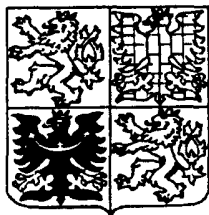


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 12.10.94
(32) 14.10.93
(31) 93/9321221
(33) GB
(40) 14.08.96

(21) 923-96

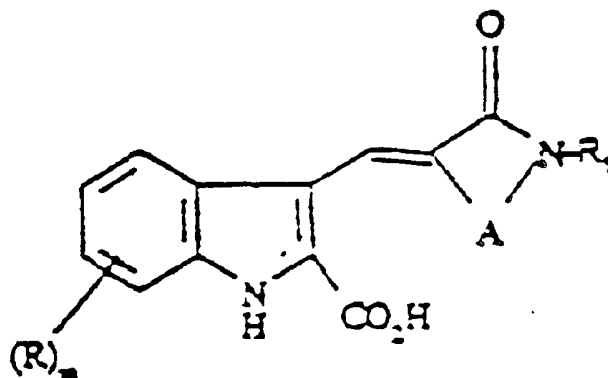
(13) A3

6(51)

C 07 D 403/06
C 07 D 401/06
C 07 D 413/06
C 07 D 401/14
A 61 K 31/395

- (71) GLAXO WELLCOME SPA, Verona, IT;
(72) Cugola Alfredo, Verona, IT;
Di Fabio Romano, Verona, IT;
Pentassuglia Giorgio, Verona, IT;
(54) Indolové deriváty, způsob jejich výroby a
farmaceutický prostředek s jejich obsahem

- (57) Indolové deriváty obecného vzorce I, v němž jednotlivé symboly mají význam, uvedený v hlavním nároku, jsou účinnými antagonisty excitačních aminokyselin a je proto možno je použít k antagonisaci účinku těchto kyselin na receptorovém komplexu NMDA ve formě farmaceutického prostředku, který rovněž tvoří součást řešení. Mimoto jsou uváděny také obecné způsoby výroby indolonových derivátů obecného vzorce I.



(I)

PRŮMYSLOVÉ VLASTNÍCTVÍ	UŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNÍCTVÍ	29. III. 96	DOŠLO	02.11.95	8.1.
---------------------------	-------------------------------------	-------------	-------	----------	------

Indolové deriváty, způsob jejich výroby a farmaceutický prostředek s jejich obsahem

Oblast techniky

Vynález se týká indolových derivátů, které jsou účinnými antagonisty excitačních aminokyselin, farmaceutických prostředků, které tyto látky obsahují a také způsobu výroby těchto sloučenin.

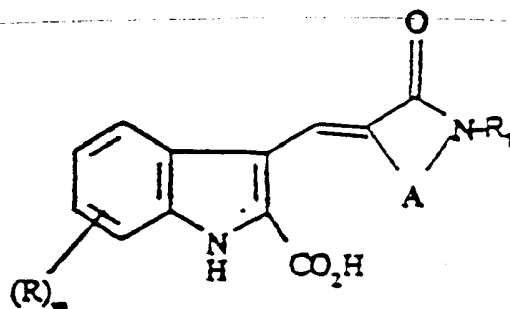
Dosavadní stav techniky

V US patentovém spisu č. 4 960 786 se popisují známé indolové deriváty s karboxylovou skupinou v poloze 2 jako látky, antagonizující excitační aminokyseliny. Také v EP-A 396 124 jsou popsány některé indolové deriváty s karboxylovou skupinou v poloze 2 jako látky, použitelné k léčení některých poruch CNS, vznikajících v důsledku toxického poškození nervů nebo v důsledku neurodegenerativních onemocnění. Další 3-substituované 2-karboxyindolové deriváty, použitelné k léčení neurodegenerativních chorob včetně cerebrovaskulárních poruch jsou uvedeny v mezinárodní patentové přihlášce WO 92/16205.

Nyní bylo zjištěno, že nová skupina 3-substituovaných 2-karboxyindolových derivátů má specifickou antagonistickou účinnost na místo pro vazbu glycinu, které není citlivé na působení strychninu a je uloženo v komplexu receptorů pro N-methyl-D-aspartát, NMDA.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří indolové deriváty obecného vzorce I



(I)

kde

- R znamená atom halogenu, alkyl, alkoxykupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, hydroxykupinu, trifluormethyl, trifluormethoxykupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, SO_2R_2 nebo COR_2 , kde R_2 znamená hydroxykupinu, methoxykupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu nebo dialkylaminoskupinu,
- m znamená 0 nebo celé číslo 1 nebo 2,
- R_1 znamená cykloalkyl, přemostěný cykloalkyl, heteroaryl, přemostěný heterocyklický zbytek, fenyl, popřípadě substituovaný nebo bicyklickou kondenzovanou skupinu s uhlíkovými kruhy,
- A znamená alkylenový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku nebo skupinu obecného vzorce $(\text{CH}_2)_p\text{Y}(\text{CH}_2)_q$, v níž Y znamená O, $\text{S}(\text{O})_n$ nebo NR_3 , tyto alkylenové zbytky mohou být substituovány jedním nebo dvěma substituenty ze skupiny alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxykupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou nebo dialkylaminoskupinou nebo

mohou být alkylenové zbytky substituovány skupinou
 $=O$,

R_3 znamená vodík, alkyl nebo ochrannou skupinu na
atomu dusíku,

n znamená 0 nebo celé číslo 1 nebo 2,

p znamená 0 nebo celé číslo 1 až 3,

q znamená 0 nebo celé číslo 1 až 3 za předpokladu,
že $p + q$ znamená 1, 2 nebo 3,

jakož i soli těchto sloučenin nebo jejich metabolicky labilní estery.

Indolové deriváty obecného vzorce I mohou existovat ve více než jedné isomerní formě, přičemž obecný vzorec I zahrnuje všechny isomery, schopné existence, není-li uvedeno jinak. To znamená, že v indolových derivátech obecného vzorce I může exocyklická dvojná vazba existovat v konfiguraci cis- nebo trans-, přičemž vynález zahrnuje isomery i jejich směsi.

Pro použití v lékařství jsou použitelné zejména fyziologicky přijatelné soli indolových derivátů obecného vzorce I. Jiné soli však mohou být použitelné při výrobě indolových derivátů nebo jejich fyziologicky přijatelných solí. To znamená, že není-li výslovně uvedeno jinak, zahrnuje pojem solí vždy fyziologicky přijatelné i fyziologicky nepřijatelné soli indolových derivátů vzorce I.

Fyziologicky přijatelné soli indolových derivátů podle vynálezu zahrnují adiční soli s bazemi a tam, kde je to možné, také příslušné adiční soli s kyselinami. Vhodnými adičními solemi s bazemi jsou například soli s alkalickými kovy nebo s kovy alkalických zemin, jako soli

sodné, draselné, vápenaté, hořečnaté a také soli amonné nebo soli s aminokyselinami, jako lysinem nebo argininem a s organickými bazemi, například s prokainem, fenylbenzylaminem, ethanolaminem, diethanolaminem a N-methylglukosaminem.

Vhodné adiční soli s kyselinami je možno vytvořit s organickými i anorganickými kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou.

Indolové deriváty obecného vzorce I a/nebo jejich soli mohou tvořit solváty, například hydráty, které rovněž spadají do rozsahu vynálezu.

Je zřejmé, že indolové deriváty obecného vzorce I mohou být vytvořeny také in vivo metabolismem vhodného prekursoru. Takovým prekursorem může být například fyziologicky přijatelný metabolicky labilní ester indolového derivátu obecného vzorce I. Metabolicky labilní estery je možno získat esterifikací karboxylové skupiny v indolovém derivátu obecného vzorce I při případné ochraně jakékoliv jiné reaktivní skupiny, přítomné v molekule s následným případným odstraněním ochranných skupin. Jako příklady metabolicky labilních esterů je možno uvést alkylestery o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, jako methyl-, ethyl- nebo terc.butylestery, alkenylestery o 3 až 6 atomech uhlíku v alkenylové části, například allylsubstituované nebo nesubstituované aminoalkylestery, jako aminoethyl-, 2-(N,N-diethylamino)ethyl- nebo 2-(4-morfolino)ethylester nebo také acyloxyalkylestery, jako acyloxymethyl- nebo 1-acyloxyethylester, například pivaloyloxymethyl-, 1-pivaloyloxyethyl-, acetoxymethyl-, 1-acetoxethyl-, 1-(1-methoxy-1-methyl)ethylkarbonyloxyethyl-, 1-benzoyloxyethyl-, isopropoxykarbonyloxymethyl-, 1-isopropoxykarbonyloxyethyl-, cyklohexylkarbonyloxymethyl-, 1-cyklohexyl-

karbonyloxyethyl-, cyklohexyloxykarbonyloxymethyl-, 1-cyklohexyloxykarbonyloxyethyl-, 1-(4-tetrahydropyranyl-oxy)karbonyloxyethyl- nebo 1-(4-tetrahydropyranyl)karbonyloxyethylester.

Výhodné metabolicky labilní estery indolových derivátů obecného vzorce I zahrnují alkylestery o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, zvláště methylestery nebo ethylestery, dále aminoalkylestery, zvláště 2-(4'-morfolino)ethylester nebo také acyloxyalkylestery, jako acetoxymethylester, pivallyloxymethylester, 1-cyklohexyloxykarbonyloxyethylester nebo 1-(4-tetrahydropyranyloxykarbonyloxy)ethylester.

Skupina ve významu R se může nacházet na kterékoliv ze čtyř možných poloh na kondenzovaném benzenovém kruhu a v případě, že $m = 2$, mohou být obě skupiny ve významu R stejné nebo odlišné.

Pokud není uvedeno jinak, znamená alkyl jako samostatná skupina nebo jako část jiné skupiny alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako příklady takových skupin je možno uvést methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek.butyl nebo terc.butyl.

Atomem halogenu může být atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Cykloalkyl znamená cykloalkylovou skupinu o 5 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou jednou nebo dvěma alkylovými skupinami o 1 až 4 atomech uhlíku, jde tedy například o cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl nebo 2-methylcyklohexyl.

Přemostěný cykloalkylový zbytek znamená skupinu, obsahující 7 až 10 atomů uhlíku, nasycenou nebo obsahující jednu dvojnou vazbu. Jako příklady vhodných přemostěných cykloalkylových skupin je možno uvést adamantyl, jako 1-adamantyl nebo 2-adamantyl, nor-adamantyl, bicyklo(2,2,1)heptanyl, jako 2-norbornanyl nebo bicyklo(2,2,1)heptenyl, například 5-norbornenyl.

Jako heteroarylový zbytek může být obsažen heteroarylový zbytek o 5 nebo 6 členech, obsahující v případě pěti členného kruhu jeden nebo dva heteroatomy ze skupiny kyslík, síra nebo dusík a v případě šestičlenného kruhu obsahující jeden nebo dva atomy dusíku, přičemž tyto heteroarylové skupiny mohou být kondenzovány s benzenovým kruhem. Jako příklady vhodných heteroarylových skupin je možno uvést furanyl, thiofenyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl a chinolinyl.

Přemostěnou heteocyklickou skupinou může být přemostěný heterocyklický kruhový systém, který obsahuje 7 až 10 atomů v kruhu, přičemž tyto atomy se volí ze skupiny uhlík, kyslík a dusík a přemostěný heterocyklický systém je nasycený nebo obsahuje jedno dvojnou vazbu. S výhodou obsahuje přemostěná heterocyklická skupina jediný heteroatom ze skupiny kyslík nebo dusík. Jako příklady vhodných přemostěných heterocyklických skupin je možno uvést 7-oxabicyklo(2,2,1)heptanyl, 7-oxabicyklo(2,2,1)heptenyl, 7-azabicyklo(2,2,1)heptanyl, 7-azabicyklo(2,2,1)heptenyl nebo 1-azabicyklo(2,2,2)oktanyl, například 3-chinuklidinyl.

Kondenzovanou bicyklickou skupinou s uhlíkovými kruhy může být 5,6-, 6,5- nebo 6,6-bicyklický kruhový systém s uhlíkovými kruhy, obsahující 9 nebo 10 atomů uhlíku, nasycený nebo nenasycený. Jako příklady je možno uvést naftyl, tetrahydronaftyl, dekahydronaftyl, indenyl nebo indanyl.

V případě, že R_1 znamená substituovaný fenyl nebo kondenzovanou bicyklickou skupinu s uhlíkovými kruhy, běží o skupinu, substituovanou 1 až 3 skupinami ze skupiny atom halogenu, alkyl, alkoxy skupina, aminoskupina, alkylamino skupina, dialkylaminoskupina, alkanoylamino skupina o 1 až 6 atomech uhlíku v alkanoylové části, ureidoskupina, alkyl-sulfonylamino skupina, hydroxy skupina, trifluormethyl, trifluormethoxy skupina, nitro skupina, kyanoskupina nebo skupina SO_2R_2 nebo COR_2 , kde R_2 znamená hydroxy skupinu, methoxy skupinu, aminoskupinu, alkylamino skupinu nebo dialkylamino skupinu.

V případě, že A znamená alkylenový řetězec o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný, jde například o methylenovou, ethylenovou, propylenovou nebo butylenovou skupinu nebo o skupinu CH_2CO . V případě, že A znamená řetězec obecného vzorce $(CH_2)_pY(CH_2)_q$, jde například o některou ze skupin CH_2OCH_2 , $CH_2NR_3CH_2$, CH_2NH , $NHCO$, CH_2NCH_3 , CH_2CH_2NH nebo CH_2O .

V případě, že R_3 znamená ochrannou skupinu na atomu dusíku, může jít například o substituovaný benzyl, alkoxykarbonyl, jako terc.butoxykarbonyl, aralkyloxykarbonyl, trimethylsilylethoxymethyl nebo arylsulfonyl, například fenylsulfonyl.

Výhodou skupinu indolových derivátů obecného vzorce I tvoří sloučeniny, v nichž $m = 1$ nebo 2 a z této skupiny ty látky, v nichž skupina R je vázána v poloze 4 a/nebo 6.

Jako příklad vhodných skupin ve významu R je možno uvést atom chloru, bromu nebo jodu, methyl nebo ethyl, zvláště výhodný je atom chloru.

Vhodným významem pro R_3 je atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, například methyl.

Skupina A se volí ve vhodném významu z alkylenových řetězců o 2 až 3 atomech uhlíku, popřípadě substituovaných skupinou $=O$, jde tedy například o skupinu $-(CH_2)_2-$, $-CH_2CO-$ nebo $-(CH_2)_3-$ nebo $-(CH_2)_pY(CH_2)_q-$, kde $p = 1$ nebo 2 , $q = 0$ a Y znamená některou ze skupin NH , NCH_3 nebo O , jde tedy například o skupiny $-CH_2NH-$, $-CH_2NCH_3-$, $(CH_2)_2NH-$ nebo $-CH_2O-$ nebo $p = 0$, Y znamená NH , $q = 1$ nebo 2 a skupina $(CH_2)_q$ je substituována skupinou $=O$, jde tedy například o $-NHCO-$.

Výhodnou skupinou indolových derivátů obecného vzorce I jsou ty látky, v nichž A znamená řetězec ze skupiny $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2CO-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2NCH_3-$, $-CH_2O-$ nebo $NHCO-$. Z této skupiny sloučenin jsou zvláště výhodné ty látky, v nichž A znamená $(CH_2)_2-$ a zejména $-CH_2NH-$.

R_1 ve vhodném významu je skupina, která se volí z případně substituovaného fenylového zbytku, může však jít také o naftyl, jako 1-naftyl, pyridyl, jako 2-pyridyl, chinoliny, jako 2-chinoliny, cyklohexyl nebo adamantyl, jako 2-adamantyl.

V případě, že R_1 znamená fenyl, popřípadě substituovaný, může jít o fenyl, popřípadě substituovaný aminoskupinou, acetylaminoskupinou, methansulfonaminoskupinou nebo ureidovou skupinou, přičemž substituent se nachází v poloze meta a zvláště v poloze para.

Zvláště výhodnou skupinu indolových derivátů obecného vzorce I tvoří ty látky, v nichž R_1 znamená fenyl, popřípadě substituovaný aminoskupinou, acetylaminoskupinou, methansulfonaminoskupinou nebo ureidovou skupinou. Z této skupiny sloučenin jsou zvláště výhodné látky, v nichž R_1 znamená fenyl.

Sloučeniny, v nichž R_1 znamená fenyl, popřípadě substituovaný nebo 1-naftyl, představují další výhodnou skupinu indolových derivátů obecného vzorce I.

Indolové deriváty obecného vzorce I, v nichž se exocyklická dvojná vazba nachází v konfiguraci trans (E) představují další výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu.

Výhodnou skupinu indolových derivátů obecného vzorce I tvoří také ty sloučeniny, v nichž $m = 2$ a R znamená atom chloru v poloze 4 a 6, A znamená řetězec ze skupiny $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2CO-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2NCH_3-$, $-(CH_2)_2NH-$, $-CH_2O-$ nebo $-NHCO-$ a R_1 znamená fenyl, popřípadě substituovaný.

Další výhodnou skupinu indolových derivátů obecného vzorce I tvoří ty látky, v nichž $m = 2$ a R znamená atom chloru v polohách 4 a 6, A znamená skupinu CH_2NH a R_1 znamená fenyl, popřípadě substituovaný, 2-pyridyl, 2-chinolinyl, 1-naftyl, cyklohexyl nebo 2-adamantyl. Z této skupiny jsou zvláště výhodné trans-isomery (E) uvedených sloučenin. Zvláště výhodnými sloučeninami jsou ty látky, kde R_1 znamená fenyl, popřípadě substituovaný, například fenyl nebo fenyl, substituovaný aminoskupinou.

Zvláště výhodným indolovým derivátem podle vynálezu je kyselina (E) 4,6-dichlor-3-(5-oxo-1-fenylpyrazolidin-4-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová a její soli, přijatelné z fyziologického hlediska, například její sodná nebo draselná sůl nebo také metabolicky labilní estery této sloučeniny.

Dalšími výhodnými indolovými deriváty jsou sloučeniny z následující skupiny:

kyselina (E)-4,6-dichlor-3-(2-oxo-1-fenylpyrrolidin-3-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová,

kyselina (E)-4,6-dichlor-3-(2-oxo-1-fenylpiperidin-3-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová,

kyselina (E)-4,6-dichlor-3-/(5-oxo-1-(4-aminofenyl)pyrazolidin-4-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová,

kyselina (Z)-4,6-dichlor-3-(2,5-dioxo-1-fenylimidazolidin-4-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová,

kyselina (E)-4,6-dichlor-3-(2,5-dioxo-1-fenylimidazolidin-4-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová,

kyselina 4,6-dichlor-3-/5-oxo-1-(4-acetylaminofenyl)pyrazolidin-4-ylidenmethyl/-1H-indol-2-karboxylová,

kyselina 4,6-dichlor-3-/5-oxo-1-(4-ureidofenyl)pyrazolidin-4-ylidenmethyl/-1H-indol-2-karboxylová,

kyselina 4,6-dichlor-3-/1-(4-methylsulfamidofenyl)-5-oxo-pyrazolidin-4-ylidenmethyl/-1H-indol-2-karboxylová,

kyselina 4,6-dichlor-3-(3-oxo-2-fenylisoxazolidin-4-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová,

kyselina (E)-4,6-dichlor-3-/(5-oxo-1-(3-aminofenyl))pyrazolidin-4-ylidenmethyl/-1H-indol-2-karboxylová,

kyselina (E)-4,6-dichlor-3-(2,5-dioxo-1-fenylpyrrolidin-3-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová a

kyselina (E)-4,6-dichlor-3-/(5-oxo-1-(1-naftyl))pyrazolidin-4-ylidenmethyl/-1H-indol-2-karboxylová,

jakož i fyziologicky přijatelné soli těchto látek, jako sodná nebo draselná sůl nebo jejich metabolicky labilní estery.

Indolové deriváty obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelné soli jsou látky, antagonistující excitační aminokyseliny. Zvláště jde o účinné antagonisty vazného místa pro glycin, necitlivého na působení strychninu ve spojení s receptorovým komplexem NMDA. Jako takové jsou tedy tyto látky účinnými antagonisty receptorového komplexu NMDA. Mimoto mají sloučeniny podle vynálezu výhodný profil účinnosti včetně dobré biologické dostupnosti. Tyto látky je proto možno použít při léčení nebo prevenci neurotoxického poškození nebo neurodegenerativních onemocnění. Uvedené látky bude proto možno použít k léčení poškození nervových tkání včetně toxických poškození, jako jsou například mozková mrtvice, mozková thromboembolie, krvácení do mozku, ischemie mozkové tkáně, křeče mozkových cév, hypoglykemie, hypoxie, anoxie, perinatální dušení a srdeční zástava. Dále bude možno uvedené látky použít i při léčení chronických neurodegenerativních chorob, jako jsou například Huntingdonova choroba, Alzheimerova senilní demence, amyotrofická laterální sklerosa, acidemie typu kyseliny glutarové, demence, spojená s mnohočetnými infarkty, status epilepticus, poranění typu otřesu, například otřes mozku nebo míchy, dále je možno tyto látky použít k léčení virových infekcí, spojených s degenerací nervové tkáně, jako jsou AIDS nebo encefalopathie, dále v případech chorob, jako jsou Downův syndrom, epilepsie, schizofrenie, deprese, úzkostné stavy, bolestivé stavy, neurogení podráždění žlučníku, dráždivý močový měchýř, závislost na různých látkách, včetně abstinenčních příznaků při odnětí alkoholu, kokainu, opiátů, nikotinu nebo benzodiazepinů a u zvracivých stavů.

Silný a selektivní účinek indolových derivátů podle vynálezu na místo vazby glycinu, necitlivé na působení strychninu v receptorovém komplexu NMDA, je možno snadno prokázat při použití běžných postupů. Schopnost vazby na

místo pro vazbu glycinu, necitlivé na působení strychninu byla prokázána například při použití postupu podle publikace Kishimoto H. a další, J. Neurochem., 1981, 37, 1015 až 1024. Selektivita působení sloučenin podle vynálezu na toto místo byla potvrzena při sledování na dalších receptorech pro známé ionotropní excitační aminokyseliny. Bylo prokázáno, že indolové deriváty podle vynálezu nemají žádnou nebo mají jen malou afinitu pro receptor pro kyselinu kainovou, pro receptor pro kyselinu alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionovou, AMPA nebo v místě vazby NMDA.

Bylo také prokázáno, že indolové deriváty podle vynálezu způsobují inhibici křečí, vyvolaných u myši působením NMDA způsobem podle publikace Chiamulera C. a další, Psychopharmacology, 1990, 102, 551 - 552.

Neuroprotektivní účinek indolových derivátů podle vynálezu je možno prokázat na myši na preparátu s uzávěrem střední mozkové tepny při použití postupu, který byl popsán v publikaci Chiamulera C. a další, European Journal of Pharmacology, 215, 1992, 335 - 336.

Podstatu vynálezu tedy tvoří také indolové deriváty obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelné soli nebo jejich metabolicky labilní estery pro použití k léčebným účelům, zvláště pro použití v lékařství k antagonizaci účinků excitačních aminokyselin na receptorový komplex NMDA.

Podstatu vynálezu tvoří také použití indolových derivátů obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí nebo metabolicky labilních esterů pro výrobu farmaceutického prostředku k antagonizaci účinků excitačních aminokyselin na receptorový komplex NMDA.

Při použití indolových derivátů podle vynálezu je tedy možno antagonistovat účinky excitačních aminokyselin na receptorový komplex NMDA tak, že se nemocným podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo jejího metabolicky labilního esteru.

Je zřejmé, že v případě, že se uvádí léčení, rozumí se pod tímto pojmem jak léčení již vyvinutého onemocnění nebo jeho příznaků, tak preventivní podávání látek.

Je rovněž zřejmé, že se bude množství indolových derivátů podle vynálezu, které je zapotřebí podávat, měnit v závislosti na povaze léčeného stavu, na způsobu podávání a na věku a stavu nemocného, konečnou dávku musí vždy určit ošetřující lékař. Avšak obecně je možno uvést pro dospělého nemocného typickou denní dávku v rozmezí 2 až 800 mg, v závislosti převážně na způsobu podání.

Například v případě parenterálního podání se bude denní dávka typicky pohybovat v rozmezí 20 až 100, s výhodou 60 až 80 mg. V případě perorálního podávání se bude denní dávka pohybovat v typických případech v rozmezí 200 až 800 mg, například 400 až 600 mg.

Požadovanou denní dávku je možno podat najednou nebo v rozdělené formě ve vhodných intervalech, například ve dvou, třech, čtyřech nebo ve větším počtu dílčích dávek v průběhu dne.

I když je možno k léčebným účelům podávat indolové deriváty podle vynálezu jako chemické látky, je výhodné podávat tyto sloučeniny ve formě farmaceutických prostředků.

Podstatu vynálezu proto tvoří také farmaceutické prostředky, které jako svou účinnou složku obsahují indolové

deriváty podle vynálezu nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo jejich metabolicky labilní estery spolu s nejméně jedním farmaceuticky přijatelným nosičem a popřípadě s dalšími složkami, včetně dalších účinných látek pro léčebné a/nebo preventivní použití. Použitý nosič musí být přijatelný v tom smyslu, že musí být kompatibilní s ostatními složkami farmaceutického prostředku a mimoto musí být neškodný pro příjemce.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu zahrnují lékové formy, zpracované specificky pro perorální podání, podání ústní sliznicí, parenterální podání, podání inhalací, insuflací nebo ve formě implantátu nebo pro rektální podání. Nejvýhodnější je parenterální podání.

Tablety a kapsle, určené pro perorální podání mohou obsahovat běžné pomocné látky, například pojiva, jako sirup, akaciovou gumu, želatinu, sorbitol, tragakant, povařený škrob nebo polyvinylpyrrolidon, dále plniva, jako jsou laktosa, sacharosa, mikrokrytalická celulóza, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý nebo sorbitol, kluzné látky, jako stearan hořečnatý, kyselinu stearovou, mastek, polyethylenglykol nebo oxid křemičitý, dále látky, napomáhající rozpadu, jako jsou bramborový škrob nebo sodná sůl glykolátu škrobu nebo také smáčedla, například laurylsíran sodný. Tablety mohou být opatřeny povlakem běžnými postupy. Farmaceutické prostředky v kapalně formě, určené pro perorální podávání mohou mít například formu suspenzí, roztoků nebo emulzí ve vodném nebo olejovém prostředí, dále může jít o sirupy nebo elixíry nebo také o suché produkty, určené pro smísení s vodou nebo jiným vhodným nosným prostředím těsně před použitím. Tyto kapalně prostředky mohou obsahovat běžné přísady, například suspenzní činidla, jako jsou sorbitolový sirup, methylcelulóza, sirup ze směsi glukosy a sacharosy,

želatina, hydroxyethylcelulosa, karboxymethylcelulosa, gel stearanu hlinitého nebo hydrogenované jedlé oleje, dále emulgační činidla, jako lecithin, sorbitan monooleát nebo akaciová guma, nevodná nosná prostředí včetně jedlých olejů, jako jsou například mandlový olej, frakcionovaný kokosový olej, estery typu olejů, propylenglykol nebo ethylalkohol, dále solubilizační činidla, jako jsou smáčedla, například polysorbitany nebo další pomocné látky, například cyklodextriny nebo konzervační prostředky, jako methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoát nebo kyselina askorbová. Farmaceutické prostředky mohou mít také formu čípků, které obsahují například běžné baze pro výrobu čípků, jako jsou kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

Pro vstřebávání ústní sliznicí mohou mít farmaceutické prostředky formu tablet nebo kosočtverečných tablet, vyrobených běžným způsobem.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou být také zpracovány na formy, určené pro parenterální podání ve formě injekce nebo kontinuální infuze. Prostředky, určené pro injekční podání mohou být po jednotlivých dávkách uloženy do ampulí nebo ve větším počtu dávek do lahviček s obsahem konzervačního prostředku. Tyto typy farmaceutických prostředků mohou být suspenze, roztoky nebo emulze v olejovém nebo vodném nosném prostředí a mohou obsahovat pomocné látky, například suspenzní, stabilizační a/nebo dispergační činidla. Účinná složka může být dodávána také ve formě prášku, určeného pro smísení s vhodným nosným prostředím, například se sterilní bezpyrogenní vodou těsně před použitím.

Pro podávání inhalací je možno indolové deriváty podle vynálezu zpracovat na aerosoly, určené pro podávání ve formě postřiku z tlakového balení při použití vhodného hnacího prostředku, jako dichlordifluormethanu, trichlorfluormethanu, dichlortetrafluorethanu, oxidu uhličitého,

nebo jiného hnacího prostředku nebo plynu, nebo se užije rozprašovač. V případě aerosolu v tlakovém balení je možno jednotlivou dávku odměřit pomocí odměrného ventilu.

Při podávání účinné látky inhalací nebo insuflací mohou mít sloučeniny podle vynálezu také formu suchého prášku, například práškové směsi účinné látky a vhodného nosiče, například laktosy nebo škrobu. Práškový prostředek může být připraven ve formě, rozdělené na jednotlivé dávky, například v kapslích ze želatiny nebo ve formě blistru, takový prostředek se pak podává formou inhalačního nebo insuflačního přístroje.

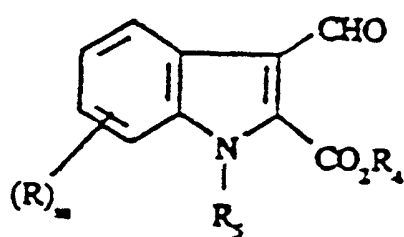
Účinnou látku podle vynálezu je také možno zpracovat na depotní prostředek. Takový prostředek s dlouhodobým působením je například podkožní nebo nitrosvalový implantát nebo může také jít o jednoduchou nitrosvalovou injekci. Sloučeniny podle vynálezu je například možno zpracovat spolu s vhodnými polymerními nebo hydrofobními materiály, například ve formě emulze ve vhodném oleji nebo spolu s iontoměničovou pryskyřicí nebo jako málo rozpustné deriváty, například málo rozpustné soli.

Prostředky podle vynálezu mohou obsahovat 0,1 až 99 % účinné složky, obvykle 30 až 95 % v případě tablet a kapslí a 3 až 50 % v případě kapalných prostředků.

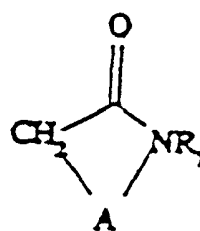
Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli je možno připravit obecnými postupy, které budou dále uvedeny. V průběhu těchto postupů mají symboly R, R₁, R₂, m a A mají význam, uvedený ve vzorci I, není-li výslovně uvedeno jinak.

Indolové deriváty obecného vzorce I, v němž A má svrchu uvedený význam s výjimkou skupiny -NHCO- je možno připravit reakcí aldehydu obecného vzorce II, v němž R má

význam, uvedený svrchu ve vzorci I nebo jde o chráněný derivát této skupiny, R_4 znamená ochrannou skupinu na karboxylové skupině a R_5 znamená ochrannou skupinu na dusíkovém atomu, s cyklickým amidem obecného vzorce III, v němž R_1 a A mají význam, uvedený ve vzorci I nebo jde o chráněné deriváty těchto skupin za předpokladu, že A má význam, odlišný od skupiny $-NHCO-$,



(II)



(III)

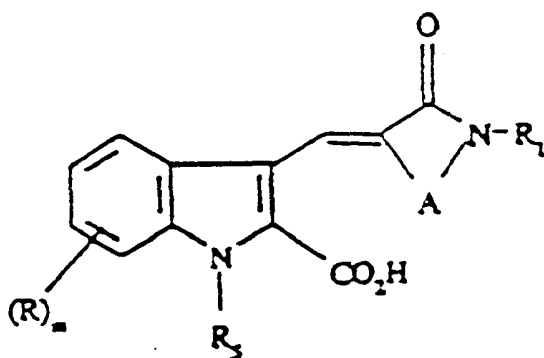
v přítomnosti vhodné baze, načež se v případě potřeby výsledný produkt podrobí nejméně jedné dále uvedené následné reakci:

- odstraní se jedna nebo větší počet ochranných skupin,
- produkt se izoluje ve formě soli,
- produkt obecného vzorce I nebo jeho sůl se převede na metabolicky labilní ester,
- produkt obecného vzorce I se převede na sůl, přijatelnou z fyziologického hlediska.

V jednom z provedení tohoto postupu se aldehyd obecného vzorce II uvede do reakce s cyklickým amidem obecného vzorce III v přítomnosti baze, například *tert*-butyllithia, lithiumpiisopropylamidu nebo lithiumbis(trimethylsilyl)-amidu v aprotickém rozpouštědle, například tetrahydrofuranu. Reakce se nejprve provádí při teplotě -78°C , pak se nechá teplota stoupnout na 0 až 30°C .

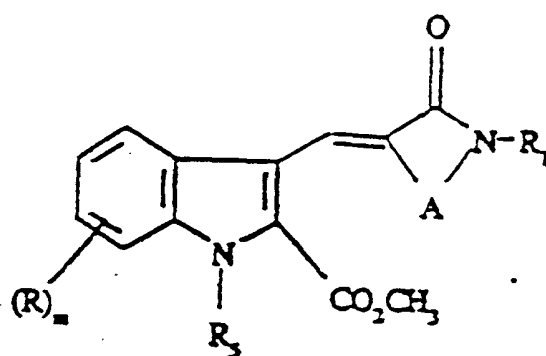
Počáteční produkt této reakce bude záviset na povaze ochranných skupin R_4 a R_5 vzhledem k tomu, že k odštěpení některých těchto skupin může dojít za reakčních podmínek. Jako příklady těchto skupin je možno uvést methyl nebo ethyl ve významu R_4 a alkoxykarbonyl, například *tert.*butoxykarbonyl ve významu symbolu R_5 .

V případě, že se reakce provádí při použití indolu obecného vzorce II, v němž se ochranná skupina na karboxylové skupině ve významu R_4 odštěpí, to znamená že R_4 znamená například ethyl, avšak nedojde k odštěpení ochranné skupiny na dusíkovém atomu ve významu R_5 , přičemž touto skupinou může být například trimethylsilylethoxymethylová skupina, je možno převést výslednou karboxylovou kyselinu obecného vzorce IV



(IV)

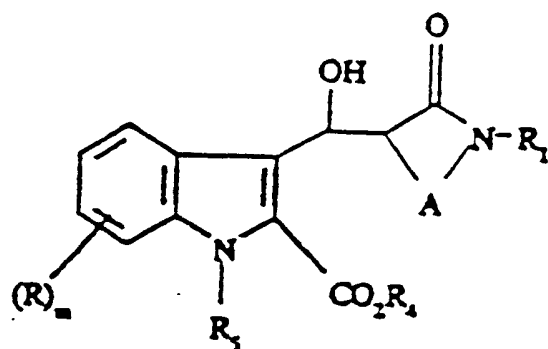
na sloučeninu obecného vzorce I odstraněním ochranné skupiny na dusíkovém atomu. Je také možno postupovat tak, že se karboxylová kyselina obecného vzorce IV převede reakcí s diazomethanem na odpovídající methylester obecného vzorce V



Vhodným zdrojem diazomethanu pro tuto reakci je trimethylsilyldiazomethan, reakci je možno uskutečnit ve vhodném rozpouštědle, například halogenovaném uhlovodíku, jako dichlormethanu.

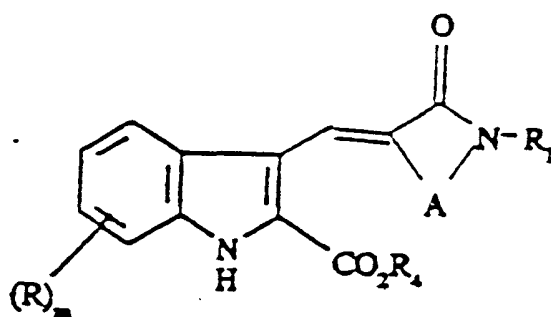
Sloučeninu obecného vzorce V je možno převést na sloučeninu obecného vzorce I odstraněním ochranné skupiny R_3 na dusíkovém atomu s následnou případnou hydrolyzou methylesterové skupiny.

Ve druhém možném provedení se postupuje tak, že se aldehyd obecného vzorce II uvede do reakce s cyklickým amidem obecného vzorce III v přítomnosti baze, například butyllithia, lithiundiisopropylamidu nebo lithiumbis(trimethylsilyl)amidu v aprotickém rozpouštědle, například tetrahydrofuranu při teplotě přibližně -78°C . Reakcí takto získaného sekundárního alkoholu obecného vzorce VI



(VI)

s kyselinou chlorovodíkovou za současného zahřívání v rozpouštědle, například v ethanolu se získá olefin obecného vzorce VII



(VII)

Ester obecného vzorce VII je pak možno převést na indolový derivát obecného vzorce I odstraněním ochranné skupiny na karboxylové skupině ve významu R_4 při použití běžných postupů.

Při jedné z modifikací tohoto postupu je možno převést sekundární alkohol obecného vzorce VI na reaktivní odštěpitelnou skupinu, například na ester typu sulfonátu, jako p-toluensulfonát nebo methansulfonát s následným zpracováním působením vhodné baze, jako lithiump-diisopropylamidu nebo ethoxidu sodíku. Výsledný olefin je pak možno převést na indolový derivát obecného vzorce I odstraněním ochranné skupiny R_5 na dusíkovém atomu a v případě potřeby také odstraněním ochranné skupiny R_4 na karboxylové skupině.

Vhodné ochranné skupiny ve významu R_4 na karboxylové skupině zahrnují allyl, alkyl, trichloralkyl, trialkylsilylalkyl nebo arylmethyl, například benzyl, nitrobenzyl nebo trityl.

Vhodné ochranné skupiny ve významu R_5 na atomu dusíku zahrnují alkoxykarbonyl, například terc.butoxykarbonyl, arylsulfonyl, například fenylsulfonyl nebo 2-trimethylsilylethoxymethyl.

Ochrannou skupinu R_4 na karboxylové skupině je možno odstranit postupy, běžnými pro odstranění takových skupin. Například sloučeniny, v nichž ochranná skupina R_4 znamená alkylovou skupinu, je možno zbavit této skupiny hydrolýzou při použití hydroxidů alkalických kovů, například hydroxidu lithného nebo sodného v rozpouštědle, například alkanolu, jako ethanolu nebo isopropanolu, načež se popřípadě vytvoří adiční sůl s vhodnou kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou nebo trifluoroctovou nebo se ze soli uvolní odpovídající volná karboxylová kyselina.

V případě, že R_4 znamená allylovou skupinu, je tuto skupinu možno odstranit působením receptoru allylové skupiny, jako 5,5-dimethyl-1,3-cyklohexandionu v přítomnosti tetrakis(trifenylfosfin)paladia.

Sloučeniny, v nichž R_4 znamená alkylovou nebo benzylovou skupinu, je možno převést na odpovídající karboxylovou kyselinu také reakcí s trimethylsilyljodidem v rozpouštědle, například v acetonitrilu za současného zahřívání.

Při provádění kterékoliv ze svrchu uvedených reakcí je možno ochrannou skupinu na atomu dusíku odstranit běžnými postupy pro odstranění takových skupin, například hydrolýzou působením kyseliny nebo baze. Například v případě, že R_5 znamená alkoxykarbonylovou skupinu, například terc.butoxykarbonyl, je tuto skupinu možno odstranit hydrolýzou v alkalickém prostředí, například působením hydroxidu lithného ve vhodném rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu nebo v alkanolu, například isopropanolu nebo také hydrolýzou v kyselém prostředí, například působením kyseliny mravenčí, trifluoroctové nebo chlorovodíkové v rozpouštědle. V případě, že R_5 znamená trimethylsilylethoxymethylovou skupinu, je tuto skupinu možno odstranit hydrolýzou v kyselém prostředí při použití kyseliny chlorovodíkové nebo plynného chlorovodíku v rozpouštědle, například v alkanolu, jako v ethanolu.

Fyziologicky přijatelné soli indolových derivátů obecného vzorce I je možno připravit tak, že se na odpovídající kyselinu ve vhodném rozpouštědle působí příslušnou bází. Například soli s alkalickými kovy je možno připravit z hydroxidu alkalického kovu, nebo z uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu. Je možno také provést přímou hydrolýzu derivátu obecného vzorce I s chráněnou karboxylovou skupinou, například při použití příslušného alkalického kovu nebo jeho hydroxidu.

V případě, že indolové deriváty obecného vzorce I obsahují bazické skupiny, je možno připravit adiční soli

kyselinami tak, že se tato báze nechá reagovat s příslušnou kyselinou, popřípadě v rozpouštědle. Je možno postupovat také tak, že se adiční sůl s kyselinou získá přímou hydrolýzou derivátu s chráněnou karboxylovou skupinou a/nebo s chráněným atomem dusíku působením příslušné kyseliny.

Metabolicky labilní estery sloučenin obecného vzorce I je možno připravit esterifikací karboxylové skupiny nebo její soli nebo transesterifikací při použití běžných postupů. Například acyloxyalkylestery je možno připravit reakcí volné karboxylové kyseliny nebo její soli s příslušným acyloxyalkylhalogenidem ve vhodném rozpouštědle, například v dimethylformamidu. V případě esterifikace volné karboxylové skupiny se tato reakce s výhodou provádí v přítomnosti kvarterního amoniumhalogenidu, například tetrabutylamoniumchloridu nebo benzyltriethylamoniumchloridu.

Aminoalkylestery je možno připravit transesterifikací odpovídajícího alkylesteru, například methylesteru nebo ethylesteru reakcí s odpovídajícím aminoalkanolem při vyšší teplotě, například při teplotě 50 až 150 °C.

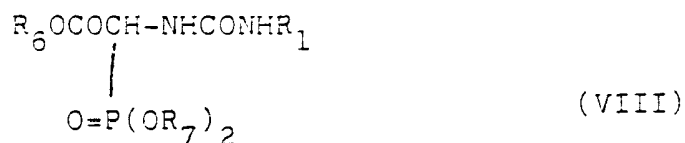
V případě reakce aldehydu obecného vzorce II s cyklickým amidem obecného vzorce III může být zapotřebí nebo může být žádoucí uskutečnit tuto reakci při použití chráněných derivátů reakčních složek. Například v případě, že jedna z uvedených sloučenin nebo obě tyto látky obsahují primární nebo sekundární aminoskupinu, hydroxylovou nebo karboxylovou skupinu, je možno tyto skupiny v průběhu reakce chránit obvyklým způsobem a ochranné skupiny pak odstranit rovněž při použití běžných postupů.

Například v případě, že R znamená aminoskupinu nebo alkylaminoskupinu a/nebo R_1 obsahuje jako substituent amino-

skupinu nebo alkylaminoskupinu a/nebo skupina A obsahuje bazickou skupinu -NH-, pak je žádoucí chránit každý bazický atom dusíku, například ve formě terc.butoxykarbonylového derivátu. Ochrannou skupinu na atomu dusíku je pak možno odstranit běžným způsobem, například reakcí s kyselinou tri-fluoroctovou ve vhodném rozpouštědle, například dichlormethanu nebo reakcí s chlorovodíkem v rozpouštědle, například v alkanolu.

Jakoukoliv hydroxyskupinu nebo karboxylovou skupinu je možno snadno chránit ve formě esteru, například terc.butoxykarbonylového derivátu hydroxylové skupiny, alkylesteru nebo allylesteru karboxylové skupiny, například terc.butylesteru nebo allylesteru.

Indolové deriváty obecného vzorce I, v němž A znamená skupinu -NHCO-, je možno připravit reakcí aldehydu obecného vzorce II nebo jeho chráněného derivátu s derivátem glycinu obecného vzorce VIII



kde

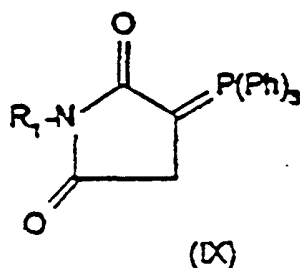
R_1 znamená skupinu ve významu ze vzorce I nebo její chráněný derivát a

R_6 a R_7 nezávisle znamenají alkylové skupiny, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

Reakce se provádí v přítomnosti baze, například 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu v aprotickém rozpouštědle,

například v etheru, jako tetrahydrofuranu s následným odstraněním ochranné skupiny ve významu R_4 a R_5 spolu s jakoukoliv další přítomnou ochrannou skupinou.

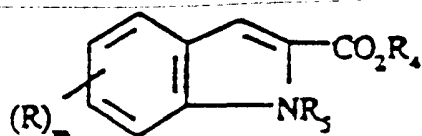
Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž A znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{CO}-$ je možno připravit reakcí aldehydu obecného vzorce II s fosforanovým derivátem obecného vzorce IX, v němž R_1 má význam, uvedený ve vzorci I nebo znamená chráněný derivát této skupiny.



Reakce se s výhodou provádí zahřátím ve vhodném rozpouštědle, například uhlovodíku, jako toluenu s následným odstraněním ochranných skupin ve významu R_4 a R_5 některým z běžných postupů.

Indolové deriváty obecného vzorce I, v nichž se exocyklická vazba nachází v konfiguraci cis je možno připravit isomerací odpovídajícího transisomeru nebo jeho chráněného derivátu s následným odstraněním jakékoliv ochranné skupiny. Isomerační reakce se snadno uskuteční ozářením transisomeru v roztoku ve vhodném rozpouštědle, například v acetonitrilu ultrafialovým světlem, například při použití rtuťové lampy.

Indolové sloučeniny obecného vzorce II, v nichž R_4 znamená ochrannou skupinu na karboxylové skupině a R_5 znamená ochrannou skupinu na dusíkovém atomu, je možno připravit tak, že se na odpovídající indolový derivát obecného vzorce X



(X)

působí N-methylformanilidem a oxychloridem fosforečným v rozpouštědle, například v 1,2-dichlorethanu.

Indolové deriváty obecného vzorce X jsou známé látky nebo je možno je připravit postupy, které byly popsány pro výrobu známých látek.

Cyklické amidy obecného vzorce III jsou známé látky nebo je možno je připravit postupy, popsanými pro výrobu známých látek, například podle publikací Manhas a Jeng, J. Org. Chem., 1967, 32, 1246 - 1248, nebo Hargis D. C. a Shubkin R. L., Tetrahedron Letters, sv. 31, č. 21, str. 2991-4, 1990.

Sloučeniny obecného vzorce III, v nichž A znamená skupinu obecného vzorce $(CH_2)_p NR_8$, v němž p znamená celé číslo 1 nebo 2 a R_8 znamená ochrannou skupinu, je možno připravit reakcí chráněného hydrazinu obecného vzorce $R_1NH.NHR_8$ s halogenacylhalogenidem obecného vzorce XI



kde

Z a Z^1 nezávisle znamenají atom halogenu, jako chloru nebo bromu, nebo jodu a

r znamená celé číslo 2 nebo 3.

Reakce se snadno provádí v přítomnosti baze, například uhličitanu alkalického kovu v polárním rozpouštědle, například N,N-dimethylformamidu. Reakci je možno snadno uskutečnit v přítomnosti baze, například uhličitanu alkalického kovu v polárním rozpouštědle, například N,N-dimethylformamidu. Vhodnou ochrannou skupinou R_g pro použití při této reakci je terc.butyloxykarbonylová skupina. V případě potřeby je tuto ochrannou skupinu možno odstranit některým z běžných postupů, například reakcí s kyselinou trifluoroctovou v rozpouštědle, například v dichlormethanu. Sloučenina obecného vzorce III, v níž A znamená řetězec obecného vzorce $-(CH_2)_pNH-$, získaná tímto způsobem, může být převedena na sloučeninu obecného vzorce III, v němž A znamená řetězec obecného vzorce $(CH_2)_pNR_3$, kde R_3 znamená alkylový zbytek běžnou alkylační reakcí. Je například možno uskutečnit alkylaci při použití příslušného alkyltrifluormethylsulfonátu v rozpouštědle, například v dichlormethanu.

Sloučeniny obecného vzorce III, v nichž A znamená skupinu obecného vzorce $(CH_2)_pO$, v němž p znamená celé číslo 1 nebo 2, je možno připravit reakcí hydroxylaminu obecného vzorce R_1NHOH s halogenacylhalogenidem obecného vzorce II v přítomnosti baze, například uhličitanu draselného v polárním rozpouštědle, například N,N-dimethylformamidu.

Hydroxylamin obecného vzorce R_1NHOH je možno připravit z odpovídající nitrosloučeniny obecného vzorce R_1NO_2 běžným způsobem, například reakcí s hydrazinem v přítomnosti 5% rhodia na aktivním uhlí jako katalyzátoru.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Při popisu výroby meziproductů a v příkladové části jsou použity následující běžné postupy pro stanovení některých fyzikálně-chemických konstant, mimoto jsou použity některé běžné zkratky, které jsou dále vysvětleny.

Teploty tání byly stanoveny na Gallenkampově přístroji nebo při použití Buchiho kapilárního přístroje a jsou uvedeny bez opravy. Všechny uvedené teplotní údaje jsou ve stupních Celsia. Spektrum v infračerveném světle bylo měřeno na zařízení FT-IR. Spektrum v protonové magnetické resonanci, ^1H -NMR bylo zaznamenáváno při 300 MHz nebo 400 MHz, chemické posuny jsou uváděny v ppm směrem dolů (d) od Me_4Si , užitého jako vnitřního standardu a jsou popsány jako singlety (s), dublety (d), dublety dubletů (dd), triplety (t), kvartety (q), nebo multiplety (m). Chromatografie byla prováděna na sloupci silikagelu (Merck AG Darmstadt, SRN). V textu jsou užity následující zkratky:

EA = ethylacetát, CH = cyklohexyn, DCM = dichlormethan, DMSO = dimethylsulfoxid, DBU = 1,8-diazabicyklo/5.4.0/-undec-7-en.

Tlc znamená chromatografii na tenké vrstvě na deskách oxidu křemičitého. Roztoky byly sušeny bezvodým síranem sodným. Tetrahydrofuran, THF byl čerstvě destilován pod dusíkem z K/benzofenonu. Cyklohexan a ethylacetát byly užity ve formě, s čistotou pro reakční činidla, bez dalšího čištění. Všechny chromatografické postupy byly prováděny při použití silikagelu s průměrem částic 230 až 400 mesh (Merck). Výtěžky jsou uváděny pro izolované produkty, které byly čisté podle NMR a Tlc.

Příklady provedení vynálezu

Meziprodukt 1

Ethyl 4,6-dichlorindol-2-karboxylát

K roztoku 2,05 ml ethylpyrohroznanu ve 38 ml absolutního ethanolu se pomalu za energického míchání přidá 0,5 ml koncentrované kyseliny sírové. Výsledná směs se míchá 10 minut při teplotě 30 °C a pak se po částech přidají 4 g 3,5-dichlorfenylhydrazinhydrochloridu. Směs se 4 hodiny vaří pod zpětným chladičem, pak se zchladí na 23 °C, vlije se do 500 ml chladné vody a směs se extrahuje 3 x 300 ml diethyletheru. Organická vrstva se oddělí a vysuší. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 5 g ethylesteru kyseliny 2-(3,5-dichlorfenylhydrazon)propionové jako žlutá pevná látka, jde o směs isomerů E a Z, $R_f = 0,79$ a $0,47$ při Tlc (DCM). Pevný podíl se za míchání přidá ke 20 g kyseliny polyfosforečné a směs se 20 minut zahřívá na 45 °C, čímž vznikne hnědý produkt, který se nechá krystalizovat ze 300 ml 95% ethanolu, čímž se získá 3,3 g výsledného produktu jako žlutohnědá pevná látka s teplotou tání 180 °C.

$R_f = 0,54$ při Tlc (DCM),

IR-spektrum (CDCl_3) ν_{max} (cm^{-1}) = 3440 (NH), 1772 - 1709 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 9,00 (s), 7,28 (d), 4,42 (q), 1,42 (t).

Meziprodukt 2

Ethyl 3-formyl-4,6-dichlorindol-2-karboxylát

Roztok je 5,19 g N-methylformanilidu a 5,53 g oxychloridu fosforečného se míchá 15 minut při teplotě 23 °C. Pak se přidá 60 ml 1,2-dichlorethanu a 6 g meziproduktu 1 a

výsledná suspenze se míchá 6 hodin při teplotě 80 °C. Pak se reakční směs vlije do 50% vodného roztoku octanu sodného (300 ml), čímž se po filtraci získá 4,1 g výsledného produktu jako žlutá pevná látka. R = 0,4, Tlc (EA/CH, 4/6).

IR-spektrum (nujol) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 1726 (C = O), 1663 (C = O), 1556 (C = C), 2725 - 2669 (CH).

¹H-NMR (DMSO): 13,15 (s), 10,60 (s), 7,54 (d), 7,40 (d), 4,43 (q), 1,36 (t).

Meziprodukt 3

Ethyl-3-formyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)-4,6-dichlor-indol-2-karboxylát

Ke zchlazenému roztoku 700 mg meziproduktu 2 ve 20 ml bezvodého DMF se při teplotě 0 °C přidá 3,7 ml 1M roztoku lithium-bis-trimethylsilylamidu v THF. Směs se míchá 15 minut při teplotě 0 °C a pak se přidá ještě 0,817 g trimethylsilylethoxymethylchloridu. Po 1 hodině se výsledná směs vlije do 25 ml vody a směs se extrahuje 3 x 20 ml ethylacetátu. Organické podíly se spojí a odpaří ve vakuu. Odparek se čistí chromatografií na silikagelu, čímž se získá 950 mg produktu jako bleděžlutá pevná látka. R_f = 0,3 (EA/CH, 1/9).

Meziprodukt 4

Methyl (Z)-4,6-dichlor-3-(2-oxo-1-fenylpyrrolidin-3-ylidenmethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)-1H-indol-2-karboxylát

426 mg 1-fenyl-2-pyrrolidinonu se rozpustí v 10 ml THF, roztok se zchladí na -78 °C a pomalu se přidá 1,80 ml 1,6M roztoku terc.butyllithia v hexanech a pak se výsledný

roztok míchá při téže teplotě ještě 1,5 hodiny, načež se přidá roztok 1 g meziproduktu 3 v 10 ml THF a směs se míchá ještě 3 hodiny při teplotě -78°C . Pak se reakční směs nechá zteplat na teplotu místnosti v průběhu 3 hodin a při této teplotě se míchá ještě 1,5 hodiny. Pak se reakce zastaví přidáním 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, přidá se 50 ml ethylacetátu, organická fáze se oddělí, promyje se 2 x 20 ml 0,1 M kyseliny chlorovodíkové, 20 ml vody, 10 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a pak se vysuší. Rozpouštědlo se odpaří, odparek se rozpustí ve 20 ml směsi dichlormethanu a methanolu 4 : 1 a pak se při teplotě místnosti v průběhu 30 minut přidá 1,70 ml 2 M roztoku trimethylsilyldiazomethanu v hexanech. Konečným čištěním chromatografií na sloupci (CH/EA, 8/2) se získá 740 mg produktu jako bílá pevná látka.

IR-spektrum (nujol) ν_{max} (cm^{-1}): 1709 (C=O), 1684 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,85 (t), 7,80 (d), 7,50 (d), 7,40 (t), 7,20 (d), 7,17 (t), 5,89 (s), 3,90 (s), 3,86 (t), 3,53 (t), 2,64 (td), 0,88 (t), -0,05 (s).

Meziprodukt 5

Methyl (Z)-4,6-dichlor-3-(2-oxo-1-fenylpiperidin-3-ylidenemethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)-1H-indol-2-karboxylát

370 mg N-fenylpiperidinonu se rozpustí v 10 ml THF, roztok se zchladí na -78°C , přidá se 1,30 ml, 1,6 M roztoku terc.butyllithia v hexanech a vzniklá směs se míchá při téže teplotě ještě 1,5 hodiny, pak se přidá 800 mg meziproduktu 3 jako roztok v 10 ml THF a směs se míchá při teplotě -78°C ještě 3 hodiny. Pak se reakční směs nechá v průběhu 3 hodin zteplat na teplotu místnosti a při této teplotě se míchá ještě 1,5 hodiny. Pak se reakce zastaví přidáním

20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, přidá se 50 ml ethylacetátu, organická fáze se oddělí a promyje 2 x 20 ml 0,1 M kyseliny chlorovodíkové, 20 ml vody, 10 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a pak se vysuší. Rozpouštědlo se odpaří, odparek se znovu rozpustí ve 20 ml směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 4 : 1 a pak se při teplotě místnosti v průběhu 30 minut přidá 1,50 ml 2 M roztoku trimethylsilyldiazomethanu v hexanech. Konečným čištěním chromatografií na sloupci (CH/EA, 7/3) se získá 700 mg produktu jako bílá pevná látka.

IR-spektrum (nujol) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 1713 (C=O), 1672 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,09 (t), 7,48 (d), 7,40 (m), 7,26 (tt), 7,18 (d), 5,90 (s), 3,89 (s), 3,76 (t), 3,52 (m), 2,41 (td), 1,95 (m), 0,87 (t), 0,06 (s).

Meziprodukt 6

1-terc.butoxykarbonyl-2-fenylhydrazin

5,6 g di-terc.butylidikarbonátu se přidá k roztoku 2,5 ml fenylhydrazinu v 50 ml tetrahydrofuranu. Roztok se míchá 2 hodiny při teplotě 25 °C a pak se odpaří ve vakuu, čímž se získá 5,44 g surového výsledného produktu.
 $R_f = 0,8$, Tlc (EA/CH, 1/2).

IR-spektrum (cm^{-1}): 1724 (C=O), 16,05 (C=C).

Meziprodukt 7

1-terc.butoxykarbonyl-2-fenylpyrazolidin-3-on

K roztoku 5,4 g meziproduktu 6 v 50 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá 6,5 g uhličitanu draselného a po 5 minutách ještě 2,4 ml chlorpropionylchloridu. Výsledná směs se míchá 2 hodiny při teplotě 25 °C, pak se zředí

200 ml diethyletheru, promyje se 2 x 200 ml vody, vysuší a odpaří ve vakuu. Získaný surový produkt se nechá krystalizovat ze směsi ethylacetátu a n-hexanu, čímž se získá 5,9 g produktu. $R_f = 0,4$, Tlc diethylether/petrolether 1/1, teplota tání 150°C .

Meziprodukt 8

Ethyl-4,6-dichlor-3-formyl-1-terc.butoxykarbonyl-1H-indol-2-karboxylát

K suspenzi 8 g ethylesteru kyseliny 4,6-dichlor-3-formyl-1H-indol-2-karboxylové ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá 7,3 g di-terc.butyldikarbonátu a 0,7 g 4-dimethylaminopyridinu. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě 25°C , pak se zředí 300 ml ethylacetátu, promyje se 200 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, 200 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se a odpaří ve vakuu. 8,6 g surového produktu se nechá krystalizovat z ethylacetátu, produkt pak má teplotu tání 141°C . $R_f = 0,8$, Tlc (EA/CH, 1/2).

Meziprodukt 9

1-terc.butoxykarbonyl-2-(4-nitrofenyl)hydrazin

7,8 g di-terc.butyldikarbonátu se přidá k roztoku 2,5 ml fenyhydrazinu ve 100 ml tetrahydrofuranu. Roztok se míchá 2 hodiny při teplotě 25°C a pak se odpaří ve vakuu, čímž se získá surový produkt, který se nechá krystalizovat ze směsi ethylacetátu a n-hexanu 1 : 3, čímž se získá 6,9 g produktu s teplotou tání 120°C . $R_f = 0,85$, Tlc (EA/CH, 1/2).

Meziprodukt 10

1-terc.butoxykarbonyl-2-(4-aminofenyl)hydrazin

Roztok 20 g hydrogensířičitanu sodného a 22 g uhličitanu draselného ve 200 ml vody se přidá k roztoku 6 g meziproduktu 9 ve 350 ml ethanolu. Výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě 25 °C, pak se odpaří ve vakuu a extrahuje 200 ml ethylacetátu. Organická fáze se promyje 2 x 200 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, vysuší se a odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu při použití směsi EA/CH, 1/2 jako elučního činidla, čímž se získají 3 g produktu s teplotou tání 128 °C. $R_f = 0,2$, Tlc (EA/CH, 1/1).

Meziprodukt 11

1-terc.butoxykarbonyl-2-/4-(terc.butoxykarbonylamino)fenyl -
-hydrazin

3,33 g di-terc.butyldikarbonátu se přidá k roztoku 3,41 g meziproduktu 10 ve 100 ml tetrahydrofuranu. Roztok se míchá 15 hodin při teplotě 25 °C a pak se odpaří ve vakuu, čímž se získá surový produkt, po překrystalování ze směsi ethylacetátu a n-hexanu se získá 4,4 g produktu s teplotou tání 155 °C.

$R_f = 0,90$, Tlc (EA/CH, 1/2).

Meziprodukt 12

1-terc.butoxykarbonyl-2-/4-(terc.butoxykarbonylamino)fenyl/-
pyrazolidin-3-on

K roztoku 0,5 g meziproduktu 11 v 5 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá 0,213 g uhličitanu draselného a

po 15 minutách ještě 0,15 ml chlorpropionylchloridu. Výsledná směs se míchá 20 hodin při teplotě 25 °C a pak se zředí 50 ml diethyletheru, promyje se 50 ml vody a 50 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Po vysušení se roztok odpaří ve vakuu, čímž se získá surový produkt, který se nechá krystalizovat ze směsi ethylacetátu a n-hexanu v poměru 1 : 4, čímž se získá 0,252 g produktu s teplotou tání 178 °C. $R_f = 0,60$, Tlc (EA/CH, 1/1).

Meziprodukt 13

Kyselina 4,6-dichlorindol-3-formyl-2-karboxylová

K suspenzi 7,0 g meziproduktu 2 ve 250 ml ethylalkoholu se přidá 2,26 g hydroxidu lithného. Žlutý roztok se 8 hodin zahřívá na 50 °C a pak se okyselí kyselinou chlorovodíkovou na pH 2. Vzniklá sraženina se odfiltruje, čímž se získá 6,29 g produktu jako bílá pevná látka s teplotou tání 235 až 240 °C.

Meziprodukt 13a

Terc.butylester kyseliny 4,6-dichlorindol-3-formyl-2-karboxylové

K suspenzi 1,0 g meziproduktu 13 v 50 ml bezvodého toluenu se za varu pod zpětným chladičem pomalu přidá 4,38 g N,N-dimethylformamiddi-terc.butylacetalu. Směs se zahřívá ještě 30 minut, pak se tmavě zbarvený roztok zchladí a promyje se vodou, roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí rychlou chromatografií (CH/EA = 8/2, $R_f = 0,33$), čímž se získá 470 mg produktu jako bílá pevná látka.

IR-spektrum (nujol) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3335 (N-H), 1724 (C=O) a 1663 (C=O).

Meziprodukt 14

Terc.butylester kyseliny 4,6-dichlorindol-3-formyl-1-
-terc.butyloxykarbonyl-2-karboxylové

K roztoku 470 mg meziproduktu 13a v 10 ml bezvodého THF se přidá 22 mg 4-dimethylaminopyridinu a roztok 392 mg di-terc.butyldikarbonátu v 5 ml bezvodého THF. Roztok se míchá 30 minut a pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí rychlou chromatografií (CH/EA = 9/1, R_f = 0,38), čímž se získá 468 g produktu ve formě pěny.

IR-spektrum (nujol) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 1765 (C=O), 1740 (C=O) a 1688 (C=O).

Meziprodukt 15

Trimethylester N-(fenylaminokarbonyl)-alfa-fosfonoglycinu

Roztok 3 g trimethylesteru N-(benzyloxykarbonyl)-alfa-fosfonoglycinu v 50 ml methanolu se hydrogenuje pod tlakem 0,1 MPa celkem 5 hodin v přítomnosti 0,55 g 5% paladia na aktivním uhlí. Katalyzátor se odfiltruje přes celit a roztok se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v 15 ml dichlormethanu, přidá se 1,1 ml fenyloxykarbonylátu a reakční směs se míchá ještě 15 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozetře s 50 ml diethyletheru, čímž se získá 2,4 g produktu ve formě bílého prášku s teplotou tání 144 až 146 °C.

IR-spektrum (nujol) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 1745 (C=O), 1707 (C=O).

Meziprodukt 16

1,2-di-terc.butylester kyseliny (Z)-4,6-dichlorindol-3-
-(2,5-dioxo-1-fenylimidazolidin-4-ylidenmethyl)indol-1,2-
-dikarboxylové

K roztoku 367 mg meziproduktu 15 v 8 ml bezvodého THF se po kapkách přidá 352 mg DBU. Roztok se míchá 10 minut při teplotě místnosti a pak se pomalu přidá roztok 480 mg meziproduktu 16 v 10 ml bezvodého THF. Směs se 15 minut míchá, pak se zředí 10 ml ethylacetátu a reakce se zastaví přidáním chloridu amonného. Organická vrstva se vysuší a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí rychlou chromatografií (CH/EA = 85/15, R_f = 0,33), čímž se získá 284 mg produktu ve formě pěny.

IR-spektrum (nujol) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 1772 (C=O), 1726 (C=O), 1678 (C=O).

Meziprodukt 17

Allylester kyseliny 4,6-dichlorindol-3-formyl-2-karboxylová

K suspenzi 3,0 g meziproduktu 2 ve 100 ml allylalkoholu se přidá 2,0 g monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové. Suspenze se zahřívá 2,5 hodiny na 90 °C a pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v methylenchloridu, promyje se 10% roztokem uhličitanu sodného a vodou a pak se čistí rychlou chromatografií (CH/EA = 7/3, R_f = 0,34), čímž se získá 1,10 g produktu jako bílé pevné látky.

IR-spektrum (nujol) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 1720 (C=O), 1657 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 13,20 (bs), 10,61 (s), 7,55 (d), 7,42 (d), 6,14 - 6,0 (m), 5,46 (dd), 5,33 (dd) a 4,92 (d).

m/z (FAB) 298 (MH).

Meziprodukt 18

Allylester kyseliny 4,6-dichlorindol-1-terc.butyloxykarbonyl-3-formyl-2-karboxylové

K roztoku 1,10 g meziproduktu 17 ve 40 ml bezvodého THF se přidá 49 mg 4-dimethylaminopyridinu a pak ještě roztok 886 mg di-terc.butyldikarbonátu v 10 ml THF. Roztok se 1 hodinu míchá a pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí rychlou chromatografií (CH/EA = 9/1, R_f = 0,37), čímž se získá 853 mg produktu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 106,9 až 107,7 °C.

IR-spektrum (nujol) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 1757 - 1744 (C=O) a 1682 (C=O).

Meziprodukt 19

2-allylester, 1-terc.butylester kyseliny (E)-4,6-dichlor-3-(2,5-dioxo-1-fenylimidazolidin-4-ylidenmethyl)indol-1,2-dikarboxylové

K roztoku 590 mg meziproduktu 15 v 10 ml bezvodého THF se po kapkách přidá 566 mg DBU. Roztok se míchá 10 minut při teplotě místnosti a pak se pomalu přidá roztok 740 mg meziproduktu 18 v 15 ml bezvodého THF. Směs se ještě 15 minut míchá, pak se zředí 10 ml ethylacetátu a reakce se zastaví přidáním chloridu amonného. Organická vrstva se vysuší a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí rychlou chromatografií (CH/EA = 7/3), R_f = 0,27), čímž se získá 369 mg produktu ve formě pěny.

IR-spektrum (nujol) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3331 (N-H), 1730 (C=O), 1673 (C=O), a 1533 (C=C).

Meziprodukt 20

Terc.butylester kyseliny E-3-/(1-terc.butoxykarbonyl-3-oxo-2-fenyl)pyrazolidin-4-ylidenmethyl/-4,6-dichlor-1-terc.-butoxykarbonyl-LH-indol-2-karboxylové

K roztoku 0,7 g meziprojektu 15 v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá 0,33 g di-terc.butyldikarbonátu a 0,03 g 4-dimethylaminopyridinu. Roztok se míchá 30 minut při teplotě 25 °C, pak se zředí 200 ml diethyletheru, promyje se 200 ml nasyceného chloridu amonného, 200 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se a odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu při použití směsi diethyletheru a petroletheru v poměru 2 : 8 jako elučního činidla, čímž se získá 0,54 g produktu. $R_f = 0,45$, Tlc (diethylether/petrolether, 5/25).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,27 (s, 9H), 1,52 (s, 9H), 1,67 (s, 9H), 4,65 (d, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 8,04 (d, 1H).

Meziprodukt 21

Terc.butylester kyseliny (Z)-3-/(1-terc.butoxykarbonyl-3-oxo-2-fenyl)pyrazolidin-4-ylidenmethyl/-4,6-dichlor-1-terc.butoxykarbonyl-1H-indol-2-karboxylové

Roztok 0,53 g meziprojektu 20 ve 30 ml acetonitrilu se ozařuje 45 minut při použití rtuťové lampy s příkonem 400 W. Roztok se odpaří ve vakuu, čímž se získá směs dvou isomerů, které se oddělí chromatografií na silikagelu při použití směsi ethylacetátu a cyklohexanu v poměru 5 : 95 jako elučního činidla, čímž se získá 0,13 g produktu. $R_f = 0,85$, Tlc (EA/CH, 5/25).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,27 (s, 9H), 1,51 (s, 9H), 1,65 (s, 9H), 4,86 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,97 (d, 1H).

Meziprodukt 22

1-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methylsulfamidofenyl)hydrazin

K roztoku 0,2 g meziproduktu 10 v 5 ml tetrahydrofuranu se pod dusíkem při 0 °C přidá 0,045 ml pyridinu. Po 5 minutách se za míchání po kapkách přidá ještě 0,045 ml methansulfonylchloridu. Pak se reakční směs nechá zteplát na teplotu místnosti. Po 1 hodině se přidá 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a reakční směs se extrahuje 3 x 10 ml ethylacetátu, extrakty se spojí a vysuší. Rozpouštědlo se odpaří destilací za sníženého tlaku a produkt se čistí rychlou chromatografií na sloupci silikagelu při použití směsi CH/EA, čímž se získá 0,140 g produktu ve formě žluté pevné látky.

IR-spektrum (nujol), cm^{-1} : 3302 (NH), 1709 (C=O), 1600 (C=C), 1323 - 1151 (SO_2).

Meziprodukt 23

1-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methylsulfamidofenyl)pyrazolidin-3-on

K míchanému roztoku 0,6 g meziproduktu 22 v 15 ml bezvodého dimethylformamidu se pod dusíkem při teplotě 0 °C přidá 0,23 ml pyridinu. Pak se k roztoku po kapkách přidá ještě 0,2 ml chlorpropionylchloridu. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě 25 °C, pak se zředí 50 ml ethylacetátu a promyje se 50 ml vody a 50 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Organický roztok se vysuší a odpaří se ve vakuu, čímž se získá surový 1-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methylsulfamidofenyl)-2-(3-chlorpropionyl)hydrazin jako žlutý olej. Tento olej se rozpustí pod dusíkem v 5 ml dimethylformamidu a při teplotě 25 °C se přidá 0,450 g

bezvodého uhličitanu draselného. Výsledná směs se 1 hodinu míchá a pak se zředí 50 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Vodný roztok se extrahuje 3 x 50 ml ethylacetátu, organické fáze se spojí, vysuší a odpaří ve vakuu. Surový odparek se čistí rychlou chromatografií na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo se užije diethylether, čímž se získá 0,25 g produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 1,28 (s, 9H), 2,73 (t, 2H), 2,93 (s, 3H), 4,06 (t, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 9,66 (s, 1H).

IR-spektrum (nujol) cm^{-1} : 3252 - 3202 (NH), 1693 (C=O), 1600 (C=C), 1310 - 1151 (SO_2).

Meziprodukt 24

2-fenylpyrazolidin-3-on

4,6 g meziproduktu 7 se rozpustí v 10 ml bezvodého dichlormethanu a 10 ml kyseliny trifluoroctové. Výsledný roztok se 1 hodinu míchá při teplotě 25 °C a pak se odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí ve 100 ml ethylacetátu, promyje se 2 x 100 ml hydrogenuhličitanu sodného, 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá 2,6 g surového výsledného produktu.

$R_f = 0,30$, Tlc CH/EA = 1/1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,78 (t, 2H), 3,52 (q, 2H), 4,75 (t, 1H), 7,12 (tt, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,85 (d, 2H).

IR-spektrum (nujol) cm^{-1} : 3238 (NH), 1674 (C=O).

Meziprodukt 25

1-methyl-2-fenylpyrazolidin-3-on

K roztoku 1,43 g meziproduktu 24 ve 20 ml dimethylformamidu se po kapkách při teplotě -20°C přidá 1,4 ml methyltrifluormethan sulfonátu. Reakční směs se nechá zteplát na 25°C a po 3 hodinách se zředí 200 ml diethyletheru, promyje se 200 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, 200 ml vody, vysuší se a odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs ethylacetátu a cyklohexanu 3 : 7, čímž se získá 0,4 g produktu.

$R_f = 0,42$, Tlc CH/EA = 1/1.

IR-spektrum cm^{-1} : 1697 (C=O).

Meziprodukt 26

N-(3-chlorpropionyl)-N-fenylhydroxylamin

K suspenzi 0,13 g 5% rhodia na aktivním uhlí ve 23 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá 5 g nitrobenzenu. Směs se zchladí na 0°C a pak se po kapkách přidají 2 g hydrazinhydrátu. V průběhu přidávání se teplota reakční směsi udržuje na hodnotě 25 až 30°C , po skončeném přidávání se směs míchá ještě 2 hodiny při teplotě 25°C , pak se zfiltruje a katalyzátor se promyje malým množstvím tetrahydrofuranu. Roztok se odpaří ve vakuu a odparek se rozpustí ve 30 ml dimethylformamidu, roztok se zchladí na -5°C a pak se přidá 5,6 g uhličitane draselného a po 10 minutách ještě 3,8 ml chlorpropionylchloridu. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě 25°C , pak se zředí 150 ml diethyletheru, promyje se 2 x 200 ml vody, vysuší a odpaří ve vakuu. Odparek se čistí krystalizací při použití směsi ethylacetátu a cyklohexanu, čímž se získají 4 g produktu jako pevná látka.

Rf = 0,3, Tlc CH/EA = 1/2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,7 (bs, 2H), 3,8 (t, 2H), 7,5 (bm, 5H).

IR-spektrum cm^{-1} : 1645 (C=O), 1626 (C=C).

Meziprodukt 27

3-oxo-2-fenylisoxazolidin

K roztoku 3,35 g meziproduktu 26 ve 150 ml acetonu se přidá 2,3 g uhličitanu draselného. Reakční směs se míchá 6 hodin při teplotě 25°C a pak se odpaří ve vakuu. Odparek se rozetře s ethylacetátem, zfiltruje se a odpaří ve vakuu, čímž se získá 2,5 g surového produktu ve formě oleje.

Rf = 0,3, Tlc CH/EA = 1/2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,0 (t, 2H), 4,52 (t, 2H), 7,14 (tt, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,59 (m, 2H).

IR-spektrum, cm^{-1} : 1697 (C=O).

Meziprodukt 28

1-terc.butoxykarbonyl-2-(3-nitrofenyl)hydrazin

K roztoku 6 g 3-nitrofenylhydrazinu ve směsi 60 ml dioxanu a 30 ml vody se přidá 30 ml 1M roztoku hydroxidu sodného a 7,6 g di-terc.butyldikarbonátu. Roztok se míchá 2 hodiny ve vakuu při teplotě 25°C , pak se zředí 200 ml ethylacetátu, promyje se 2 x 200 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a 2 x 200 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se a odpaří ve vakuu na surový meziprodukt, který se čistí rozetřením se směsí ethylacetátu a cyklohexanu v poměru 19 : 29, získá se 4,3 g produktu s teplotou tání 105°C .

R_f = 0,85, T_{lc} EA/CH = 1/1.

Meziprodukt 28a

1-terc.butoxykarbonyl-2-(3-terc.butoxykarbonylamino)fenylhydrazin

K roztoku 3,64 g meziproduktu 28 v 70 ml ethanolu se přidá 7,0 g práškového železa a 0,71 g chloridu vápenatého. Reakční směs se 20 hodin zahřívá na 70 °C, pak se zfiltruje přes vrstvu silikagelu a tato vrstva se promyje ethylacetátem. Roztok se vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá 1-terc.butoxykarbonyl-2-(3-aminofenyl)hydrazin (3,0 g), který se rozpustí ve 100 ml tetrahydrofuranu a přidá se 3,68 g di-terc.butylidikarbonátu. Pak se reakční směs 20 hodin míchá při teplotě 25 °C, načež se odpaří ve vakuu. Produkt se čistí rozetřením s ethylacetátem, čímž se získá 3,73 g produktu. R_f = 0,7, T_{lc} EA/CH = 1/1.

IR-spektrum, cm⁻¹: 3329 a 3294 (NH), 1715 a 1697 (C=O), 1610 (C=C).

Meziprodukt 29

1-terc.butoxykarbonyl-2-/(3-terc.butoxykarbonylamino)fenyl/-pyrazolidin-3-on

K roztoku 0,316 g meziproduktu 28a ve 4,0 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá 0,142 g uhličitanu draselného a po 15 minutách ještě 0,098 ml chlorpropionylchloridu. Výsledná směs se 3 hodiny míchá při teplotě 25 °C a pak se zředí 50 ml diethyletheru, promyje se 50 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Po vysušení se roztok odpaří ve vakuu a 0,4 g získaného odparku se rozpustí ve 4,78 ml dimethylformamidu.

Pak se přidá ještě 0,139 g uhličitanu draselného a směs se míchá 3 hodiny při teplotě 25 °C. Pak se reakční směs zředí 50 ml diethyletheru, promyje se 50 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Po vysušení se roztok odpaří ve vakuu, čímž se získá 0,4 g surového produktu, který se čistí chromatografií na sloupci silikagelu při použití směsi ethylacetátu a cyklohexanu 1 : 3 jako elučního činidla, vznikne 0,27 g výsledného produktu s teplotou tání 129 °C.

Rf = 0,25, Tlc EA/CH = 1/3.

Meziprodukt 30 a meziprodukt 31

Terc.butylester kyseliny (E)-3-/(1-terc.butoxykarbonyl-2-
-/(3-terc.butoxykarbonylamino)fenyl/-3-oxo)pyrazolidin-4-
-ylidenmethyl/-4,6-dichlor-1H-indol-2-karboxylové (30)

Terc.butylester kyseliny (E)-3-/(1-terc.butoxykarbonyl-2-
-/(3-terc.butoxykarbonylamino)fenyl/-3-oxo)pyrazolidin-4-
-ylidenmethyl/-4,6-dichlor-1-terc.butoxykarbonyl-1H-indol-
-2-karboxylové (31)

K roztoku 0,196 g meziproduktu 4 v 5 ml bezvodého tetrahydrofuranu se po kapkách při teplotě -78 °C přidá 0,564 ml roztoku lithium-bis(trimethylsilyl)amidu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se v průběhu 30 minut nechá zteplat na -20 °C a pak se přidá roztok 0,18 g terc.butylesteru kyseliny 4,6-dichlor-3-formyl-1-/N-terc.butoxykarbonyl/-1H-indol-2-karboxylové ve 4 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Roztok se udržuje 30 minut na -40 °C a pak se v průběhu 2 hodin nechá zteplat na 0 °C. Pak se roztok zředí 50 ml ethylacetátu a promyje se 50 ml roztoku chloridu amonného a 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, pak se roztok vysuší a odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí chromatografií na sloupci silikagelu při použití směsi ethylacetátu a cyklohe-

xanu 3/97 jako elučního činidla, čímž se získá 0,05 g mezi-
produktu 30, $R_f = 0,5$, Tlc EA/CH = 1/2 a 0,04 g meziproduktu
31.

Meziprodukt 30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 1,21 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,51 (s, 9H),
4,49 (d, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,3 - 7,2 (m, 2H), 7,30 (d, 1H),
7,50 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 9,43 (s, 1H), 12,4
(bs, 1H).

IR-spektrum cm^{-1} : 3346 (NH), 1782 a 1684 (C=O).

ms (m/z): 773, 758, 673, 561.

Meziprodukt 31

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 1,23 (s, 9H), 1,45 (s, 18H), 1,61 (s, 9H),
4,57 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,49 (t, 1H),
7,57 (d, 1H), 7,82 (bs, 1H), 7,94 (d, 1H), 9,44 (s, 1H).

IR-spektrum cm^{-1} : 3341 (NH), 1726 (C=O).

ms (m/z): 773, 242.

Meziprodukt 32

Di-terc.butylester kyseliny (E)-4,6-dichlor-3-(2,5-dioxo-
-1, fenylpyrrolidin-3-ylidenmethyl)-indol-1,2-dikarboxylové

K roztoku 440 mg meziproduktu 14 ve 20 ml bezvodého
toluenu se přidá 472 mg N-fenyltrifenylfosforanyliden-sukcin-
imidu. Roztok se 21 hodin zahřívá na teplotu 70°C a pak se
přidá ještě 236 mg sukcinimidu. Pak se směs zahřívá ještě
10 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek
se čistí rychlou chromatografií (CH/EA = 8/2, $R_f = 0,38$),
čímž se získá 309 mg produktu jako bílé pevné látky.

IR-spektrum (nujol) ν_{max} cm^{-1} : 1750 (C=O).

Meziprodukt 33

1-terc.butoxykarbonyl-3-oxo-2-fenyltetrahydropyridazin

K roztoku 1 g meziproduktu 6 v 10 ml bezvodého dimethylformamidu se pod dusíkem při teplotě 25 °C přidá 0,78 ml pyridinu a 0,83 ml 4-brombutyrylchloridu a reakční směs se 15 hodin míchá. Pak se roztok zředí 80 ml diethyletheru a promyje se 2 x 80 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Po vysušení se organický roztok odpaří ve vakuu na 1,7 g žlutého oleje. K roztoku 2,25 g tohoto oleje v 15 ml dimethylformamidu se pod dusíkem při teplotě 25 °C přidá 1,7 g bezvodého uhličitanu draselného a výsledná směs se míchá 3 hodiny. Pak se roztok zředí 100 ml diethyletheru, promyje se 2 x 80 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se a odpaří ve vakuu. Surový odparek se čistí rychlou chromatografií na sloupci silikagelu při použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu 8 : 2 jako elučního činidla, čímž se získá 1,4 g produktu ve formě bílého prášku.

R_f = 0,60, T_{lc} EA/CH = 1/1.

Meziprodukt 34

2-chinolinylnhydrazin

K roztoku 15 g 2-chlorchinolinu ve 150 ml ethanolu se přidá 40 ml hydrazinhydrátu, výsledný roztok se 6 hodin vaří pod zpětným chladičem a pak se zředí 400 ml vody a směs se extrahuje 3 x 200 ml diethyletheru. Organické fáze se promyjí 300 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá 13 g pevného produktu.

¹H-NMR (DMSO): 4,29 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,05 (s, 1H).

Meziprodukt 35

1-terc.butoxykarbonyl-2-(2-chinolinyl)hydrazin

K roztoku 13 g meziproduktu 34 ve 150 ml tetrahydrofuranu se přidá 18 g di-terc.butyldikarbonátu. Roztok se 1 hodinu míchá při teplotě 25 °C a pak se odpaří ve vakuu a odparek se rozetře se směsí ethylacetátu a n-hexanu, čímž se získá 19 g produktu s teplotou tání 148 až 150 °C.

Rf = 0,3, Tlc EA/CH = 1/2.

Meziprodukt 36

1-terc.butoxykarbonyl-2-/3-chlorpropanoyl-2-chinolinyl/-hydrazin

K roztoku 5 g meziproduktu 35 v 60 ml tetrahydrofuranu se po kapkách při teplotě 0 °C roztok 0,92 ml chlorpropionylchloridu ve 40 ml tetrahydrofuranu. Výsledný heterogenní roztok se 30 minut míchá při teplotě 0 °C, pak se zfiltruje a odpaří ve vakuu, čímž se získá 2,7 g výsledného produktu ve formě pěny.

Rf = 0,8, Tlc EA/CH = 1/1.

Meziprodukt 37

1-terc.butoxykarbonyl-2-(2-chinolinyl)pyrazolidin-3-on

1,3 g uhličitanu draselného se přidá k roztoku 2,7 g meziproduktu 36 ve 30 ml dimethylformamidu. Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě 25 °C, pak se zředí 100 ml diethyletheru, promyje se 100 ml vody, vysuší se a odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí chromatografií na sloupci silikagelu při použití směsi ethylacetátu a cyklohexanu 2 : 3 jako elučního činidla, čímž se získá 0,84 g pěnovitého produktu s

teplotou tání 112 °C.

Rf = 0,6, Tlc EA/CH = 1/1.

Meziprodukt 38

Terc.butylester kyseliny (E)-3-/1-terc.butoxykarbonyl-2-
-(2-chinolyl)-3-oxo/pyrazolidin-4-ylidenmethyl/-4,6-
-dichlor-1-terc.butoxykarbonyl-1H-indol-2-karboxylové

Roztok 0,17 g meziproduktu 37 v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu se po kapkách při teplotě -78 °C přidá k 0,62 ml 1M roztoku lithiumbis(trimethylsilyl)amidu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se nechá v průběhu 30 minut zteplat na -20 °C a pak se přidá roztok 0,2 g 4,6-dichlor-3-formyl-1-/N-terc.butoxykarbonyl/-1H-indol-2-karboxylové v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Roztok se udržuje ještě 30 minut na teplotě -20 °C a pak se v průběhu 2 hodin nechá zteplat na 25 °C. Pak se roztok zředí 50 ml kyseliny chlorovodíkové, extrahuje se 3 x 40 ml diethyletheru, organické fáze se spojí, vysuší a odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí chromatografií na sloupci silikagelu při použití EA/CH v poměru 1 : 9 jako elučního činidla, čímž se získá 0,125 g produktu s teplotou tání 48 až 51 °C.

Rf = 0,7, Tlc EA/CH = 1/2.

Meziprodukt 39

1-terc.butoxykarbonyl-2-(2-pyridyl)hydrazin

23 g 2-chlorpyridinu se přidá ke 110 ml hydrazinhydrátu. Výsledný roztok se vaří 6 hodin pod zpětným chladičem a pak se extrahuje 2 x 100 ml diethyletheru.

Vodná fáze se odpaří ve vakuu, zředí se 40 ml vody, přidají se 2 g hydroxidu draselného a roztok se extrahuje 100 ml diethyletheru. Organická fáze se vysuší a odpaří ve vakuu za vzniku 13 g pevného surového 2-pyridinhydrazinu jako meziproductu. Tato látka se rozpustí ve 200 ml tetrahydrofuranu a přidá se 26 g di-terc.butyldikarbonátu. Roztok se 1 hodinu míchá při teplotě 25 °C, pak se odpaří ve vakuu a odparek se rozetře se směsí ethylacetátu a n-hexanu, čímž se získá 16 g produktu s teplotou tání 91 °C.

R_f = 0,54, T_{lc} EA/CH = 2/1.

Meziprodukt 40

1-terc.butoxykarbonyl-2-(3-chlorpropanoyl-2-pyridyl)hydrazin

K roztoku 4 g meziproductu 39 v 60 ml tetrahydrofuranu se po kapkách při teplotě 0 °C přidá roztok 0,92 ml chlorpropionylchloridu ve 40 ml tetrahydrofuranu. Výsledná heterogenní směs se 30 minut míchá při teplotě 0 °C, pak se zfiltruje a odpaří ve vakuu, čímž se získá surový pěnovitý produkt.

R_f = 0,8, T_{lc} EA/CH = 1/1.

Meziprodukt 41

1-terc.butoxykarbonyl-2-(2-pyridyl)pyrazolidin-3-on

1,3 g uhličitanu draselného se přidá k roztoku meziproductu 40 ve 30 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě 25 °C, pak se zředí 100 ml diethyletheru, promyje se 100 ml vody, vysuší a odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí chromatografií na sloupci silikagelu při použití směsi ethylacetátu a cyklohexanu 2 : 8 jako elučního činidla, čímž se získá 0,87 g pěnovitého produktu.

R_f = 0,65, T_{lc} EA/CH = 1/1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,50 (s, 9H), 2,59 (t, 2H), 4,27 (m, 2H), 6,81 (dd, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 8,33 (m, 1H).

Meziprodukt 42

Terc.butylester kyseliny (E)-3-/1-terc.butoxykarbonyl-2-(2-pyridyl)-3-oxopyrazolidin-4-ylidenmethyl/-4,6-dichlor-1-terc.butoxykarbonyl-1H-indol-2-karboxylové

K roztoku 0,361 g meziproduktu 41 v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu se po kapkách při teplotě -78°C přidá 1,6 ml 1M roztoku lithium-bis(trimethylsilyl)amidu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se v průběhu 30 minut nechá zteplát na -20°C a pak se přidá roztok 0,2 g terc.butylesteru kyseliny 4,6-dichlor-3-formyl-1-/N-terc.butoxykarbonyl/-1H-indol-2-karboxylové v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Roztok se 30 minut udržuje na teplotě -20°C a pak se nechá na 2 hodiny stát při teplotě 25°C . Pak se roztok zředí 50 ml kyseliny chlorovodíkové, extrahuje se 2 x 50 ml ethylacetátu, organická fáze se spojí a odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí chromatografií na sloupci silikagelu při použití směsi ethylacetátu a cyklohexanu jako elučního činidla, čímž se získá 0,06 g pěnovitého produktu.

$R_f = 0,85$, Tlc EA/CH = 1/1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,38 (s, 9H), 1,53 (s, 9H), 1,64 (s, 9H), 4,67 (d, 2H), 6,19 (ddd, 1H), 6,78 (1H), 7,18 (d, 1H), 7,58 (ddd, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,23 (bm, 1H).

Meziprodukt 43

1-naftylhydrazin

Roztok 4,3 g dusitanu sodného ve 20 ml vody se v průběhu 15 minut přidá za míchání k suspenzi 9,58 g 1-naftylaminu

v 80 ml 6M roztoku kyseliny chlorovodíkové za chlazení směsí vody a ledové drti. Po 30 minutách na ledové lázni se pomalu přidá 44,5 g chloridu cínatého v 80 ml 6M kyseliny chlorovodíkové a výsledná suspenze se míchá 3 hodiny při teplotě 0 °C. Výsledný pevný podíl se odfiltruje a rozpustí ve směsi 100 ml 40% roztoku hydroxidu draselného a 150 ml ethylacetátu. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje 3 x 100 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, vysuší a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 10,58 g produktu jako purpurově zbarvená pevná látka.

Rf = 0,1, Tlc EA/CH = 1/4.

IR-spektrum cm^{-1} : 3312 - 3474 (NH a NH_2), 150 - 1610 (C=C).

Meziprodukt 44

1-terc.butoxykarbonyl-2-(1-naftyl)hydrazin

14,3 g di-terc.butylldikarbonátu se přidá k roztoku 6,9 g meziproduktu 43 ve 350 ml tetrahydrofuranu. Roztok se míchá 8 hodin při teplotě 25 °C a pak se odpaří ve vakuu, vzniklý surový produkt se čistí chromatografií při použití směsi ethylacetátu a cyklohexanu 1 : 4, čímž se získá 9 g produktu jako pevná hnědá látka s teplotou tání 109 °C.

Rf = 0,45, Tlc EA/CH = 1/4.

Meziprodukt 45

1-terc.butoxykarbonyl-2-(1-naftyl)pyrazolidin-3-on

K roztoku 3 g meziproduktu 44 ve 45 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá 2,2 g uhličitany draselného a po 5 minutách ještě 1,5 ml chlorpropionylchloridu. Výsledná směs se 2 hodiny míchá při teplotě 25 °C, pak se zředí 200 ml diethyletheru, promyje se 2 x 100 ml vody, vysuší a odpaří

ve vakuu. Odparek se nechá krystalizovat z diethyletheru, čímž se získá 1,5 g bílé pevné látky. Tato látka se rozpustí v 17,9 ml dimethylformamidu a přidá se 0,62 g uhličitanu draselného. Reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě 25 °C, pak se zředí 100 ml diethyletheru, promyje se 100 ml vody, vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá produkt, který se čistí chromatografií na sloupci silikagelu při použití směsi diethyletheru a cyklohexanu 2 : 1 jako elučního činidla, čímž se získá 1,09 g produktu ve formě bleděžluté pěny.

R_f = 0,37, T_{lc}, diethylether/cyklohexan = 2/1.

Meziprodukt 46

Terc.butyladamantylidenkarbazát

Roztok 2 g 2-adamantanonu a 1,76 g terc.butylkarbazátu v hexanu se vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem. Po zchlazení se krystalizací získá 3,28 g produktu s teplotou tání 175 až 177 °C.

Meziprodukt 47

1-terc.butoxykarbonyl-2-(2-adamantyl)hydrazin

Roztok 2,13 g meziproduktu 46, 0,4 g 20% paladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru a 150 ml absolutního ethanolu se vloží do tlakové nádoby v Paarově hydrogenačním zařízení. Příjem vodíku při průměrném tlaku 0,3 MPa trvá 12 hodin. Pak se roztok zfiltruje přes vrstvu celitu a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá pevný produkt s teplotou tání 90 až 92 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): 5,29 (bs, 1H), 3,84 (bs, 1H), 3,05 (bs, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,9 - 1,4 (m, 12H), 1,44 (s, 9H).

Meziprodukt 48

1-terc.butoxykarbonyl-2-(2-adamantyl)pyrazolidin-3-on

K roztoku 2 g meziproduktu 47 ve 20 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá 2,07 g uhličitanu draselného a po 15 minutách ještě 0,72 ml chlorpropionylchloridu. Výsledná směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti a pak se zředí 100 ml diethyletheru. Pak se směs promyje 100 ml vody, 100 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Po vysušení se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a směs se rozpustí ve 20 ml bezvodého dimethylformamidu. Po přidání uhličitanu draselného se roztok míchá ještě 3 hodiny při teplotě místnosti. Pak se reakční směs zředí 100 ml etheru a promyje se 100 ml vody, 100 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Po vysušení se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, surový produkt se čistí chromatografií na sloupci silikagelu při použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 3 : 1 jako elučního činidla, čímž se získá 1,73 g produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 4,08 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,52 (t, 2H), 1,9 - 1,4 (m, 12H), 1,48 (s, 9H).

Meziprodukt 49

Terc.butylester kyseliny 4,6-dichlor-3-/(5-oxo-2-(2-adamantyl)-1-terc.butoxykarbonylpyrazolidin-4-yl)-hydroxymethyl/-1-terc.butoxykarbonyl-1H-indol-2-karboxylové

K roztoku 0,386 g meziproduktu 48 ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu se po kapkách při -78°C přidá 1,44 ml 1M roztoku lithiumbis(trimethylsilyl)amidu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se nechá v průběhu 30 minut zteplat na -20°C ,

pak se přidá roztok 0,2 g meziprojektu 14 v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Roztok se udržuje 30 minut na teplotě 20 °C, pak se zředí 50 ml 0,1 M kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se 2 x 50 ml ethylacetátu. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí chromatografií na sloupci silikagelu při použití směsi ethylacetátu a cyklohexanu 1 : 9 jako elučního činidla, čímž se získá 0,26 g produktu ve formě pěny.

¹H-NMR (DMSO): 1,38 (s, 9H), 1,50 (s, 9H), 1,63 (s, 9H), 1,6 - 1,8 (m, 14H), 3,2 - 3,4 (bs, 2H), 3,85 (dt, 1H), 3,97 (s, 1H), 5,61 (bs, 1H), 5,78 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,90 (d, 1H).

Příklad 1

Methyl (E)-4,6-dichlor-3-(2-oxo-1-fenylpyrrolidin-3-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylát

700 mg meziprojektu 4 se uvede do suspenze v 10 ml 95% ethanolu, přidá se 10 ml 6M roztoku kyseliny chlorovodíkové a heterogenní směs se 10 hodin vaří pod zpětným chladičem. Pak se suspenze zchladí na teplotu místnosti, pevný podíl se odfiltruje, promyje se 6M roztokem kyseliny chlorovodíkové a pak se suší ve vakuu, čímž se získá 427 mg produktu ve formě bílé pevné látky.

IR-spektrum (nujol) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 1691 (C=O), 1672 (C=O).

¹H-NMR (DMSO): 12,58 (bs), 7,81 (d), 7,71 (t), 7,49 (d), 7,42 (t), 7,29 (d), 7,18 (t), 3,90 (s), 3,88 (t), 3,53 (t), 2,64 (dt).

Příklad 2

Kyselina (E)-4,6-dichlor-3-(2-oxo-1-fenylpyrrolidin-3-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylové

136 mg produktu z příkladu 1 a 54 mg monohydrátu hydroxidu lithného se rozpustí v 5 ml 95% ethanolu a výsledný roztok se vaří 1,5 hodiny pod zpětným chladičem. Pak se rozpouštědlo odpaří a odparek se při teplotě 50 °C nechá stát 30 minut v 6M roztoku kyseliny chlorovodíkové a pak v tomtéž roztoku ještě 30 minut při teplotě místnosti. Výsledný bílý pevný podíl se odfiltruje, promyje a suší ve vakuu, čímž se získá 110 mg bílého pevného produktu.

IR-spektrum (nujol) $\nu_{\max}$, cm^{-1} : 3281 (H-N), 1682 (C=O), 1630 (C=C).

^1H -NMR (DMSO): 13,9 - 13,3 (bs), 12,44 (s), 7,81 (d), 7,72 (t), 7,47 (d), 7,42 (t), 7,26 (d), 7,18 (tt), 3,90 (s), 3,88 (t), 3,53 (t), 2,67 (td).

Příklad 3

Sodná sůl kyseliny (E)-4,6-dichlor-3-(2-oxo-1-fenylpyrrolidin-3-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylové

100 mg produktu z příkladu 2 se uvede do suspenze při teplotě místnosti ve 2,4 ml 0,1 M roztoku hydroxidu sodného a směs se míchá tak dlouho, až se slabě zakalí, což trvá přibližně 1 hodinu. Pak se směs 48 hodin lyofilizuje, čímž se získá 105 mg bílého pevného produktu.

IR-spektrum (nujol) $\nu_{\max}$, cm^{-1} : 3302 (N-H), 1672 (C=O), 1639 (C=C).

^1H -NMR (DMSO): 12,0 - 11,0 (bs), 7,82 (t), 7,78 (d), 7,38 (t), 7,35 (d), 7,12 (t), 7,04 (d), 3,79 (t), 2,77 (td).

Příklad 4

Methyl (E)-4,6-dichlor-3-(2-oxo-1-fenylpiperidin-3-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylát

680 mg meziprojektu 5 se uvede do suspenze v 10 ml 95% ethanolu, přidá se 10 ml 6M roztoku kyseliny chlorovodíkové a heterogenní směs se vaří 10 hodin pod zpětným chladičem. Pak se suspenze zchladí na teplotu místnosti, pevný podíl se odfiltruje, promyje se 6M kyselinou chlorovodíkovou a pak se suší ve vakuu, čímž se získá 490 mg produktu ve formě bílé pevné látky.

IR-spektrum (nujol) $\nu_{\max}$, cm^{-1} : 3285 (N-H), 1682 (C=O), 1661 (C=O).

^1H -NMR (DMSO): 12,50 (bs), 7,88 (t), 7,45 (d), 7,40 (m), 7,24 (d), 7,24 (m), 3,87 (s), 3,71 (t), 2,37 (td), 1,84 (m).

Příklad 5

Kyselina (E)-4,6-dichlor-3-(2-oxo-1-fenylpiperidin-3-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová

490 mg produktu z příkladu 4 a 200 mg monohydrátu hydroxidu lithného se rozpustí ve 20 ml 95% ethanolu a výsledný roztok se vaří 1,5 hodiny pod zpětným chladičem. Pak se rozpouštědlo odpaří a odparek se nechá stát při teplotě 50 °C 30 minut s 6M roztokem kyseliny chlorovodíkové a pak ještě 30 minut při teplotě místnosti. Výsledný pevný podíl se odfiltruje, promyje se a suší ve vakuu, čímž se získá 400 mg pevného bílého produktu.

IR-spektrum (nujol), $\nu_{\max}$, cm^{-1} : 3294 (N-H), 1670 (C=O), 1645 (C=O).

^1H -NMR (DMSO): 13,43 (bs), 12,36 (bs), 7,89 (t), 7,43 (d), 7,37 (m), 7,24 (m), 7,21 (d), 3,71 (t), 2,39 (td), 1,85 (m).

Příklad 6

Sodná sůl kyseliny (E)-4,6-dichlor-3-(2-oxo-1-fenylpiperidin-3-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylové

100 mg produktu z příkladu 5 se uvede při teplotě místnosti do suspenze ve 2,4 ml 0,1 N roztoku hydroxidu sodného a směs se míchá tak dlouho, až se slabě zakalí, což trvá přibližně 1 hodinu. Pak se směs 48 hodin lyofilizuje, čímž se získá 105 mg pevného bílého produktu.

IR-spektrum (nujol) $\nu_{\max}$, cm^{-1} : 3305 (N-H), 1670 (C=O), 1645 (C=O).

^1H -NMR (DMSO): 11,6 (bs), 8,00 (t), 7,38 (m), 7,34 (d), 7,22 (tt), 7,03 (d), 3,68 (t), 2,46 (td), 1,81 (m).

Příklad 7

Kyselina (E)-3-/(1-terc.butoxykarbonyl-3-oxo-2-fenyl)pyrazolidin-4-ylidenmethyl/-4,6-dichlor-1H-indol-2-karboxylová

K roztoku 1,6 g meziprojektu 7 v 90 ml bezvodého tetrahydrofuranu se po kapkách při teplotě -78°C přidá 6,7 ml 1M roztoku lithiumbis(trimethylsilyl)amidu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se v průběhu 30 minut nechá zteplát na -20°C a pak se přidá roztok 2 g meziprojektu 8 v 60 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Roztok se 30 minut udržuje na teplotě -20°C , načež se na 4 hodiny zahřeje na teplotu 25°C . Pak se roztok zředí 300 ml diethyletheru a promyje se 200 ml 0,1 M kyseliny chlorovodíkové. Vodný roztok se extrahuje 100 ml diethyletheru, organická fáze se vysuší a odpaří se ve vakuu. Surový produkt se nechá krystalizovat ze směsi ethylacetátu a n-hexanu, čímž se získá 0,92 g produktu s teplotou tání 182°C .

IR-spektrum (nujol) cm^{-1} : 1719; 1688 (C=O), 1659.

ms (m/Z): 502.

Příklad 8

Sodná sůl kyseliny (E)-4,6-dichlor-3-(5-oxo-1-fenylpyrazolidin-4-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylové

0,255 g sloučeniny z příkladu 7 se rozpustí ve směsi 5 ml bezvodého dichlormethanu a 5 ml kyseliny trifluoroctové. Výsledný roztok se 1 hodinu míchá při teplotě 25 °C a pak se odpaří ve vakuu. Odparek se rozetře s diethyletherem, čímž se získá 0,177 g odpovídajícího kyselého meziproductu. 0,155 g tohoto meziproductu se uvede do suspenze ve vodě a přidá se 3,77 ml 0,1M roztoku hydroxidu sodného. Heterogenní roztok se míchá 2 hodiny při teplotě 25 °C a pak se lyofilizuje, čímž se získá 0,160 g produktu.

¹H-NMR (DMSO): 3,94 (d, 2H), 6,26 (t, 1H), 7,08 (m+s, 2H), 7,37 (m + s, 3H), 7,83 (bs, 1H), 7,91 (m, 2H).

IR-spektrum cm⁻¹: 3177 (NH), 1674 (C=O), 1595 (C=C).

ms (m/z): 494, 402.

Příklad 9

Kyselina (E)-3-/(1-terc.butoxykarbonyl-2-/(4-terc.butoxykarbonylamino)fenyl/-3-oxo)pyrazolidin-4-ylifenmethyl/-4,6-dichlor-1H-indol-2-karboxylová

K roztoku 0,47 g meziproductu 12 v 15 ml bezvodého tetrahydrofuranu se po kapkách při teplotě -73 °C přidá 2,6 ml 1M roztoku lithiumbis(trimethylsilyl)amidu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se v průběhu 30 minut nechá zteplát na -20 °C a pak se přidá roztok 0,436 g ethylesteru kyseliny 4,6-dichlor-3-formyl-1-/N-terc.butoxykarbonyl/-1H-indol-2-karboxylové v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Roztok se 30 minut udržuje na teplotě -20 °C a pak se na

4 hodiny zahřeje na 25 °C. Pak se roztok zředí 200 ml diethyletheru a promyje se 100 ml 0,1M kyseliny chlorovodíkové. Vodný roztok se extrahuje 100 ml diethyletheru, organické fáze se spojí a odpaří ve vakuu. Surový produkt se nechá krystalizovat ze směsi ethylacetátu a hexanu 2 : 1, čímž se získá 0,30 g produktu s teplotou tání 220 °C za rozkladu.

IR-spektrum (cm^{-1}): 3418 - 3281 (NH, OH), 1736, 1713 (C=O), 1676, 1612 (C=C).

ms (m/z): 505, 415, 242.

Příklad 10

Hydrochlorid kyseliny (E)-4,6-dichlor-3-/(5-oxo-1-(4-amino-fenyl))pyrazolidin-4-ylidenmethyl/-1H-indol-2-karboxylové

0,830 g sloučeniny z příkladu 9 se rozpustí v 60 ml methanolu a roztokem se 5 minut nechá probublávat plynný chlorovodík. Výsledný roztok se ještě 2 hodiny míchá při teplotě 25 °C a pak se odpaří ve vakuu. Odparek se rozetře s diethyletherem, čímž se získá 0,450 g produktu.

^1H -NMR (DMSO): 3,86 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 8,00 (d, 2H), 10,0 (b, 3H), 12,5 (bs, 1H).

IR-spektrum cm^{-1} : 3439 - 3325 (NH), 1730 - 1676 (C=O), 1612 (C=C).

ms (m/z): 417.

Příklad 11

Sodná sůl kyseliny (E)-4,6-dichlor-3-/(5-oxo-1-(4-amino-fenyl)pyrazolidin-4-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylové

0,200 g produktu z příkladu 9 se rozpustí ve 20 ml bezvodého dichlormethanu a 6 ml kyseliny trifluoroctové. Vzniklý roztok se 2 hodiny míchá při teplotě 25 °C a pak se odpaří ve vakuu. Odparek se uvede do suspenze v 5 ml vody, přidá se 1 ml 1M roztoku hydroxidu sodného a po 5 minutách se roztok okyselí přidáním 1M roztoku kyseliny chlorovodíkové až na pH 3. Směs se extrahuje 3 x 100 ml ethylacetátu, organické vrstvy se spojí a vysuší. Rozpouštědlo se odpaří destilací za sníženého tlaku. Zbytek se rozetře s diethyletherem, čímž se získá 0,060 g odpovídajícího kyselého meziprojektu. 0,019 g tohoto produktu se uvede do suspenze ve vodě a přidá se 0,45 ml 0,1M hydroxidu sodného. Homogenní roztok se 30 minut míchá při teplotě 5 °C a pak se lyofilizuje, čímž se získá 0,017 g produktu.

¹H-NMR (DMSO): 3,82 (d, 2H), 6,56 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,34 (d + s, 2H + 1H), 11,5 - 13,0 (bm, 1H).

IR-spektrum, cm⁻¹: 3440 - 2680 (NH), 1734 (C=O), 1587 (C=C).

Příklad 12

Kyselina (Z)-4,6-dichlor-3-(2,5-dioxo-1-fenylimidazolidin-4-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová

140 mg meziprojektu 16 se uvede do suspenze v 10 ml kyseliny mravenčí a směs se 10 hodin míchá při teplotě místnosti. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 92 mg výsledného produktu jako krémově zbarvená pevná látka s teplotou tání vyšší než 250 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 12,42 (bs), 10,70 (bs), 7,49 (td), 7,44 (d), 7,43 (d), 7,40 (tt), 7,25 (d) a 7,04 (s).

IR-spektrum (nujol) ν_{max} cm^{-1} : 3186 (N-H), 1769 (C=O), 1732 (C=O) a 1691 (C=O).

Příklad 13

Allylester kyseliny (E)-4,6-dichlor-3-(2,5-dioxo-1-fenylimidazolidin-4-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylové

360 mg meziprodktu 19 se uvede do suspenze ve 20 ml kyseliny mravenčí a směs se míchá 5 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá výsledný produkt jako 296 mg žluté pevné látky s teplotou tání vyšší než 250 °C.

IR-spektrum (nujol) cm^{-1} : 3261 (N-H), 1757 (C=O), 1720 (C=C), 1668 (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 12,47 (bs), 10,98 (bs), 7,45 (td), 7,44 (d), 7,35 (tt), 7,28 (dd), 7,22 (d), 6,82 (s), 5,94 (m), 5,35 (m) a 4,76 (d).

Příklad 14

Kyselina (E)-4,6-dichlor-3-(2,5-dioxo-1-fenylimidazolidin-4-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová

K roztoku 290 mg produktu z příkladu 13 v 10 ml bezvodého THF se přidá 98 mg 5,5-dimethyl-1,3-cyklohexandionu a 18,4 mg tetrakis(trifenylfosfinu) paladia. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, pak se zředí ethylacetátem a reakce se zastaví přidáním vody. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, sraženina se rozpustí v diethyletheru a roztok se extrahuje 5% roztokem uhličitanu sodného. Vodný

roztok se okyselí, čímž vznikne sraženina, která se odfiltruje, čímž se získá 147 mg produktu ve formě žluté pevné látky s teplotou tání vyšší než 250 °C.

IR-spektrum (nujol), $\nu_{\max}$, cm^{-1} : 3335 (N-H), 1763 - 1724 (C=O) a 1678 - 1664 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 12,35 (bs), 10,95 (bs), 7,50 - 7,28 (m), 7,20 (d) a 6,83 (s).

Příklad 15

Terc.butylester kyseliny (E)-3-/(1-terc.butoxykarbonyl-3-oxo-2-fenyl)-pyrazolidin-4-ylidenmethyl/-4,6-dichlor-1H-indol-2-karboxylové

Suspenze 0,7 g produktu z příkladu 7 v benzenu se vaří pod zpětným chladičem a po kapkách se přidává 1,5 ml N,N-dimethylformamid-ditercbutylacetalu. Výsledný roztok se ještě 30 minut vaří pod zpětným chladičem, pak se zředí 100 ml ethylacetátu, promyje se 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se a odpaří ve vakuu, čímž se získá 0,7 g surového produktu.

Rf = 0,8, Tlc EA/CH = 6/24.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,23 (s, 9H), 1,57 (s, 9H), 4,60 (d, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,93 (t, 1H), 9,15 (bs, 1H).

Příklad 16

Kyselina 3-/2-(4-aminofenyl)-1-terc.butoxykarbonyl-3-oxopyrazolidin-4-ylidenmethyl/-4,6-dichlor-1H-indol-2-karboxylová

0,110 g produktu z příkladu 9 se rozpustí v 11 ml bezvodého dichlormethanu a 0,55 ml kyseliny trifluoroctové. Výsledný roztok se 3 hodiny míchá při teplotě 0 °C a pak se odpaří ve vakuu. Odparek se rozetře se 6 ml diethyletheru, čímž se získá odpovídající výsledný produkt jako 0,070 g pevné hnědé látky.

¹H-NMR (DMSO): 1,22 (s, 9H), 4,50 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 12,6 (s, 1H).

Příklad 17

Kyselina 3-/2-(4-acetylamino)fenyl)-1-terc.butoxykarbonyl-3-oxopyrazolidin-4-ylidenmethyl/-4,6-dichlor-1H-indol-2-karboxylová

K roztoku 0,200 g produktu z příkladu 16 v 5 ml bezvodého tetrahydrofuranu se pod dusíkem přidá 0,115 ml triethylaminu. Po 5 minutách při teplotě 0 °C se k roztoku za stálého míchání přidá 0,040 ml chloracetylchloridu. Reakční směs se v průběhu 2 hodin nechá zteplat na teplotu místnosti a pak se přidá 30 ml 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Reakční směs se extrahuje 3 x 20 ml ethylacetátu, organické fáze se spojí, vysuší a odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí rychlou chromatografií na sloupci silikagelu při použití směsi dichlormethanu, methanolu a kyseliny octové v poměru 90 : 5 : 5, čímž se získá 0,023 g produktu ve formě žluté pevné látky.

IR-spektrum (nujol), cm⁻¹: 3500 - 2500 (OH, NH), 1668 (C=O), 1607 (C=O, C=C).

Příklad 18

Kyselina 4,6-dichlor-3-/5-oxo-1-(4-acetylaminofenyl)pyrazolidin-4-ylidenmethyl/-1H-indol-2-karboxylová

0,023 g produktu z příkladu 17 se rozpustí v 5 ml bezvodého dichlormethanu a 5 ml kyseliny trifluoroctové. Vzniklý roztok se 2 hodiny míchá při teplotě 25 °C a pak se odpaří ve vakuu. Rozetřením odparku s 5 ml diethyletheru se získá 0,030 g produktu jako světle hnědá pevná látka.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 2,02 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,67 (t, 1H), 7,82 (m, 2H), 9,95 (s, 1H), 12,44 (s, 1H), 13,7 (s, 1H).

IR-spektrum (nujol) cm^{-1} : 3500 - 2500 (OH, NH), 1678 - 1650 (C=O), 1601 (C=C).

Příklad 19

Kyselina 3-/1-terc.butoxykarbonyl-3-oxo-2-(4-ureidofenyl)-pyrazolidin-4-ylidenmethyl/-4,6-dichlor-1H-indol-2-karboxylová

K roztoku 3,070 g produktu z příkladu 16 ve 4 ml tetrahydrofuranu se pod dusíkem při teplotě místnosti přidá 0,080 ml trimethylsilylisokyanátu. Roztok se 4 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, po této době se počne produkt z roztoku srážet. Pevný podíl se odfiltruje a promyje se 10 ml tetrahydrofuranu, čímž se získá 0,042 g produktu jako oranžová pevná látka.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 1,22 (s, 9H), 4,52 (m, 2H), 5,87 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,45 (sm 4H), 7,50 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 12,5 (s, 1H).

IR-spektrum (nujol) cm^{-1} : 3489 - 3341 (NH).

Příklad 20

Kyselina 4,6-dichlor-3-/5-oxo-1-(4-ureidofenyl)pyrazolidin-
-4-ylidenmethyl/-1H-indol-2-karboxylová

Produkt z příkladu 19 se rozpustí v 10 ml bezvodého dichlormethanu a 2 ml kyseliny trifluoroctové. Výsledný roztok se 2 hodiny míchá při teplotě 25 °C a pak se odpaří ve vakuu. Odparek se rozetře s 5 ml diethyletheru, čímž se získá 0,030 g výsledného produktu jako červená pevná látka.

¹H-NMR (DMSO): 3,81 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,39 - 7,45 (m, 3H), 7,65 (t, 1H), 7,75 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 12,43 (s, 1H), 13,71 (s, 1H).

IR-spektrum (nujol), cm⁻¹: 3500 - 2600 (OH, NH).

Příklad 21

Kyselina 3-/1-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methylsulfamidofenyl)-
-3-oxopyrazolidin-4-ylidenmethyl/-4,6-dichlor-1H-indol-
-2-karboxylová

K roztoku 0,100 g meziproduktu 23 v 5 ml bezvodého tetrahydrofuranu se po kapkách při teplotě -78 °C přidá 0,53 ml 1M roztoku lithiumbis(trimethylsilyl)amidu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se v průběhu 30 minut nechá zteplát na -20 °C a pak se přidá roztok 0,100 g ethylesteru kyseliny 4,6-dichlor-3-formyl-1-/N-terc.butoxykarbonyl/-1H-indol-2-karboxylové ve 4 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Roztok se 30 minut udržuje na teplotě -20 °C a pak se na 4 hodiny zahřeje na 25 °C. Pak se roztok zředí 20 ml diethyletheru a promyje se 10 ml 0,1 M kyseliny chlorovodíkové. Vodný roztok se extrahuje 15 ml diethyletheru, organická fáze se vysuší a odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí

rychlou chromatografií na silikagelu při použití směsi dichlormethanu, methanolu a kyseliny octové v poměru 90 : 5 : 5, čímž se získá 0,035 g produktu.

Příklad 22

Kyselina 4,6-dichlor-3-/1-(4-methylsulfamido-fenyl)-5-oxopyrazolidin-4-ylidenmethyl/-1H-indol-2-karboxylová

0,035 g produktu z příkladu 1 se rozpustí ve směsi 6 ml bezvodého dichlormethanu a 2 ml kyseliny trifluoroctové. Výsledný roztok se 2 hodiny míchá při teplotě 25 °C a pak se odpaří ve vakuu. Po rozetření s 5 ml ethylacetátu se získá 0,010 g produktu jako žlutá pevná látka.

¹H-NMR (DMSO): 2,94 (s, 3H), 3,83 (bm, 2H), 6,40 (bs, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,86 (d, 2H), 9,67 (s, 1H), 12,48 (bs, 1H).

IR-spektrum (nujol), cm⁻¹: 3186 (NH), 1680 (C=O), 1640 (C=C).

Příklad 23

Kyselina (E)-3-/((2-methyl-5-oxo-1-fenyl)pyrazolidin-4-ylidenmethyl/-4,6-dichlor-1H-indol-2-karboxylová

K roztoku 0,365 g meziproductu 25 v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu se po kapkách při teplotě -78 °C přidá 1,33 ml 1M roztoku lithiumbis(trimethylsilyl)amidu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se v průběhu 30 minut nechá zteplat na -20 °C a pak se přidá roztok 0,2 g meziproductu 8 v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Roztok se 30 minut udržuje na -20 °C a pak se nechá 4 hodiny stát při teplotě 25 °C. Pak se roztok zředí 300 ml diethyletheru a promyje se 200 ml 0,1 M kyseliny chlorovodíkové. Vodný roztok se extrahuje 100 ml diethyletheru, organická fáze

se vysuší a odpaří ve vakuu. Surový produkt se rozetře s diethyletherem, čímž se získá 0,06 g výsledného produktu.

^1H -NMR (DMSO): 3,31 (s, 3H), 3,63 (bs, 1H), 4,08 (bs, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,84 (d, 2H), 12,48 (s, 1H), 13,75 (bs, 1H).

IR-spektrum, cm^{-1} : 3244 (NH), 1676 (C=O), 1653 (C=C).

Příklad 24

Kyselina 4,6-dichlor-3-(3-oxo-2-fenylisoxazolidin-4-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová

K roztoku 0,475 g meziproductu 27 ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu se po kapkách při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidá 3,2 ml 1M roztoku lithiumbis(trimethylsilyl)amidu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se v průběhu 30 minut nechá zteplat na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pak se přidá roztok 0,94 g ethyl-4,6-dichlor-3-formyl-1-terc.butoxykarbonyl-1H-indol-2-karboxylátu ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Roztok se 30 minut udržuje na teplotě $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pak se nechá 4 hodiny stát při $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pak se roztok zředí 300 ml diethyletheru a promyje se 200 ml kyseliny chlorovodíkové. Vodný roztok se extrahuje 100 ml diethyletheru, organická fáze se oddělí, vysuší a odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí chromatografií na sloupci silikagelu při použití směsi ethylacetátu a cyklohexanu jako elučního činidla, čímž se získá 0,16 g produktu.

$R_f = 0,3$, Tlc dichlormethan/methanol = 27/3.

Příklad 25

Terc.butylester kyseliny 4,6-dichlor-3-(3-oxo-2-fenylisoxazolidin-4-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylové

Na produkt z příkladu 24 se působí roztokem 0,44 ml N,N-dimethylformamidditerc.butylacetalu v 15 ml benzenu. Výsledný roztok se vaří 30 minut pod zpětným chladičem a pak se odpaří ve vakuu na surový produkt, který se čistí chromatografií na silikagelu při použití směsi ethylacetátu a cyklohexanu jako elučního činidla, čímž se získá 0,03g výsledného produktu s teplotou tání 120 °C.

R_f = 0,6, T_{lc} ethylacetát/cyklohexyn = 1/2.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,59 (s, 9H), 5,04 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,91 (t, 1H), 9,05 (bs, 1H).

Příklad 26

Kyselina 4,6-dichlor-3-(3-oxo-2-fenylisoxazolidin-4-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová

0,025 g produktu z příkladu 25 se rozpustí ve 3 ml bezvodého dichlormethanu a 2 ml kyseliny trifluoroctové. Výsledný roztok se 1 hodinu míchá při teplotě 25 °C a pak se odpaří ve vakuu. Rozetřením odparku s isopropanolem se získá 0,014 g produktu s teplotou tání vyšší než 250 °C.

¹H-NMR (DMSO): 5,07 (d, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,74 (dd, 2H), 7,85 (t, 1H), 12,59 (s, 1H), 13,89 (bs, 1H).

IR-spektrum, cm⁻¹: 3304 (NH), 1672 (C=O), 1645 (C=C).

ms (m/z): 403.

Příklad 27

Hydrochlorid kyseliny (E)-4,6-dichlor-3-/(5-oxo-1-(3-aminofenyl))pyrazolidin-4-ylidenmethyl/-1H-indol-2-karboxylová

Roztokem 0,03 g meziproduktu 30 a 0,03 g meziproduktu 31 ve 30 ml methanolu se nechá probublávat plyný chlorovodík 5 minut při teplotě 0 °C. Výsledný roztok se ještě 1 hodinu míchá při teplotě 25 °C a pak se odpaří ve vakuu. Rozetřením odparku s diethyletherem se získá 0,01 g produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 5,85 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 9,5 - 10,5 (b, 3H), 12,5 (bs, 1H).

IR-spektrum, cm^{-1} : 3400 - 3200 (NH a OH), 1711 (C=O).

Příklad 28

Kyselina (E)-4,6-dichlor-3-(2,5-dioxo-1-fenylpyrrolidin-3-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová

Suspenze 295 mg meziproduktu 32 ve 40 ml kyseliny mravenčí se míchá 6 hodin při teplotě místnosti a pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozetře s ethylacetátem a vzniklý roztok se zfiltruje, čímž se získá 148 mg výsledného produktu ve formě krémově zbarvené pevné látky s teplotou tání vyšší než 250 °C.

IR-spektrum (nujol) ν_{max} , cm^{-1} : 3204 (N-H), 1705 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 14,0 - 13,0 (bs), 12,6 (s), 8,08 (t), 7,51 (tt), 7,475 (d), 7,43 (m), 7,38 (d), 7,30 (d), 3,38 (d).

Příklad 29

Kyselina (E)-3-/(1-terc.butoxykarbonyl-3-oxo-2-fenyl)-tetrahydropyridazin-4-ylidenmethyl/-4,6-dichlor-1H-indol-2-karboxylová

K roztoku 0,85 g meziprojektu 33 v 8 ml bezvodého tetrahydrofuranu se po kapkách při teplotě -50°C přidají 2 ml 1M roztoku lithiumbis(trimethylsilyl)amidu v tetrahydrofuranu a reakční směs se 30 minut míchá při teplotě -20 až -40°C . Pak se roztok zchladí na -60°C a přidá se roztok 0,3 g meziprojektu 8 v 7 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Pak se roztok nechá zteplat až na 25°C a míchá se 3 hodiny, načež se zředí 300 ml ethylacetátu a promyje se 20 ml 2M kyseliny chlorovodíkové a 2 x 30 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organická fáze se oddělí, vysuší a odpaří ve vakuu. Surový produkt se nechá krystalizovat ze směsi 5 ml ethylacetátu a 8 ml n-hexanu při teplotě 0°C , čímž se získá 0,2 g produktu s teplotou tání vyšší než 240°C .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 1,28 (s, 9H), 2,56 (bs, 1H), 3,84 (bs, 2H), 7,19 (tt, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,37 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,60 (dd, 2H), 8,0 (t, 1H), 12,8 (bs, 1H), 13,5 (bs, 1H).

Příklad 30

Kyselina (E)-4,6-dichlor-3-(3-oxo-2-fenyltetrahydropyridazin-4-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová

K roztoku 0,117 g produktu z příkladu 29 v 10 ml dichlormethanu se při teplotě 0°C po kapkách přidají 3 ml kyseliny trifluoroctové. Reakční směs se nechá zteplat na teplotu 25°C a při této teplotě se míchá 2 hodiny, načež se odpaří do sucha ve vakuu. Odparek se rozpustí ve 30 ml

ethylacetátu, alkalizuje se 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a okyselí nasyceným roztokem chloridu amonného. Organická fáze se vysuší a odpaří ve vakuu. Odparek se rozetře se směsí 2 ml ethylacetátu a 1 ml diethyletheru, čímž se získá 0,046 g produktu ve formě bleděžlutého prášku s teplotou tání vyšší než 250 °C.

¹H-NMR_D (DMSO): 3,10 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 6,02 (t, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,33 (t, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 8,00 (t, 1H), 12,36 (s, 1H), 13,50 (bs, 1H).

Příklad 31

Hydrochlorid kyseliny (E)-4,6-dichlor-3-/(5-oxo-1-(2-chinolinyl)pyrazolidin-4-ylidenmethyl/-1H-indol-2-karboxylová

Roztokem 0,115 g meziprojektu 38 v 15 ml methanolu se nechá probublávat plynný chlorovodík 5 minut při teplotě 25 °C. Pak se roztok ještě 4 hodiny míchá při téže teplotě, načež se odpaří do sucha ve vakuu. Rozetřením odparku s diethyletherem se získá 0,035 g výsledného produktu s teplotou tání vyšší než 240 °C.

Příklad 32

Hydrochlorid kyseliny (E)-4,6-dichlor-3-/(5-oxo-1-(2-pyridyl))-pyrazolidin-4-ylidenmethyl/-1H-indol-2-karboxylové

Roztokem 0,055 g meziprojektu 42 v 15 ml methanolu se nechá probublávat plynný chlorovodík 5 minut při teplotě 25 °C. Výsledný roztok se míchá ještě 6 hodin při téže teplotě a pak se odpaří ve vakuu. Rozetřením odparku s diethyletherem se získá 0,02 g výsledného produktu s teplotou tání vyšší než 240 °C.

Příklad 33

Terc.butylester kyseliny (E)-3-/1-terc.butoxykarbonyl-2-
-(1-naftyl)-3-oxo/-pyrazolidin-4-ylidenmethyl/-4,5-dichlor-
-1-terc.butoxykarbonyl-1H-indol-2-karboxylové

K roztoku 0,18 g meziprodktu 45 v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při teplotě -78°C po kapkách přidá 0,58 ml 1M roztoku lithiumbis(trimethylsilyl)amidu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se v průběhu 30 minut nechá zteplat na -20°C , pak se zchladí na -40°C a přidá se roztok 0,2 g terc.butylesteru kyseliny 4,6-dichlor-3-formyl-1-/N-terc.butoxykarbonyl/-1H-indol-2-karboxylové v 6 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Roztok se 20 minut udržuje na teplotě -40°C a pak se pomalu zahřeje na 2 hodiny na 25°C . Pak se roztok vlije do nasyceného roztoku chloridu amonného a směs se extrahuje 200 ml ethylacetátu. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí chromatografií na sloupci silikagelu při použití směsi diethyletheru a cyklohexanu 3 : 7 jako elučního činidla, čímž se získá 0,030 g výsledného produktu ve formě žluté voskovité látky.

$R_f = 0,55$, T_{lc} diethylether/cyklohexan = 1/2.

IR-spektrum, cm^{-1} : 3500 - 2700 (NH), 1720 - 1690 (C=O).

Příklad 34

Kyselina (E)-4,6-dichlor-3-(5-oxo-1-(1-naftyl)pyrazolidin-4-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová

0,030 g produktu z příkladu 33 se rozpustí ve směsi 5 ml bezvodého dichlormethanu a 4 ml kyseliny trifluoroctové. Výsledný roztok se 1 hodinu míchá při teplotě 25°C a

pak se odpaří ve vakuu. Rozetřením odparku s diethyletherem se získá 0,010 g produktu s teplotou tání 200 °C za rozkladu.

¹H-NMR (DMSO): 14,2 - 12,5 (široký, 1H), 12,46 (s, 1H), 8,04, 7,90 (m, 3H), 7,76 (t, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 4H), 7,50 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,04 (d, 2H).

IR-spektrum, cm⁻¹: 3410 - 3184 (OH, NH), 1707 - 1686 (C=O), 1659 (C=C).

Příklad 35

Terc.butylester kyseliny (E)-3-/(1-terc.butoxykarbonyl-3-oxo-2-(2-adamantyl))pyrazolidin-4-ylidenmethyl/-4,6-dichlor-1H-indol-2-karboxylové

K roztoku 0,144 g meziprojektu 49 v 10 ml tetrahydrofuranu se po kapkách při teplotě 0 °C přidá 0,2 ml 1M roztoku lithiumbis(trimethylsilyl)amidu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se na 2 hodiny zahřeje na 25 °C, pak se zředí 50 ml 0,1M kyseliny chlorovodíkové a směs se extrahuje 2 x 50 ml diethyletheru. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí chromatografií na sloupci silikagelu při použití směsi ethylacetátu a cyklohexanu 1 : 9 jako elučního činidla, čímž se získá 0,02 g produktu ve formě pěny.

¹H-NMR (CDCl₃): 0,75 - 2,00 (m+s+s, 30H), 2,75 (m, 2H), 4,22 (bs) - 4,34 (d) 3H/, 7,13 (d) - 7,33 (d) - 7,69 (t) 3H/, 9,15 (bs, 1H).

Příklad 36

Kyselina (E)-4,6-dichlor-3-/5-oxo-1-(2-adamantyl)pyrazolidin-4-ylidenmethyl/-1H-indol-2-karboxylová

0,02 g produktu z příkladu 35 se rozpustí v 1 ml bezvodého dichlormethanu a 1 ml kyseliny trifluoroctové. Výsledný roztok se 1 hodinu míchá při teplotě 25 °C a pak se odpaří do sucha ve vakuu. Odparek se rozetře s diethyletherem, čímž se získá 0,003 g výsledného produktu s teplotou tání 190 °C za rozkladu.

¹H-NMR (DMSO): 1,50 - 1,92 (m, 10H), 2,20 - 2,32 (m, 4H), 3,67 (d, 2H), 4,02 (bs, 1H), 5,7 (b, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,46 (d) - 7,51 (t), 2H/, 12,41 (bs, 1H), 13,56 (bs, 1H).

Příklad 37

Kyselina (Z)-4,6-dichlor-3-(5-oxo-1-fenylpyrazolidin-4-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová

0,125 g meziprojektu 21 se rozpustí ve směsi 5 ml bezvodého dichlormethanu a 5 ml kyseliny trifluoroctové. Výsledný roztok se 1 hodinu míchá při teplotě 25 °C a pak se odpaří ve vakuu. Rozetřením odparku s diethyletherem se získá 0,041 g výsledné kyseliny.

¹H-NMR (DMSO): 4,15 (d, 2H), 6,48 (bm, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 12,24 (s, 1H), 13,31 (bs, 1H).

Příklady farmaceutických prostředků

A. Kapsle/tablety

účinná složka	200,0 mg
škrob 1500	32,5 mg
mikrokrystalická celulóza	60,0 mg
sodná sůl zesíťené karmelosy	6,0 mg
stearan hořečnatý	1,5 mg

Účinná složka se smísí s pomocnými složkami. Směs je možno plnit do želatinových kapslí nebo lisovat na tablety při použití vhodných raznic. Tablety je možno povlékat při použití běžných postupů a běžných povlaků.

. Tablety

účinná složka	200,0 mg
laktosa	100,0 mg
mikrokrystalická celulóza	28,5 mg
polyvinylpyrrolidon	25,0 mg
sodná sůl zesíťené karmelosy	6,0 mg
stearan hořečnatý	1,5 mg

Účinná složka se smísí s laktosou, mikrokrystalickou celulosou a částí sodné soli zesíťené karmelosy. Směs granuluje při použití polyvinylpyrrolidonu, dispergováno ve vhodném rozpouštědle, zvláště ve vodě. Granulát se usušení a rozetření smísí se zbývajícimi pomocnými složkami. Výslednou směs je možno lisovat na vhodném tabletovacím stroji, tablety je možno povlékat běžným způsobem při použití běžných povlaků.

Injekční roztok

účinná složka	0,1 - 7,00 mg/ml
fosforečnan sodný	1,0 - 50,0 mg/ml
NaOH do požadovaného pH 3-10	
voda pro injekční podání do	1 ml

Roztok je možno balit do ampulí nebo lahviček s pryžovými zátkami, popřípadě překrytými plastickou hmotou nebo kovovou fólií.

D. Suchý prášek pro smísení s nosným prostředím

účinná složka	0,1 - 100,0 mg
mannitol	0,02- 5,00 mg

Prostředek se balí do skleněných lahviček nebo do injekčních stříkaček při použití pryžových zátek a v případě lahviček popřípadě ještě folie z plastické hmoty nebo kovu.

E. Prostředky pro inhalaci

	mg/jednotlivá dávka
účinná složka (mikronisovaná)	5,00
laktosa do	25,00

Účinná složka se mikronizuje na jemné částice a pak se mísí s běžnou laktosou pro výrobu tablet ve vysokoenergetickém mísícím zařízení. Prášková směs se pak plní do blistrů nebo kapslí pro použití v inhalačních nebo insuflačních přístrojích.

Afinita sloučenin podle vynálezu pro místa pro vazbu glycinu, necitlivá ke strychninu, byla stanovena způsobem podle publikace Kishimoto H. a další, J. Neurochem., 1981, 37, 1015 - 1024. Hodnoty pK_i , získané při použití některých reprezentativních sloučenin podle vynálezu jsou uvedeny v následující tabulce.

příklad č.	pKi
3	7,29
6	7,31
8	8,0
10	7,83
12	7,43
14	7,13
18	7,7
20	7,69
22	7,66
23	7,46
26	7,12
27	7,7
28	7,38
34	7,31

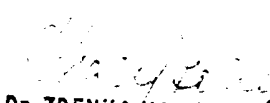
Schopnost sloučenin podle vynálezu způsobit inhibici křečí u myší, vyvolaných působením NMDA, byla stanovena způsobem podle publikace Chiamulera C. a další, Psychopharmacology, 1990, 102, 551 - 552. Při této zkoušce se zkoumá schopnost jednotlivých látek způsobit inhibici generalizovaných křečí, které byly vyvolány u myší vstříknutím NMDA do mozkových komor při různých dávkách. Z výsledků byla vypočítána dávka, jíž je zapotřebí k ochraně 50 % zvířat od vzniku křečí po podání NMDA. Tato hodnota, vyjádřená v mg/kg se uvádí jako hodnota ED₅₀.

V následující tabulce jsou uvedeny hodnoty ED₅₀ pro některé sloučeniny podle vynálezu po jejich nitrožilním (IV) nebo perorálním (po) podání.

příkl. č.	ED ₅₀	ED ₅₀
	i.v	po
3	0,08	3,83
6	0,09	7,50
8	0,1	1,70
10	0,1	1,7

Sloučeniny podle vynálezu jsou v podstatě netoxické v dávkách, užívaných k léčebným účelům. Například v případě sloučeniny z příkladu 8 nebylo možno pozorovat žádné nepříznivé účinky při podání této látky anestetizovaným kočkám neb o bdícím psům v dávce až 24 mg/kg.

Zastupuje:


Dr. ZDENKA KOREJŠOVÁ

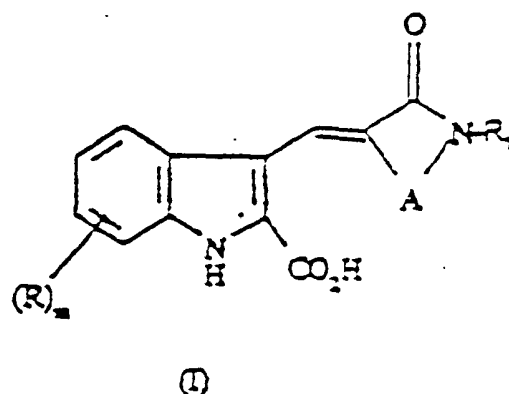
PRŮM. VÝVOJ
VÝSLEDKY
PRŮM.

č.j.
1023165
00ŠLO
29 III 96

PV 923-96

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Indolové deriváty obecného vzorce I



kde

R znamená atom halogenu, alkyl, alkokyskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, hydroxyskupinu, trifluormethyl, trifluormethoxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, SO_2R_2 nebo COR_2 , kde R_2 znamená hydroxyskupinu, methoxyskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu nebo dialkylaminoskupinu,

m znamená 0 nebo celé číslo 1 nebo 2,

R_1 znamená cykloalkyl, přemostěný cykloalkyl, heteroaryly, přemostěný heterocyklický zbytek, fenyl, popřípadě substituovaný nebo bicyklickou kondenzovanou skupinu s uhlíkovými kruhy,

A znamená alkylenový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku nebo skupinu obecného vzorce $(CH_2)_pY(CH_2)_q$, v níž Y znamená O, $S(O)_n$ nebo NR_3 , tyto alkylenové zbytky

... mohou být substituovány jedním nebo dvěma substituen-
ty ze skupiny alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popří-
padě substituovaný hydroxyskupinou, aminoskupinou,
alkylaminoskupinou nebo dialkylaminoskupinou nebo
mohou být alkylénové zbytky substituovány skupinou
=O,

R_3 znamená vodík, alkyl nebo ochrannou skupinu na
atomu dusíku,

n znamená 0 nebo celé číslo 1 nebo 2,

p znamená 0 nebo celé číslo 1 až 3,

q znamená 0 nebo celé číslo 1 až 3 za předpokladu,
že $p + q$ znamená 1, 2 nebo 3,

jakož i soli těchto sloučenin nebo jejich metabolicky la-
bilní estery.

2. Indolové deriváty obecného vzorce I podle nároku
1, v nichž $m = 2$, R znamená atom chloru v poloze 4 a 6 in-
dolového jádra a ostatní symboly mají význam, uvedený v
nároku 1.

3. Indolové deriváty obecného vzorce I podle nároku
1 nebo 2, v nichž A znamená některou ze skupin $-(CH_2)_2-$,
 $-(CH_2)_3-$, $-CH_2CO-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2NCH_3-$, $-(CH_2)_2NH-$, $-NHCO-$
nebo $-CH_2C-$ a ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 1.

4. Indolové deriváty obecného vzorce I podle některé-
ho z nároků 1 až 3, v nichž A znamená řetězec $-CH_2NH-$ a
ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 1.

5. Indolové deriváty obecného vzorce I podle někte-
rého z nároků 1 až 4, v nichž R_1 znamená případně substitu-
ovaný fenyl, 1-naftyl, 2-pyridyl, 2-quinoliny, cyklohexyl
nebo 2-adamantyl a ostatní symboly mají význam z nároku 1.

6. Indolové deriváty podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, v nichž R_1 znamená fenyl, popřípadě substituovaný a ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 1.

7. Indolové deriváty podle některého z nároků 1 až 6, v nichž R_1 znamená fenyl a ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 1.

8. Indolové deriváty podle některého z nároků 1 až 7, ve formě transisomerů.

9. Indolový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kyselina (E)-4,6-dichlor-3-(5-oxo-1-fenylpyrazolidin-4-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová a její soli, přijatelné z fyziologického hlediska a metabolicky labilní estery.

10. Indolové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, ze skupiny

kyselina (E)-4,6-dichlor-3-(2-oxo-1-fenylpyrrolidin-3-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová,

kyselina (E)-4,6-dichlor-3-(2-oxo-1-fenylpiperidin-3-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová,

kyselina (E)-4,6-dichlor-3-/(5-oxo-1-(4-aminofenyl)pyrazolidin-4-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová,

kyselina (E)-4,6-dichlor-3-(2,5-dioxo-1-fenylimidazolidin-4-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová,

kyselina (E)-4,6-dichlor-3-(2,5-dioxo-1-fenylimidazolidin-4-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová,

kyselina 4,6-dichlor-3-/5-oxo-1-(4-acetylaminofenyl)pyrazolidin-4-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová,

kyselina 4,6-dichlor-3-/5-oxo-1-(4-ureidofenyl)pyrazolidin-4-ylidenmethyl/-1H-indol-2-karboxylová,

kyselina 4,6-dichlor-3-/1-(4-methylsulfamidofenyl)-5-oxo-pyrazolidin-4-ylidenmethyl/-1H-indol-2-karboxylová,

kyselina 4,6-dichlor-3-(3-oxo-2-fenylisoxazolidin-4-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová,

kyselina (E)-4,6-dichlor-3-/((5-oxo-1-(3-aminofenyl))pyrazolidin-4-ylidenmethyl/-1H-indol-2-karboxylová,

kyselina (E)-4,6-dichlor-3-(2,5-dioxo-1-fenylpyrrolidin-3-ylidenmethyl)-1H-indol-2-karboxylová a

kyselina (E)-4,6-dichlor-3-/((5-oxo-1-(1-naftyl))pyrazolidin-4-ylidenmethyl/-1H-indol-2-karboxylová,

jakož i fyziologicky přijatelné soli těchto látek, jako sodná nebo draselná sůl nebo jejich metabolicky labilní estery.

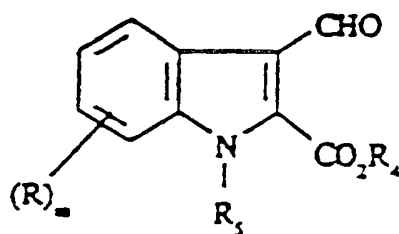
11. Indolové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 10, pro použití k léčebným účelům.

12. Použití indolových derivátů obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 10 pro výrobu farmaceutického prostředku k antagonisaci účinku excitačních aminokyselin na receptorovém komplexu NMDA.

13. Farmaceutický prostředek pro antagonisaci účinku excitačních aminokyselin na receptorovém komplexu NMDA, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že obsahuje jako svou účinnou složku indolový derivát obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 10, spolu s nejméně jedním fyziologicky přijatelným nosičem nebo pomocnou látkou.

14. Způsob léčení stavů, v nichž je zapotřebí antag-
nisovat účinky excitačních aminokyselin na receptorovém kom-
plexu NMDA u ssavců včetně člověka, v y z n a ě u j í c í
s e t í m , že se podá účinné množství indolového derivátu
podle některého z nároků 1 až 10.

15. Způsob výroby indolových derivátů obecného vzorce
I podle nároku 1, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se
a) při výrobě sloučenin obecného vzorce I, v němž A má vý-
znam, uvedený v nároku 1 s výjimkou skupiny -NHCO- uvede
do reakce aldehyd obecného vzorce II



(II)

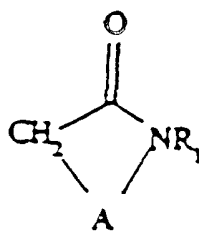
kde

R má význam, uvedený v nároku 1 nebo znamená chráněný
derivát této skupiny,

R₄ znamená ochrannou skupinu na karboxylové skupině a

R₅ znamená ochrannou skupinu na atomu dusíku,

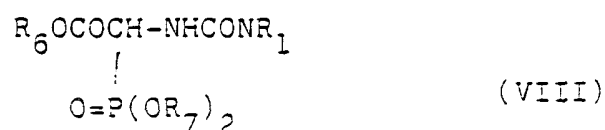
s cyklickým amidem obecného vzorce III



(III)

kde R_1 a A mají význam, uvedený ve vzorci I s výjimkou skupiny -NHCO- ve významu A nebo jde o chráněné deriváty těchto skupin v přítomnosti baze, nebo se

b) při výrobě indolových derivátů obecného vzorce I, v němž A znamená skupinu -NHCO- uvede do reakce aldehyd obecného vzorce II nebo jeho chráněný derivát s glycinovým derivátem obecného vzorce VIII

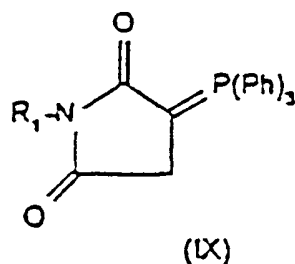


kde

R_1 má význam, uvedený v nároku 1 nebo znamená chráněný derivát těchto skupin a

R_6 a R_7 nezávisle znamenají alkylové zbytky o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo se

c) při výrobě indolových derivátů obecného vzorce I, v němž A znamená skupinu -CH₂CO-, uvede do reakce aldehyd obecného vzorce II, nebo jeho chráněný derivát s fosforanovým derivátem obecného vzorce IX



kde R_1 má význam, uvedený v obecném vzorci I nebo
znamená chráněný derivát těchto skupin,

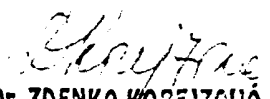
v přítomnosti baze, nebo se

- d) při výrobě indolových derivátů obecného vzorce I,
v němž exocyklická vazba je v konfiguraci cis ozá-
ří odpovídající transisomer nebo jeho chráněný de-
rivát ultrafialovým světlem,

načež se popřípadě získaný produkt podrobí jedné nebo větší-
mu počtu následujících následných reakcí

- i) odstraní se jedna nebo větší počet ochranných skupin,
- ii) výsledný produkt se izoluje ve formě soli,
- iii) produkt obecného vzorce I nebo jeho sůl se převede
na metabolicky labilní ester, nebo se
- iv) převede produkt obecného vzorce I na sůl, přijatelnou
z fyziologického hlediska.

Zastupuje:


Dr. ZDENKA KOREJZOVÁ