem po dobu 2 hodin. Po ochlazení byl přidán roztok 5-methoxy-6-trifluormethylindolinu (D_{11} , 0,40 g, 1,8 mmol) v dichloroethanu (10 ml) a směs byla přes noc míchána při teplotě místnosti. Sraženina byla odfiltrována a promyta benzínem. Surový produkt byla rekrystalizován ze systému dichlormethan/benzín, čímž byla získána titulní sloučenina (0,66 g, 82 %). Teplota tání 217 až 219 °C.

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 3,29 (2H, t, $J = 8$), 3,84 (3H, s), 4,21 (2H, t, $J = 8$), 7,22 (1H, s), 7,29 (2H, t, $J = 7$), 7,56 (1H, kvintet, $J = 7$), 8,11 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,80 (1H, s), 9,93 (1H, s).

MS (API): $m/z = 450$ (MH^+), $C_{22}H_{16}N_3O_2F_5$ odpovídá $M+1 = 450$.

Nalezeno: C, 54,84; H, 3,69; N, 8,64 %, pro
 $C_{22}H_{16}N_3O_2F_5$ vypočteno: C, 58,80; H, 3,59; N, 9,35 %.

Příklad 23

6-Chlor-5-methyl-1-[4-methyl-3-(pyrid-3-yl)fenyl-
 karbamoyl]indolin

4-Methyl-3-(pyrid-3-yl)anilin (0,30 g, 0,0016 mol) v suchém dichlormethanu (20 ml) byl přidán pod argonem k 1,1'-karbonyldiimidazolu v suchém dichlormethanu (10 ml) (0,30 g, 0,0018 mol) a míchán při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua a odparek byl rozpuštěn v suchém dimethylformamidu (30 ml). Byl přidán 6-chlor-5-methylindolin (viz WO 95/01976) (0,27 g, 0,0016 mol) v suchém dimethylformamidu (10 ml) a směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 1 hodiny. Po ochlazení na teplotu místnosti bylo rozpouštědlo odpařeno za vakua a odparek byl zředěn deionizovanou vodou (15 ml), extrahován dichlormethanem (2 x 20 ml), vysušen (Na_2SO_4) a odpařen za vakua. Odparek byl přečištěn velmi rychlou chromatografií na silikagelu za eluování 3% methanolem v dichlormethanu a výsledná pevná látka byla rekrystalizována ze systému ethylacetát/methanol/petroleter (teplota varu 60 až 80 °C), čímž byla získána titulní sloučenina jako krémová pevná látka (0,31 g, 57 %) (teplota tání 202 až 203 °C).

1H NMR (270 MHz, d_6 -DMSO) δ : 2,20 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,12 (2H, t, $J = 7$), 4,13 (2H, t, $J = 7$), 7,14 (1H, s),

7,25 (1H, d, $J = 7$), 7,42 - 7,61 (3H, m), 7,81 (1H, dt, $J = 3,7$), 7,89 (1H, s), 8,49 - 8,69 (3H, m).

MS (EI): $m/z = 377$ (M^+).

Mesylatová sůl může být připravena reakcí s kyselinou methansulfonovou v acetonu.

Příklad 24

1-[4-Methyl-3-(pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-5-thiomethyl-6-trifluormethylindolin

4-Methyl-3-(pyrid-3-yl)anilin (0,35 g, 0,0019 mol) v suchém dichlormethanu (20 ml) byl přidán pod argonem k 1,1'-karbonyldiimidazolu (0,34 g, 0,0021 mol) v suchém dichlormethanu (10 ml) a míchán při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua a odparek byl rozpuštěn v suchém dimethylformamidu (10 ml). Byl přidán 5-thiomethyl-6-trifluormethylindolin (D7) (0,44 g, 0,0019 mol) v suchém dimethylformamidu (5 ml) a směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 2 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti bylo rozpouštědlo odstraněno za vakua a odparek byl zředěn deionizovanou vodou (15 ml), extrahován dichlormethanem (2 x 20 ml), vysušen (Na_2SO_4) a odpařen za vakua. Odparek byl přečištěn velmi rychlou chromatografií na silikagelu za eluování 3% methanolem v dichlormethanu a výsledná pevná látka byla rekrystalizována ze systému ethylacetát/petroleter (teplota varu 60 až 80 °C), čímž byla získána titulní sloučenina (0,11 g, 13 %) jako krémová pevná látka, teplota tání 221 až 223 °C.

^1H NMR (200 MHz, d_6 -DMSO) δ : 2,20 (3H, s), 2,55 (3H, s), 3,38 (2H, t, $J = 8$), 4,20 (2H, t, $J = 8$), 7,26 (1H, d,

$J = 9$), 7,41 - 7,61 (4H, m), 7,81 (1H, dt, $J = 3,9$), 8,20 (1H, s), 8,51 - 8,63 (2H, m), 8,69 (1H, s).

MS (CI): $m/z = 444$ (MH^+).

Příklad 25

Hydrochlorid 1-[3-fluor-5-(pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-5-thiomethyl-6-trifluormethylindolinu

Fenyl-N-[3-fluor-5-(pyrid-3-yl)fenyl]karbamat (D66) (0,55 g, 0,0018 mol) v suchém dichlormethanu (30 ml) byl podroben reakci pod argonem s hydrochloridem 5-thiomethyl-6-trifluormethylindolinu (D7) (0,49 g, 0,0018 mol) a triethylaminem (0,5 ml, 0,0036 mol) a zahříván na 100 °C po dobu 6 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti bylo rozpouštědlo odpařeno za vakua. Odparek byl přečištěn velmi rychlou chromatografií na silikagelu za eluování 3% methanolem v dichlormethanu a výsledná pevná látka byla rekrystalizována ze systému ethylacetát/petrolether (teplota varu 60 až 80 °C), čímž byla získána titulní sloučenina (0,39 g, 49 %) jako bělavá pevná látka, teplota tání 202 až 203 °C.

1H NMR (250 MHz, d_6 -DMSO) δ : 2,52 (3H, s), 3,32 (2H, t, $J = 8$), 4,22 (2H, t, $J = 8$), 7,30 (1H, d, $J = 8$), 7,45 - 7,58 (3H, m), 7,64 (1H, d, $J = 11$), 7,78 (1H, s), 8,09 (1H, d, $J = 8$), 8,23 (1H, s), 8,63 (1H, d, $J = 6$), 8,87 - 9,01 (2H, m).

MS (proud elektronů): $m/z = 448$ (MH^+).

Příklad 26

1-[4-Chlor-3-(pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

Fenyl-[N-/4-chlor-3-(pyrid-3-yl)fenyl/karbat] (D67) (0,12 g, 0,00037 mol) v suchém dimethylformamidu (6 ml) byl podroben reakci pod argonem s 5-methoxy-6-trifluormethylindolinem (D11) (0,08 g, 0,00037 mol) a zahříván na 120 °C po dobu 2 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti bylo rozpouštědlo odpařeno za vakua. Odparek byl rozdělen mezi 1N vodný roztok hydroxidu sodného a dichlormethan. Organické vrstva byla vysušena (Na₂SO₄) a odpařena za vakua. Odparek byl triturován diethyletherem, přefiltrován a odpařen za vakua při 60 °C, čímž byla získána titulní sloučenina (0,06 g, 36 %) jako šedo zelená pevná látka, teplota tání 210 až 213 °C.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 3,30 (2H, t, J = 9), 3,87 (3H, s), 4,12 (2H, t, J = 9), 6,56 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,29 - 7,58 (4H, m), 7,81 (1H, d, J = 8), 8,21 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 5), 8,69 (1H, d, J = 3).

MS (EI): m/z = 447 (M⁺).

Příklad 27

5-Methoxy-1-[5-methyl-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)fenylkarbamoyl]-6-trifluormethylindolin (E27)

Fenyl-[N-/5-methyl-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)fenyl/-karbat] (D68) (0,23 g, 0,00078 mol) v suchém dimethylformamidu (10 ml) byl podroben reakci pod argonem s 5-methoxy-6-trifluormethylindolinem (D11) (0,17 g, 0,00078 mol) a zahříván na 120 °C po dobu 4 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti bylo rozpouštědlo odstraněno za vakua. Odparek byl rozdělen mezi vodu a dichlormethan a organická

vrstva byla vysušena (Na_2SO_4) a odpařena za vakua. Odparek byl přečištěn velmi rychlou chromatografií na sloupci silikagelu za eluování 5% methanolem v dichlormethanu. Výsledná pevná látka byla rekrystalizována ze systému ethylacetát/petroleter (teplota varu 60 až 80 °C), čímž byla získána titulní sloučenina (0,11 g, 34 %) jako béžová pevná látka, teplota tání 203 až 204 °C.

^1H NMR (250 MHz, d_6 -DMSO) δ : 2,68 (3H, s), 3,30 (2H, t, $J = 8$), 3,85 (3H, s), 4,21 (2H, t, $J = 8$), 7,21 (1H, s), 7,49 (1H, t, $J = 7$), 7,66 (1H, d, $J = 7$), 7,81 (1H, d, $J = 7$), 8,16 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,82 (1H, s).

MS (proud elektronů): $m/z = 419$ (MH^+).

Příklad 28

1-[4-Methyl-3-(4-methyl-3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin (E28)

Fenyl-[N-/4-methyl-3-(4-methylpyrid-3-yl)fenyl/-karbamát] (D69) (0,5 g, 0,0016 mol) v suchém dimethylformamidu (20 ml) byl podroben reakci s 5-methoxy-6-trifluormethylindolinem (D11) (0,34 g, 0,0016 mol) pod argonem a směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 6 hodin. Směs byla ponechána ochladnout a byla odpařena dosucha za vakua. Odparek byl rozpuštěn v dichlormethanu a roztok byl promyt 10% vodným roztokem hydroxidu sodného (2 x 20 ml) a poté nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (30 ml). Organická fáze byla poté vysušena (Na_2SO_4), přefiltrována a odpařena dosucha. Odparek byl přečištěn velmi rychlou chromatografií na silikagelu za eluování 1% methanolem v dichlormethanu. Triturace výsledného zbytku diethyletherem

poskytla titulní sloučeninu (E28) (0,326 g, 47 %), teplota tání 138 až 140 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,00 (3H, s), 2,13 (3H, s), 3,25 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3,82 (3H, s), 4,12 (2H, t, $J = 8$ Hz), 6,62 (1H, s), 6,81 (1H, s), 7,11 - 7,29 (3H, m), 7,39 - 7,45 (1H, m), 8,20 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,44 (1H, d, $J = 6$ Hz).

MS zjištěné = 442 (MH^+), $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_3\text{H}^+$ odpovídá 442.

Příklad 29

1-[5-Brom-3-(pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin (E29)

Titulní sloučenina byla připravena z fenyl-[N-/3-brom-5-(pyrid-3-yl)fenyl/karbamatu] (D21) a 5-methoxy-6-trifluormethylindolinu (D11) za použití způsobu podle příkladu 28.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,74 (1H, s, Ar), 8,54 (dd, 1H, Ar), 8,19 (s, 1H, Ar), 7,88 (d, 1H, Ar), 7,74 (s, 1H, Ar), 7,6 (s, 1H, Ar), 7,32 - 7,44 (m, 2H, Ar), 6,82 (široký s, 1H, Ar), 4,15 (t, 2H, indolin), 3,85 (s, 3H, Me), 3,25 (t, 2H, indolin).

Příklad 30

1-[4-terc.-Butyl-3-(pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin (E30)

Titulní sloučenina (0,055 g, 23 %) byla připravena z fenyl-[N-/4-terc.-butyl-3-(pyrid-3-yl)fenyl/karbamatu]

(D22) (0,18 g, 0,00052 mol) a 5-methoxy-6-trifluormethyl-indolinu (D11) za použití způsobu podle příkladu 28.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,25 (9H, s), 3,27 (2H, t, $J = 11$), 3,85 (3H, s), 4,09 (2H, t, $J = 11$), 6,43 (1H, s), 6,85 (1H, s), 7,00 (1H, d, $J = 1$), 7,18 - 7,35 (1H, m), 7,39 - 7,69 (3H, m), 8,20 (1H, s), 8,42 - 8,69 (2H, m).

MS (elektronový proud) $m/z = 470$ (MH^+).

Příklad 31

1-[4-Methoxy-3-(pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin (E31)

Titulní sloučenina (0,21 g, 32 %) byla připravena z fenyl-[N-/4-methoxy-3-(pyrid-3-yl)fenyl/karbamatu] (D23) (0,48 g, 0,0015 mol) a 5-methoxy-6-trifluormethyl-indolinu (D11) za použití způsobu podle příkladu 28.

^1H NMR (200 MHz, d_6 -DMSO) δ : 3,26 (2H, t, $J = 9$), 3,76 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,14 (2H, t, $J = 9$), 7,10 (1H, d, $J = 7$), 7,19 (1H, s), 7,45 (1H, dd, $J = 1,5$), 7,54 (1H, s), 7,59 (1H, d, $J = 3$), 7,87 (1H, dt, $J = 1,5$), 8,10 (1H, s), 8,47 - 8,55 (2H, m), 8,67 (1H, d, $J = 3$).

MS (elektronový proud) $m/z = 444$ (MH^+).

Mesylátová sůl může být připravena reakcí s kyselinou methansulfonovou v acetonu.

Příklad 32

1-[5-Fluor-4-methoxy-3-(pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin (E32)

Titulní sloučenina (0,34 g, 53 %) byla připravena z fenyl-[N-/5-fluor-4-methoxy-3-(pyrid-3-yl)fenyl/-karbamatu] (D24) (0,48 g, 0,0014 mol) a 5-methoxy-6-trifluormethylindolinu (D11) za použití způsobu podle příkladu 28.

^1H NMR (200 MHz, d_6 -DMSO) δ : 3,38 (2H, t, $J = 8$), 3,68 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,17 (2H, t, $J = 8$), 7,21 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,51 (1H, dd, $J = 5,9$), 7,66 (1H, dd, $J = 3,20$), 7,91 (1H, dt, $J = 1,8$), 8,12 (1H, s), 8,61 (1H, dd, $J = 3,5$), 8,70 (1H, d, $J = 3$), 8,75 (1H, s).

MS (elektronový proud) $m/z = 462$ (MH^+).

Příklad 33

1-[3-Brom-4-methyl-5-(3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin (E33)

Směs 1-(3,5-dibrom-4-methylfenylkarbamoyl)-5-methoxy-6-trifluormethylindolinu (D25, 0,51 g, 1 mmol), kyseliny 3-pyridylborité (0,12 g, 1 mmol), tetrakis(trifenylfosfin) paladia (0) (35 mg, 0,03 mmol) a uhličitanu sodného (0,41 g, 4 mmol) v dimethoxyethanu (30 ml) a vodě (3 ml) byla zahřívána pod refluxem pod argonem po dobu 18 hodin. Směs byla ochlazená a nalita do vody. Sraženina byla odfiltrována, promyta vodou a vysušena. Surový produkt byl podroben chromatografii na silicagelu, eluován ethylacetátem a poté byl eluovaný materiál triturován etherem, aby se dostala titulní sloučenina (0,14 g, 28 %), teplota tání 216 až 218 °C.

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 2,20 (3H, s), 3,25 (2H, t, $J = 8$), 3,84 (3H, s), 4,15 (2H, t, $J = 8$), 7,20 (1H, s), 7,50 (1H,

s + 1H, m), 7,82 (1H, d, J = 7), 8,03 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 4), 8,71 (1H, s).

MS (API) m/z 506 (MH⁺, ⁷⁹Br), 508 (MH⁺, ⁸¹Br).

Příklad 34

1-[3-(4-Isochinolyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

Titulní sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 23 z 4-(3-aminofenyl)isochinolinu (0,41 g, 1,9 mmol), 1,1'-karbonyldiimidazolu (0,33 g, 2 mmol) a 5-methoxy-6-trifluormethylindolinu (D11) (0,41 g, 1,9 mmol). Surový produkt byl podroben chromatografii na silikagelu a eluován 5% methanolem v dichlormethanu a eluovaný materiál byl rekrytalizován z dichlormethanu. Tak se dostala titulní sloučenina (0,22 g, 25 %), teplota tání 211 až 215 °C.

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 3,28 (2H, t, J = 8), 3,85 (3H, s), 4,21 (2H, t, J = 8), 7,20 (1H, d, J = 7), 7,22 (1H, s), 7,50 (1H, t, J = 8), 7,76 (2H, m), 7,78 (1H, s), 7,82 (1H, t, J = 7), 7,93 (1H, d, J = 8), 8,1 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 8), 8,47 (1H, s), 8,73 (1H, s), 9,38 (1H, s).

Nalezeno: C, 67,01; H, 4,51; N, 9,03 %,

pro C₂₆H₂₀N₃O₂F₃ vypočteno: C, 67,38; H, 4,35; N, 9,07 %.

MS (API) 464 (MH⁺).

Mesylátová sůl může být připravena reakcí s kyselinou methansulfonovou v acetonu.

Příklad 35

19.06.98

1-[5-(4-Methyl-3-pyridyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin (E35)

1-[5-Brom-(3-pyridylkarbamoyl)]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin (D26) (0,3 g, 0,7 mmol) a kyselina 4-methyl-3-pyridylboritá (0,12 g, 0,9 mmol) byly zahřívány pod refluxem v dimethoxyethanu (80 ml) a vodě (10 ml) s uhličitanem sodným (0,15 g, 1,4 mmol) a tetrakis-(trifenylfosfin) palladiem (0) (0,1 g, 12 % mol.) pod atmosférou inertního plynu po dobu 18 hodin. Po ochlazení byla směs rozdělena mezi ethylacetát (250 ml) a vodu (200 ml). Organická vrstva byla oddělena a promyta nasyceným roztokem chloridu sodného a poté vysušena (Na_2SO_4). Odpaření rozpouštědla následované velmi rychlou chromatografií na silikagelu při eluci 3-7% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a rekrystalizace z ethylacetátu /benzínu (teplota varu 60 až 80 °C dalo titulní sloučeninu (E35) (0,2 g, 65 %), teplota tání 125 až 128 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,32 (3H, s), 3,32 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3,85 (3H, s), 4,18 (2H, t, $J = 8$ Hz), 6,90 (2H, s), 7,21 (1H, d, $J = 4$ Hz), 8,10 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,45 - 8,53 (2H, m).

MS zjištěné = 429 (MH^+), $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_3$ odpovídá 429.

Příklad 36

1-[6-(3-Pyridyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

Reakce fenyl-[N-/6-(pyrid-3-yl)pyrid-3-yl/karbamatu] (D27) (0,66 g, 2,3 mmol) s 5-methoxy-6-trifluormethylindolinem (D11) (0,5 g, 2,3 mmol) jako při způsobu z

příkladu 28 poskytla titulní sloučeninu (E36) (0,73 g, 78 %), teplota tání >270 °C.

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 3,32 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3,88 (3H, s), 4,23 (2H, t, $J = 8$ Hz), 7,20 (1H, s), 7,45 - 7,55 (1H, m), 7,98 - 8,18 (3H, m), 8,35 - 8,43 (1H, m), 8,55 - 8,60 (1H, m), 8,85 (1H, d, $J = 4$ Hz), 8,91 (1H, s), 9,23 (1H, s).

MS (API) zjištěno $m/z = 415$ (MH^+), $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_3$ odpovídá 415.

Příklad 37

1-[5-(2-Furyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin (E37)

Sloučenina byla připravena z 1-(5-brompyrid-3-ylkarbamoyl)-5-methoxy-6-trifluormethylindolinu a kyseliny 2-furylborité stejným způsobem, jako v příkladu 10, čímž byla získána titulní sloučenina jako světle hnědá krystalická pevná látka v 80% výtěžku, teplota tání 92 až 94 °C.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 6,65 (1H, m), 7,10 (1H, d), 7,25 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,30 (1H, t), 8,60 (1H, d), 8,65 (1H, d), 8,90 (1H, bs).

Příklad 38

1-[2-(4-Pyridyl)thiazol-4-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

Sloučenina byla připravena z 2-(4-pyridyl)thiazol-4-karboxylové kyseliny stejným způsobem, jako v popisném

příkladu 15 a příkladu 19, čímž byla získána titulní sloučenina jako žlutá krystalická pevná látka v 8% výtěžku, teplota tání >220°C.

¹H NMR (d₆-DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,90 (2H, d), 8,15 (1H, s), 8,70 (2H, d), 9,90 (1H, bs).

Příklad 39

1-[2-(Pirazinyl)thiazol-4-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

Sloučenina byla připravena z 2-pyrazinythiazol-4-karboxylové kyseliny stejným způsobem, jako v popisném příkladu 15 a příkladu 19, čímž byla získána titulní sloučenina jako žlutá krystalická pevná látka v celkovém výtěžku 45 %, teplota tání >240 °C.

¹H NMR (d₆-DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 7,75 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,75 (2H, m), 9,30 (1H, s), 9,90 (1H, s).

Příklad 40

1-[3-(5-Pyrimidyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

Sloučenina byla připravena z 3-(5-pyrimidyl)anilinu (D29) a 5-methoxy-6-trifluormethylindolinu (D11) stejným způsobem, jako v příkladu 1, čímž byla získána titulní sloučenina jako bílá krystalická pevná látka v 69% výtěžku, teplota tání 226 až 228 °C.

19.06.99

^1H NMR (d_6 -DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 7,45 (2H, m), 7,70 (1H, m), 7,95 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,70 (1H, s), 9,10 (2H, s), 9,20 (1H, s).

Příklad 41

1-[3-(4-Methyl-3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

Reakce fenyl-[N-/3-(4-methylpyrid-3-yl)fenyl/karbamatu] (D28) (0,4 g, 1,3 mmol) s 5-methoxy-6-trifluormethylindolinem (D11) (0,28 g, 1,3 mmol) jako u způsobu z příkladu 28 poskytla titulní sloučeninu (E41) (0,19 g, 34 %), teplota tání 178 až 180 °C.

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 2,29 (3H, s), 3,29 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3,84 (3H, s), 4,19 (2H, t, $J = 8$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 6$ Hz), 7,20 (1H, s), 7,31 - 7,43 (2H, m), 7,55 - 7,62 (2H, m), 8,10 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,40 (1H, d, $J = 6$ Hz), 8,62 (1H, s).

MS (API) zjištěno $m/z = 428$ (MH^+), $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_3$ odpovídá 428.

Příklad 42

1-[5-Ethyl-3-(pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

Titulní sloučenina (0,15 g, 40 %) byla připravena jako žlutohnědý prášek za použití způsobu z příkladu 28 z fenyl-[N-(3-ethyl-5-(pyrid-3-yl)fenyl/karbamatu] (D30) (0,26 g, 0,81 mmol) a 5-methoxy-6-trifluormethylindolinu (D11)

(0,177 g, 0,81 mmol) v dimethylformamidu (10 ml), teplota tání 205 až 207 °C.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,81 (s, 1H, Ar), 8,58 (d, 1H, Ar), 8,22 (s, 1H, Ar), 7,88 (m, 1H, Ar), 7,48 (s, 1H, Ar), 7,32 (m, 2H, Ar), 7,12 (s, 1H, Ar), 6,85 (s, 1H, Ar), 6,52 (s, 1H, NH), 4,12 (t, 2H, indolin), 3,88 (s, 3H, Me), 3,28 (t, 2H, indolin), 2,60 (q, 2H, CH_2), 1,3 (t, 3H, Me).

Hmotn. spektr. $m/z = 442$ [M^+1] $^+$.

Příklad 43

5-Methoxy-1-[5-fenyl-3-(pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-6-trifluormethylindolin (E43)

Titulní sloučenina (0,74 g, 47 %) byla připravena jako bělavá pevná látka způsobem podle příkladu 28 za použití N-[5-fenyl-3-(pyrid-3-yl)fenyl]karbamatu (D31) (0,27 g, 0,76 mmol) a 5-methoxy-6-trifluormethylindolinu (D11) (0,182 mg, 0,83 mmol) v dimethylformamidu (10 ml), teplota tání 150 až 151 °C.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,87 (s, 1H, Ar), 8,60 (d, 1H, Ar), 8,24 (s, 1H, Ar), 7,90 (m, 1H, Ar), 7,70 - 7,55 (m, 4H, Ar), 7,50 - 7,30 (m, 5H, Ar), 6,85 (široký, 1H, Ar), 6,65 (široký, 1H, NH), 4,12 (t, 2H, indolin), 3,85 (s, 3H, Me), 3,28 (t, 2H, indolin).

Příklad 44

6-Chlor-5-methyl-1-[4-methyl-3-(4-methyl-3-pyridyl)-fenylkarbamoyl]indolin

Reakce fenyl-[N-/4-methyl-3-(4-methylpyrid-3-yl)-fenyl/karbamatu]karbamatu (D69) (0,5 g, 1,6 mmol) s 6-chlor-5-methylindolinem (viz WO 95/01976) (0,26 g, 1,6 mmol) jako při způsobu z příkladu 28 poskytla titulní sloučeninu (E44) (0,23 g, 38 %), teplota tání 178 až 180 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,01 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,29 (3H, s), 3,15 (2H, t, $J = 8$ Hz), 4,07 (2H, t, $J = 8$ Hz), 6,60 (1H, s), 6,95 (1H, s), 7,15 - 7,28 (3H, m), 7,38 - 7,43 (1H, m), 7,95 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,42 (1H, s).

MS (API) zjištěno $m/z = 392$ (MH^+ , ^{35}Cl), 394 (MH^+ , ^{37}Cl).

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{OCl}$ odpovídá 392,394.

Příklad 45

1-[3-(Pyrid-3-ylaminokarbonyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

Směs 3-(3-aminobenzoylamino)pyridinu (D33) (0,416 g, 2 mmol) a karbonyldiimidazolu (0,34 g, 2 mmol) v systému dichlometan/ N,N -dimethylformamid (25 ml/0,25 ml) byla zahřívána k refluxu po dobu 0,25 h a poté odpařena do sucha. Odparek byl rozpuštěn v N,N -dimethylformamidu (15 ml) a byl přidán 5-methoxy-6-trifluormethylindolin (0,416 g, 2 mmol). Směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 1 hodiny a poté byla přidána voda (30 ml). Filtrace a odpaření poskytlo bílou pevnou látku (0,5 g). Chromatografie na silikagelu za eluování gradientem 0 až 20 % methanolu v ethylacetátu poskytla titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,17 g, 19 %), teplota tání vyšší než 220 °C.

19.06.98

^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 3,25 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t, $J = 8$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,40 - 7,55 (2H, m), 7,65 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,10 - 8,30 (3H, m), 8,40 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,10 - 8,30 (3H, m), 8,40 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,85 (1H, s), 8,90 (1H, d, $J = 2$ Hz), 10,50 (1H, s).

$m/e = 457$ (MH^+), $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_3$ odpovídá 457.

Příklad 46

1-[3-(Pyrid-3-ylaminokarbonyl)fenylkarbamoyl]-5-methylthio-6-trifluormethylindolin

K suspenzi 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-(3-karboxyfenylkarbamoyl)indolinu (D36) (0,5 g, 1,25 mmol) v dichlormethanu byl přidán oxalylchlorid (0,324 g, 2,5 mmol) a dimethylformamid (3 kapky). Poté, co se uklidnilo kypění, reakční směs byla odpařena za sníženého tlaku před tím, než byla odparek rozpuštěn v tetrahydrofuranu (10 ml) a vzniklá roztok po kapkách přidán k roztoku 3-amino-pyridinu (0,133 mg, 1,4 mmol) a triethylaminu (0,141 g, 1,4 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) při 0 °C.

Po 1 hodině byla přidána voda za tvorby sraženiny, která byla odfiltrována a vysušena, čímž byl získán produkt jako bílá pevná látka (0,435 g, 73 %), teplota tání 195 až 197 °C.

^1H NMR (DMSO) δ : 10,5 (1H, s); 9,0 (2H, d, $J = 5$ Hz); 8,4 (1H, d, $J = 5$ Hz); 8 (1H, s); 8,25 (1H, s); 8,2 (1H, s); 7,9 (1H, d, $J = 7$ Hz); 7,7 (1H, d, $J = 7$ Hz); 7,5 (3H, m); 4,3 (2H, t, $J = 8$ Hz); 3,3 (2H, t, $J = 8$ Hz); 2,5 (3H, s).

Příklad 47

1-[3-(Pyrid-4-ylaminokarbonyl)fenylkarbamoyl]-5-methylthio-6-trifluormethylindolin

Sloučenina byla připravena stejným způsobem jako v příkladu 46 za použití roztoku 4-aminopyridinu, čímž byl získán produkt jako broskvově zbarvená pevná látka (0,45 g, 76 %), teplota tání >200 °C.

^1H NMR (DMSO) δ : 10,7 (1H, s); 8,95 (1H, s); 8,5 (2H, d, $J = 7$ Hz); 8,2 (1H, s); 8,1 (1H, s); 7,85 (1H, d, $J = 7$ Hz); 7,8 (2H, d, $J = 7$ Hz); 7,65 (1H, d, $J = 7$ Hz); 7,45 (2H, m); 4,25 (2H, t, $J = 7$ Hz); 3,3 (2H, t, $J = 7$ Hz); 2,5 (3H, s).

$m/e = 472$, $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ odpovídá 472.

Příklad 48

1-[4-(Pyrid-3-ylaminokarbonyl)fenylkarbamoyl]-5-methylthio-6-trifluormethylindolin

Sloučenina byla připravena stejným způsobem jako v příkladu 46 za použití 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-(4-karboxyfenylkarbamoyl)indolinu (D37), čímž byl získán produkt jako světle žlutá pevná látka (0,327 g, 55 %), teplota tání >200 °C.

^1H NMR (DMSO) δ : 10,6 (1H, s); 9,1 (1H, s); 9,0 (1H, s); 8,4 (2H, d, $J = 7$ Hz); 8,2 (1H, s); 8,0 (1H, d, $J = 7$ Hz); 7,8 (2H, d, $J = 7$ Hz); 7,6 (1H, q, $J = 5$ Hz); 7,4 (1H, s); 4,25 (2H, t, $J = 7$ Hz); 3,3 (2H, t, $J = 7$ Hz); 2,5 (3H, s).

$m/e = 472$; $C_{23}H_{19}F_3N_4O_2S$ odpovídá 472.

Příklad 49

1-[4-(Pyrid-4-ylaminokarbonyl)fenylkarbamoyl]-5-methylthio-6-trifluormethylindolin

Sloučenina byla připravena stejným způsobem jako v příkladu 48 za použití roztoku 4-aminopyridinu, čímž byl získán produkt jako oranžová pevná látka (0,352 g, 59 %), teplota tání 158 až 160 °C.

1H NMR (DMSO) δ : 10,5 (1H, s); 8,95 (1H, s); 8,5 (2H, d, $J = 5$ Hz); 8,2 (1H, s); 7,9 (2H, d, $J = 7$ Hz); 7,85 (2H, d, $J = 5$ Hz); 7,8 (2H, d, $J = 7$ Hz); 7,5 (1H, s); 4,25 (2H, t, $J = 7$ Hz); 3,3 (2H, t, $J = 7$ Hz); 2,5 (3H, s).

$m/e = 472$, $C_{23}H_{19}F_3N_4O_2S$ odpovídá 472.

Příklad 50

1-[3-(3-Pyridylkarbonyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

Titulní sloučenina (0,17 g, 26 %) byla připravena za použití způsobu z příkladu 45 a byla přečištěna velmi rychlou chromatografií na sloupci silikagelu za eluce 2% methanolem v dichlormethanu a rekrystalizací z ethylacetátu /methanolu/petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C).

1H NMR (200 MHz, d_6 -DMSO) δ : 3,28 (2H, t), 3,75 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,22 (1H, s), 7,38 - 7,49 (1H, m), 7,52 (1H, t), 7,63 (1H, q), 7,93 - 8,00 (1H, m), 8,02 (1H, d), 8,08 - 8,20 (2H, m), 8,78 - 8,99 (2H, m), 9,02 (1H, d).

Příklad 51

1-[3-(Pyrid-3-ylaminosulfonyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

Suspenze 3-(pyrid-3-ylaminosulfonyl)aminobenzenu (D39) (0,5 g, 2 mmol) v chloroformu (40 ml) byla podrobena reakci s triethylaminem (5 ml) a chlortrimethylsilanem (5 ml). Roztok byl odpařen do sucha a odparek byl rozpuštěn v dichlormethanu (20 ml). Karbonyldiimidazol (0,32 g, 2 mmol) byl přidán k reakční směsi a po 1 h byla směs odpařena dosucha. K odparku byl přidán dimethylformamid (20 ml) a 5-methoxy-6-trifluormethylindolin (0,43 g, 2 mmol) a směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 2 hodin. Ochlazený roztok byl zředěn vodou (60 ml). Filtrace a vysušení poskytlo hnědou pevnou látku (0,6 g). Chromatografie, za elucování 0 až 5 % methanolem v ethylacetátu, poskytla produkt jako bílou pevnou látku (0,26 g, 26 %), teplota tání >215 °C.

¹H NMR (DMSO) δ: 10,6 (1H, s); 8,9 (1H, s); 8,30 (1H, d, J = 2 Hz); 8,25 (1H, dd, J = 5 Hz, 2 Hz); 8,2 (1H, t, J = 2 Hz); 8,10 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 7 Hz); 7,35 - 7,55 (3H, m), 7,30 (1H, m), 7,20 (1H, s), 4,20 (2H, t, J = 8 Hz); 3,85 (3H, s), 3,25 (2H, t, J = 8 Hz).

Příklad 52

5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-[6-(pyrid-3-yloxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin

5-Amino-2-(pyrid-3-yloxy)pyridin (0,5 g, 2,7 mmol) v dichlormethanu (25 ml) byl podroben reakci s triethylaminem (0,4 ml, 2,9 mmol), poté byl přikapán fenylchlorformiát (0,34 ml, 2,7 mmol) při -20 °C. Reakční směs

byla ponechána ohřát na teplotu místnosti během 1 hodiny, poté byla nalita do zředěného vodného roztoku hydrogen-uhličitanu sodného (50 ml). Organická fáze byla oddělena a vodná fáze byla extrahována dichlormethanem (2 x 50 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny (Na_2SO_4) a odpařeny, čímž byl získán surový fenyلكarbamat (0,84 g) jako krystalizující olej. Tento materiál byl uveden do suchého dimethylformamidu (10 ml) a triethylaminu (0,5 ml) a podroben reakci s hydrochloridem 5-methylthio-6-trifluor-methylindolinu (0,63 g, 2,32 mmol) při 100 °C po 0,5 h. Po ochlazení byl dimethylformamid odpařen za sníženého tlaku a odparek byl rozdělen mezi 5% vodný roztok hydroxidu sodného (100 ml) a dichlormethan (3 x 100 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny (Na_2SO_4) a odpařeny. Chromatografie za použití 2 % methanolu v ethylacetátu jako elučního činidla následovaná rekrytalizací z ethylacetátu/ petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) poskytla titulní sloučeninu (0,88 g, 73 %) jako bílou krystalickou pevnou látku, teplota tání 193 až 194 °C.

^1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 3,28 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3,37 (3H, s), 4,20 (2H, t, $J = 8$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,42 - 7,51 (2H, m), 7,61 (1H, m), 8,08 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 8,21 (1H, s), 8,27 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,40 - 8,48 (2H, m), 8,86 (1H, s).

MS (EI) $m/e = 447$ (MH^+).

Příklad 53

5-Methoxy-6-trifluormethyl-1-[6-(pyrid-3-yloxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin

5-Amino-2-(pyrid-3-yloxy)pyridin (0,2 g, 1,1 mmol) byl podroben reakci s fenylchlorformiátem za vzniku fenylkarbamátu, který byl podroben reakci s 5-methoxy-6-trifluormethylindolinem (0,23 g, 1,1 mmol) podle způsobu z příkladu 52 za vzniku titulní sloučeniny (0,34 g, 74 %) jako bílé pevné látky, teplota tání 202 až 204 °C.

^1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 3,28 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3,86 (3H, s), 4,18 (2H, t, $J = 8$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,22 (1H, s), 7,47 (1H, dd, $J = 7$ Hz, 5 Hz), 7,51 (1H, m, $J = 7$ Hz), 8,08 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 8,10 (1H, s), 8,27 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,40 - 8,47 (2H, m), 8,78 (1H, s).

MS (EI) $m/e = 431$ (MH^+).

Příklad 54

5-Methoxy-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-4-ylmethoxy)fenylkarbamoyl]indolin

4-(Pyrid-4-ylmethoxy)anilin (0,5 g, 2,5 mmol) byl konvertován na fenylkarbamát a podroben reakci s 5-methoxy-6-trifluormethylindolinem (0,54 g, 2,5 mmol) podle způsobu z příkladu 52. Chromatografie za použití ethylacetátu jako elučního činidla následovaná rekrystalizací z ethylacetátu/petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) poskytla titulní sloučeninu (0,23 g, 24 %) jako bělavou krystalickou pevnou látku, teplota tání 205 až 207 °C.

^1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 3,26 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3,82 (3H, s), 4,07 (2H, t, $J = 8$ Hz), 5,06 (2H, s), 6,29 (1H, s), 6,83 (1H, s), 6,91 (2H, d, $J = 10$ Hz), 7,28 - 7,48 (4H, m), 8,22 (1H, s), 8,60 (2H, d, $J = 7$ Hz).

MS (EI) $m/e = 444$ (MH^+).

Příklad 55

5-Methoxy-6-trifluormethyl-1-[6-(pyrid-4-ylmethoxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin

5-Amino-2-(pyrid-4-ylmethoxy)pyridin (0,5 g, 2,5 mmol) byl konvertován na fenylkarbamát a podroben reakci s 5-methoxy-6-trifluormethylindolinem (0,54 g, 2,5 mmol) jako při způsobu z příkladu 52. Chromatografie za použití ethylacetátu jako elučního činidla následovaná rekrystalizací z ethylacetátu/petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) poskytla titulní sloučeninu (0,13 g, 13 %) jako bělavou pevnou látku, teplota tání 187 až 189 °C.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 3,31 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3,88 (3H, s), 4,12 (3H, t, $J = 8$ Hz), 5,40 (2H, s), 6,32 (1H, s), 6,88 (1H, m), 7,35 (2H, d, $J = 6$ Hz), 7,91 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 8,04 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,22 (1H, s), 8,59 (2H, d, $J = 6$ Hz).

MS (EI) $m/e = 445$ (MH^+).

Příklad 56

5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-4-ylmethylanino-karbonyl)fenylkarbamoyl]indolin

Sloučenina byla připravena stejným způsobem, jako v příkladu 69. Titulní sloučenina se dostala v 11% výtěžku jako bílá pevná látka, teplota tání 230 až 232 °C.

^1H NMR (d_6 -DMSO) 3,50 (3H, s), 3,25 (2H, t), 3,45 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,15 (2H, d), 7,25 (2H, d), 7,50 (3H, m), 8,20 (1H, s), 8,45 (2H, d), 8,80 (1H, s).

Příklad 57

trans-5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-/(2-ethenyl-(4-pyridyl))/fenylkarbamoyl]indolin

Sloučenina byla připravena z trans-4-[(2-ethenyl-(4-pyridyl)]anilinu (D43) a 5-methylthio-6-trifluormethyl-indolinu (D7) za použití fenylchlorformiátového způsobu jako v popisném příkladu 18 a příkladu 26. Titulní sloučenina se dostala v 18% výtěžku jako žlutá pevná látka, teplota tání 157 až 159 °C.

^1H NMR (d_6 -DMSO) 2,50 (3H, s), 3,30 (2H, t), 4,25 (2H, t), 7,15 (1H, d), 7,45 (1H, s), 7,55 (2H, d), 7,65 (5H, m), 8,25 (1H, s), 8,55 (2H, d), 8,80 (1H, s).

Příklad 58

5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-/(2-ethyl-(4-pyridyl))]-fenylkarbamoyl]indolin

Sloučenina byla připravena hydrogenací sloučeniny D42 následovanou sloučením s 5-methylthio-6-trifluormethyl-indolinem (D7) za použití fenylchlorformiátového způsobu. Titulní sloučenina se dostala v 20% výtěžku jako bílá pevná látka, teplota tání 158 až 161 °C.

^1H NMR (DMSO) 2,50 (3H, s), 2,85 (4H, m), 3,25 (2H, t), 4,20 (2H, t), 7,15 (2H, d), 7,25 (2H, d), 7,45 (4H, m), 8,20 (1H, s), 8,45 (2H, d), 8,60 (1H, s).

Příklad 59

1-[1-(4-Pyridyl)-5-indolylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 73 z aminoindolu (D53). Výtěžnost 62 %, teplota tání 206 až 211 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3,29 (2H, t, $J = 8$), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t, $J = 8$), 6,78 (1H, d, $J = 3$), 7,20 (1H, s), 7,41 (1H, dd, $J = 8, 2$), 7,72 (2H, d, $J = 6$), 7,78 (1H, d, $J = 8$), 7,83 (1H, d, $J = 3$), 7,92 (1H, d, $J = 2$), 8,16 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,70 (2H, d, $J = 6$).

MS (API) $m/z = 453$ (MH^+).

Příklad 60

5-Methoxy-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-4-ylthiomethyl)-fenylkarbamoyl]indolin

4-(Pyrid-4-ylthiomethyl)anilin (0,37 g, 1,71 mmol) byl převeden na fenylkarbamát a podroben reakci s 5-methoxy-6-trifluormethylindolinem (D11) (0,37 g, 1,71 mmol) jako při způsobu z příkladu 26, čímž byla získána titulní sloučenina (0,5 g, 64 %) jako bílá krystalická pevná látka, teplota tání 174 až 175 °C.

^1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 3,26 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3,84 (3H, s), 4,16 (2H, t, $J = 8$ Hz), 4,32 (2H, s), 7,20 (1H, s), 7,32 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7,37 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,52 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,11 (1H, s), 8,37 (2H, d, $J = 7$ Hz), 8,58 (1H, s).

MS (EI) $m/e = 460$ (MH^+).

Příklad 61

5-Methoxy-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-4-ylsulfonylmethyl)-
fenylkarbamoyl]indolin

4-(Pyrid-4-ylsulfonylmethyl)anilin byl převeden na
titulní sloučeninu způsobem podle příkladu 60, čímž byla
získána bílá krystalická pevná látka (46 %), teplota tání
240 až 242 °C.

^1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 3,26 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3,84
(3H, s), 4,17 (2H, t, $J = 8$ Hz), 4,77 (2H, s), 7,08 (2H, d,
 $J = 8$ Hz), 7,20 (1H, s), 7,50 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,70 (2H,
d, $J = 7$ Hz), 8,10 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,88 (2H, d, $J =$
7 Hz).

MS (EI) $m/e = 492$ (MH^+).

Příklad 62

5-Methoxy-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-4-ylmethylthio)-
fenylkarbamoyl]indolin

4-(Pyrid-4-ylmethylthio)anilin byl převeden na titulní
sloučeninu způsobem podle příkladu 60, čímž byla získána
bílá krystalická pevná látka (63 %), teplota tání 160 až
163 °C.

^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ : 3,27 (2H, t, $J = 8$ Hz),
3,85 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,08 (2H, t, $J = 8$ Hz), 6,41
(1H, s), 6,84 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7,23 (2H,
d, $J = 8$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,21 (1H, s), 8,48
(2H, d, $J = 7$ Hz).

MS (EI) $m/e = 460$ (MH^+).

Příklad 63

19.06.98

5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-[(6-fenoxy)-3-pyridyl-karbamoyl]indolin

Sloučenina byla připravena z 6-fenoxy-3-aminopyridnu a 5-methylthio-6-trifluormethylindolinu (D7) podobným způsobem jako v příkladu 1, čímž byla získána titulní sloučenina při výtěžku 39%, ve formě žluté pevné látky, teplota tání 86 až 88 °C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 2,50 (3H, s), 3,30 (2H, t), 4,20 (2H, t), 7,00 (1H, d), 7,10 (2H, m), 7,20 (1H, m), 7,45 (3H, m), 8,05 (1H, d), 8,20 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,85 (1H, s).

Příklad 64

5-Methoxy-6-trifluormethyl-1-[2-(pyrid-3-yloxy)pyrid-4-ylkarbamoyl]indolin

4-Amino-2-(pyrid-3-yloxy)pyridin (D45) byl převeden na titulní sloučeninu způsobem podle příkladu 60, čímž byla získána bělavá krystalická pevná látka (89 %), teplota tání 223 až 225 °C.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, DMSO) δ : 3,28 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3,86 (3H, s), 4,21 (2H, t, $J = 8$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,39 (1H, a), 7,40 - 7,5 (2H, m), 7,62 (1H, m, $J = 9$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 7$ Hz), 8,13 (1H, s), 8,40 - 8,48 (2H, m), 9,10 (1H, s).

MS (EI) $m/e = 431$ (MH^+).

Příklad 65

5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-[6-(2-methylpyrid-3-yloxy)-pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin

5-Amino-2-(2-methylpyrid-3-yloxy)pyridin byl převeden na titulní sloučeninu způsobem podle příkladu 60, čímž byla získána světle žlutá pevná látka (30 %), teplota tání 204 až 207 °C.

^1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 3,28 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3,34 (3H, s), 4,19 (2H, t, $J = 8$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 5 Hz), 7,44 - 7,53 (1H, m), 8,06 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 8,21 (1H, s), 8,32 (2H, d, $J = 5$ Hz), 8,82 (1H, s).

MS (EI) $m/e = 461$ (MH^+).

Příklad 66

5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-[6-(6-methylpyrid-3-yloxy)-pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin

5-Amino-2-(6-methylpyrid-3-yloxy)pyridin byl převeden na titulní sloučeninu způsobem podle příkladu 60, čímž byla získána bělavá pevná látka (44 %), teplota tání 206 až 208 °C.

^1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 3,28 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3,37 (3H, s), 4,19 (2H, t, $J = 8$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7,32 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7,45 - 7,53 (2H, m), 8,06 (1H, dd, $J = 7$ Hz, 2 Hz), 8,20 (1H, s), 8,24 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,30 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,84 (1H, s).

MS (EI) $m/e = 461$ (MH^+).

Příklad 67

5-Methoxy-6-trifluormethyl-1-[6-(pyrid-3-ylthio)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin

5-Amino-2-(pyrid-3-ylthio)pyridin byl převeden na titulní sloučeninu způsobem podle příkladu 60, čímž byla získána bílá krystalická pevná látka (51 %), teplota tání 208 až 210 °C.

^1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 3,28 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3,85 (3H, s), 4,17 (2H, t, $J = 8$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7,22 (1H, s), 7,49 (1H, dd, $J = 7$ Hz, 5 Hz), 7,90 - 7,99 (2H, m), 8,11 (1H, s), 8,57 - 8,68 (3H, m), 8,84 (1H, s).

M (EI) $m/e = 447$ (MH^+).

Příklad 68

5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-3-ylmethyl)amido-fenylkarbamoyl]indolin

Sloučenina byla připravena s výtěžkem 61 % stejným způsobem, jako v příkladu 69, teplota tání >250 °C.

^1H -NMR (d_6 -DMSO) δ : 2,50 (3H, s), 3,30 (2H, t), 4,25 (2H, t), 4,50 (2H, d), 7,40 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,70 (3H, m), 7,85 (2H, d), 8,25 (1H, s), 8,45 (1H, m), 8,55 (1H, m), 8,80 (1H, s), 9,00 (1H, t).

Příklad 69

5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-[3-(pyrid-4-ylmethyl)-amidofenylkarbamoyl]indolin

Suspenze 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-(3-karboxyfenylkarbamoyl)indolinu (D55) (0,5 g, 1,26 mmol) v dichlormethanu (10 ml) byla podrobena reakci s oxalyl-

chloridem (0,2 ml, 0,3 g, 2,4 mmol) a N,N-dimethylformamidem (3 kapky). Po 1 h byla reakční směs odpařena do sucha. Odparek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (20 ml) a přidán do roztoku 4-aminomethylpyridinu (0,15 ml, 1,39 mmol) a triethylaminu (0,2 ml, 0,15 g, 1,5 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) při 0 °C. Po 1 h byl přidán 5M vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a poté voda (20 ml). Filtrace a vysušení poskytly produkt jako žlutou pevnou látku (0,58 g, 94 %), teplota tání 122 až 123 °C.

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 2,50 (3H, s), 3,30 (2H, t), 4,20 (2H, t), 4,50 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,40 (1H, t), 7,45 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,05 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,50 (2H, d), 8,85 (1H, bs), 9,15 (1H, t).

Příklad 70

5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-2-ylmethyl)-amidofenylkarbamoyl]indolin

Sloučenina byla připravena stejným způsobem, jako v příkladu 69, což dalo titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku s 84% výtěžností, teplota tání 203 až 205 °C.

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 2,50 (3H, s), 3,30 (2H, t), 4,20 (2H, t), 4,55 (2H, d), 7,25 - 7,35 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,65 - 7,75 (3H, m), 7,90 (2H, d), 8,25 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,85 (1H, s), 9,00 (1H, t).

Příklad 71

1-[1-(3-Pyridylmethyl)-5-indolylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

Roztok aminoindolu (D48, 0,40 g, 1,8 mmol) a 1,1'-karbonyldiimidazolu (0,30 g, 1,8 mmol) v dichlormethanu (40 ml) byl míchán při teplotě místnosti po dobu 1,75 h, poté byl odpařen. K odparku byl přidán dimethylformamid (DMF, 10 ml) a roztok 5-methoxy-6-trifluormethylindolinu (D11, 0,39 g, 1,8 mmol) v dimethylformamidu (5 ml). Směs byla míchána při 110 °C přes noc, poté nalita do vody a extrahována dichlormethanem. Extrakt byl promyt vodou, vysušen a odpařen. Odparek byl triturován etherem za vzniku šedé pevné látky, která byla rekrystalizována z dichlormethanu/methanolu za vzniku titulní sloučeniny (0,15 g, 18 %), teplota tání 243 až 246 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3,26 (2H, t, $J = 8$), 3,83 (3H, s), 4,17 (2H, t, $J = 8$), 5,45 (2H, s), 6,45 (1H, d, $J = 3$), 7,19 (1H, s), 7,22 (1H, d, $J = 8$), 7,33 (1H, dd, $J = 7, 5$), 7,42 (1H, d, $J = 8$), 7,51 (1H, d, $J = 3$), 7,5 (1H, d, $J = 8$), 7,72 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,46 (1H, d, $J = 5$), 8,51 (1H, s).

MS (API) $m/z = 467$ (MH^+).

Příklad 72

1-[1-(4-Pyridylmethyl)-5-indolylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

Směs aminoindolu (D49, 0,46 g, 2,1 mmol), fenylchlorformiátu (0,26 ml, 2,1 mmol) a triethylaminu (0,29 ml, 2,1 mmol) v dichlormethanu (5 ml) byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1 h. Směs byla zředěna dichlormethanem, promyta vodou, vysušena a odpařena. Odparek byl rozpuštěn v acetonitrilu (10 ml). Ke směsi byl přidán 5-methoxy-6-trifluormethylindolin (D11, 0,45 g, 2,1 mmol) a

triethylamin (0,29 ml, 2,1 mmol) a směs byla míchána při teplotě místnosti 3 hodiny. Reakční směs byla zpracována jako v příkladu 71 a pevná látka získaná po tritraci byla rekrystalizována z dichlormethanu/benzínu za vzniku titulní sloučeniny (0,26 g, 27 %), teplota tání 215 až 218 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3,26 (2H, t, $J = 8$), 3,83 (3H, s), 4,16 (2H, t, $J = 8$), 5,48 (2H, s), 6,49 (1H, d, $J = 3$), 7,04 (1H, d, $J = 6$), 7,20 (2H, m), 7,30 (1H, d, $J = 8$), 7,49 (1H, d, $J = 3$), 7,73 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,47 (2H, d, $J = 6$).

MS (API) $m/z = 467$ (MH^+).

Příklad 73

1-[1-(3-Pyridyl)-5-indolylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin

Titulní sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 72 z aminoindolinu (D52, 0,34 g, 1,63 mmol). Přidání reakční směsi do vody vedlo ke sraženině, která byla odfiltrována, vysušena a rekrystalizována z dichlormethanu/benzínu za vzniku titulní sloučeniny (0,61 g, 84 %), teplota tání 202 až 204 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3,28 (2H, t, $J = 8$), 3,84 (3H, s), 4,19 (2H, t, $J = 8$), 6,73 (1H, d, $J = 3$), 7,21 (1H, s), 7,38 (1H, dd, $J = 8,2$), 7,55 (1H, d, $J = 8$), 7,62 (1H, dd, $J = 7,5$), 7,73 (1H, d, $J = 3$), 7,89 (1H, d, $J = 2$), 8,09 (1H, d, $J = 7$), 8,17 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,60 (1H, d, $J = 5$), 8,89 (1H, d, $J = 2$).

MS (API) $m/z = 453$ (MH^+).

Příklad 74

5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-[3-/2-(3-pyridyl)thiazol-4-yl/fenylkarbamoyl]indolin

Roztok 4-(3-aminofenyl)-2-(3-pyridyl)thiazolu (0,76 g, 3 mmol) v chloroformu (30 ml) byl přidán k roztoku karbonyldiimidazolu (0,49 g, 3 mmol) v dichlormethanu (10 ml). Po 1 h byla reakční směs odpařena. Byl přidán 5-methylthio-6-trifluormethylindolin (0,7 g, 3 mmol) a N,N-dimethylformamid (20 ml). Směs byla zahřívána na 100 °C po 1 h a poté zředěna vodou (50 ml). Filtrace a odpaření poskytlo žlutou pevnou látku (1,1 g). Rekrytalizace z ethylacetátu/benzínu poskytla titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (0,53 g, 35 %), teplota tání 154 až 155 °C.

¹H NMR (DMSO) 2,50 (3H, s), 3,30 (2H, t), 4,25 (2H, t), 7,45 (1H, t), 7,50 (1H, s), 7,55 (2H, m), 7,70 (1H, m), 8,25 (2H, m), 8,40 (1H, dt), 8,70 (1H, d), 8,80 (1H, s), 9,25 (1H, d).

Příklad 75

5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-/2-(4-pyridyl)thiazol-4-yl/fenylkarbamoyl]indolin

Sloučenina byla připravena stejným způsobem jako 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[3-/2-(3-pyridyl)thiazol-4-yl/fenylkarbamoyl]indolin za vzniku produktu jako žluté pevné látky (0,2 g, 31 %), teplota tání 253 až 254 °C.

¹H NMR (DMSO) δ: 8,8 (3H, m), 8,2 (2H, s), 8,0 (4H, m), 7,7 (2H, d), 7,4 (1H, s), 4,2 (2H, t), 3,3 (2H, t), 2,5 (3H, s).

Příklad 76

5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-/2-(3-pyridyl)thiazol-4-yl/fenylkarbamoyl]indolin

Sloučenina byla připravena stejným způsobem jako 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[3-/2-(3-pyridyl)thiazol-4-yl/fenylkarbamoyl]indolin za vzniku produktu jako žluté pevné látky (0,25 g, 39 %), teplota tání >250 °C.

^1H NMR (DMSO) δ : 9,2 (1H, s), 8,8 (1H, s), 8,7 (1H, d), 8,4 (1H, d), 8,2 (1H, s), 8,1 (1H, s), 7,95 (2H, d), 7,7 (2H, d), 7,6 (1H, q), 7,4 (1H, s), 4,2 (2H, t), 3,3 (2H, t), 2,5 (3H, s).

Příklad 77

1-[4-Fluor-3-(3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

Roztok 4-fluor-3-(pyrid-3-yl)fenylkarbonylazidu (D59) (270 mg, 1,1 mmol) v toluenu (10 ml) byl refluxován pod argonem po dobu 45 minut a ochlazen. K míchanému roztoku indolinu (D11) (266 mg, 1,1 ekv.) v dichlormethanu byl přidán roztok isokyanátu. Celkový roztok byl míchán přes noc při teplotě místnosti, odpařen dosucha a podroben chromatografii (EtOAc $\rightarrow$ 5% MeOH/EtOAc, SiO_2). Odpaření frakcí poskytlo titulní sloučeninu jako bílý prášek (315 mg, 66 %), teplota tání 210 až 212 °C.

^1H NMR (250 MHz) δ : 8,73 (d, 2H), 8,60 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,27 (t, 2H).

Hmotn. spektr. $m/z = 432 \text{ MH}^+$.

Příklad 78

1-[3-Fluor-5-(pyrimidin-5-yl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

3-Fluor-5-(pyrimidin-5-yl)fenylkarbonylazid (D60) (0,22 g, 0,00091 mol) byl rozpuštěn v suchém toluenu (15 ml) a zahříván pod refluxem pod argonem po dobu 0,5 hodiny. Po ochlazení při teplotě místnosti byl přidán 5-methoxy-6-trifluormethylindolin (D11) (0,20 g, 0,00091 mol) v dichlormethanu (8 ml) a směs byla míchána po dobu 18 h. Dichlormethan byl odpařen za vakua a výsledná sraženina přefiltrována a vysušena za vakua. Sraženina byla rekrystalizována z ethylacetátu/petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C), čímž byla získána titulní sloučenina (0,17 g, 43 %).

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ (ppm): 3,30 (2H, t, $J = 8$), 3,87 (3H, s), 4,20 (2H, t, $J = 8$), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, dt, $J = 3, 9$), 7,68 (1H, dt, $J = 3, 11$), 7,79 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,90 (1H, s), 9,12 (2H, s), 9,24 (1H, s).

Příklad 79

1-[4-Chlor-3-(4-methyl-3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

4-Chlor-3-(4-methyl-3-pyridyl)anilin (D62) byl převeden na fenylkarbamat obvyklým způsobem a poté podroben reakci s 5-methoxy-6-trifluormethylindolinem (D11). Přečištění získaného odparku velmi rychlou chromatografií na silikagelu dalo titulní sloučeninu (E79) (0,115 g, 49 %), teplota tání 140 až 141 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,19 (3H, s), 3,28 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3,82 (3H, s), 4,15 (2H, t, $J = 8$ Hz), 6,81 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,20 (1H, d, $J = 6$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,40 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,52 - 7,59 (1H, m), 8,20 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,45 (1H, d, $J = 6$ Hz).

Příklad 80

1-[2,3-Dihydro-7-(pyrid-3-yl)benzofuran-5-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

Fenyl-[N-/2,3-dihydro-7-(pyrid-3-yl)benzofuran-5-yl/karbat] (D65) (0,20 g, 0,00060 mol) v suchém dimethylformamidu (10 ml) byl podroben reakci pod argonem s 5-methoxy-6-trifluormethylindolinem (D11) (0,13 g, 0,00060 mol) a zahříván pod refluxem po dobu 18 hodin. Reakční směs byla poté ponechána ochladnout na teplotu místnosti a rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua. Odparek byl rozpuštěn v dichlormethanu, promyt deionizovanou vodou a 10% roztokem hydroxidu sodného, vysušen (Na_2SO_4) a odpařeno za vakua. Výsledný hnědý olej byl přečištěn velmi rychlou chromatografií na silikagelu při eluování 2% methanolem v dichlormethanu, a poté rekrystalizován z ethylacetátu/petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C), čímž byla získána titulní sloučenina (0,07 g, 26 %) jako béžová pevná látka.

^1H -NMR (200 Mhz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 3,12 - 3,49 (4H, m), 3,85 (3H, s), 4,15 (2H, t, $J = 8$), 4,61 (2H, t, $J = 10$), 7,21 (1H, s), 7,40 - 7,58 (3H, m), 8,07 (1H, dt, $J = 1, 7$), 8,13 (1H, s), 8,43 - 8,60 (2H, m), 8,88 (1H, d, $J = 1$).

Příklad 81

5-Methoxy-6-trifluormethyl-1-[6-(2-methylpyrid-3-yloxy)-pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin

5-Amino-2-(2-methylpyrid-3-yloxy)pyridin byl převeden na titulní sloučeninu způsobem podle příkladu 60, čímž byla získána bílá krystalická pevná látka (71 %), teplota tání 227 až 230 °C.

^1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 3,28 (2H, t, J = 8 Hz), 3,85 (3H, s), 4,15 (2H, t, J = 8 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, s), 7,30 (1H, dd, J = 8 Hz, 5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2 Hz), 8,32 (1H, d, J = 5 Hz), 8,72 (1H, s).

MS (EI) m/e = 445 (MH^+).

Příklad 82

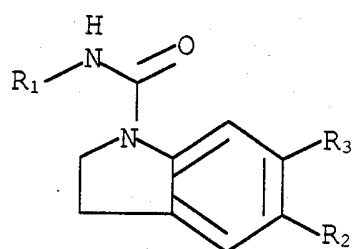
5-Methoxy-6-trifluormethyl-1-[6-(4-methylpyrid-3-yloxy)-pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin

5-Amino-2-(4-methylpyrid-3-yloxy)pyridin byl převeden na titulní sloučeninu způsobem z příkladu 60, čímž byla získána bílá krystalická pevná látka (51 %), teplota tání 188 až 191 °C.

^1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 3,30 (2H, t, J = 8 Hz), 3,83 (3H, s), 4,15 (2H, t, J = 8 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8 Hz), 7,20 (1H, s), 7,38 (1H, d, J = 5 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 8,10 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 2 Hz), 8,29 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 5 Hz), 8,72 (1H, s).

MS (EI) m/e = 445 (MH^+).

Následující příklady byly připraveny za použití podobných technik:



Př. č.	R ₁	R ₂	R ₃	t.t. °C
83	3-(3-pyridyl) fenyl	OMe	CF ₃	192-193
84	2-methoxy-3-(3-pyridyl) fenyl	OMe	CF ₃	196-197
85	2-chlor-3-(3-pyridyl) fenyl	OMe	CF ₃	214-216
86	3-(3-chinolyl) fenyl	OMe	CF ₃	240 (roz- klad)
87	5-(4-fluorfenyl)-3-pyridyl	OMe	CF ₃	>200
88	5-(3,5-difluorfenyl)-3-pyridyl	OMe	CF ₃	226-229
89	5-(4-chlorfenyl)-3-pyridyl	OMe	CF ₃	198-199
90	5-(2-methylfenyl)-3-pyridyl	OMe	CF ₃	103-105
91	5-(2-formylfenyl)-3-pyridyl	OMe	CF ₃	114-116
92	5-(2-hydroxymethylfenyl)-3-pyridyl	OMe	CF ₃	190-192
93	5-(3-chlor-4-fluorfenyl)-3-pyridyl	OMe	CF ₃	113-115
94	6-fenyl-3-pyridyl	OMe	CF ₃	204-207
95	5-(3-pyridyl)-2-pyridyl	OMe	CF ₃	>225
96	6-(1-pyrazolyl)-3-pyridyl	OMe	CF ₃	>225
97	3-(4-N,N-dimethylaminofenyl) fenyl	OMe	CF ₃	213-215

19.06.98

98	3-(4-N,N-dimethylaminomethylphenyl) phenyl	OMe	CF ₃	209-211
99	3-(3-N,N-dimethylaminomethylphenyl) phenyl	OMe	CF ₃	185-187
100	3-(5-N,N-dimethylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl) phenyl	OMe	CF ₃	154-155
101	3-(1-dimethylaminoethyl-2-pyrrolyl) phenyl	OMe	CF ₃	158-159
102	3-(2-pyrrolyl) phenyl	OMe	CF ₃	>240
103	3-(3-pyridyl) phenyl	OMe	CF ₃	208-210
104	5-ethenyl-3-(3-pyridyl) phenyl	OMe	CF ₃	138-140
105	3-(3-pyridyl)-5-(trifluormethyl) phenyl	OMe	CF ₃	220-222
106	5-chlor-3-(3-pyridyl) phenyl	OMe	CF ₃	183-185
107	5-acetyl-3-(3-pyridyl) phenyl	OMe	CF ₃	174-176
108	4-methoxy-3-(3-pyridyl)-5-(trifluormethyl) phenyl	OMe	CF ₃	180-181
109	4-methyl-3-(4-methyl-3-pyridyl) phenyl	OMe	CF ₃	153-155
110	3-(2-methyl-3-pyridyl) phenyl	OMe	CF ₃	178-180
111	3-(2,4-dimethyl-3-pyridyl) phenyl	OMe	CF ₃	202-204
112	3-(6-methyl-3-pyridyl) phenyl	OMe	CF ₃	228-230
113	3-(2-methyl-4-pyrimidyl) phenyl	OMe	CF ₃	>220
114	3,5-(di-3-pyridyl) phenyl	OMe	CF ₃	155-156

115	3-(3-pyridyl)-5-(4-pyridyl) fenyl	OMe	CF ₃	153-154
116	5-fluor-3-(6-methyl-3-pyridyl) fenyl	OMe	CF ₃	213-215
117	3-(4,6-dimethyl-3-pyridyl) fenyl	OMe	CF ₃	161-162
118	5-fluor-3-(3-pyridazinyl) fenyl	OMe	CF ₃	230-231
119	3-(5-pyrimidinyl) fenyl	OMe	CF ₃	245-250
120	3-(2-pyrazinyl) fenyl	OMe	CF ₃	208-209
121	3-(6-methyl-(3-pyridazinyl) fenyl	OMe	CF ₃	229-231
122	3-(3-pyridyl)-5-trifluormethoxy) fenyl	OMe	CF ₃	168-170
123	3-(3-pyridyl)-4-trifluormethoxy) fenyl	OMe	CF ₃	99-100
124	5-fluor-4-methyl-3-(3-pyridyl) fenyl	OMe	CF ₃	244-247
125	5-fluor-3-(2-methyl-3-pyridyl) fenyl	OMe	CF ₃	204-205
126	5-fluor-3-(2-pyrazinyl) fenyl	OMe	CF ₃	230-231
127	5-fluor-3-(4,6-dimethylpyrid-3-yl) fenyl	OMe	CF ₃	215-218
128	5-fluor-4-methyl-3-(pyrimidin-3-yl) fenyl	OMe	CF ₃	188-189
129	5-fluor-4-methyl-3-(pyrid-3-yl) fenyl	Me	Cl	233-235
130	5-(5-pyrimidinyl)-3-pyridyl	OMe	CF ₃	120-121 215-216

19.05.99

131	5-fluor-3-(2-pyrazinyl) fenyl	Me	Cl	226-227
132	5-fluor-3-(5-pyrimidinyl) fenyl	Me	Cl	222-226
133	3-(3-pyridyl) fenyl	C(Me ₂) - CH ₂ CH ₂		91-92
134	5-fluor-3-(2-methyl-3-pyridyl) fenyl	Me	Cl	205-206
135	4-fluor-3-(3-pyridyl) fenyl	Cl	Cl	200-202
136	4-fluor-3-(3-pyridyl) fenyl	Me	Cl	185-186
137	3-(pyrid-3-ylmethoxy) fenyl	OMe	CF ₃	202-204
138	4-(pyrid-3-ylmethoxy) fenyl	OMe	CF ₃	215-217
139	3-(pyrid-3-yloxymethyl) fenyl	OMe	CF ₃	188-190
140	5-methyl-6-(pyrid-3-yl)pyrid-3-yl	OMe	CF ₃	230-232
141	5-chlor-6-(pyrid-3-yl)pyrid-3-yl	SMe	CF ₃	245-250
142	6-(5-chlorpyrid-3-yl)pyrid-3-yl	SMe	CF ₃	193-195
143	4-(pyrid-3-yloxy) fenyl	OMe	CF ₃	193-194
144	6-(pyrid-3-ylthio)pyrid-3-yl	SMe	CF ₃	204-206
145	6-(pyrid-4-ylthio)pyrid-3-yl	SMe	CF ₃	214-216
146	6-(pyrid-4-ylthio)pyrid-3-yl	OMe	CF ₃	204-206
147	4-(pyrid-4-ylmethyl) fenyl	SMe	CF ₃	206-209
148	3-(pyrid-3-ylmethylaminokarbonyl) fenyl	SMe	CF ₃	210-215

149	3-[3-(pyrid-2-yl)propionyl]fenyl	SMe	CF ₃	145-146
150	3-[3-(pyrid-2-yl)-1-hydroxypropyl]fenyl	SMe	CF ₃	78-80
151	4-(pyrid-4-ylmethylaminokarbonyl)fenyl	SMe	CF ₃	138-140
152	3-[1-(pyrid-2-yl)propionyl]fenyl	SMe	CF ₃	110-112
153	3-[2-(pyrid-2-yl)ethylkarbamoyl]fenyl	SMe	CF ₃	92-94
154	3-[(pyrid-2-yl)methylkarbamoyl]fenyl	SMe	CF ₃	116-118
155	6-(fenoxy)pyrid-3-yl	OMe	CF ₃	202-203
156	6-(2,4-dimethylpyrid-3-yloxy)pyrid-3-yl	OMe	CF ₃	218-221
157	6-(2-methylfenoxy)pyrid-3-yl	OMe	CF ₃	226-228
158	6-(3-methoxyfenoxy)pyrid-3-yl	OMe	CF ₃	188-189
159	6-(4-fluor-2-methylfenoxy)pyrid-3-yl	OMe	CF ₃	208-209
160	6-(2,4-dimethylfenoxy)pyrid-3-yl	OMe	CF ₃	236-238
161	6-(2-chlorpyrid-3-yloxy)pyrid-3-yl	OMe	CF ₃	238-240
162	6-(2-ethylfenoxy)pyrid-3-yl	OMe	CF ₃	215-220
163	6-(4-karbamoylfenoxy)pyrid-3-yl	OMe	CF ₃	245-248
164	6-(2-trifluormethylfenoxy)pyrid-3-yl	OMe	CF ₃	237-238

165	6-(3-trifluormethyl-fenoxy)pyrid-3-yl	OMe	CF ₃	193-194
166	6-(2,6-dimethylpyrid-3-yloxy)pyrid-3-yl	OMe	CF ₃	230-233
167	6-(2-methylpyrid-3-yloxy)pyrid-3-yl	Me	Cl	181-183
168	6-(2-methylpyrid-3-yloxy)pyrid-3-yl	Cl	Cl	225-228
169	4-fluor-3-(5-pyrimidinyl) fenyl	Cl	Cl	132-135
170	5-fluor-3-(5-pyrimidinyl) fenyl	Cl	Cl	260
171	4-fluor-3-(5-pyrimidinyl) fenyl	Me	Cl	211-213
172	5-fluor-3-(5-pyrimidinyl) fenyl	Br	CF ₃	214-218
173	6-(2-methyl-1-oxopyrid-3-yloxy)pyrid-3-yl	OMe	CF ₃	252-257
174	4-fluor-3-(3-pyridyl) fenyl	Br	CF ₃	200-201
175	6-(3-kyanfenoxy)pyrid-3-yl	OMe	CF ₃	136-138
176	6-(4-kyanfenoxy)pyrid-3-yl	OMe	CF ₃	188-189
177	6-(2-methylpyrid-3-yloxy)pyrid-3-yl	Br	CF ₃	211-213

Farmakologická data

Vazba [³H]-mesulerginu ke krysím nebo lidským 5-HT_{2c} klonům exprimovaným v buňkách 293 in vitro

Sloučeniny byly testovány podle procedury uvedené v WO 94/04533. Sloučeniny v příkladech 1 až 165 mají pK_i hodnoty 5,8 až 9,7.

19.05.98

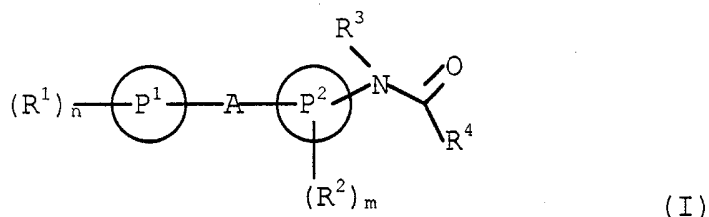
Reversní MCPP-indukovaná hypolokomoce

Sloučeniny byly testovány podle procedury popsané ve WO 94/04533. Sloučeniny v příkladech 1, 3, 7, 8, 21, 24, 25, 26, 31, 40, 42, 52, 53, 54, 55, 77, 78, 79, 80 a 81 mají hodnoty ID_{50} mezi 0,5 a 5,5 mg/kg p.o.

JUDr. Pavel ZELNY
advokát
Hájkova 2, Praha 2

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



ve kterém

P¹ a P² jsou nezávisle fenyl, aromatický nebo částečně nasycený monocyklický nebo bicyklický heterocyklický kruh obsahující až tři heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku nebo síry;

A je vazba, řetězec 1 až 5 atomů případně substituovaný alkylem obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku nebo je A případně substituovaný fenyl nebo případně substituovaný pěti- až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující až tři heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku nebo síry;

skupiny R¹ a R² jsou každá nezávisle na sobě vodík, alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku případně substituovaný skupinou NR¹²R¹³, alkenyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kyanoskupina, nitroskupina, halogen, CF₃, C₂F₅, NR¹²R¹³, CONR¹²R¹³, NR¹²COR¹³, S(O)_pNR¹²R¹³, CHO, OCF₃, SCF₃, COR¹⁴, CH₂OR¹⁴, CO₂R¹⁴ nebo OR¹⁴,

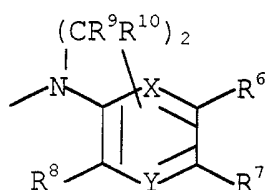
kde p je 1 nebo 2 a

R^{11} , R^{13} a R^{14} jsou nezávisle na sobě vodík, alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, případně substituovaný aryl nebo případně substituovaný aralkyl obsahující 1 až 6 atomů v alkylové části;

n a m jsou nezávisle 0, 1 nebo 2;

R^3 je vodík nebo alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R^4 je skupina vzorce i)



(i)

kde

X a Y jsou oba dusík, jeden je dusík a druhý je uhlík nebo CR^5 skupina nebo jeden je CR^5 skupina a druhý je uhlík nebo CR^5 skupina;

skupiny R^5 , R^6 , R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě vodík, alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, alkenyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkyl obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkoxyskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové a 1 až 6 atomů v alkoxylové části, alkinyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkyloxyskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylthioskupina

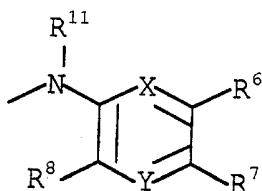
19.08.98

obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkylthioskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxy skupina, halogen, nitro skupina, OCF_3 , SCF_3 , SO_2CF_3 , SO_2F , formyl, alkanoyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, kyanoskupina, případně substituovaný fenyl nebo thienyl, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ nebo CO_2R^{14} , kde R^{12} , R^{13} a R^{14} mají stejný význam, jako je definován u R^1 ;

nebo R^6 a R^7 tvoří část případně substituovaného pěti- nebo šestičlenného karbocyklického nebo heterocyklického kruhu;

R^9 a R^{10} jsou nezávisle vodík nebo alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; nebo

R^4 je skupina vzorce ii)



(ii)

ve které

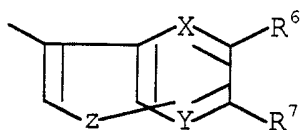
X a Y jsou oba dusík, jeden je dusík a druhý je CR^5 skupina nebo X a Y jsou oba CR^5 skupiny a

R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mají význam uvedený u vzorce I; a

R^{11} je vodík nebo alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo

19.06.98

R^4 je skupina vzorce iii)



(iii)

ve které

R^6 , R^7 , X a Y mají význam jako je definován u vzorce i) a

Z je O, S, CH_2 nebo NR^{15} ,

kde R^{15} je vodík nebo alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

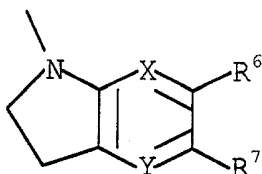
nebo její sůl.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které A je vazba nebo skupina CH_2O , OCH_2 nebo O.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, ve které je R^2 vodík, halogen, methyl, CF_3 nebo OCF_3 .

4. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 3, ve které je R^3 vodík.

5. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 4, ve které je R^4 skupina vzorce A



(A)

ve kterém

R^6 a R^7 mají význam, jako je definován u vzorce i).

19.06.98

6. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 5, ve které R^6 je trifluormethyl nebo halogen a R^7 je alkoxy-skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

7. Sloučenina podle nároku 1, kterou je

1-[(3-pyridyl)-3-fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin,

1-[(4-pyridyl)-3-fenylkarbamoyl]-5-methylthio-6-trifluor-methylindolin,

1-[(3-pyridyl)-3-fenylkarbamoyl]-5-methylthio-6-trifluor-methylindolin,

1-[(3-pyridyl)-4-fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin,

1-[(4-pyridyl)-4-fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin,

1-[(2-pyridyl)-3-fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin,

1-[4-methyl-3-(3-pyridyl)-fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,

1-[3-fluor-5-(3-pyridyl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,

1-[2-fluor-5-(3-pyridyl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,

1-(5-fenylpyrid-3-ylkarbamoyl)-5-methoxy-6-trifluormethyl-indolin,

19.06.98

- 1-(5-fenylpyrid-3-ylkarbamoyl)-5-methylthio-6-trifluor-methylindolin,
- 1-[5-(3-pyridyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin,
- 1-[5-(4-trifluormethylfenyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[5-(4-methylfenyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[5-(2-thienyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin,
- 1-[5-(3-thienyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin,
- 1-[5-(2-pyrrolyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin,
- 1-[5-(4-pyridyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin,
- 1-[2-(3-pyridyl)thiazol-4-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[2-(2-pyridyl)thien-5-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin,
- 1-[3-fluor-5-(4-methyl-3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[5-(2,6-difluorfenyl)-3-pyridylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 6-chlor-5-methyl-1-[4-methyl-3-(pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-indolin,
- 1-[4-methyl-3-(pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-5-thiomethyl-6-trifluoromethylindolin,

19.06.98

- 1-[3-fluor-5-(pyrid-3-yl) fenylkarbamoyl]-5-thiomethyl-6-trifluormethylindolin,
- 1-[4-chlor-3-(pyrid-3-yl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 5-methoxy-1-[5-methyl-(1,2,-4-oxadiazol-3-yl) fenylkarbamoyl]-6-trifluormethylindolin,
- 1-[4-methyl-3-(4-methyl-3-pyridyl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[5-brom-3-(pyrid-3-yl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[4-terc.-butyl-3-(pyrid-3-yl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[4-methoxy-3-(pyrid-3-yl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[5-fluor-4-methoxy-3-(pyrid-3-yl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[3-brom-4-methyl-5-(3-pyridyl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[3-(4-isochinolyl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[5-(4-methyl-3-pyridyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[6-(3-pyridyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[5-(2-furyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[2-(pyrazinyl)thiazol-4-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,

19.06.98

- 1-[3-(5-pyrimidyl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin,
- 1-[3-(4-methyl-3-pyridyl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[5-ethyl-3-(pyrid-3-yl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 5-methoxy-1-[5-fenyl-3-(pyrid-3-yl) fenylkarbamoyl]-6-trifluormethylindolin,
- 6-chlor-5-methyl-1-[4-methyl-3-(4-methyl-3-pyridyl) fenylkarbamoyl]indolin,
- 1-[3-(pyrid-3-ylaminokarbonyl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[3-(pyrid-3-ylaminokarbonyl) fenylkarbamoyl]-5-methylthio-6-trifluormethylindolin,
- 1-[3-(pyrid-4-ylaminokarbonyl) fenylkarbamoyl]-5-methylthio-6-trifluormethylindolin,
- 1-[4-(pyrid-3-ylaminokarbonyl) fenylkarbamoyl]-5-methylthio-6-trifluormethylindolin,
- 1-[4-(pyrid-4-ylaminokarbonyl) fenylkarbamoyl]-5-methylthio-6-trifluormethylindolin,
- 1-[3-(3-pyridylkarbonyl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[3-(pyrid-3-ylaminosulfonyl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[6-(pyrid-3-yloxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,
- 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[6-(pyrid-3-yloxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,

19.08.98

- 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-4-ylmethoxy) fenylkarbamoyl]indolin,
- 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[6-(pyrid-4-ylmethoxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,
- 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-4-ylmethyldamino-karbonyl) fenylkarbamoyl]indolin,
- trans-5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-/2-ethenyl-4-pyridyl)/fenylkarbamoyl]indolin,
- 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-/2-ethyl(4-pyridyl)/-fenylkarbamoyl]indolin,
- 1-[1-(4-pyridyl)-5-indolylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylinolin,
- 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-4-ylthiomethyl)-fenylkarbamoyl]indolin,
- 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-4-ylsulfonylmethyl)-fenylkarbamoyl]indolin,
- 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-4-ylmethylthio)-fenylkarbamoyl]indolin,
- 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[(6-fenoksy)-3-pyridylkarbamoyl]indolin,
- 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[2-(pyrid-3-yloxy)pyrid-4-ylkarbamoyl]indolin,
- 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[6-(2-methylpyrid-3-yloxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,
- 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[6-(6-methylpyrid-3-yloxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,
- 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[6-(pyrid-3-ylthio)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,

19.05.98

- 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-3-ylmethyl) amido-fenylkarbamoyl]indolin,
- 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[3-(pyrid-4-ylmethyl) amido-fenylkarbamoyl]indolin,
- 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-2-ylmethyl) amido-fenylkarbamoyl]indolin,
- 1-[1-(3-pyridylmethyl)-5-indolylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[1-(4-pyridylmethyl)-5-indolylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[1-(3-pyridyl)-5-indolylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluor-methylindolin,
- 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[3-/2-(3-pyridyl) thiazol-4-yl/fenylkarbamoyl]indolin,
- 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-/2-(4-pyridyl) thiazol-4-yl/fenylkarbamoyl]indolin,
- 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-/2-(3-pyridyl) thiazol-4-yl/fenylkarbamoyl]indolin,
- 1-[4-fluor-3-(3-pyridyl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-tri-fluormethylindolin,
- 1-[3-fluor-5-(pyrimidin-5-yl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[4-chlor-3-(4-methyl-3-pyridyl) fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 1-[2,3-dihydro-7-(pyrid-3-yl) benzofuran-5-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,
- 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[6-(2-methylpyrid-3-yloxy) -pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,

19.06.98

5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[6-(4-methylpyrid-3-yloxy) -
pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,

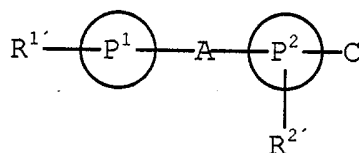
a její farmaceuticky přijatelná sůl.

8. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 7 pro
použití při terapii.

9. Farmaceutická kompozice, **vyznačující se tím, že**
zahrnuje sloučeninu podle některého z nároků 1 až 7 a
farmaceuticky přijatelný nosič nebo excipient.

10. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I nebo
její farmaceuticky přijatelné soli, **vyznačující se tím,**
že zahrnuje

a) sloučení sloučeniny obecného vzorce II



(II)

se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

v kterýchžto vzorcích

A, P¹ a P² mají význam, jako je definován u vzorce I,

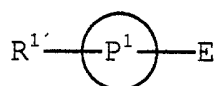
C a D obsahují vhodnou funkční skupinu nezbytnou/vhodné
funkční skupiny nezbytné pro tvorbu skupiny -NR^{3'}CO při
sloučení,

19.08.98

substituenty $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ a $R^{4'}$ odpovídají R^1 , R^2 , R^3 a R^4 , jak jsou uvedeny u vzorce I, nebo jsou to skupiny na ně převeditelné,

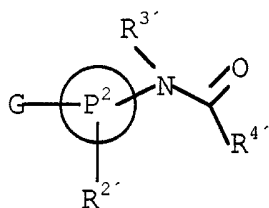
a potom případně, a pokud je to nezbytné, a v jakémkoli vhodném pořadí, konverzi jakékoliv ze skupin $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ a $R^{4'}$, pokud jsou jiné než R^1 , R^2 , R^3 a R^4 , na R^1 , R^2 , R^3 a R^4 , interkonverzí R^1 , R^2 , R^3 a R^4 a vytvoření její farmaceuticky přijatelné soli; nebo

b) sloučení sloučeniny obecného vzorce IV



(IV)

se sloučeninou obecného vzorce V



(V)

ve kterém

P^1 , P^2 , $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ a $R^{4'}$ mají význam jako je definován výše a

E a G obsahují vhodnou funkční skupinu nezbytnou/vhodné funkční skupiny nezbytné pro tvorbu skupiny A při sloučení,

a potom případně, a pokud je to nezbytné, a v jakémkoli vhodném pořadí, konverzi jakéhokoliv ze skupin $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ a $R^{4'}$, pokud jsou jiné než R^1 , R^2 , R^3 a R^4 , na R^1 , R^2 , R^3 a

19.08.98

R^4 , interkonverzí R^1 , R^2 , R^3 a R^4 a vytvoření její farmaceuticky přijatelné soli.

JUDr. Pavel ~~ZELENÝ~~
advokát
Hálkova 2, Praha 2