

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

**294 097**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1997-2445**  
 (22) Přihlášeno: **26.01.1996**  
 (30) Právo přednosti: **02.02.1995** GB **1995/9502052**  
                                   **25.04.1995** GB **1995/9508327**  
                                   **03.05.1995** GB **1995/9508967**  
                                   **17.08.1995** GB **1995/9516845**  
                                   **26.08.1995** GB **1995/9517542**  
                                   **12.09.1995** GB **1995/9518574**  
 (40) Zveřejněno: **16.09.1998**  
                           **(Věstník č. 09/1998)**  
 (47) Uděleno: **04.08.04**  
 (24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **13.10.2004**  
                           **(Věstník č. 10/2004)**  
 (86) PCT číslo: **PCT/EP1996/000368**  
 (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1996/023783**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. :<sup>7</sup>

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

\\(A 61 P 25/00)

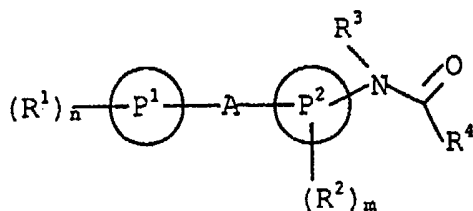
(73) Majitel patentu:  
SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, GB

(72) Původce:  
Gaster Laramie Mary, Harlow, GB  
Wyman Paul Adrian, Harlow, GB  
Mulholland Keith Raymond, Harlow, GB  
Davies David Thomas, Harlow, GB  
Duckworth David Malcom, Harlow, GB  
Forbes Ian Thomson, Harlow, GB  
Jones Graham Elgin, Harlow, GB

(74) Zástupce:  
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:  
**Indolový derivát, způsob jeho přípravy a  
farmaceutická kompozice s jeho obsahem**

(57) Anotace:  
Řešení se týká indolových derivátů obecného vzorce I, kde substituenty mají specifický význam, které mají farmakologickou aktivitu, způsobů jejich výroby a kompozic, které ho obsahují. Tyto deriváty nacházejí použití při léčbě chorob centrálního nervového systému, jako je úzkost.



(I)

**CZ 294097 B6**

# Indolový derivát, způsob jeho přípravy a farmaceutická kompozice s jeho obsahem

## Oblast techniky

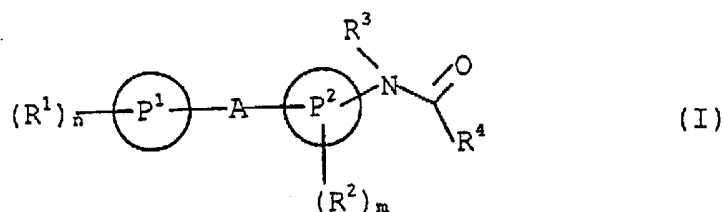
Vynález se týká indolových derivátů, které mají farmakologickou aktivitu, způsobů jejich přípravy a kompozic, které tento derivát obsahují. Tyto deriváty nacházejí použití při léčbě chorob centrálního nervového systému.

## Dosavadní stav techniky

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

## Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je indolový derivát obecného vzorce I



ve kterém

$P^1$  a  $P^2$  znamenají fenyl, izothiazolyl, izoxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thienyl, pyrrolyl, thiazolyl, izochinolyl, furyl, indolyl, pyrazinyl, chinolyl a pyrazolyl,

A je vazba,  $(CH_2)_pX$  nebo  $X(CH_2)_p$ , kde p je 1 až 4 a X je CO, O,  $S(O)_x$ , kde x je 0 až 2, nebo A je NR, CONR, NRCO, NRCONR, CO,  $CH(OH)$ , alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  $CH=CH$ ,  $CH=CF$ ,  $CF=CF$ , O,  $S(O)_x$ , kde x je 1 nebo 2, NR nebo  $NRSO_2$ , kde R je vodík nebo alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo A je fenyl popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, která je případně substituovaná skupinou  $NR^{12}R^{13}$ , alkenylovou skupinou obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylovou skupinou obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kyanoskupinou, nitroskupinou, halogenem,  $CF_3$ ,  $C_2F_5$ ,  $NR^{12}R^{13}$ ,  $CONR^{12}R^{13}$ ,  $NR^{12}COR^{13}$ ,  $S(O)_pNR^{12}R^{13}$ , CHO,  $OCF_3$ ,  $SCF_3$ ,  $COR^{14}$ ,  $CH_2OR^{14}$ ,  $CO_2R^{14}$  nebo  $OR^{14}$ , kde p je 1 nebo 2 a

$R^{12}$ ,  $R^{13}$  a  $R^{14}$  jsou nezávisle na sobě vodík nebo alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

nebo je pěti- až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující až tři heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku nebo síry, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, která je případně substituovaná skupinou  $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ , alkenylovou skupinou obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylou skupinou obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupinou obsahující 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinou, nitroskupinou, halogenem,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5$ ,  $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $\text{NR}^{12}\text{COR}^{13}$ ,  $\text{S(O)}_p\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{SCF}_3$ ,  $\text{COR}^{14}$ ,  $\text{CH}_2\text{OR}^{14}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^{14}$  nebo  $\text{OR}^{14}$ , kde  $p$  je 1 nebo 2 a  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$  a  $\text{R}^{14}$  jsou nezávisle na sobě vodík, alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

skupiny  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$  jsou každá nezávisle na sobě vodík, alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku případně substituovaný skupinou  $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ , alkenyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kyanoskupina, nitroskupina, halogen,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5$ ,  $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $\text{NR}^{12}\text{COR}^{13}$ ,  $\text{S(O)}_p\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{SCF}_3$ ,  $\text{COR}^{14}$ ,  $\text{CH}_2\text{OR}^{14}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^{14}$  nebo  $\text{OR}^{14}$ ,

kde  $p$  je 1 nebo 2 a

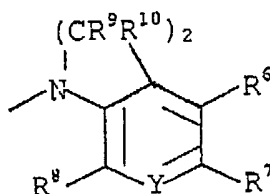
$\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$  a  $\text{R}^{14}$  jsou nezávisle na sobě vodík nebo alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

$n$  a  $m$  jsou nezávisle 0, 1 nebo 2;

$\text{R}^3$  je vodík nebo alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

bud'

$\text{R}^4$  je skupina vzorce i)



(i)

ve kterém

$\text{Y}$  je dusík, uhlík, nebo  $\text{CR}^5$  skupina;

skupiny  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  a  $\text{R}^8$  jsou nezávisle na sobě vodík, alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, alkenyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkyl obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkoxy skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové a 1 až 6 atomů v alkoxylové části, alkinyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkyloxyskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylthioskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkylthioskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, halogen, nitroskupina,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{SCF}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{F}$ , formyl, alkanoyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, kyanoskupina, fenyl nebo thienyl,  $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$  nebo  $\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ,

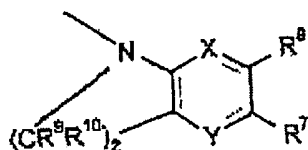
kde  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$  a  $\text{R}^{14}$  mají stejný význam, jako je definován u  $\text{R}^1$ ;

nebo  $\text{R}^6$  a  $\text{R}^7$  tvoří část pěti- nebo šestičlenného karbocyklického nebo heterocyklického kruhu;

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

nebo

$R^4$  je skupina vzorce iv)



(iv)

ve kterém

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

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  a  $R^{10}$  mají výše uvedený význam;

nebo jeho sůl.

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

A je výhodně vazba nebo řetězec  $(CH_2)_pX$  nebo  $X(CH_2)_p$ , kde p je 1 až 4 a X je CO, O,  $S(O)_x$ , kde x je 0 až 2, nebo A je NR, CONR, NRCO, NRCONR, CO, CH(O), alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, CH=CH, CH=CF, CF=CF, O,  $S(O)_x$ , kde x je 1 nebo 2, NR nebo  $NRSO_2$ , kde R je vodík nebo alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Ještě výhodněji A je vazba nebo skupina  $CH_2O$ ,  $OCH_2$  nebo O.

Výhodně je A případně substituovaná fenylová skupina nebo případně substituovaný 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh obsahující až 3 heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku nebo síry. Zvláště výhodně A je thiazolyl, izothiazolyl, oxazolyl, izoxazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyridyl, pyrimidyl nebo pyrazinyl. Nejvýhodněji je A thiazolyl. Případné substituenty, když A je fenyl nebo heterocyklická skupina, zahrnují ty skupiny, které jsou uvedeny výše jako  $R^1$  a  $R^2$ .

Močovinová část může být připojena na uhlík nebo jakýkoli vhodný dusíkový atom kruhu  $P^2$ , výhodně je připojena na uhlíkový atom. Výhodné části, když kruhy  $P^1$  a  $P^2$  jsou 5-členné aromatické heterocyklické kruhy, zahrnují izothiazolyl, izoxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl a triazolyl. Výhodné části, když kruhy  $P^1$  a  $P^2$  jsou 6-členné aromatické kruhy, zahrnují například pyridyl, pyrimidyl nebo pyrazinyl. Případné substituenty pro skupiny  $P^1$  a  $P^2$  zahrnují ty skupiny, které jsou uvedeny výše jako  $R^1$  a  $R^2$ .

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

Když je A řetězec  $(CH_2)_pX$  nebo  $X(CH_2)_p$ , kde p je 1 až 4 a X je CO, O,  $S(O)_x$ , kde x je 0 až 2, je  $P^1$  výhodně fenyl nebo pyridyl a  $P^2$  je výhodně fenyl nebo pyridyl, zvláště 3-pyridyl.

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

Výhodně je  $R^1$  vodík nebo methyl.

Výhodně je  $R^2$  vodík, halogen, methyl,  $CF_3$  nebo  $OCF_3$ .

Výhodně je  $R^3$  je vodík.

5 Výhodně je  $R^4$  skupina vzorce i).

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

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

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

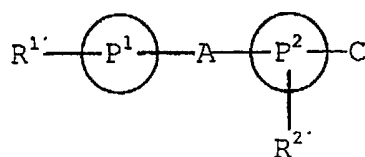
Sloučeniny podle vynálezu zvláště zahrnují:

- 35 1-[(3-pyridyl)-3-fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
1-[(2-pyridyl)-3-fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
1-[4-methyl-3-(3-pyridyl)-fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
40 1-[3-fluor-5-(3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
1-[2-fluor-5-(3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
45 1-(5-fenylpyrid-3-ylkarbamoyl)-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
1-(5-fenylpyrid-3-ylkarbamoyl)-5-methylthio-6-trifluormethylindolin,  
1-[5-(3-pyridyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
50 1-[5-(4-trifluormethylfenyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
1-[5-(4-methylfenyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
55 1-[5-(2-thienyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,

- 1-[5-(3-thienyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[5-(2-pyrrolyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 5 1-[5-(4-pyridyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[2-(3-pyridyl)thiazol-4-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin nebo  
 10 1-[2-(2-pyridyl)thien-5-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[3-fluor-5-(4-methyl-3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[5-(2,6-difluorfenyl)-3-pyridylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 15 6-chlor-5-methyl-1-[4-methyl-3-(3-pyridyl)fenylkarbamoyl]indolin,  
 1-[4-methyl-3-(3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-thiomethyl-6-trifluormethylindolin,  
 20 1-[3-fluor-5-(3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-thiomethyl-6-trifluormethylindolin,  
 1-[4-chlor-3-(3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 5-methoxy-1-[5-methyl-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)fenylkarbamoyl]-6-trifluormethylindolin,  
 25 1-[4-methyl-3-(4-methyl-3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[5-brom-3-(3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 30 1-[4-*terc*-butyl-3-(3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[4-methoxy-3-(3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[5-fluor-4-methoxy-3-(3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 35 1-[3-brom-4-methyl-5-(3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[3-(4-izochinolyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 40 1-[5-(4-methyl-3-pyridyl)-3-pyridylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[6-(3-pyridyl)-3-pyridylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[5-(2-furyl)-3-pyridylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 45 1-[2-(pyrazinyl)thiazol-4-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[3-(5-pyrimidyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 50 1-[3-(4-methyl-3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[5-ethyl-3-(3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 5-methoxy-1-[5-fenyl-3-(3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-6-trifluormethylindolin,  
 55

- 6-chlor-5-methyl-1-[4-methyl-3-(4-methyl-3-pyridyl)fenylkarbamoyl]indolin,  
 1-[3-(3-pyridylaminokarbonyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 5 trans-5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-/2-ethenyl-4-pyridyl]/fenylkarbamoyl]indolin,  
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-/2-ethyl(4-pyridyl)/fenylkarbamoyl]indolin,  
 1-[1-(4-pyridyl)-5-indolylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 10 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[4-(4-pyridylthiomethyl)fenylkarbamoyl]indolin,  
 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[4-(4-pyridylsulfonylmethyl)fenylkarbamoyl]indolin,  
 15 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[4-(4-pyridylmethylthio)fenylkarbamoyl]indolin,  
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[(6-fenoxi)-3-pyridylkarbamoyl]indolin,  
 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[2-(3-pyridyloxy)pyrid-4-ylkarbamoyl]indolin,  
 20 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[6-(2-methyl-3-pyridyloxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,  
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[6-(6-methyl-3-pyridyloxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,  
 25 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[6-(3-pyridylthio)-3-pyridylkarbamoyl]indolin,  
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-(3-pyridylmethyl)amidofenylkarbamoyl]indolin,  
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[3-(4-pyridylmethyl)amidofenylkarbamoyl]indolin,  
 30 5-methylthio-5-trifluormethyl-1-[4-(2-pyridylmethyl)amidofenylkarbamoyl]indolin,  
 1-[1-(3-pyridylmethyl)-5-indolylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 35 1-[1-(4-pyridylmethyl)-5-indolylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[1-(3-pyridyl)-5-indolylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[3-/2-(3-pyridyl)thiazol-4-yl/fenylkarbamoyl]indolin,  
 40 1-[3-fluor-5-(pyrimidin-5-yl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[4-chlor-3-(4-methyl-3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 45 1-[2,3-dihydro-7-(3-pyridyl)benzofuran-5-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[6-(2-methyl-3-pyridyloxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,  
 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[6-(4-methyl-3-pyridyloxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,  
 50 1-[3-(3-pyridylaminokarbonyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[3-(4-pyridylaminokarbonyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 55 1-[4-(3-pyridylaminokarbonyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,

- 1-[4-(4-pyridylaminokarbonyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[3-(3-pyridylkarbonyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[3-(3-pyridylaminosulfonyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[6-(3-pyridyloxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,  
 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[6-(3-pyridyloxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,  
 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[4-(4-pyridylmethoxy)fenylkarbamoyl]indolin,  
 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[6-(4-pyridylmethoxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,  
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-(4-pyridylmethylaminokarbonyl)fenylkarbamoyl]indolin,  
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-/2-(4-pyridyl)thiazol-4-yl/fenylkarbamoyl]indolin,  
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-/2-(3-pyridyl)thiazol-4-yl/fenylkarbamoyl]indolin,  
 1-[4-fluor-3-(3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 a jejich farmaceuticky přijatelné soli.
- Další výhodné sloučeniny jsou ty, které jsou uvedeny v příkladech 83 až 177 a jejich farmaceuticky přijatelné soli.
- Sloučeniny obecného vzorce I mohou tvořit adiční soli s kyselinami, kde kyselinami jsou obvyklé farmaceuticky přijatelné kyseliny, například kyselina maleinová, chlorovodíková, bromovodíková, fosforečná, octová, fumarová, salicylová, citronová, mléčná, mandlová, vinná a methansulfonová. Výhodnými solemi jsou mesylátové soli.
- Sloučeniny obecného vzorce I mohou také tvořit N-oxidy nebo solváty, jako jsou hydráty.
- Určité sloučeniny obecného vzorce I jsou schopné existence ve stereoizomerních formách včetně enantiomerů a vynález zahrnuje také každou z těchto stereoizomerních forem a jejich směsí, včetně racemátů. Různé stereoizomerní formy mohou být odděleny jedna od druhé obvyklými metodami nebo jakýkoli daný izomer může být získán stereospecifickou nebo asymetrickou syntézou. Vynález také zahrnuje jakékoli tautomerní formy a jejich směsi.
- Předmětem tohoto vynálezu je též farmaceutická kompozice, jejíž podstata spočívá v tom, že zahrnuje indolový derivát popsaný výše a farmaceuticky přijatelný nosič nebo excipient.
- Předmětem tohoto vynálezu také je způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, jehož podstata spočívá v tom, že
- a) pro přípravu indolového derivátu obecného vzorce I, kde n znamená 1 a ostatní substituenty mají význam uvedený výše, sloučenina obecného vzorce II



(II)

se nechá reagovat v rozpouštědle se sloučeninou obecného vzorce III



5 přičemž v těchto vzorcích

A, P<sup>1</sup> a P<sup>2</sup> mají význam, jako je definován u vzorce I,

10 C a D obsahují vhodnou funkční skupinu nezbytnou/vhodné funkční skupiny nezbytné pro tvorbu skupiny -NR<sup>3'</sup>CO při sloučení, a to

- pokud C je skupina vzorce -N=C=O, D je atom vodíku,
- pokud C je skupina vzorce -NR<sup>3'</sup>COL, D je atom vodíku,
- pokud C je skupina vzorce -NHR<sup>3'</sup> a D je skupina vzorce COL,
- 15 - pokud C je atom halogenu, D je skupina vzorce -CONHR<sup>3'</sup>,

přičemž substituenty R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup> a R<sup>4'</sup> odpovídají R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup>, jak jsou uvedeny u vzorce I, nebo jsou to skupiny na ně převeditelné, a

20 L je odštěpitelná skupina,

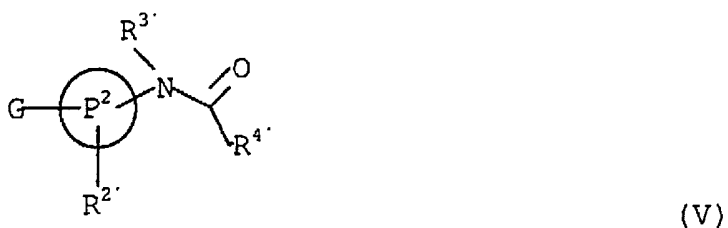
a potom případně, a pokud je to nezbytné, a v jakémkoli vhodném pořadí, se provede konverze jakékoliv ze skupin R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup> a R<sup>4'</sup>, pokud jsou jiné než R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup>, na R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup>, interkonverzí R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup>, a připraví se jeho farmaceuticky přijatelné soli; nebo

25

b) pro přípravu indolového derivátu obecného vzorce I, kde všechny substituenty mají význam uvedený výše, sloučenina obecného vzorce IV



se nechá reagovat v přítomnosti katalyzátoru se sloučeninou obecného vzorce V



30

ve kterém

P<sup>1</sup>, P<sup>2</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup> a R<sup>4'</sup> mají význam jako je definován výše a

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

a potom případně, a pokud je to nezbytné, a v jakémkoli vhodném pořadí, provede se konverze jakékoliv ze skupin R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup> a R<sup>4'</sup>, pokud jsou jiné než R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup>, na R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup>, interkonverzí R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup>, a připraví se jeho farmaceuticky přijatelné soli.

40

Výhodné příklady skupin C a D zahrnují:

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

C je halogen a D je  $-CONHR^{3'}$ ,

10

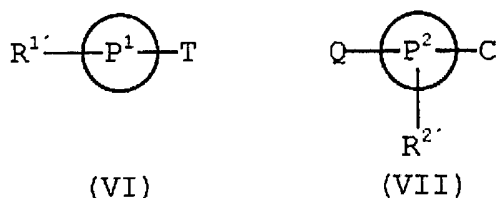
kde  $R^{3'}$  má význam jako je definován výše a L je odštěpitelná skupina. Příklady vhodných odštěpitelných skupin L zahrnují halogen, jako je chlor, brom, zbytek imidazolu, fenoxyskupinu nebo fenylthioskupinu, které jsou popřípadě substituované, například halogenem.

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

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

- 25 Vhodné chránicí skupiny a způsoby jejich připojení a odstranění jsou obvyklé skupiny používané v oblasti organické chemie, jako jsou například ty, které popsal Greene T. W. „Protective groups in organic synthesis“ New York, Wiley (1981).

- 30 Sloučeniny obecného vzorce II a III mohou být připraveny známými způsoby nebo analogiemi známých způsobů, například za použití způsobů popsaných ve WO 95/01976. Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterých C je  $NH_2$ ,  $NO_2$  nebo  $CO_2H$ , mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce VII



přičemž v těchto vzorcích

- 35  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$ ,  $P^1$  a  $P^2$  mají význam jako je definován u vzorce II a

T a Q obsahují vhodné funkční skupiny nezbytné k tvorbě skupiny A.

Tak například:

40

- a) když A je vazba, jeden z T a Q je  $B(OH)_2$  nebo  $Sn(Bu)_3$  a druhý je halogen nebo OTf (viz například Adv. Het. Chem., 62, 306 (1995)).

- 45 b) když A je řetězec, jeden z T a Q je chlorid kyseliny a druhý je aminoskupina, nebo jeden z T a Q je hydroxyskupina a druhý je chlor nebo chlormethyl;

nebo

c) když A je heterocyklický kruh, jeden z T a Q je thioamidová skupina a druhý je  $\text{BrCH}_2\text{C}=\text{O}$ .

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

a) z odpovídajícího anilinu přes tvorbu indolu (Nordlander, JOC, 1981, 778, nebo Sundberg JOC 1984, 249), následovaným redukcí indolového kruhu za použití natriumkyanborhydridu. V některých případech může být výhodné, aby byla vytvořena směs indolů, která  
10 může být oddělena v této fázi nebo později;

b) z odpovídajícího ortho-methylnitrobenzenu přes tvorbu indolu (Leimgruberovým způsobem podle Org. Syn. Col., sv. VII, str. 34) následovaným redukcí indolového kruhu;

15 c) aromatickou substitucí vhodně chráněného indolového/indolinového prekursoru, například alkylthioskupiny mohou být vytvořeny thiokyanací indolového kruhu následovanou hydrolyzou a alkylací;

nebo

20 d) z odpovídajícího nitrobenzenu přes tvorbu indolu aromatickou nukleofilní substitucí (J. Med. Chem., 1990, 2089), následovanou redukcí indolu za použití natriumkyanborhydridu.

25 Nové meziprodukty obecného vzorce III také tvoří část tohoto vynálezu.

Výhodné příklady reakcí sloučenin obecných vzorců IV a V jsou ty, kde E a G jsou stejné jako T a Q ve výše uvedených sloučeninách obecných vzorců VI a VII. Sloučeniny obecného vzorce IV jsou komerčně dostupné nebo mohou být připraveny za použití standardních způsobů. Sloučeniny  
30 obecného vzorce V mohou být připraveny za použití standardních způsobů, jako jsou způsoby uvedené ve WO 94/04533 nebo WO 95/01976.

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

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

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

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

Jako další aspekt vynález poskytuje použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky  
55 přijatelné soli při výrobě léčiva pro léčení nebo profylaxi výše uvedených poruch.

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

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

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

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

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

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

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

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

- Následující popisné příklady a příklady ilustrují přípravu sloučeniny podle vynálezu.

50

Příklady provedení vynálezu

## Popisný příklad 1

## 6-Trifluormethylindolin (D1)

6-Trifluormethylindol (A. N. Tischler a T. J. Lanza, Tet. Lett., 26, 1653 (1986)) (5,27 g, 28,5 mmol) v ledové kyselině octové (50 ml) byl podroben reakci s natriumkyanborhydridem (3,60 g, 57,0 mmol) při postupném dávkování při teplotě místnosti za míchání. Po 3 hodinách při teplotě místnosti byla reakční směs zředěna vodou (100 ml) a alkalizována 40% vodným roztokem NaOH za chlazení. Směs byla poté extrahována dichlormethanem (3 x 150 ml) a spojené extrakty byly vysušeny ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařeny, čímž byla získána titulní sloučenina (4,83 g, 91 %) jako hnědá pevná látka.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,07 (2H, t, J = 8), 3,62 (2H, t, J = 8), 6,80 (1H, s), 6,92 (1H, d, J = 8), 7,15 (1H, d, J = 8).

## Popisný příklad 2

## 5-Thiokyanato-6-trifluormethylindolin (D2)

Směs 6-trifluormethylindolinu (D1) (9,7 g, 52 mmol) a thiokyanátu draselného (10,09 g, 104 mmol) v methanolu (200 ml) byla podrobena reakci s roztokem bromu (2,82 ml, 55 mmol) v methanolu (35 ml) přidávaným po kapkách během 0,5 hodiny při  $-5$  až  $0^\circ\text{C}$ . Reakční směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a byla míchána přes noc, poté byla odpařena dosucha. Odparek byl rozdělen mezi vodný  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (100 ml) a dichlormethan (3 x 100 ml). Spojené extrakty byly vysušeny ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařeny a odparek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 2 až 30% ethylacetátu v petroletheru jako elučního činidla, čímž byla získána titulní sloučenina (9,1 g, 72 %) jako žlutá pevná látka.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,12 (2H, t, J = 8), 3,72 (3H, t, J = 8), 4,23 (1H, široký s), 6,89 (1H, s), 7,50 (1H, s).

## Popisný příklad 3

## Di-[5-(6-trifluormethylindolynyl)]disulfid (D3)

Thiokyanát (D2) (28,5 g, 0,116 mol) v dioxanu (200 ml) a vodě (100 ml) byl podroben reakci s vodným amoniakem (880, 200 ml) při  $90^\circ\text{C}$  po dobu 1 hodiny. Směs byla ochlazená a odpařena, čímž byl získán odparek, který byl rozdělen mezi vodu (300 ml) a dichlormethan (4 x 300 ml). Spojené extrakty byly vysušeny ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařeny, čímž byla získána titulní sloučenina (25,5 g, 100 %) jako žlutá pevná látka.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,03 (2H, t, J = 8), 3,67 (2H, t, J = 8), 4,00 (1H, široký s), 6,80 (1H, s), 7,49 (1H, s).

## Popisný příklad 4

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

- 5 Disulfid (D3) (26 g, 0,119 mol) v dichlormethanu (300 ml) a triethylamin (47,3 ml, 0,339 mol) byly podrobeny reakci s po kapkách přidávaným roztokem acetanhydridu (22,5 ml, 0,238 mol) v dichlormethanu (50 ml) při 0 °C. Směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti, míchána po dobu 1 hodiny, poté nalita do 2,5M vodné HCl (400 ml). Organické vrstvy byly odděleny a vodná byla dále extrahována dichlormethanem (200 ml). Spojené organické extrakty byly  
10 vysušeny ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařeny, čímž byla získána titulní sloučenina (29,1 g, 94 %) jako žlutá pevná látka.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,22 (3H, s), 3,21 (2H, t), 4,10 (2H, t), 7,68 (1H, s), 8,47 (1H, s).

15

## Popisný příklad 5

## 1-Acetyl-5-merkpto-6-trifluormethylindolin (D5)

- 20 Směs diacetyl-disulfidu (D4) (28,5 g, 54,8 mmol), trifenylfosfinu (20,85 g, 79,5 mmol) a koncentrované vodné HCl (1 ml) v dioxanu (300 ml) a vodě (75 ml) byla zahřívána pod refluxem po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs byla ochlazena a odpařena na odparek, který byl rozdělen mezi dichlormethan (300 ml) a 1% vodný roztok NaOH (300 ml). Organická fáze byla dále extrahována 1% vodným roztokem NaOH (200 ml) a spojené vodné frakce byly opatrně  
25 okyseleny a extrahovány dichlormethanem (3 x 300 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařeny, čímž byla získána titulní sloučenina (26 g, 91 %) jako žlutá pevná látka.

- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,24 (3H, s), 3,20 (2H, t), 3,68 (1H, m), 4,11 (2H, t), 7,22 (1H, s), 8,51  
30 (1H, s).

## Popisný příklad 6

- 35 1-Acetyl-5-methylthio-6-trifluormethylindolin (D6)

- Směs thiolu (D5) (26 g, 99 mmol), bezvodého  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (15,12 g, 109 mmol) a jodmethanu (18,6 ml, 300 mmol) v suchém dimethylformamidu (100 ml) byla zahřívána na 80 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla ochlazena, odpařena za vakua a rozdělena mezi vodu (200 ml)  
40 a dichlormethan (3 x 200 ml). Spojené organické frakce byly promyty vodou (400 ml), vysušeny ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařeny, čímž byla získána titulní sloučenina (26,3 g, 97 %) jako žlutý olej.

- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,22 (3H, s), 2,49 (3H, s), 3,24 (2H, t,  $J = 8$ ), 4,12 (2H, t,  $J = 8$ ), 7,23  
45 (1H, s), 8,51 (1H, s).

## Popisný příklad 7

## 5-Methylthio-5-trifluormethylindolin (D7)

50

## Způsob a)

- Acetylindolin (D6) (26,3 g, 95 mmol) byl podroben reakci s NaOH (30 g, 750 ml) ve vodě (150 ml) a ethanolu (200 ml) při refluxu po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs byla ochlazena,  
55 zředěna vodou (200 ml) a většina ethanolu byla odpařena za vakua. Zbývá směs byla extrahovaná

dichlormethanem (3 x 200 ml) a spojené extrakty byly vysušeny ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařeny, čímž byla získána titulní sloučenina (21,9 g, 99 %) jako žlutý olej.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,41 (3H, s), 3,07 (2H, t), 3,63 (2H, t), 3,90 (1H, široký s), 6,88 (1H, s), 7,30 (1H, s).

Způsob b)

Míchaný roztok thiokyanátu draselného (38,6 g, 0,39 mol) v methanolu (470 ml) při  $-2^\circ\text{C}$  pod argonem byl zpracován po kapkách během 10 minut přidávaným bromem (10,3 ml, 0,195 mol), čímž se dostala žlutá sraženina. Reakční směs byla míchána při  $0^\circ\text{C}$  po dalších 15 minut, poté byla zreagována s roztokem 6-trifluormethylindolinu (D1) (33,2 g, 0,177 mol) v methanolu (320 ml) a ponechána ohřát na teplotu místnosti a míchána po dobu 4 hodin. Roztok hydroxidu draselného (49,5 g, 0,88 mol) ve vodě (300 ml) byl přidán v jedné dávce, což způsobilo zvýšení teploty na  $43^\circ\text{C}$  a produkci hnědého roztoku. Směs byla míchána při  $43$  až  $45^\circ\text{C}$  po dobu 25 minut, poté ochlazena na  $12^\circ\text{C}$  a zpracována jodmethanem (10,9 ml, 0,177 mol). Výsledná směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a byla míchána po 1,5 hodiny, poté odpařena za vakua na přibližně 350 ml. Zbýlá vodná směs byla extrahována dichlormethanem (2 x 400 ml) a spojené extrakty byly vysušeny ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařeny za vakua, čímž byl získán hnědý olej (43 g), který byl podroben chromatografii na silikagelu s elucí dichlormethanem, čímž byla získána titulní sloučenina (D7) jako slabě hnědá pevná látka (25,3 g, 61 %) se spektrálními vlastnostmi, které jsou identické s výše popsány.

Popisný příklad 8

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

Sodík (11,78 g, 0,512 mol) byl rozpuštěn v bezvodém methanolu (1 litr) a do výsledného roztoku byl přidán roztok 1-chlor-4-nitro-2-trifluormethylbenzen (96,22 g, 0,427 mol) v methanolu (100 ml). Reakční směs byla refluxována po dobu 3 hodin, poté ochlazena a odpařena za vakua. Odparek byl rozdělen mezi vodu (500 ml) a dichlormethan (3 x 400 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařeny, čímž byla získána titulní sloučenina (93,76 g, 99 %) jako bílá pevná látka.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,05 (3H, s), 7,12 (1H, d), 8,45 (1H, dd), 8,52 (1H, d).

Popisný příklad 9

40

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

Směs 1-methoxy-4-nitro-2-trifluormethylbenzenu (D8) (93 g, 0,421 mol) a 4-chlorfenoxy-acetonitrilu (77,55 g, 0,463 mol) v suchém dimethylformamidu (500 ml) byla přidána po kapkách během 0,75 hodiny do míchaného roztoku KO<sup>t</sup>Bu (103,85 g, 0,927 mol) v suchém dimethylformamidu (400 ml) při  $-10^\circ\text{C}$ . Po ukončení přidavku byl výsledný purpurový roztok udržován při  $-10^\circ\text{C}$  po dobu 1 hodiny, poté nalit do směsi led/voda (1,5 litru) a 5 M vodné HCl (1,5 litru). Výsledná směs byla extrahována dichlormethanem (3 x 1 litr). Spojené extrakty byly promyty vodou (3 litry), vysušeny ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 10 až 40% ethylacetátu v petroletheru jako elučního činidla, čímž byl získán surový produkt, který byl rekrystalizován ze směsi ethylacetátu a petroletheru. Tak byla získána titulní sloučenina (85,13 g, 78 %) jako bílá pevná látka. Teplota tání  $103$  až  $104^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,10 (3H, s), 4,37 (2H, s), 7,34 (1H, s), 8,53 (1H, s).

## Popisný příklad 10

## 5 5-Methoxy-6-trifluormethylindol (D10)

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

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3,94 (3H, s), 6,53 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,32 (1H, m), 7,64 (1H, s), 8,25  
 15 (1H, široký s).

## Popisný příklad 11

## 20 5-Methoxy-6-trifluormethylindolin (D11)

Indol (D10) (67,63 g, 0,135 mol) byl podroben reakci s natriumkyanborhydridem (40 g, 0,637 mol) v ledové kyselině octové (500 ml), jako v popisném příkladu 1, čímž byl získán titulní indolin (67,73 g, 99 %) jako bělavá pevná látka.

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

## 30 Popisný příklad 12

## 3-(4-Pyridyl)anilin (D12)

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

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

## Popisný příklad 13

## 50 3-(3-Pyridyl)anilin (D13)

Směs 3-brompyridinu (2,9 ml, 4,74 g, 30 mmol), kyseliny 3-aminofenylborité (4,63 g, 30 mmol), uhlíčitanu sodného (10 g, 90 mmol) a tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0) (0,9 g) v 1,2-dimethoxyethanu (150 ml) a vodě (50 ml) byla zahřívána k refluxu pod argonem po dobu  
 55 12 hodin. Směs byla odpařena a rozdělena mezi ethylacetát a zředěný roztok chloridu sodného.

Organický extrakt byl vysušen a odpařen, čímž byla získána hnědý gumovitá látka (6 g). Chromatografie na silikagelu za eluování 50% ethylacetátem v petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) a poté ethylacetátem poskytla produkt jako žlutou krystalickou látku (4,8 g, 95 %).

- 5 <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,8 (2H, 6s), 6,70 (1H, dm), 6,85 (1H, m), 6,95 (1H, m), 7,25 (1H, t), 7,35 (1H, m), 7,85 (1H, m), 8,60 (1H, dd), 8,85 (1H, d).

#### Popisný příklad 14

10

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

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

- 20 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,35 (2H, m), 8,75 (1H, s), 8,95 (1H, s).

#### Popisný příklad 15

25

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

- 30 Suspenze 2-(3-pyridyl)thiazol-4-karboxylové kyseliny (0,824 g, 4 mmol) v systému dichlormethan (30 ml) a chloroform (15 ml) byla podrobena reakci s triethylaminem (0,75 ml, 0,5 g, 5 mmol) a poté izobutylchlorformiátem (0,65 ml, 0,68 g, 5 mmol). Po 1 hodině byla směs odpařena dosucha a odparek byl suspendován v tetrahydrofuranu (30 ml) a byl přidán roztok natriumazidu (0,46 g, 7 mmol) ve vodě (10 ml). Po 1 hodině byla směs odpařena (rotační odparka) a rozdělena mezi dichlormethan a roztok chloridu sodného. Organický extrakt byl promyt polonasyceným roztokem chloridu sodného, vysušen a odpařen. Triturace s petroletherem, filtrace a vysušení za vakua (pozor – nezahřívát) vedla k titulní sloučenině jako hnědé pevné látce (0,37 g, 40 %).

#### Popisný příklad 16

40

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

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

45

#### Popisný příklad 17

1-(3-Fluor-5-jodfenylkarbamoyl)-5-methoxy-6-trifluormethylindolin (D17)

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

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

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 3,27 (2H, t, J = 8), 3,84 (3H, s), 4,15 (2H, t, J = 8), 7,20 (1H, s), 7,27 (1H, d, J = 7), 7,57 (1H, d, J = 12), 7,84 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,78 (1H, s).

MS (EI) m/z = 480 (M<sup>+</sup>), C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>4</sub>I odpovídá M = 480.

#### 10 Popisný příklad 18

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

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

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43 (3H, t, J = 7), 4,44 (2H, q, J = 7), 7,06 (2H, t, J = 7), 7,39 (1H, kvintet, J = 7), 8,42 (1H, s), 8,88 (1H, s), 9,23 (1H, s).

MS (API) m/z = 264 (MH<sup>+</sup>), C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>F<sub>2</sub> odpovídá M + 1 = 264.

25

#### Popisný příklad 19

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

Směs etheru (D18, 0,64 g, 2,4 mmol) a 98% hydrátu hydrazinu (1 ml) v methanolu (10 ml) byla zahřívána pod refluxem přes noc a poté ochlazena v ledu. Sraženina byla odfiltrována. Filtrát byl odpařen a odparek byl triturován vodou před spojením s původní sraženinou. Surový produkt byl promyt etherem a vysušen za vakua, čímž byla získána titulní sloučenina (0,50 g, 84 %).

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 4,60 (2H, s), 7,29 (2H, t, J = 7), 7,57 (1H, kvintet, J = 7), 8,28 (1H, s), 8,80 (1H, s), 9,03 (1H, s), 10,05 (1H, s).

MS (API) m/z = 250 (MH<sup>+</sup>), C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>OF<sub>2</sub> odpovídá M + 1 = 250.

40

#### Popisný příklad 20

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

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

50

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,05 (2H, t, J = 7), 7,40 (1H, kvintet, J = 7), 8,41 (1H, s), 8,93 (1H, s), 9,22 (1H, s).

MS (API) 261 (MH<sup>+</sup>), 233 (MH<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>).

55

## Popisný příklad 21

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

5

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

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,1 – 7,9 (m, 9H), 8,6 – 8,7 (široký, 1H, Ar), 8,8 – 8,9 (široký, 1H, Ar).

10

## Popisný příklad 22

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

15

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

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,18 (9H, s), 7,02 – 7,65 (11H, m), 8,49 – 8,62 (2H, m).

20

## Popisný příklad 23

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

25

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

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,80 (3H, s), 6,90 – 7,57 (10H, m), 7,88 (1H, dt), 8,56 (1H, dd), 8,78 (1H, d).

30

## Popisný příklad 24

35

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

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

40

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,75 (3H, s), 7,01 – 7,67 (8H, m), 7,82 – 8,02 (2H, m), 8,64 (1H, d), 8,80 (1H, s).

## Popisný příklad 25

45

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

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

50

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

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

5

#### Popisný příklad 26

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

10

5-Brom-3-pyridylkarbonylazid (3,7 g, 16 mmol) byl zahříván pod refluxem v suchém toluenu (100 ml) 1 hodinu. Po ochlazení byl výsledný roztok izokyanátu podroben reakci s roztokem 5-methoxy-6-trifluormethylindolinu (D11) (3,5 g, 16 mmol) v dichlormethanu (600 ml) a míchán přes noc. Směs byla odpařena za vakua a odparek byl triturován diethyletherem. Filtrace a promytí s dalším diethyletherem daly titulní sloučeninu (D26) (5,4 g, 81 %).

15

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

20

#### Popisný příklad 27

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

25

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

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

30

#### Popisný příklad 28

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

35

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

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,29 (3H, s), 7,10 – 7,40 (11H, m), 8,42 – 8,49 (2H, m).

40

#### Popisný příklad 29

3-(5-Pyrimidyl)anilin (D29)

45

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

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,80 (2H, bs), 6,80 (1H, dd), 6,90 (1H, m), 7,00 (1H, d), 7,30 (2H, m), 8,95 (2H, s), 9,20 (1H, s).

50

## Popisný příklad 30

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

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

10  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,78 (s, 1H, Ar), 8,51 (m, 1H, Ar), 7,08 – 7,92 (m, 5H, Ar), 2,51 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ , 1,20 (q, 3H, Me).

## Popisný příklad 31

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

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

20  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,92 (široký, 1H, Ar), 8,65 (d, 1H, Ar), 7,95 (d, 1H, Ar), 7,82 (s, 1H, Ar), 7,72 – 7,12 (m, 8H, Ar).

- 25 Popisný příklad 32

3-(3-Nitrobenzoylamino)pyridin

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

35  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 7,40 (1H, m), 7,85 (1H, t,  $J = 8$  Hz), 8,20 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 8,30 – 8,50 (3H, m), 8,80 (1H, s), 8,95 (1H, d,  $J = 2$  Hz).

## Popisný příklad 33

- 40 3-(3-Aminobenzoylamino)pyridin

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

45  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 5,40 (2H, bs), 6,75 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,0 – 7,2 (3H, m), 7,40 (1H, m), 8,15 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 8,30 (1H, m), 8,90 (1H, d,  $J = 2$  Hz).

50

## Popisný příklad 34

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

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

- 15 <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ: 8,85 (1H, s), 8,2 (2H, d, J = 6 Hz), 7,9 (1H, d, J = 7 Hz), 7,6 (1H, d, J = 7 Hz), 7,4 (2H, t, J = 6 Hz), 4,3 (2H, q, J = 7 Hz), 4,2 (2H, t, J = 8 Hz), 3,25 (2H, t, J = 8 Hz), 2,5 (3H, s), 1,3 (3H, t, J = 7 Hz).

## Popisný příklad 35

- 20 5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-(4-ethoxykarbonylfenylkarbamoyl)indolin

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

- 25 <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ: 8,95 (1H, s), 8,2 (1H, s), 7,9 (2H, d, J = 7 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7 Hz), 7,4 (1H, s), 4,2 (4H, m), 3,25 (2H, t, J = 8 Hz), 2,5 (3H, s), 1,3 (3H, t, J = 7 Hz).

- 30 Popisný příklad 36

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

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

- 40 <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ: 12,95 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,2 (2H, s), 7,85 (1H, d, J = 7 Hz), 7,6 (1H, d, J = 7 Hz), 7,4 (2H, t, J = 7 Hz), 4,2 (2H, t, J = 6 Hz), 3,25 (2H, t, J = 6 Hz), 2,5 (3H, s).

- 45 Popisný příklad 37

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

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

- 55 <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ: 1,27 (1H, s), 8,9 (1H, s), 8,2 (1H, s), 7,9 (2H, d, J = 7 Hz), 7,7 (2H, d, J = 7 Hz), 7,4 (1H, s), 4,2 (2H, t, J = 8 Hz), 3,75 (2H, t, J = 8 Hz), 2,5 (3H, s).

## Popisný příklad 38

## 3-(Pyrid-3-ylaminosulfonyl)nitrobenzen

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

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

## Popisný příklad 39

## 3-(Pyrid-3-ylaminosulfonyl)aminobenzen

20 K roztoku 3-(pyrid-3-ylaminosulfonyl)nitrobenzenu (4,279 g, 15,3 mmol) v ethanolu (500 ml) a dimethylformamidu (50 ml) byl přidán 10% palladiový katalyzátor na aktivním uhlí (1 g) a reakční směs byla hydrogenována při atmosférickém tlaku po dobu 2 hodin. Reakční směs byla poté přefiltrována přes infuzoriovou hlinku před tím, než byla odpařena za sníženého tlaku, čímž byl získán produkt jako bílá pevná látka (3,749 g, 98 %).

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

## Popisný příklad 40

## 3-(3-Nitrobenzoyl)pyridin

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

40 <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,40 – 7,60 (1H, m), 7,75 (1H, t), 7,98 – 8,23 (2H, m), 8,50 (1H, dd), 8,59 – 8,70 (1H, m), 8,90 (1H, dd), 9,01 (1H, d).

## 45 Popisný příklad 41

## 3-(3-Aminobenzoyl)pyridin

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

55

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,90 (2H, s), 6,81 – 7,03 (1H, m), 7,03 – 7,20 (2H, m), 7,28 (1H, t), 7,39 – 7,59 (1H, m), 8,14 (1H, dd), 8,80 (1H, dd), 9,01 (1H, s).

5 Popisný příklad 42

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

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

15  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 7,50 (1H, d), 7,65 (2H, d), 7,70 (1H, d), 7,95 (2H, d), 8,30 (2H, d), 8,65 (2H, d).

20 Popisný příklad 43

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

25 Suspenze trans-4-[2-ethenyl-(4-pyridyl)]nitrobenzenu (D42) (0,5 g, 2,2 mmol) v ethanolu (30 ml) při 50 °C byla podrobena reakci s roztokem chloridu cínatého (1,25 g, 6,6 mmol) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (2 ml). Směs byla ponechána při 50 °C přes noc a poté odpařena do sucha. Odparek byl rozdělen mezi ethylacetát a 5M vodný roztok hydroxidu sodného. Vysušení a odpaření daly žlutou pevnou látku, která byla triturována se systémem ether – petrolether (1 : 1), což poskytlo titulní sloučeninu jako žlutou pevnou látku (100 mg, 23 %).

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

Popisný příklad 44

35

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

40 Natriumhydrid (0,27 g, 80% disperze v oleji, 9 mmol) byl přidán k roztoku 3-hydroxypyridinu (0,854 g, 9 mmol) v tetrahydrofuranu (3 ml) při 0 °C. Směs byla poté míchána po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti před tím, než byl přidán 2-chlor-4-nitropyrid-N-oxid (G. C. Finger a L. D. Starr, J. Am. Chem. Soc., 81, 2674 (1959) (2 g, 9 mmol). Výsledná směs byla zahřívána pod refluxem po dobu 16 hodin, ochlazená, nalita do vody (100 ml) a extrahována dichlormethanem (3 x 100 ml). Spojené extrakty byly vysušeny ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařeny. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla, čímž byla získána titulní sloučenina (1,74 g, 83 %) jako pevná látka.

45

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,42 (2H, m), 7,83 (1H, m), 8,00 (1H, dd,  $J = 8$  Hz, 2 Hz), 8,42 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 8,51 (1H, m), 8,59 (1H, m).

50

## Popisný příklad 45

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

5 4-Nitro-2-(pyrid-3-yloxy)pyrid-N-oxid (D44) (1 g, 4,3 mmol) v kyselině octové (75 ml) byl podroben reakci s práškovým železem (1,2 g, 21,4 mmol) při teplotě místnosti. Po 2 hodinách byla směs odpařena za sníženého tlaku a rozdělena mezi 2M vodný roztok NaOH (100 ml) a dichlormethan (4 x 100 ml). Spojené extrakty byly vysušeny a odpařeny na bílou krystalickou pevnou látku (0,75 g, 93 %), která byla použita po dalším přečištění.

10  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,25 (2H, široký), 6,17 (1H, d,  $J = 2$  Hz), 6,33 (1H, dd,  $J = 7$  Hz, 2 Hz), 7,26 (1H, s), 7,32 (1H, dd,  $J = 8$  Hz, 5 Hz), 7,48 (1H, m,  $J = 8$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 7$  Hz), 8,42 (1H, m,  $J = 5$  Hz), 8,48 (1H, d,  $J = 2$  Hz).

15 Popisný příklad 46

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

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

25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,40 (2H, s), 6,75 (1H, d,  $J = 3$ ), 7,2 – 7,4 (4H, m), 8,09 (1H, dd,  $J = 8,2$ ), 8,52 (1H, s), 8,57 (1H, d,  $J = 4$ ), 8,61 (1H, d,  $J = 2$ ).

MS(API)  $m/z = 254$  ( $\text{MH}^+$ ).

30

## Popisný příklad 47

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

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

40  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,41 (2H, s), 6,80 (1H, d,  $J = 3$ ), 6,93 (2H, d,  $J = 7$ ), 7,23 (1H, d,  $J = 8$ ), 7,30 (1H, d,  $J = 3$ ), 8,10 (1H, dd,  $J = 8,2$ ), 8,57 (2H, d,  $J = 7$ ), 8,64 (1H, d,  $J = 2$ ).

MS(API)  $m/z = 254$  ( $\text{MH}^+$ ).

45 Popisný příklad 48

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

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

55

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,25 (2H, s), 6,38 (1H, d,  $J = 3$ ), 6,63 (1H, dd,  $J = 8,2$ ), 6,94 (1H, d,  $J = 2$ ), 7,03 (1H, d,  $J = 8$ ), 7,05 (1H, d,  $J = 3$ ), 7,18 (1H, dd,  $J = 7,4$ ), 7,29 (1H, d,  $J = 7$ ), 8,52 (2H, široký s).

5 MS(API)  $m/z = 224$  ( $\text{MH}^+$ ).

#### Popisný příklad 49

10 5-Amino-1-(4-pyridylmethyl)indol (D49)

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

15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,52 (2H, široký), 5,27 (2H, s), 6,41 (1H, d,  $J = 3$ ), 6,63 (1H, dd,  $J = 8,2$ ), 6,90 – 7,0 (4H, m), 7,05 (1H, d,  $J = 3$ ), 8,50 (2H, d,  $J = 7$ ).

MS(API)  $m/z = 224$  ( $\text{MH}^+$ ).

20

#### Popisný příklad 50

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

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

30

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,93 (1H, d,  $J = 3$ ), 7,49 (1H, d,  $J = 3$ ), 7,51 (1H, dd,  $J = 8$ ), 7,57 (1H, dd,  $J = 7,5$ ), 7,87 (1H, dm,  $J = 7$ ), 8,18 (1H, dd,  $J = 8,2$ ), 8,72 (1H, d,  $J = 5$ ), 8,85 (1H, d,  $J = 2$ ).

35 MS(API)  $m/z = 240$  ( $\text{MH}^+$ ).

#### Popisný příklad 51

40 5-Nitro-1-(4-pyridyl)indol (D51)

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

45  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,09 (1H, d,  $J = 3$ ), 7,79 (1H, d,  $J = 6$ ), 7,94 (1H, d,  $J = 8$ ), 8,09 (1H, d,  $J = 3$ ), 8,13 (1H, dd,  $J = 8,2$ ), 8,69 (1H, d,  $J = 2$ ), 8,80 (2H, široký).

MS(API)  $m/z = 240$  ( $\text{MH}^+$ ).

50

## Popisný příklad 52

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

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

10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,59 (2H, široký), 6,55 (1H, d,  $J = 3$ ), 6,71 (1H, dd,  $J = 8,2$ ), 6,98 (1H, d,  $J = 2$ ), 7,25 (1H, d,  $J = 3$ ), 7,37 (1H, d,  $J = 8$ ), 7,64 (1H, dd,  $J = 7,5$ ), 7,82 (1H, dm,  $J = 7$ ), 8,58 (1H, d,  $J = 5$ ), 8,81 (1H, d,  $J = 2$ ).

MS(API)  $m/z = 210$  ( $\text{MH}^+$ ).

15

## Popisný příklad 53

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

- 20 Směs nitroindolu (D51, 0,41 g, 1,8 mmol), chloridu cínatého (1,7 g, 8,8 mmol) a koncentrované kyseliny chlorovodíkové (2 ml) v ethanolu (10 ml) byla zahřívána pod refluxem po dobu 70 min. Směs byla odpařena a odparek byl rozpuštěn ve vodě, zalkalizován zředěným roztokem hydroxidu sodného a extrahován dichlormethanem. Extrakt byl vysušen a odpařen, čímž byla získána titulní sloučenina (0,36 g, 96 %).

25

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,62 (2H, široký), 6,56 (1H, d,  $J = 3$ ), 6,72 (1H, dd,  $J = 8,2$ ), 6,95 (1H, d,  $J = 2$ ), 7,32 (1H, d,  $J = 3$ ), 7,41 (2H, d,  $J = 6$ ), 7,54 (1H, d,  $J = 8$ ), 8,68 (2H, d,  $J = 6$ ).

MS(API)  $m/z = 210$  ( $\text{MH}^+$ ).

30

## Popisný příklad 54

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

35

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

40

## Popisný příklad 55

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

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

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,50 (3H, s), 3,30 (2H, t), 4,20 (2H, t), 7,40 – 7,50 (2H, m), 7,60 (1H, m), 7,85 (1H, d), 8,25 (2H, m), 8,80 (1H, s).

50

## Popisný příklad 56

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

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

10  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$ : 7,80 (1H, t), 7,95 (1H, m), 8,25 (1H, dd), 8,55 (1H, d), 8,70 (1H, s), 8,90 (3H, m), 9,45 (1H, d).

## Popisný příklad 57

- 15 4-(3-Aminofenyl)-2-(3-pyridyl)thiazol

Suspenze hydrobromidu 4-(3-nitrofenyl)-2-(3-pyridyl)thiazolu (3,6 g, 10 mmol) v ethanolu (150 ml) byla zpracována s roztokem chloridu cínatého (3,7 g, 30 mmol) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (12 ml). Směs byla zahřívána na 50 °C po dobu 16 h. Další část chloridu cínatého (2,9 g, 15 mmol) byla přidána k reakční směsi a směs byla zahřívána na 50 °C po další 4 hodiny před tím, než byla odpařena do sucha. Odparek byl rozdělen mezi ethylacetát a 1M vodný roztok hydroxidu sodného. Ethylacetátový extrakt byl vysušen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a přefiltrován přes silikagelové lóže. Odpaření poskytlo titulní sloučeniny jako žlutou pevnou látku (2,15 g, 85 %).

25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,80 (2H, bs), 6,70 (1H, dd), 7,20 (2H, m), 7,40 (2H, m), 7,50 (1H, s), 8,30 (1H, dt), 8,65 (1H, dd), 9,25 (1H, d).

- 30 Popisný příklad 58

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

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

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,8 (2H, d), 8,35 (2H, d), 8,15 (2H, d), 7,9 (2H, d), 7,8 (1H, s).

40

## Popisný příklad 59

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

45 3-Brom-4-fluorbenzotrifluorid byl kondenzován s kyselinou 3-pyridylboritou za použití Suzukiho postupu. Hydrolyza produktu za použití koncentrované kyseliny sírové a chlor-sulfonové byla následována esterifikací v methanolu a koncentrované kyselině sírové, přičemž se dal 4-fluor-3-(pyrid-3-yl)benzoát. Reakce s hydrazinhydrátem poskytla hydrazin, který byl diazotován pomocí dusitanu sodného a alkalizován pomocí uhličitanu draselného za vzniku titulní sloučeniny.

50  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz)  $\delta$ : 8,82 (široký, 1H), 8,67 (široký, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,30 (m, 1H).

55

## Popisný příklad 60

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

- 5 3-Brom-5-fluorbenzotrifluorid byl lithiován n-butyllithiem a podroben reakci s triizopropylborátem za vzniku kyseliny 3-fluor-5-trifluormethylfenylborité. Ta byla sloučenina s 5-brompyrimidinem za použití Suzukiho postupu, čímž byl získán 3-fluor-5-(pyrimidin-5-yl)benzotrifluorid. Hydrolyza koncentrovanou kyselinou sírovou a kyselinou chlorsulfonovou vedla ke kyselině 3-fluor-5-(pyrimidin-5-yl)benzoové. Ta byla přeměněna na methylester reakcí  
10 s methanolem a koncentrovanou kyselinou sírovou a na hydrazid reakcí s hydrazinhydrátem. Diazotace a reakce s uhličitánem draselným vedla k titulní sloučenině.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,57 (1H, dt, J = 1,8), 7,83 (1H, m), 8,06 (1H, t, J = 1), 8,99 (2H, s), 9,29 (1H, s).

15

## Popisný příklad 61

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

20

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

## 25 Popisný příklad 62

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

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

## Popisný příklad 63

## 35 2,3-Dihydro-5-nitro-7-(pyrid-3-yl)benzofuran (D63)

- 2,3-Dihydro-7-jod-5-nitrobenzofuran (0,76 g, 0,0026 mol) a kyselina 3-pyridylboritá (0,32 g, 0,0026 mol) v 50% vodném 1,2-dimethoxyethanu (50 ml) byly podrobeny reakci pod argonem s uhličitánem sodným (1,17 g, 0,0011 mol) a tetrakis(trifenylfosfin) palladiem (0) (0,06 g, 0,000052 mol) a zahřívány pod refluxem po dobu 18 hodin. Směs byla ponechána ochladnout na  
40 teplotu místnosti, byla zředěna deionizovanou vodou, extrahována ethylacetátem, vysušena (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a odpařena za vakua. Odparek byl přečištěn velmi rychlou chromatografií na sloupci silikagelu při eluování 30% ethylacetátem v petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C), čímž byla získána titulní sloučenina (0,19 g, 30 %) jako žlutá pevná látka.

45

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3,40 (2H, t, J = 9), 4,83 (2H, t, J = 9), 7,40 (1H, q, J = 3,5), 8,02 (1H, dt, J = 1,9), 8,12 (1H, m), 8,30 (1H, d, J = 3), 8,62 (1H, dd, J = 1,5), 8,98 (1H, d, J = 1).

## 50 Popisný příklad 64

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

- 2,3-Dihydro-5-nitro-7-(pyrid-3-yl)benzofuran (D63) (0,19 g, 0,00079 mol) v ethanolu (20 ml)  
55 byl podroben reakci s roztokem chloridu cínatého (0,75 g, 0,0040 mol) v konc. kyselině

chlorovodíkové (1 ml) a zahříván na 50 °C po dobu 2 hodin. K reakční směsi byl přidán další chlorid cínatý (0,38 g) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (0,5 ml) a směs byla zahřívána při 50 °C po dobu půl hodiny a míchána při teplotě místnosti po 18 hodin. Byla přidána deionizovaná voda (5 ml) a směs byla zalkalizována 10% roztokem hydroxidu sodného, extrahována ethylacetátem, vysušena ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařena za vakua, čímž byla získána titulní sloučenina (0,13 g, 82 %) jako tmavý olej.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3,20 (2H, t,  $J = 9$ ), 3,43 – 3,70 (2H, široký s), 4,57 (2H, t,  $J = 9$ ), 6,63 (2H, s), 7,32 (1H, m), 8,01 (1H, dt,  $J = 1,5$ ), 8,51 (1H, dd,  $J = 1,5$ ), 8,89 (1H, t,  $J = 1$ ).

#### Popisný příklad 65

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

5-Amino-2,3-dihydro-7-(pyrid-3-yl)benzofuran (D64) (0,13 g, 0,00062 mol) byl rozpuštěn v dichlormethanu (10 ml) a ochlazen na 0 °C pod argonem. K reakční směsi byl přidán triethylamin (0,09 ml, 0,00068 mol), poté po kapkách fenylchlorformiát (0,08 ml, 0,00065 ml) a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Reakční směs byla promyta deionizovanou vodou, vysušena ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařena za vakua, čímž byla získána titulní sloučenina (0,20 g, 97 %) jako krémová pevná látka.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3,38 (2H, t,  $J = 9$ ), 4,64 (2H, t,  $J = 9$ ), 7,05 – 7,58 (9H, m), 8,06 (1H, dt,  $J = 1,5$ ), 8,57 (1H, dd,  $J = 1,5$ ), 8,95 (1H, d,  $J = 1$ ).

#### Popisný příklad 66

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

3-Fluor-5-(pyrid-3-yl)anilin (1,05 g, 0,0050 mol) v suchém dichlormethanu byl podroben reakci pod argonem s triethylaminem (1,12 ml, 0,0080 mol), načež byl přikapán fenylchlorformiát (0,97 ml, 0,0077 mol) a míchán při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Reakční směs byla promyta (2 x) deionizovanou vodou, vysušena ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařena za vakua, čímž byla získána titulní sloučenina (1,1 g, 71 %) jako bělavá pevná látka.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm): 7,20 – 7,49 (3H, m), 7,49 – 7,59 (5H, m), 7,63 (1H, d), 8,07 (1H, dt), 8,63 (1H, d), 8,87 (1H, s), 10,61 (1H, s).

#### Popisný příklad 67

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

4-Chlor-3-(pyrid-3-yl)anilin (0,08 g, 0,00039 mol) v izopropylalkoholu (8 ml) byl ochlazen na -40 °C a podroben pod argonem reakci s triethylaminem (0,06 ml, 0,00043 mol), a následujícím přidáním chlorformiátu (0,051 ml, 0,00041 mol) po kapkách. Reakční směs byla míchána při -40 °C půl hodiny a ponechána ohřát na teplotu místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua a odparek byl rozpuštěn v dichlormethanu, promyt vodou, vysušen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařen za vakua, čímž byla získána titulní sloučenina (0,12 g, 95 %) jako oranžová pevná látka.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,05 – 7,56 (10H, m), 7,82 (1H, dt), 8,64 (1H, dd), 8,71 (1H, d).

## Popisný příklad 68

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

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

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,65 (3H, s), 7,08 (1H, s), 7,16 – 7,53 (6H, m), 7,66 – 7,87 (2H, m), 8,06 (1H, t).

10

## Popisný příklad 69

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

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

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,0 (3H, s), 2,15 (3H, s), 7,08 – 7,45 (10H, m), 8,30 (1H, s), 8,48 (1H, d,  $J = 8$  Hz).

20

## Příklad 1

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

25

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

- 35  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO): 3,25 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 7,40 (2H, m), 7,50 (1H, m), 7,90 (1H, s), 8,05 (1H, dm), 8,15 (1H, s), 8,60 (1H, dm), 8,70 (1H, s), 8,85 (1H, s).

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

- 40 Obdobným způsobem byly připraveny:

## Příklad 2

- 45 1-[(4-Pyridyl)-3-fenylkarbamoyl]-5-methylthio-6-trifluormethylindolin

Výtěžnost = 25 %.

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

## Příklad 3

1–[(3–Pyridyl)–3–fenylkarbamoyl]–5–methylthio–6–trifluormethylindolin

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

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>–DMSO): 2,50 (3H, s), 3,30 (2H, t), 4,20 (2H, t), 7,40 (3H, m), 7,50 (1H, m), 7,65 (1H, m), 7,90 (1H, s), 8,10 (1H, dm), 8,20 (1H, s), 8,60 (1H, m), 8,80 (1H, s), 8,90 (1H, m).

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

## Příklad 4

15 1–[(3–Pyridyl)–4–fenylkarbamoyl]–5–methoxy–6–trifluormethylindolin

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

20 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>–DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 7,45 (1H, m), 7,70 (4H, m), 8,05 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,55 (1H, m), 8,70 (1H, s), 8,90 (1H, m).

## Příklad 5

25 1–[(4–Pyridyl)–4–fenylkarbamoyl]–5–methoxy–6–trifluormethylindolin

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

30 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>–DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 7,70 (2H, d), 7,75 (4H, m), 8,15 (1H, s), 8,60 (2H, d), 8,85 (1H, s).

## Příklad 6

35 1–[(2–Pyridyl)–3–fenylkarbamoyl]–5–methoxy–6–trifluormethylindolin

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

40 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>–DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 7,40 (2H, m), 7,70 (2H, m), 7,90 (2H, m), 8,15 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,65 (1H, m), 8,70 (1H, s).

## Příklad 7

45 1–[4–Methyl–3–(3–pyridyl)fenylkarbamoyl]–5–methoxy–6–trifluormethylindolin

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

50 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>–DMSO): 2,2 (3H, s), 3,28 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,11 (2H, t), 6,44 (1H, s), 6,85 (1H, s), 7,18 – 7,45 (4H, m), 7,59 – 7,72 (1H, m), 8,22 (1H, s), 8,49 – 8,69 (2H, m).

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

## Příklad 8

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

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

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 3,29 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,21 (2H, t), 7,23 (1H, s), 7,30 (1H, t), 7,54 (2H, m), 7,65 (1H, dt), 7,76 (1H, s), 8,09 (1H, dt), 8,15 (1H, s), 8,62 (1H, dd), 8,78 – 9,00 (2H, m).

10

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

15 Příklad 9

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

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

20

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 3,20 (2H, t), 3,82 (3H, s), 3,94 (2H, t), 7,13 – 7,28 (2H, m), 7,38 – 7,58 (3H, m), 7,87 (1H, dt), 7,98 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,55 (1H, dd), 8,64 (1H, d).

25 Příklad 10

1-(5-Fenylpyrid-3-ylkarbamoyl)-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

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

35

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (3H, t), 7,20 (1H, s), 7,50 (3H, m), 7,70 (2H, m), 8,10 (1H, s), 8,30 (1H, m), 8,55 (1H, m), 8,75 (1H, m), 8,85 (1H, s).

40

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

Obdobným způsobem byly připraveny sloučeniny z následujících příkladů:

45

Příklad 11

1-(5-Fenylpyrid-3-ylkarbamoyl)-5-methylthio-6-trifluormethylindolin

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

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 2,50 (2H, s), 3,30 (2H, t), 4,20 (2H, t), 7,50 (3H, m), 7,70 (2H, m), 8,20 (1H, s), 8,30 (1H, m), 8,60 (1H, m), 8,75 (1H, m), 8,95 (1H, s).

55

## Příklad 12

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

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

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 7,55 (1H, m), 8,10 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,30 (1H, m), 8,60 (1H), 8,65 (1H, dd), 8,80 (1H, d), 8,95 (2H, m).

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

## Příklad 13

15 1-[5-(4-Trifluormethylfenyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

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

20 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 7,89 (4H, m), 8,10 (1H, s), 8,35 (1H, m), 8,60 (1H, d), 8,80 (1H, d), 8,95 (1H, s).

## Příklad 14

25 1-[5-(4-Methylfenyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

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

30 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 2,35 (3H, s), 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 7,30 (2H, s), 7,60 (2H, d), 8,15 (1H, s), 8,25 (1H, m), 8,55 (1H, d), 8,75 (1H, d), 8,85 (1H, s).

## Příklad 15

35 1-[5-(2-Thienyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

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

40 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (2H, m), 7,65 (2H, m), 8,10 (1H, s), 8,25 (1H, t), 8,60 (1H, d), 8,75 (1H, d), 8,90 (1H, s).

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

## 45 Příklad 16

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

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

50 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 7,60 (1H, dd), 7,75 (1H, m), 8,0 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,30 (1H, t), 8,65 (1H, d), 8,70 (1H, d), 8,90 (1H, s).

## Příklad 17

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

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

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

10

## Příklad 18

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

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

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 7,75 (2H, m), 8,15 (1H, s), 8,40 (1H, t), 8,65 (1H, d), 8,70 (2H, m), 8,85 (1H, d).

20

## Příklad 19

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

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

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

## Příklad 20

35

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

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

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

45

## Příklad 21

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

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

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

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 2,32 (3H, s), 3,28 (2H, t, J = 8), 3,85 (3H, s), 4,19 (2H, t, J = 8), 6,94 (1H, d, J = 8), 7,22 (1H, s), 7,37 (1H, d, J = 6), 7,42 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 12), 8,12 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 6), 8,82 (1H, s).

MS (API): nalezeno m/z = 446 (MH<sup>+</sup>), C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>4</sub> odpovídá M+1 = 446.

#### Příklad 22

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

Roztok 5-(2,6-difluorfenyl)nikotinoylazidu (D20, 0,46 g, 1,8 mmol) v toluenu (10 ml) byl zahříván pod refluxem po dobu 2 hodin. Po ochlazení byl přidán roztok 5-methoxy-6-trifluormethylindolinu (D11, 0,40 g, 1,8 mmol) v dichlorethanu (10 ml) a směs byla přes noc míchána při teplotě místnosti. Sraženina byla odfiltrována a promyta benzínem. Surový produkt byl rekrystalizován ze systému dichlormethan/benzín, čímž byla získána titulní sloučenina (0,66 g, 82 %). Teplota tání 217 až 219 °C.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 3,29 (2H, t, J = 8), 3,84 (3H, s), 4,21 (2H, t, J = 8), 7,22 (1H, s), 7,29 (2H, t, J = 7), 7,56 (1H, kvintet, J = 7), 8,11 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,80 (1H, s), 9,93 (1H, s).

MS (API): m/z = 450 (MH<sup>+</sup>), C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>5</sub> odpovídá M+1 = 450.

Nalezeno: C, 54,84; H, 3,69; N, 8,64 %, pro C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>5</sub> vypočteno: C, 58,80; H, 3,59; N, 9,35 %.

#### Příklad 23

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

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

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 2,20 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,12 (2H, t, J = 7), 4,13 (2H, t, J = 7), 7,14 (1H, s), 7,25 (1H, d, J = 7), 7,42 – 7,61 (3H, m), 7,81 (1H, dt, J = 3,7), 7,89 (1H, s), 8,49 – 8,69 (3H, m).

MS (EI): m/z = 377 (M<sup>+</sup>).

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

#### Příklad 24

5

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

10

15

20

25

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

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 2,20 (3H, s), 2,55 (3H, s), 3,38 (2H, t, J = 8), 4,20 (2H, t, J = 8), 7,26 (1H, d, J = 9), 7,41 – 7,61 (4H, m), 7,81 (1H, dt, J = 3,9), 8,20 (1H, s), 8,51 – 8,63 (2H, m), 8,69 (1H, s).

MS (CI): m/z = 444 (MH<sup>+</sup>).

#### Příklad 25

30

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

35

40

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

45

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

MS (proud elektronů): m/z = 448 (MH<sup>+</sup>).

#### Příklad 26

50

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

55

Fenyl-[N-(4-chlor-3-(pyrid-3-yl)fenyl)karbamát] (D67) (0,12 g, 0,00037 mol) v suchém dimethylformamidu (6 ml) byl podroben reakci pod argonem s 5-methoxy-6-trifluormethylindolinem (D11) (0,08 g, 0,00037 mol) a zahříván na 120 °C po dobu 2 hodin. Po ochlazení na

teplotu místnosti bylo rozpouštědlo odpařeno za vakua. Odparek byl rozdělen mezi 1N vodný roztok hydroxidu sodného a dichlormethan. Organická vrstva byla vysušena ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařena za vakua. Odparek byl triturován diethyletherem, přefiltrován a odpařen za vakua při 60 °C, čímž byla získána titulní sloučenina (0,06 g, 36 %) jako šedozelená pevná látka, teplota tání 210 až 213 °C.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,30 (2H, t,  $J = 9$ ), 3,87 (3H, s), 4,12 (2H, t,  $J = 9$ ), 6,56 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,29 – 7,58 (4H, m), 7,81 (1H, d,  $J = 8$ ), 8,21 (1H, s), 8,60 (1H, d,  $J = 5$ ), 8,69 (1H, d,  $J = 3$ ).

MS (EI):  $m/z = 447$  ( $\text{M}^+$ ).

#### Příklad 27

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

Fenyl-[N-/5-methyl-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)fenyl/karbamát] (D68) (0,23 g, 0,00078 mol) v suchém dimethylformamidu (10 ml) byl podroben reakci pod argonem s 5-methoxy-6-trifluormethylindolinem (D11) (0,17 g, 0,00078 mol) a zahříván na 120 °C po dobu 4 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti bylo rozpouštědlo odstraněno za vakua. Odparek byl rozdělen mezi vodu a dichlormethan a organická vrstva byla vysušena ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařena za vakua. Odparek byl přečištěn velmi rychlou chromatografií na sloupci silikagelu za eluování 5% methanolem v dichlormethanu. Výsledná pevná látka byla rekrystalizována ze systému ethylacetát/petrolether (teplota varu 60 až 80 °C), čímž byla získána titulní sloučenina (0,11 g, 34 %) jako béžová pevná látka, teplota tání 203 až 204 °C.

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

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

#### Příklad 28

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

Fenyl-[N-/4-methyl-3-(4-methylpyrid-3-yl)fenyl/karbamát] (D69) (0,5 g, 0,0016 mol) v suchém dimethylformamidu (20 ml) byl podroben reakci s 5-methoxy-6-trifluormethylindolinem (D11) (0,34 g, 0,0016 mol) argonem a směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 6 hodin. Směs byla ponechána ochladnout a byla odpařena dosucha za vakua. Odparek byl rozpuštěn v dichlormethanu a roztok byl promyt 10% vodným roztokem hydroxidu sodného (2 x 20 ml) a poté nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (30 ml). Organická fáze byla poté vysušena ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), přefiltrována a odpařena dosucha. Odparek byl přečištěn velmi rychlou chromatografií na silikagelu za eluování 1% methanolem v dichlormethanu. Triturace výsledného zbytku diethyletherem poskytla titulní sloučeninu (E28) (0,326 g, 47 %), teplota tání 138 až 140 °C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,00 (3H, s), 2,13 (3H, s), 3,25 (2H, t,  $J = 8$  Hz), 3,82 (3H, s), 4,12 (2H, t,  $J = 8$  Hz), 6,62 (1H, s), 6,81 (1H, s), 7,11 – 7,29 (3H, m), 7,39 – 7,45 (1H, m), 8,20 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,44 (1H, d,  $J = 6$  Hz).

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

## Příklad 29

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

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

10 <sup>1</sup>H NMR (250 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,74 (1H, s, Ar), 8,54 (dd, 1H, Ar), 8,19 (s, 1H, Ar), 7,88 (d, 1H, Ar), 7,74 (s, 1H, Ar), 7,6 (s, 1H, Ar), 7,32 – 7,44 (m, 2H, Ar), 6,82 (široký s, 1H, Ar), 4,15 (t, 2H, indolin), 3,85 (s, 3H, Me), 3,25 (t, 2H, indolin).

## 15 Příklad 30

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

20 Titulní sloučenina (0,055 g, 23 %) byla připravena z fenyl-[N-/4-*tert*-butyl-3-(pyrid-3-yl)-fenyl/karbamátu] (D22) (0,18 g, 0,00052 mol) a 5-methoxy-6-trifluormethylindolinu (D11) za použití způsobu podle příkladu 28.

25 <sup>1</sup>H NMR (200 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25 (9H, s), 3,27 (2H, t, J = 11), 3,85 (3H, s), 4,09 (2H, t, J = 11), 6,43 (1H, s), 6,85 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 1), 7,18 – 7,35 (1H, m), 7,39 – 7,69 (3H, m), 8,20 (1H, s), 8,42 – 8,69 (2H, m).

MS (elektronový proud) m/z = 470 (MH<sup>+</sup>).

## 30 Příklad 31

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

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

40 <sup>1</sup>H NMR (200 MHz d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 3,26 (2H, t, J = 9), 3,76 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,14 (2H, t, J = 9), 7,10 (1H, d, J = 7), 7,19 (1H, s), 7,45 (1H, dd, J = 1,5), 7,54 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 3), 7,87 (1H, dt, J = 1,5), 8,10 (1H, s), 8,47 – 8,55 (2H, m), 8,67 (1H, d, J = 3).

MS (elektronový proud) m/z = 444 (MH<sup>+</sup>).

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

45

## Příklad 32

50 1-[5-Fluor-4-methoxy-3-(pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin (E32)

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

55

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 3,38 (2H, t, J = 8), 3,68 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,17 (2H, t, J = 8), 7,21 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,51 (1H, dd, J = 5,9), 7,66 (1H, dd, J = 3,20), 7,91 (1H, dt, J = 1,8), 8,12 (1H, s), 8,61 (1H, dd, J = 3,5), 8,70 (1H, d, J = 3), 8,75 (1H, s).

5 MS (elektronový proud) m/z = 462 (MH<sup>+</sup>).

#### Příklad 33

10 1-[3-Brom-4-methyl-5-(3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin (E33)

Směs 1-(3,5-dibrom-4-methylfenylkarbamoyl)-5-methoxy-6-trifluormethylindolinu (D25, 0,51 g, 1 mmol), kyseliny 3-pyridylborité (0,12 g, 1 mmol), tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0) (35 mg, 0,03 mmol) a uhlíčitanu sodného (0,41 g, 4 mmol) v dimethoxyethanu (30 ml) a vodě  
15 (3 ml) byla zahřívána pod refluxem pod argonem po dobu 18 hodin. Směs byla ochlazená a nalita do vody. Sraženina byla odfiltrována, promyta vodou a vysušena. Surový produkt byl podroben chromatografii na silikagelu, eluován ethylacetátem a poté byl eluovaný materiál triturován etherem, aby se dostala titulní sloučenina (0,14 g, 28 %), teplota tání 216 až 218 °C.

20 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 2,20 (3H, s), 3,25 (2H, t, J = 8), 3,84 (3H, s), 4,15 (2H, t, J = 8), 7,20 (1H, s), 7,50 (1H, s + 1H, m), 7,82 (1H, d, J = 7), 8,03 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 4), 8,71 (1H, s).

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

25

#### Příklad 34

30 1-[3-(4-Izochinolyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

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

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 3,28 (2H, t, J = 8), 3,85 (3H, s), 4,21 (2H, t, J = 8), 7,20 (1H, d, J = 7), 7,22 (1H, s), 7,50 (1H, t, J = 8), 7,76 (2H, m), 7,78 (1H, s), 7,82 (1H, t, J = 7), 7,93 (1H, d, J = 8), 8,1 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 8), 8,47 (1H, s), 8,73 (1H, s), 9,38 (1H, s).

40

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

pro C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub> vypočteno: C, 67,38; H, 4,35; N, 9,07 %.

45 MS (API) 464 (MH<sup>+</sup>).

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

#### 50 Příklad 35

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

1-[5-Brom-(3-pyridylkarbamoyl)]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin (D26) (0,3 g, 0,7 mmol)  
55 a kyselina 4-methyl-3-pyridylboritá (0,12 g, 0,9 mmol) byly zahřívány pod refluxem

v dimethoxyethanu (80 ml) a vodě (10 ml) s uhličitánem sodným (0,15 g, 1,4 mmol) a tetrakis-(trifenyfosfin) palladiem (0) (0,1 g, 12 % mol.) pod atmosférou inertního plynu po dobu 18 hodin. Po ochlazení byla směs rozdělena mezi ethylacetát (250 ml) a vodu (200 ml). Organická vrstva byla oddělena a promyta nasyceným roztokem chloridu sodného a poté vysušena (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Odpaření rozpouštědla následované velmi rychlou chromatografií na silikagelu při eluci 3–7% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a rekrystalizace z ethylacetátu /benzínu (teplota varu 60 až 80 °C dalo titulní sloučeninu (E35) (0,2 g, 65 %), teplota tání 125 až 128 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,32 (3H, s), 3,32 (2H, t, J = 8 Hz), 3,85 (3H, s), 4,18 (2H, t, J = 8 Hz), 6,90 (2H, s), 7,21 (1H, d, J = 4 Hz), 8,10 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,45 – 8,53 (2H, m).

MS zjištěné = 429 (MH<sup>+</sup>), C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub> odpovídá 429.

15

#### Příklad 36

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

Reakce fenyl-[N-/6-(pyrid-3-yl)pyrid-3-yl/karbamátu] (D27) (0,66 g, 2,3 mmol) s 5-methoxy-6-trifluormethylindolinem (D11) (0,5 g, 2,3 mmol) jako při způsobu z příkladu 28 poskytla titulní sloučeninu (E36) (0,73 g, 78 %), teplota tání >270 °C.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 3,32 (2H, t, J = 8 Hz), 3,88 (3H, s), 4,23 (2H, t, J = 8 Hz), 7,20 (1H, s), 7,45 – 7,55 (1H, m), 7,98 – 8,18 (3H, m), 8,35 – 8,43 (1H, m), 8,55 – 8,60 (1H, m), 8,85 (1H, d, J = 4 Hz), 8,91 (1H, s), 9,23 (1H, s).

MS (API) zjištěno m/z = 415 (MH<sup>+</sup>), C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub> odpovídá 415.

30

#### Příklad 37

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

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

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

#### Příklad 38

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

Sloučenina byla připravena z 2-(4-pyridyl)thiazol-4-karboxylové kyseliny stejným způsobem, jako v popisném příkladu 15 a příkladu 19, čímž byla získána titulní sloučenina jako žlutá krystalická pevná látka v 8% výtěžku, teplota tání >220 °C.

50

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,90 (2H, d), 8,15 (1H, s), 8,70 (2H, d), 9,90 (1H, bs).

## Příklad 39

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

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

10 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 7,75 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,75 (2H, m), 9,30 (1H, s), 9,90 (1H, s).

## Příklad 40

- 15 1-[3-(5-Pyrimidyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

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

20 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 3,30 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,20 (1H, s), 7,45 (2H, m), 7,70 (1H, m), 7,95 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,70 (1H, s), 9,10 (2H, s), 9,20 (1H, s).

- 25 Příklad 41

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

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

35 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 2,29 (3H, s), 3,29 (2H, t, J = 8 Hz), 3,84 (3H, s), 4,19 (2H, t, J = 8 Hz), 7,01 (1H, d, J = 6 Hz), 7,20 (1H, s), 7,31 – 7,43 (2H, m), 7,55 – 7,62 (2H, m), 8,10 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 6 Hz), 8,62 (1H, s).

MS (API) zjištěno m/z = 428 (MH<sup>+</sup>), C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub> odpovídá 428.

- 40 Příklad 42

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

- 45 Titulní sloučenina (0,15 g, 40 %) byla připravena jako žlutohnědý prášek za použití způsobu z příkladu 28 z fenyl-[N-(3-ethyl-5-(pyrid-3-yl)fenyl/karbamátu] (D30) (0,26 g, 0,81 mmol) a 5-methoxy-6-trifluormethylindolinu (D11) (0,177 g, 0,81 mmol) v dimethylformamidu (10 ml), teplota tání 205 až 207 °C.

50 <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,81 (s, 1H, Ar), 8,58 (d, 1H, Ar), 8,22 (s, 1H, Ar), 7,88 (m, 1H, Ar), 7,48 (s, 1H, Ar), 7,32 (m, 2H, Ar), 7,12 (s, 1H, Ar), 6,85 (s, 1H, Ar), 6,52 (s, 1H, NH), 4,12 (t, 2H, indolin), 3,88 (s, 3H, Me), 3,28 (t, 2H, indolin), 2,60 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,3 (t, 3H, Me).

Hmotn. spektr. m/z = 442 [M<sup>+</sup>1]<sup>+</sup>.

## Příklad 43

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

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

10  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,87 (s, 1H, Ar), 8,60 (d, 1H, Ar), 8,24 (s, 1H, Ar), 7,90 (m, 1H, Ar), 7,70 – 7,55 (m, 4H, Ar), 7,50 – 7,30 (m, 5H, Ar), 6,85 (široký, 1H, Ar), 6,65 (široký, 1H, NH), 4,12 (t, 2H, indolin, 3,85 (s, 3H, Me), 3,28 (t, 2H, indolin).

## 15 Příklad 44

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

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

25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,01 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,29 (3H, s), 3,15 (2H, t,  $J = 8$  Hz), 4,07 (2H, t,  $J = 8$  Hz), 6,60 (1H, s), 6,95 (1H, s), 7,15 – 7,28 (3H, m), 7,38 – 7,43 (1H, m), 7,95 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,42 (1H, s).

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

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

## Příklad 45

## 35 1-[3-(Pyrid-3-ylaminokarbonyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

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

45  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3,25 (2H, t,  $J = 8$  Hz), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t,  $J = 8$  Hz), 7,25 (1H, s), 7,40 – 7,55 (2H, m), 7,65 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,90 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 8,10 – 8,30 (3H, m), 8,40 (1H, d,  $J = 2$  Hz), 8,10 – 8,30 (3H, m), 8,40 (1H, d,  $J = 2$  Hz), 8,85 (1H, s), 8,90 (1H, d,  $J = 2$  Hz), 10,50 (1H, s).

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

## Příklad 46

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

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

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

- 15 <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ: 10,5 (1H, s), 9,0 (2H, d, J = 5 Hz), 8,4 (1H, d, J = 5 Hz), 8 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,2 (1H, s), 7,9 (1H, d, J = 7 Hz), 7,7 (1H, d, J = 7 Hz), 7,5 (3H, m), 4,3 (2H, t, J = 8 Hz), 3,3 (2H, t, J = 8 Hz), 2,5 (3H, s).

## 20 Příklad 47

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

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

- 30 <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ: 10,7 (1H, s), 8,95 (1H, s), 8,5 (2H, d, J = 7 Hz), 8,2 (1H, s), 8,1 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 7 Hz), 7,8 (2H, d, J = 7 Hz), 7,65 (1H, d, J = 7 Hz), 7,45 (2H, m), 4,25 (2H, t, J = 7 Hz), 3,3 (2H, t, J = 7 Hz), 2,5 (3H, s).

m/e = 472, C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S odpovídá 472.

## 35 Příklad 48

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

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

- 45 <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ: 10,6 (1H, s), 9,1 (1H, s), 9,0 (1H, s), 8,4 (2H, d, J = 7 Hz), 8,2 (1H, s), 8,0 (1H, d, J = 7 Hz), 7,8 (2H, d, J = 7 Hz), 7,6 (1H, q, J = 5 Hz), 7,4 (1H, s), 4,25 (2H, t, J = 7 Hz), 3,3 (2H, t, J = 7 Hz), 2,5 (3H, s).

m/e = 472, C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S odpovídá 472.

## Příklad 49

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

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

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

m/e = 472, C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S odpovídá 472.

15

## Příklad 50

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

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

25 <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 3,28 (2H, t), 3,75 (3H, s), 4,20 (2H, t), 7,22 (1H, s), 7,38 – 7,49 (1H, m), 7,52 (1H, t), 7,63 (1H, q), 7,93 – 8,00 (1H, m), 8,02 (1H, d), 8,08 – 8,20 (2H, m), 8,78 – 8,99 (2H, m), 9,02 (1H, d).

## Příklad 51

30

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

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

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

## Příklad 52

- 50 5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-[6-(pyrid-3-yloxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin

55 5-Amino-2-(pyrid-3-yloxy)pyridin (0,5 g, 2,7 mmol) v dichlormethanu (25 ml) byl podroben reakci s triethylaminem (0,4 ml, 2,9 mmol), poté byl přikapán fenylchlorformiát (0,34 ml, 2,7 mmol) při -20 °C. Reakční směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti během 1 hodiny, poté byla nalita do zředěného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (50 ml). Organická

fáze byla oddělena a vodná fáze byla extrahována dichlormethanem (2 x 50 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařeny, čímž byl získán surový fenyلكarbamát (0,84 g) jako krystalizující olej. Tento materiál byl uveden do suchého dimethylformamidu (10 ml) a triethylaminu (0,5 ml) a podroben reakci s hydrochloridem 5-methylthio-6-trifluormethylindolinu (0,63 g, 2,32 mmol) při 100 °C po 0,5 h. Po ochlazení byl dimethylformamid odpařen za sníženého tlaku a odparek byl rozdělen mezi 5% vodný roztok hydroxidu sodného (100 ml) a dichlormethan (3 x 100 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařeny. Chromatografie za použití 2% methanolu v ethylacetátu jako elučního činidla následovaná rekrystalizací z ethylacetátu/petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) poskytla titulní sloučeninu (0,88 g, 73 %) jako bílou krystalickou pevnou látku, teplota tání 193 až 194 °C.

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

MS (EI)  $m/e = 447$  ( $\text{MH}^+$ ).

#### Příklad 53

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

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

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

MS (EI)  $m/e = 431$  ( $\text{MH}^+$ ).

#### Příklad 54

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

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

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

MS (EI)  $m/e = 444$  ( $\text{MH}^+$ ).

## Příklad 55

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

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

10

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,31 (2H, t,  $J = 8$  Hz), 3,88 (3H, s), 4,12 (3H, t,  $J = 8$  Hz), 5,40 (2H, s), 6,32 (1H, s), 6,88 (1H, m), 7,35 (2H, d,  $J = 6$  Hz), 7,91 (1H, dd,  $J = 8$  Hz, 2 Hz), 8,04 (1H, d,  $J = 2$  Hz), 8,22 (1H, s), 8,59 (2H, d,  $J = 6$  Hz).

15

MS (EI)  $m/e = 445$  ( $\text{MH}^+$ ).

## Příklad 56

- 20 5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-4-ylmethylaminokarbonyl)fenylkarbamoyl]indolin

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

25

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

## Příklad 57

30

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

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

35

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

40

## Příklad 58

- 45 5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-(2-ethyl-(4-pyridyl)]fenylkarbamoyl]indolin

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

50

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

## Příklad 59

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

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

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,29 (2H, t, J = 8), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, t, J = 8), 6,78 (1H, d, J = 3), 7,20 (1H, s), 7,41 (1H, dd, J = 8, 2), 7,72 (2H, d, J = 6), 7,78 (1H, d, J = 8), 7,83 (1H, d, J = 3), 7,92 (1H, d, J = 2), 8,16 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,70 (2H, d, J = 6).

MS(API) m/z = 453 (MH<sup>+</sup>).

## 15 Příklad 60

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

- 20 4-(Pyrid-4-ylthiomethyl)anilin (0,37 g, 1,71 mmol) byl převeden na fenylkarbamát a podroben reakci s 5-methoxy-6-trifluormethylindolinem (D11) (0,37 g, 1,71 mmol) jako při způsobu z příkladu 26, čímž byla získána titulní sloučenina (0,5 g, 64 %) jako bílá krystalická pevná látka, teplota tání 174 až 175 °C.

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

MS (EI) m/e = 460 (MH<sup>+</sup>).

30

## Příklad 61

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

- 35 4-(Pyrid-4-ylsulfonylmethyl)anilin byl převeden na titulní sloučeninu způsobem podle příkladu 60, čímž byla získána bílá krystalická pevná látka (46 %), teplota tání 240 až 242 °C.

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

MS (EI) m/e = 492 (MH<sup>+</sup>).

## 45 Příklad 62

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

- 50 4-(Pyrid-4-ylmethylthio)anilin byl převeden na titulní sloučeninu způsobem podle příkladu 60, čímž byla získána bílá krystalická pevná látka (63 %), teplota tání 160 až 163 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,27 (2H, t, J = 8 Hz), 3,85 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,08 (2H, t, J = 8 Hz), 6,41 (1H, s), 6,84 (1H, s), 7,12 (2H, d, J = 7 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8 Hz), 8,21 (1H, s), 8,48 (2H, d, J = 7 Hz).

55

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

#### Příklad 63

5

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

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

$^1H$  NMR ( $d_6$ -DMSO): 2,50 (3H, s), 3,30 (2H, t), 4,20 (2H, t), 7,00 (1H, d), 7,10 (2H, m), 7,20 (1H, m), 7,45 (3H, m), 8,05 (1H, d), 8,20 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,85 (1H, s).

15

#### Příklad 64

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

20 4-Amino-2-(pyrid-3-yloxy)pyridin (D45) byl převeden na titulní sloučeninu způsobem podle příkladu 60, čímž byla získána bělavá krystalická pevná látka (89 %), teplota tání 223 až 225 °C.

$^1H$  NMR (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 3,28 (2H, t,  $J = 8$  Hz), 3,86 (3H, s), 4,21 (2H, t,  $J = 8$  Hz), 7,24 (1H, s), 7,39 (1H, a), 7,40 – 7,5 (2H, m), 7,62 (1H, m,  $J = 9$  Hz), 7,97 (1H, d,  $J = 7$  Hz), 8,13  
25 (1H, s), 8,40 – 8,48 (2H, m), 9,10 (1H, s).

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

#### 30 Příklad 65

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

35 5-Amino-2-(2-methylpyrid-3-yloxy)pyridin byl převeden na titulní sloučeninu způsobem podle příkladu 60, čímž byla získána světle žlutá pevná látka (30 %), teplota tání 204 až 207 °C.

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

40

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

#### Příklad 66

45

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

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

50

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

55

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

## Příklad 67

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

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

10  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 3,28 (2H, t,  $J = 8$  Hz), 3,85 (3H, s), 4,17 (2H, t,  $J = 8$  Hz), 7,20 (1H, d,  $J = 7$  Hz), 7,22 (1H, s), 7,49 (1H, dd,  $J = 7$  Hz, 5 Hz), 7,90 – 7,99 (2H, m), 8,11 (1H, s), 8,57 – 8,68 (3H, m), 8,84 (1H, s).

M (EI)  $m/e = 447$  ( $\text{MH}^+$ ).

15

## Příklad 68

## 20 5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-3-ylmethyl)amidofenylkarbamoyl]indolin

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

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

## Příklad 69

## 30 5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-[3-(pyrid-4-ylmethyl)amidofenylkarbamoyl]indolin

35 Suspenze 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-(3-karboxyfenylkarbamoyl)indolinu (D55) (0,5 g, 1,26 mmol) v dichlormethanu (10 ml) byla podrobena reakci s oxalylchloridem (0,2 ml, 0,3 g, 2,4 mmol) a  $N,N$ -dimethylformamidem (3 kapky). Po 1 h byla reakční směs odpařena do sucha. Odparek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (20 ml) a přidán do roztoku 4-aminomethylpyridinu (0,15 ml, 1,39 mmol) a triethylaminu (0,2 ml, 0,15 g, 1,5 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) při 0 °C. Po 1 h byl přidán 5M vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a poté voda (20 ml). Filtrace a vysušení poskytly produkt jako žlutou pevnou látku (0,58 g, 94 %), teplota tání 122 až 123 °C.

40  $^1\text{H}$ -NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2,50 (3H, s), 3,30 (2H, t), 4,20 (2H, t), 4,50 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,40 (1H, t), 7,45 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,05 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,50 (2H, d), 8,85 (1H, bs), 9,15 (1H, t).

45

## Příklad 70

## 50 5-Methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-2-ylmethyl)amidofenylkarbamoyl]indolin

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

55  $^1\text{H}$ -NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2,50 (3H, s), 3,30 (2H, t), 4,20 (2H, t), 4,55 (2H, d), 7,25 – 7,35 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,65 – 7,75 (3H, m), 7,90 (2H, d), 8,25 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,85 (1H, s), 9,00 (1H, t).

## Příklad 71

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

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

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,26 (2H, t, J = 8), 3,83 (3H, s), 4,17 (2H, t, J = 8), 5,45 (2H, s), 6,45 (1H, d, J = 3), 7,19 (1H, s), 7,22 (1H, d, J = 8), 7,33 (1H, dd, J = 7, 5), 7,42 (1H, d, J = 8), 7,51 (1H, d, J = 3), 7,5 (1H, d, J = 8), 7,72 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 5), 8,51 (1H, s).

20 MS(API) m/z = 467 (MH<sup>+</sup>).

## Příklad 72

## 25 1-[1-(4-Pyridylmethyl)-5-indolylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

Směs aminoindolu (D49, 0,46 g, 2,1 mmol), fenylchlorformiátu (0,26 ml, 2,1 mmol) a triethylaminu (0,29 ml, 2,1 mmol) v dichlormethanu (5 ml) byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1 h. Směs byla zředěna dichlormethanem, promyta vodou, vysušena a odpařena. Odparek byl  
30 rozpuštěn v acetonitrilu (10 ml). Ke směsi byl přidán 5-methoxy-6-trifluormethylindolin (D11, 0,45 g, 2,1 mmol) a triethylamin (0,29 ml, 2,1 mmol) a směs byla míchána při teplotě místnosti 3 hodiny. Reakční směs byla zpracována jako v příkladu 71 a pevná látka získaná po tritraci byla rekrystalizována z dichlormethanu/benzínu za vzniku titulní sloučeniny (0,26 g, 27 %), teplota tání 215 až 218 °C.

35 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,26 (2H, t, J = 8), 3,83 (3H, s), 4,16 (2H, t, J = 8), 5,48 (2H, s), 6,49 (1H, d, J = 3), 7,04 (1H, d, J = 6), 7,20 (2H, m), 7,30 (1H, d, J = 8), 7,49 (1H, d, J = 3), 7,73 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,47 (2H, d, J = 6).

40 MS(API) m/z = 467 (MH<sup>+</sup>).

## Příklad 73

## 45 1-[1-(3-Pyridyl)-5-indolylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin

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

55 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,28 (2H, t, J = 8), 3,84 (3H, s), 4,19 (2H, t, J = 8), 6,73 (1H, d, J = 3), 7,21 (1H, s), 7,38 (1H, dd, J = 8,2), 7,55 (1H, d, J = 8), 7,62 (1H, dd, J = 7,5), 7,73 (1H, d, J = 3), 7,89 (1H, d, J = 2), 8,009 (1H, d, J = 7), 8,17 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 5), 8,89 (1H, d, J = 2).

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

5 Příklad 74

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

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

15  $^1H$  NMR (DMSO) 2,50 (3H, s), 3,30 (2H, t), 4,25 (2H, t), 7,45 (1H, t), 7,50 (1H, s), 7,55 (2H, m), 7,70 (1H, m), 8,25 (2H, m), 8,40 (1H, dt), 8,70 (1H, d), 8,80 (1H, s), 9,25 (1H, d).

20 Příklad 75

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

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

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

30

Příklad 76

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

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

40  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$ : 9,2 (1H, s), 8,8 (1H, s), 8,7 (1H, d), 8,4 (1H, d), 8,2 (1H, s), 8,1 (1H, s), 7,95 (2H, d), 7,7 (2H, d), 7,6 (1H, q), 7,4 (1H, s), 4,2 (2H, t), 3,3 (2H, t), 2,5 (3H, s).

Příklad 77

45

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

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

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

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

5

#### Příklad 78

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

10

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

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

#### Příklad 79

25

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

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

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 3,28 (2H, t,  $J = 8 \text{ Hz}$ ), 3,82 (3H, s), 4,15 (2H, t,  $J = 8 \text{ Hz}$ ), 6,81 (1H, s),  
35 7,09 (1H, s), 7,20 (1H, d,  $J = 6 \text{ Hz}$ ), 7,25 (1H, s), 7,40 (1H, d,  $J = 8 \text{ Hz}$ ), 7,52 – 7,59 (1H, m), 8,20 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,45 (1H, d,  $J = 6 \text{ Hz}$ ).

#### Příklad 80

40

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

Fenyl-[N-/2,3-dihydro-7-(pyrid-3-yl)benzofuran-5-ylkarbamát] (D65) (0,20 g, 0,00060 mol) v suchém dimethylformamidu (10 ml) byl podroben reakci pod argonem s 5-methoxy-6-trifluormethylindolinem (D11) (0,13 g, 0,00060 mol) a zahříván pod refluxem po dobu 18 hodin.  
45 Reakční směs byla poté ponechána ochladnout na teplotu místnosti a rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua. Odparek byl rozpuštěn v dichlormethanu, promyt deionizovanou vodou a 10% roztokem hydroxidu sodného, vysušen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpařeno za vakua. Výsledný hnědý olej byl přechištěn velmi rychlou chromatografií na silikagelu při eluování 2% methanolem v dichlormethanu, a poté rekrystalizován z ethylacetátu/petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C), čímž byla  
50 získána titulní sloučenina (0,07 g, 26 %) jako béžová pevná látka.

$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm): 3,12 – 3,49 (4H, m), 3,85 (3H, s), 4,15 (2H, t,  $J = 8$ ),  
55 4,61 (2H, t,  $J = 10$ ), 7,21 (1H, s), 7,40 – 7,58 (3H, m), 8,07 (1H, dt,  $J = 1, 7$ ), 8,13 (1H, s), 8,43 – 8,60 (2H, m), 8,88 (1H, d,  $J = 1$ ).

## Příklad 81

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

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

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

MS (EI)  $m/e$  = 445 ( $\text{MH}^+$ ).

15

## Příklad 82

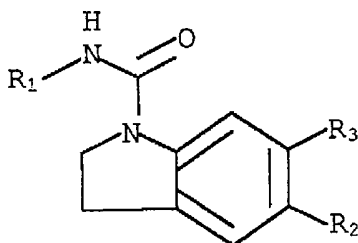
- 20 5-Methoxy-6-trifluormethyl-1-[6-(4-methylpyrid-3-yloxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin

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

- 25  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 3,30 (2H, t,  $J$  = 8 Hz), 3,83 (3H, s), 4,15 (2H, t,  $J$  = 8 Hz), 7,10 (1H, d,  $J$  = 8 Hz), 7,20 (1H, s), 7,38 (1H, d,  $J$  = 5 Hz), 8,04 (1H, dd,  $J$  = 8 Hz, 2 Hz), 8,10 (1H, s), 8,17 (1H, d,  $J$  = 2 Hz), 8,29 (1H, s), 8,30 (1H, d,  $J$  = 5 Hz), 8,72 (1H, s).

MS (EI)  $m/z$  = 445 ( $\text{MH}^+$ ).

- 30 Následující příklady byly připraveny za použití podobných technik:



| Př. č. | R <sub>1</sub>                     | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>  | t.t. °C       |
|--------|------------------------------------|----------------|-----------------|---------------|
| 83     | 3-(3-pyridyl)fenyl                 | OMe            | CF <sub>3</sub> | 192–193       |
| 84     | 2-methoxy-3-(3-pyridyl)fenyl       | OMe            | CF <sub>3</sub> | 196–197       |
| 85     | 2-chlor-3-(3-pyridyl)fenyl         | OMe            | CF <sub>3</sub> | 214–216       |
| 86     | 3-(3-chinolyl)fenyl                | OMe            | CF <sub>3</sub> | 240 (rozklad) |
| 87     | 5-(4-fluorfenyl)-3-pyridyl         | OMe            | CF <sub>3</sub> | >200          |
| 88     | 5-(3,5-difluorfenyl)-3-pyridyl     | OMe            | CF <sub>3</sub> | 226–229       |
| 89     | 5-(4-chlorfenyl)-3-pyridyl         | OMe            | CF <sub>3</sub> | 198–199       |
| 90     | 5-(2-methylfenyl)-3-pyridyl        | OMe            | CF <sub>3</sub> | 103–105       |
| 91     | 5-(2-formylfenyl)-3-pyridyl        | OMe            | CF <sub>3</sub> | 114–116       |
| 92     | 5-(2-hydroxymethylfenyl)-3-pyridyl | OMe            | CF <sub>3</sub> | 190–192       |
| 93     | 5-(3-chlor-4-fluorfenyl)-3-pyridyl | OMe            | CF <sub>3</sub> | 113–115       |
| 94     | 6-fenyl-3-pyridyl                  | OMe            | CF <sub>3</sub> | 204–207       |

pokračování

| Př. č. | R <sub>1</sub>                                           | R <sub>2</sub>                                     | R <sub>3</sub>  | t.t. °C            |
|--------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------|--------------------|
| 95     | 5-(3-pyridyl)-2-pyridyl                                  | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | >225               |
| 96     | 6-(1-pyrazolyl)-3-pyridyl                                | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | >225               |
| 97     | 3-(4-N,N-dimethylaminofenyl)fenyl                        | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 213-215            |
| 98     | 3-(4-N,N-dimethylaminomethylfenyl)fenyl                  | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 209-211            |
| 99     | 3-(3-N,N-dimethylaminomethylfenyl)fenyl                  | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 185-187            |
| 100    | 3-(5-N,N-dimethylaminomethyl-1,2,4-oxa-diazol-3-yl)fenyl | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 154-155            |
| 101    | 3-(1-dimethylaminoethyl-2-pyrrolyl)fenyl                 | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 158-159            |
| 102    | 3-(2-pyrrolyl)fenyl                                      | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | >240               |
| 103    | 3-(3-pyridyl)fenyl                                       | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 208-210            |
| 104    | 5-ethenyl-3-(3-pyridyl)fenyl                             | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 138-140            |
| 105    | 3-(3-pyridyl)-5-(trifluormethyl)fenyl                    | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 220-222            |
| 106    | 5-chlor-3-(3-pyridyl)fenyl                               | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 183-185            |
| 107    | 5-acetyl-3-(3-pyridyl)fenyl                              | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 174-176            |
| 108    | 4-methoxy-3-(3-pyridyl)-5-(trifluormethyl)-fenyl         | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 180-181            |
| 109    | 4-methyl-3-(4-methyl-3-pyridyl)fenyl                     | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 153-155            |
| 110    | 3-(2-methyl-3-pyridyl)fenyl                              | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 178-180            |
| 111    | 3-(2,4-dimethyl-3-pyridyl)fenyl                          | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 202-204            |
| 112    | 3-(6-methyl-3-pyridyl)fenyl                              | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 228-230            |
| 113    | 3-(2-methyl-4-pyrimidyl)fenyl                            | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | >220               |
| 114    | 3,5-(di-3-pyridyl)fenyl                                  | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 155-156            |
| 115    | 3-(3-pyridyl)-5-(4-pyridyl)fenyl                         | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 153-154            |
| 116    | 5-fluor-3-(6-methyl-3-pyridyl)fenyl                      | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 213-215            |
| 117    | 3-(4,6-dimethyl-3-pyridyl)fenyl                          | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 161-162            |
| 118    | 5-fluor-3-(3-pyridaziny)fenyl                            | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 230-231            |
| 119    | 3-(5-pyrimidinyl)fenyl                                   | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 245-250            |
| 120    | 3-(2-pyrazinyl)fenyl                                     | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 208-209            |
| 121    | 3-(6-methyl-(3-pyridazinyl)fenyl                         | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 229-231            |
| 122    | 3-(3-pyridyl)-5-trifluormethoxy)fenyl                    | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 168-170            |
| 123    | 3-(3-pyridyl)-4-trifluormethoxy)fenyl                    | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 99-100             |
| 124    | 5-fluor-4-methyl-3-(3-pyridyl)fenyl                      | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 244-247            |
| 125    | 5-fluor-3-(2-methyl-3-pyridyl)fenyl                      | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 204-205            |
| 126    | 5-fluor-3-(2-pyrazinyl)fenyl                             | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 230-231            |
| 127    | 5-fluor-3-(4,6-dimethylpyrid-3-yl)fenyl                  | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 215-218            |
| 128    | 5-fluor-4-methyl-3-(pyrimidin-3-yl)fenyl                 | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 188-189            |
| 129    | 5-fluor-4-methyl-3-(pyrid-3-yl)fenyl                     | Me                                                 | Cl              | 233-235            |
| 130    | 5-(5-pyrimidinyl)-3-pyridyl                              | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 120-121<br>215-216 |
| 131    | 5-fluor-3-(2-pyrazinyl)fenyl                             | Me                                                 | Cl              | 226-227            |
| 132    | 5-fluor-3-(5-pyrimidinyl)fenyl                           | Me                                                 | Cl              | 222-226            |
| 133    | 3-(3-pyridyl)fenyl                                       | C(Me <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                 | 91-92              |
| 134    | 5-fluor-3-(2-methyl-3-pyridyl)fenyl                      | Me                                                 | Cl              | 205-206            |
| 135    | 4-fluor-3-(3-pyridyl)fenyl                               | Cl                                                 | Cl              | 200-202            |
| 136    | 4-fluor-3-(3-pyridyl)fenyl                               | Me                                                 | Cl              | 185-186            |
| 137    | 3-(pyrid-3-ylmethoxy)fenyl                               | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 202-204            |
| 138    | 4-(pyrid-3-ylmethoxy)fenyl                               | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 215-217            |
| 139    | 3-(pyrid-3-yloxymethyl)fenyl                             | OMe                                                | CF <sub>3</sub> | 188-190            |

pokračování

| Př. č. | R <sub>1</sub>                            | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>  | t.t. °C |
|--------|-------------------------------------------|----------------|-----------------|---------|
| 140    | 5-methyl-6-(pyrid-3-yl)pyrid-3-yl         | OMe            | CF <sub>3</sub> | 230–232 |
| 141    | 5-chlor-6-(pyrid-3-yl)pyrid-3-yl          | SMe            | CF <sub>3</sub> | 245–250 |
| 142    | 6-(5-chlorpyrid-3-yl)pyrid-3-yl           | SMe            | CF <sub>3</sub> | 193–195 |
| 143    | 4-(pyrid-3-yloxy)fenyl                    | OMe            | CF <sub>3</sub> | 193–194 |
| 144    | 6-(pyrid-3-ylthio)pyrid-3-yl              | SMe            | CF <sub>3</sub> | 204–206 |
| 145    | 6-(pyrid-4-ylthio)pyrid-3-yl              | SMe            | CF <sub>3</sub> | 214–216 |
| 146    | 6-(pyrid-4-ylthio)pyrid-3-yl              | OMe            | CF <sub>3</sub> | 204–206 |
| 147    | 4-(pyrid-4-ylmethyl)fenyl                 | SMe            | CF <sub>3</sub> | 206–209 |
| 148    | 3-(pyrid-3-ylmethylaminokarbonyl)fenyl    | SMe            | CF <sub>3</sub> | 210–215 |
| 149    | 3-[3-(pyrid-2-yl)propionyl]fenyl          | SMe            | CF <sub>3</sub> | 145–146 |
| 150    | 3-[3-(pyrid-2-yl)-1-hydroxypropyl]fenyl   | SMe            | CF <sub>3</sub> | 78–80   |
| 151    | 4-(pyrid-4-ylmethylaminokarbonyl)fenyl    | SMe            | CF <sub>3</sub> | 138–140 |
| 152    | 3-[1-(pyrid-2-yl)propionyl]fenyl          | SMe            | CF <sub>3</sub> | 110–112 |
| 153    | 3-[2-(pyrid-2-yl)ethylkarbamoyl]fenyl     | SMe            | CF <sub>3</sub> | 92–94   |
| 154    | 3-[(pyrid-2-yl)methylkarbamoyl]fenyl      | SMe            | CF <sub>3</sub> | 116–118 |
| 155    | 6-(fenoxy)pyrid-3-yl                      | OMe            | CF <sub>3</sub> | 202–203 |
| 156    | 6-(2,4-dimethylpyrid-3-yloxy)pyrid-3-yl   | OMe            | CF <sub>3</sub> | 218–221 |
| 157    | 6-(2-methylfenoxy)pyrid-3-yl              | OMe            | CF <sub>3</sub> | 226–228 |
| 158    | 6-(3-methoxyfenoxy)pyrid-3-yl             | OMe            | CF <sub>3</sub> | 188–189 |
| 159    | 6-(4-fluor-2-methylfenoxy)pyrid-3-yl      | OMe            | CF <sub>3</sub> | 208–209 |
| 160    | 6-(2,4-dimethylfenoxy)pyrid-3-yl          | OMe            | CF <sub>3</sub> | 236–238 |
| 161    | 6-(2-chlorpyrid-3-yloxy)pyrid-3-yl        | OMe            | CF <sub>3</sub> | 238–240 |
| 162    | 6-(2-ethylfenoxy)pyrid-3-yl               | OMe            | CF <sub>3</sub> | 215–220 |
| 163    | 6-(4-karbamoylfenoxy)pyrid-3-yl           | OMe            | CF <sub>3</sub> | 245–248 |
| 164    | 6-(2-trifluormethylfenoxy)pyrid-3-yl      | OMe            | CF <sub>3</sub> | 237–238 |
| 165    | 6-(3-trifluormethylfenoxy)pyrid-3-yl      | OMe            | CF <sub>3</sub> | 193–194 |
| 166    | 6-(2,6-dimethylpyrid-3-yloxy)pyrid-3-yl   | OMe            | CF <sub>3</sub> | 230–233 |
| 167    | 6-(2-methylpyrid-3-yloxy)pyrid-3-yl       | Me             | Cl              | 181–183 |
| 168    | 6-(2-methylpyrid-3-yloxy)pyrid-3-yl       | Cl             | Cl              | 225–228 |
| 169    | 4-fluor-3-(5-pyrimidinyl)fenyl            | Cl             | Cl              | 132–135 |
| 170    | 5-fluor-3-(5-pyrimidinyl)fenyl            | Cl             | Cl              | 260     |
| 171    | 4-fluor-3-(5-pyrimidinyl)fenyl            | Me             | Cl              | 211–213 |
| 172    | 5-fluor-3-(5-pyrimidinyl)fenyl            | Br             | CF <sub>3</sub> | 214–218 |
| 173    | 6-(2-methyl-1-oxopyrid-3-yloxy)pyrid-3-yl | OMe            | CF <sub>3</sub> | 252–257 |
| 174    | 4-fluor-3-(pyridyl)fenyl                  | Br             | CF <sub>3</sub> | 200–201 |
| 175    | 6-(3-kyanfenoxy)pyrid-3-yl                | OMe            | CF <sub>3</sub> | 136–138 |
| 176    | 6-(4-kyanfenoxy)pyrid-3-yl                | OMe            | CF <sub>3</sub> | 188–189 |
| 177    | 6-(2-methylpyrid-3-yloxy)pyrid-3-yl       | Br             | CF <sub>3</sub> | 211–213 |

## Farmakologická data

5

Vazba [<sup>3</sup>H]–mesulerginu ke krysím nebo lidským 5-HT<sub>2C</sub> klonům exprimovaným v buňkách 293 in vitro

10

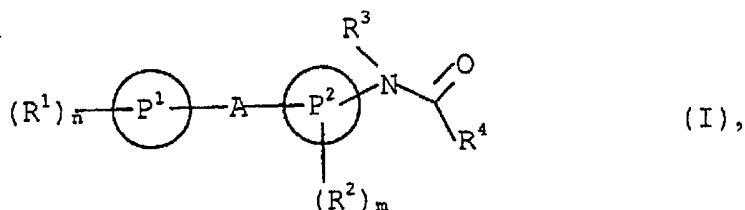
Sloučeniny byly testovány podle procedury uvedené v WO 94/04533. Sloučeniny v příkladech 1 až 165 mají pK<sub>i</sub> hodnoty 5,8 až 9,7.

Reverzní MCPP-indukovaná hypolokomoce

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

## PATENTOVÉ NÁROKY

### 1. Indolový derivát obecného vzorce I



ve kterém

P<sup>1</sup> a P<sup>2</sup> znamenají fenyl, izothiazolyl, izoxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thienyl, pyrrolyl, thiazolyl, izochinolyl, furyl, indolyl, pyrazinyl, chinolyl a pyrazolyl.

A je vazba, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>X nebo X(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>, kde p je 1 až 4 a X je CO, O, S(O)<sub>x</sub>, kde x je 0 až 2, nebo A je NR, CONR, NRCO, NRCONR, CO, CH(OH), alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, CH=CH, CH=CF, CF=CF, O, S(O)<sub>x</sub>, kde x je 1 nebo 2, NR nebo NRSO<sub>2</sub>, kde R je vodík nebo alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo A je fenyl popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, která je případně substituovaná skupinou NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alkenylovou skupinou obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinou obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kyanoskupinou, nitroskupinou, halogenem, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, NR<sup>12</sup>COR<sup>13</sup>, S(O)<sub>p</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, CHO, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, COR<sup>14</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> nebo OR<sup>14</sup>, kde p je 1 nebo 2 a

R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> a R<sup>14</sup> jsou nezávisle na sobě vodík nebo alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

nebo je pěti- až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující až tři heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku nebo síry, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, která je případně substituovaná skupinou NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alkenylovou skupinou obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinou obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kyanoskupinou, nitroskupinou, halogenem, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, NR<sup>12</sup>COR<sup>13</sup>, S(O)<sub>p</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, CHO, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, COR<sup>14</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> nebo OR<sup>14</sup>, kde p je 1 nebo 2 a

R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> a R<sup>14</sup> jsou nezávisle na sobě vodík, alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

skupiny R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> jsou každá nezávisle na sobě vodík, alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku případně substituovaný skupinou NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alkenyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkenyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kyanoskupina, nitroskupina, halogen, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, NR<sup>12</sup>COR<sup>13</sup>, S(O)<sub>p</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, CHO, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, COR<sup>14</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> nebo OR<sup>14</sup>,

kde p je 1 nebo 2 a

$R^{12}$ ,  $R^{13}$  a  $R^{14}$  jsou nezávisle na sobě vodík nebo alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

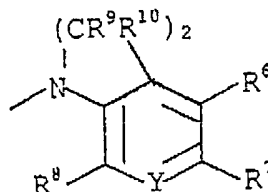
5 n a m jsou nezávisle 0, 1 nebo 2;

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

bud'

10

$R^4$  je skupina vzorce i)



(i)

ve kterém

15 Y je dusík, uhlík, nebo  $CR^5$  skupina;

skupiny  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  a  $R^8$  jsou nezávisle na sobě vodík, alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku  
případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, alkenyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku,  
cykloalkyl obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkoxyskupina obsahující 3 až 6 atomů  
20 uhlíku v cykloalkylové a 1 až 6 atomů v alkoxylové části, alkinyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku,  
cykloalkyloxyskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina obsahující 3 až  
6 atomů uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, alkylthioskupina  
obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylthioskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cyklo-  
alkylalkylthioskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomů uhlíku  
25 v alkylové části, alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, halogen, nitro-  
skupina,  $OCF_3$ ,  $SCF_3$ ,  $SO_2CF_3$ ,  $SO_2F$ , formyl, alkanoyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, kyano-  
skupina, fenyl nebo thienyl,  $NR^{12}R^{13}$ ,  $CONR^{12}R^{13}$  nebo  $CO_2R^{14}$ ,

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

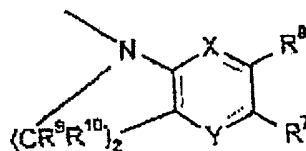
30

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

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

35 nebo

$R^4$  je skupina vzorce iv)



(iv)

ve kterém

40

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

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  a  $R^{10}$  mají výše uvedený význam;

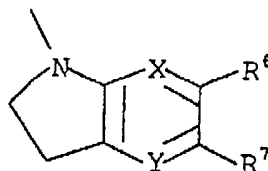
nebo jeho sůl.

2. Indolový derivát podle nároku 1, vzorce I, ve kterém A je vazba nebo skupina  $CH_2O$ ,  $OCH_2$  nebo O.

3. Indolový derivát podle nároku 1 nebo 2, vzorce I, ve kterém je  $R^2$  vodík, halogen, methyl,  $CF_3$  nebo  $OCF_3$ .

4. Indolový derivát podle některého z nároků 1 až 3 vzorce I, ve kterém je  $R^3$  vodík.

5. Indolový derivát podle některého z nároků 1 až 4 vzorce I, ve kterém je  $R^4$  skupina vzorce A



(A)

ve kterém

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

6. Indolový derivát podle některého z nároků 1 až 5 vzorce I, ve kterém  $R^6$  je trifluormethyl nebo halogen a  $R^7$  je alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthio skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

7. Indolový derivát podle nároku 1, kterým je

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

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

a jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

8. Indolový derivát podle nároku 1, kterým je

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

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

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

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

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

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

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

1-(5-fenylpyrid-3-ylkarbamoyl)-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-(5-fenylpyrid-3-ylkarbamoyl)-5-methylthio-6-trifluormethylindolin,  
 1-[5-(3-pyridyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[5-(4-trifluormethylfenyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[5-(4-methylfenyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[5-(2-thienyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[5-(3-thienyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[5-(2-pyrrolyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[5-(4-pyridyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[2-(3-pyridyl)thiazol-4-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin nebo  
 1-[2-(2-pyridyl)thien-5-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 a jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

**9. Indolový derivát podle nároku 1, kterým je**

1-[3-fluor-5-(4-methyl-3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[5-(2,6-difluorfenyl)-3-pyridylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 6-chlor-5-methyl-1-[4-methyl-3-(3-pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]indolin,  
 1-[4-methyl-3-(3-pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-5-thiomethyl-6-trifluormethylindolin,  
 1-[3-fluor-5-(3-pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-5-thiomethyl-6-trifluormethylindolin,  
 1-[4-chlor-3-(3-pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 5-methoxy-1-[5-methyl-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)fenylkarbamoyl]-6-trifluormethylindolin,  
 1-[4-methyl-3-(4-methyl-3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 a jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

**10. Indolový derivát podle nároku 1, kterým je**

1-[5-brom-3-(3-pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[4-*terc*-butyl-3-(3-pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[4-methoxy-3-(3-pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[5-fluor-4-methoxy-3-(3-pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,

- 1-[3-brom-4-methyl-5-(3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[3-(4-izochinolyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 5 1-[5-(4-methyl-3-pyridyl)-3-pyridylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[6-(3-pyridyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[5-(2-furyl)pyrid-3-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 10 1-[2-(pyrazinyl)thiazol-4-ylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[3-(5-pyrimidyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 15 1-[3-(4-methyl-3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[5-ethyl-3-(pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 5-methoxy-1-[5-fenyl-3-(pyrid-3-yl)fenylkarbamoyl]-6-trifluormethylindolin,  
 20 6-chlor-5-methyl-1-[4-methyl-3-(4-methyl-3-pyridyl)fenylkarbamoyl]indolin,  
 1-[3-(pyrid-3-ylaminokarbonyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 25 trans-5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-/2-ethenyl-4-pyridyl]/fenylkarbamoyl]indolin,  
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-/2-ethyl(4-pyridyl)/fenylkarbamoyl]indolin,  
 1-[1-(4-pyridyl)-5-indolylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 30 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-4-ylthiomethyl)fenylkarbamoyl]indolin,  
 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-4-ylsulfonylmethyl)fenylkarbamoyl]indolin,  
 35 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-4-ylmethylthio)fenylkarbamoyl]indolin,  
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[(6-fenoxy)-3-pyridylkarbamoyl]indolin,  
 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[2-(pyrid-3-yloxy)pyrid-4-ylkarbamoyl]indolin,  
 40 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[6-(2-methylpyrid-3-yloxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,  
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[6-(6-methylpyrid-3-yloxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,  
 45 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[6-(pyrid-3-ylthio)-3-pyridylkarbamoyl]indolin,  
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-3-ylmethyl)amidofenylkarbamoyl]indolin,  
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[3-(pyrid-4-ylmethyl)amidofenylkarbamoyl]indolin,  
 50 5-methylthio-5-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-2-ylmethyl)amidofenylkarbamoyl]indolin,  
 1-[1-(3-pyridylmethyl)-5-indolylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 55 1-[1-(4-pyridylmethyl)-5-indolylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,

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

**11.** Indolový derivát podle nároku 1, kterým je

1-[3-(pyrid-3-ylaminokarbonyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[3-(pyrid-4-ylaminokarbonyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[4-(pyrid-3-ylaminokarbonyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[4-(pyrid-4-ylaminokarbonyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[3-(3-pyridylkarbonyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 1-[3-(pyrid-3-ylaminosulfonyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[6-(pyrid-3-yloxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,  
 a jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

**12.** Indolový derivát podle nároku 1, kterým je

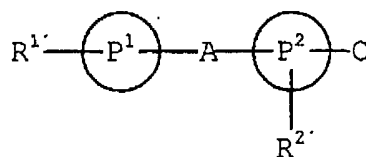
5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[6-(pyrid-3-yloxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,  
 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-4-ylmethoxy)fenylkarbamoyl]indolin,  
 5-methoxy-6-trifluormethyl-1-[6-(pyrid-4-ylmethoxy)pyrid-3-ylkarbamoyl]indolin,  
 5-methylthio-6-trifluormethyl-1-[4-(pyrid-4-ylmethylaminokarbonyl)fenylkarbamoyl]indolin,  
 a jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

**13.** Indolový derivát podle nároku 1, kterým je

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

1-[4-fluor-3-(3-pyridyl)fenylkarbamoyl]-5-methoxy-6-trifluormethylindolin,  
a jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

- 5 14. Indolový derivát podle některého z nároků 1 až 6 a 10 pro použití při terapii.
15. Indolový derivát podle nároku 7 pro použití při terapii.
16. Indolový derivát podle nároku 8 pro použití při terapii.
- 10 17. Indolový derivát podle nároku 9 pro použití při terapii.
18. Indolový derivát podle nároku 11 pro použití při terapii.
- 15 19. Indolový derivát podle nároku 12 pro použití při terapii.
20. Indolový derivát podle nároku 13 pro použití při terapii.
21. Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje indolový derivát podle  
20 některého z nároků 1 až 6 a 10 a farmaceuticky přijatelný nosič nebo excipient.
22. Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje indolový derivát podle  
nároku 7 a farmaceuticky přijatelný nosič nebo excipient.
- 25 23. Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje indolový derivát podle  
nároku 8 a farmaceuticky přijatelný nosič nebo excipient.
24. Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje indolový derivát podle  
nároku 9 a farmaceuticky přijatelný nosič nebo excipient.
- 30 25. Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje indolový derivát podle  
nároku 11 a farmaceuticky přijatelný nosič nebo excipient.
26. Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje indolový derivát podle  
35 nároku 12 a farmaceuticky přijatelný nosič nebo excipient.
27. Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje indolový derivát podle  
nároku 13 a farmaceuticky přijatelný nosič nebo excipient.
- 40 28. Způsob přípravy indolového derivátu podle nároku 1 obecného vzorce I nebo jeho farma-  
ceuticky přijatelné soli, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že
1. pro přípravu indolového derivátu obecného vzorce I, kde n znamená 1 a ostatní substituenty  
mají význam uvedený výše, sloučenina obecného vzorce II



(II)

45

se nechá reagovat v rozpouštědle se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

příčemž v těchto vzorcích

A, P<sup>1</sup> a P<sup>2</sup> mají význam, jako je definován u vzorce I,

5

C a D obsahují vhodnou funkční skupinu nezbytnou/vhodné funkční skupiny nezbytné pro tvorbu skupiny –NR<sup>3'</sup>CO při sloučení, a to

- pokud C je skupina vzorce –N=C=O, D je atom vodíku,
- 10 – pokud C je skupina vzorce –NR<sup>3'</sup>COL, D je atom vodíku,
- pokud C je skupina vzorce –NHR<sup>3'</sup> a D je skupina vzorce COL,
- pokud C je atom halogenu, D je skupina vzorce –CONHR<sup>3'</sup>,

příčemž substituenty R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup> a R<sup>4'</sup> odpovídají R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup>, jak jsou uvedeny u vzorce I, nebo jsou to skupiny na ně převeditelné, a

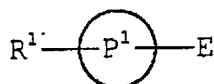
15

L je odštěpitelná skupina,

a potom případně, a pokud je to nezbytné, a v jakémkoli vhodném pořadí, se provede konverze jakékoliv ze skupin R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup> a R<sup>4'</sup>, pokud jsou jiné než R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup>, na R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup>, interkonverzí R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> a připraví se jeho farmaceuticky přijatelné soli; nebo

20

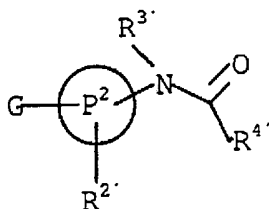
b) pro přípravu indolového derivátu obecného vzorce I, kde všechny substituenty mají význam uvedený výše, sloučenina obecného vzorce IV



(IV)

25

se nechá reagovat v přítomnosti katalyzátoru se sloučeninou obecného vzorce V



(V)

ve kterých

30 P<sup>1</sup>, P<sup>2</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup> a R<sup>4'</sup>, mají význam jako je definován výše

a

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

35

a potom případně, a pokud je to nezbytné, a v jakémkoli vhodném pořadí, provede se konverze jakékoliv ze skupin R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup> a R<sup>4'</sup>, pokud jsou jiné než R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup>, na R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup>, interkonverzí R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> a připraví se jeho farmaceuticky přijatelné soli.

40

---

Konec dokumentu

---