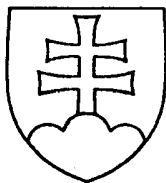


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA  
VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 03.03.93  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 846 640  
(32) Dátum priority: 05.03.92  
(33) Krajina priority: US  
(43) Dátum zverejnenia: 10.05.95  
(86) Číslo PCT: PCT/US93/01667, 03.03.93

(21) Číslo dokumentu:

1052-94

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

C 07 D 417/14,  
C 07 D 413/14,  
// A 61 K 31/40

(71) Prihlasovateľ: PFIZER Inc., New York, NY, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Macor John E., Salem, CT, US;  
Nowakowski Jolanta T., Haddam, CT, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Indolové deriváty, spôsob ich prípravy, medzi-produkty tohto postupu, farmaceutické prostriedky obsahujúce tieto deriváty a použitie týchto derivátov

(57) Anotácia:  
Zlúčeniny všeobecného vzorca vzorca I, v ktorom majú substituenty význam uvedený v opise a farmaceuticky prijateľné soli odvodené od týchto zlúčenín sú vhodné ako psychoterapeutiká, pričom sú účinné ako agonisty serotonínu (5-HT<sub>1</sub>). Možno ich použiť pri liečení depresie, úzkosti, porúch stravovacích návykov, obezity, drogovej závislosti, histamínovej cefalalgie, migrény, bolesti a chronickej paroxysmálnej hemikranie, bolesti hlavy súvisiacich s vaskulárnymi poruchami a ďalších porúch vyplývajúcich z deficitnej serotonergnej neurotransmisie. Tieto zlúčeniny je možné tiež použiť ako centrálné pôsobiace antihypertenzíva a vazodilatátory. Do rozsahu uvedeného vynálezu patrí spôsob prípravy týchto zlúčenín, medziprodukty tohto postupu, farmaceutické prostriedky obsahujúce tieto deriváty a použitie týchto derivátov na uvedené účely.

INDOLOVÉ DERIVÁTY, SPÔSOB ICH PRÍPRAVY, MEDZIPRODUKTY TOHTO  
POSTUPU, FARMACEUTICKÉ PROSTRIEDKY OBSAHUJÚCE TIETO DERIVÁTY  
A POUŽITIE TÝCHTO DERIVÁTOV

Oblasť techniky

Vynález sa týka indolových derivátov, spôsobu prípravy týchto indolových derivátov, medziproduktov tohto postupu, farmaceutických prostriedkov obsahujúcich tieto indolové deriváty a použitia týchto indolových derivátov v lekárstve. Tieto účinné zlúčeniny podľa vynálezu sú vhodné na liečenie migrény a ďalších iných porúch.

Doterajší stav techniky

Čo sa týka doterajšieho stavu techniky, popisujú sa v patente Spojených štátov amerických č. 4 839 377 a v publikovanej európskej patentovej prihláške č. 313397 3-aminoalkylindolové zlúčeniny substituované v polohe 5. O týchto zlúčeninách sa tu uvádza, že sa jedná o látky vhodné na liečenie migrény.

V patentovej prihláške Veľkej Británie č. 040279 sa popisujú 3-aminoalkyl-1H-indol-5-tioamidové a karboxamidové zlúčeniny. O týchto zlúčeninách sa tu uvádza, že sa jedná o látky vhodné na liečenie hypertenzie, Raynaudovej choroby a na liečenie migrény.

V európskej publikovanej patentovej prihláške č. 303506 sa popisuje 3-poly:hydro-pyridyl-5-substituované-1H-indoly. O týchto zlúčeninách sa tu uvádza, že predstavujú agonisty 5-HT<sub>1</sub>-receptora a tiež prejavujú vazokonstrikčný účinok, pričom je okrem toho možné tieto zlúčeniny použiť výhodne na liečenie migrény.

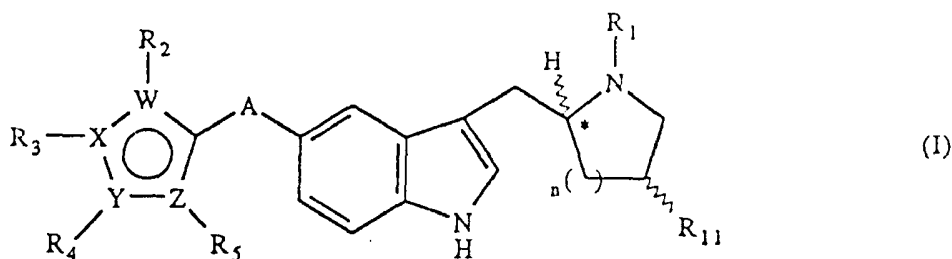
V publikovanej európskej patentovej prihláške č. 345777 sa popisujú N-piperidinyl:indolyl:etyl-alkán-sulfónamidové deriváty.

Tieto zlúčeniny predstavujú agonisty 5-HT<sub>1</sub>-receptora a látky s vazokonstrikčným účinkom, pričom je ich možné tiež použiť na liečenie bolesti hlavy.

Vo zverejnených európskych patentových prihláškach č. 438230, 494774 a 497512 sa popisujú päťčlenné heteroaromatické zlúčeniny substituované indolom. O týchto zlúčeninách sa tu uvádza, že majú účinnosť podobnú ako agonista receptora 5-HT<sub>1</sub>, pričom sú tieto látky vhodné pri liečení migrény a ďalších iných ochorení, u ktorých je indikovaný selektívny agonista týchto receptorov.

### Podstata vynálezu

Podstatu uvedeného vynálezu predstavujú indolové deriváty všeobecného vzorca I:



v ktorom znamená:

A priamu väzbu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkenylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka,  
n predstavuje 0, 1 alebo 2,

R<sub>1</sub> predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, arylovú skupinu, alkylarylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, alkylheteroarylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka alebo skupinu -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>6</sub>,

W, X, Y a Z každý nezávisle predstavuje atóm kyslíka, síry, dusíka alebo uhlíka, s tou podmienkou, že prinajmenšom jeden z týchto členov W, X, Y alebo Z predstavuje atóm dusíka,

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  a  $R_5$  každý nezávisle predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, arylovú skupinu, alkylarylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, alkylheteroarylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, atóm halogénu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, skupinu  $-OR_7$ ,  $-NR_7R_8$ ,  $-(CH_2)_sOR_7$ ,  $-SR_7$ ,  $-SO_2NR_7R_8$ ,  $-NR_7SO_2R_8$ ,  $-NR_7CO_2R_8$ ,  $-CONR_7R_8$  alebo  $-CO_2R_7$ ,

jedna z dvojíc  $R_2$  a  $R_3$ ,  $R_3$  a  $R_4$  alebo  $R_4$  a  $R_5$  môžu spoločne tvoriť päťčlenný až sedemčlenný alkylový kruh, šesťčlenný arylový kruh, päťčlenný až sedemčlenný heteroalkylový kruh obsahujúci jeden heteroatóm zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru, alebo päťčlenný až šesťčlenný heteroarylový kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru,

$R_6$  predstavuje kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu alebo skupinu  $-OR_9$ ,

$R_7$ ,  $R_8$  a  $R_9$  každý nezávisle predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu  $-(CH_2)_mR_{10}$ , alkylarylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka alebo arylovú skupinu,

$R_7$  a  $R_8$  môžu spoločne tvoriť alkylový kruh obsahujúci 4 až 7 atómov uhlíka,

$R_{10}$  predstavuje kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu alebo alkoxykupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka,

$R_{11}$  predstavuje atóm vodíka, skupinu  $-OR_{12}$  alebo skupinu  $-NHCOR_{12}$ ,

$R_{12}$  znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, arylovú skupinu alebo alkylarylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka,

m znamená 1, 2 alebo 3,

s znamená 0, 1, 2 alebo 3, a

vyššie uvedené arylové skupiny a arylové časti vyššie uvedených alkylarylových skupín sú nezávisle zvolené zo súboru

zahrňujúceho fenylovú skupinu a substituované fenylové skupiny, kde uvedená substituovaná fenylová skupina môže byť substituovaná jednou až troma skupinami vybranými zo súboru zahrňujúceho alkylové skupiny obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka, halogény (to znamená fluór, chlór, bróm alebo jód), hydroxyskupinu, kyanoskupinu, karboxamidovú skupinu, nitroskupinu a alkoxyskupiny obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka,

a farmaceuticky prijateľné soli odvodené od týchto zlúčenín. Uvedené zlúčeniny sú vhodné na liečenie migrény a iných ochorení.

Do rozsahu zlúčenín podľa uvedeného vynálezu patria všetky optické izoméry všeobecného vzorca I (ako sú napríklad R a S stereoizoméry na ľubovoľnom chirálnom mieste) a ich racemické, diastereomérne alebo epimérne zmesi. V prípade, že  $R_{11}$  znamená atóm vodíka, potom sú podľa uvedeného vynálezu výhodné epiméry s R absolútnou konfiguráciou na mieste chirálneho uhlíka označeného hviezdíčkou vo všeobecnom vzorci I. V prípade, že  $R_{11}$  znamená skupinu  $-OR_{12}$  alebo  $-NHCOR_{12}$  a  $n$  je 0 alebo 1, potom sú podľa uvedeného vynálezu výhodné epiméry s S absolútnou konfiguráciou na mieste chirálneho uhlíka označeným hviezdíčkou vo všeobecnom vzorci I. V prípade, že  $R_{11}$  znamená skupinu  $-OR_{12}$  alebo  $-NHCOR_{12}$  a  $n$  je 2, potom sú podľa uvedeného vynálezu výhodné epiméry s R absolútnou konfiguráciou na mieste chirálneho uhlíka označenom hviezdíčkou vo všeobecnom vzorci I. V prípade, že  $R_{11}$  znamená skupinu  $-OR_{12}$  alebo  $-NHCOR_{12}$  a  $n$  je 0, potom sú podľa uvedeného vynálezu výhodné cis epiméry ((2S, 3S) absolútnej konfigurácie v azetidínovom kruhu). V prípade, že  $R_{11}$  znamená skupinu  $-OR_{12}$  alebo  $-NHCOR_{12}$  a  $n$  je 1, potom sú podľa uvedeného vynálezu výhodné cis epiméry ((2S, 4R) absolútnej konfigurácie v pyrolidínovom kruhu). V prípade, že  $R_{11}$  znamená skupinu  $-OR_{12}$  alebo  $-NHCOR_{12}$  a  $n$  je 2, potom sú podľa uvedeného vynálezu výhodné cis epiméry ((2R, 5R) absolútnej konfigurácie v piperidínovom kruhu).

Pokiaľ nebude uvedené inak, potom sa termínom "alkylová skupina" rovnako tak ako alkylovou časťou obsiahnutou v iných

vyššie uvedených skupinách (ako je napríklad alkoxy skupina), mieni v texte uvedeného vynálezu lineárna alebo rozvetvená alkylová skupina, pričom sa môže tiež jednať o cyklickú alkylovú skupinu (ako je napríklad cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová alebo cyklohexylová skupina) alebo sa môže jednať o lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu cyklické časti.

Do skupiny výhodných zlúčenín podľa uvedeného vynálezu patria zlúčeniny vyššie uvedeného všeobecného vzorca I, v ktorých A znamená priamu väzbu alebo skupinu  $-CH_2$ ; ďalej zlúčeniny, v ktorých  $n$  znamená 1; zlúčeniny v ktorých  $R_1$  predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo skupinu  $-CH_2CH_2OCH_3$ ; zlúčeniny, v ktorých Z znamená atóm dusíka; zlúčenina, v ktorých Y znamená atóm uhlíka; zlúčeniny, v ktorých W a X každý nezávislo predstavujú kyslík, síru, dusík alebo uhlík; pričom  $R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$  majú rovnaký význam ako bolo uvedené hore. Z týchto vyššie uvedených výhodných zlúčenín sú v prípade, že  $R_{11}$  predstavuje atóm vodíka, výhodné epiméry s R absolútnou konfiguráciou na mieste chirálneho uhlíka označenom hviezdičkou vo vyššie uvedenom všeobecnom vzorci I. Okrem toho sú z týchto vyššie uvedených výhodných zlúčenín v prípade, že  $R_{11}$  predstavuje skupinu  $-OR_{12}$  alebo  $-NHCOR_{12}$ , výhodné epiméry s S absolútnou konfiguráciou na mieste chirálneho uhlíka označenom hviezdičkou vo vyššie uvedenom všeobecnom vzorci I. Ďalej sú z týchto vyššie uvedených výhodných zlúčenín, v prípade, že  $R_{11}$  predstavuje skupinu  $-OR_{12}$  alebo skupinu  $-NHCOR_{12}$ , hlavne výhodné cis epiméry ((2S, 4R) absolútnej konfigurácie v pyrolidínovom kruhu).

Ako konkrétne zrejme výhodné zlúčeniny podľa uvedeného vynálezu je možné uviesť nasledujúce zlúčeniny:

(R)-5-(4-benzyl-1,3-tiazol-2-yl)-3-(N-metyl-pyrolidín-2-yl-metyl)-1H-indol,

(R)-5-(4-benzyl-1,3-tiazol-2-yl)-3-(pyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indol,

(R)-5-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-(N-metyl-pyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indol,

(R)-5-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-(pyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indol,

(R)-5-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylmetyl)-3-(N-metyl-pyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indol, a

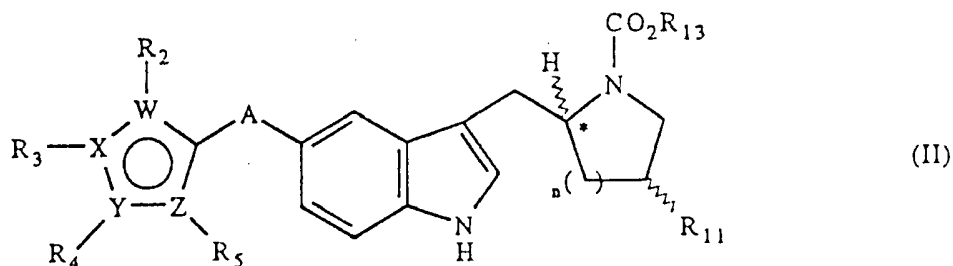
(R)-5-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylmetyl)-3-(pyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indol.

Do rozsahu uvedeného vynálezu tiež patria farmaceutické prostriedky na liečenie chorôb vybrané zo skupiny, do ktorej patrí hypertenzia, stavy depresie, úzkosti, poruchy stravovacích návykov, obezita, zneužitie liekov (drogová závislosť), histamínová cefalalgia, migréna, bolesti a chronická paroxysmálna hemikrania a bolesti hlavy súvisiace s vaskulárnymi poruchami, pričom tieto farmaceutické prostriedky obsahujú zlúčeninu vyššie uvedeného všeobecného vzorca I alebo farmaceuticky prijateľnú soľ odvodenú od tejto zlúčeniny, v množstve účinnom na liečenie vyššie uvedených chorôb a farmaceuticky prijateľnú nosičovú látku.

Do rozsahu uvedeného vynálezu tiež patrí spôsob liečenia chorôb vybraných zo skupiny, do ktorej patrí hypertenzia, stavy depresie, úzkosti, poruchy stravovacích návykov, obezita, zneužitie liekov alebo drogová závislosť, histamínová cefalalgia, migréna, bolesti a chronická paroxysmálna hemikrania a bolesti hlavy súvisiace s vaskulárnymi poruchami, pričom sa pri tomto postupe podáva cicavcovi (ako je napríklad ľudská bytosť) vyžadujúcemu toto liečenie zlúčenina vyššie uvedeného všeobecného vzorca I alebo farmaceuticky prijateľná soľ odvodená od tejto zlúčeniny, v množstve účinnom na liečenie vyššie uvedených chorôb.

Do rozsahu uvedeného vynálezu tiež patria farmaceutické prostriedky na liečenie porúch vyplývajúcich z deficitnej serotonergnej neurotransmisie (ako sú napríklad stavy depresie, úzkosti, poruchy stravovacích návykov, obezita, zneužitie liekov alebo drogová závislosť, histamínová cefalalgia, migréna, bolesti a chronická paroxysmálna hemikrania a bolesti hlavy súvisiace s vaskulárnymi poruchami), pričom sa pri tomto postupe podáva cicavcovi (ako je napríklad ľudská bytosť) vyžadujúcemu toto liečenie zlúčenina vyššie uvedeného všeobecného vzorca I alebo farmaceuticky prijateľná soľ odvodená od tejto zlúčeniny v množstve účinnom na liečenie vyššie uvedených chorôb.

Do rozsahu uvedeného vynálezu tiež patria zlúčeniny všeobecného vzorca II.



v ktorom:

$\bar{n}$ , A, W, X, Y, Z, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> a R<sub>11</sub> majú rovnaký význam ako bolo definované vyššie, a

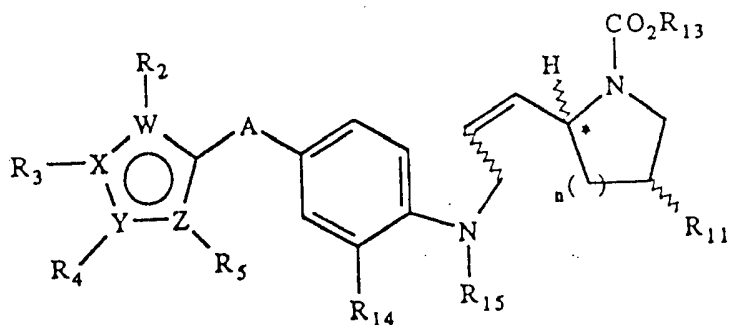
R<sub>13</sub> predstavuje alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, arylovú skupinu alebo alkylarylovú skupinu (vo výhodnom vyhotovení benzylovú skupinu).

Z týchto vyššie uvedených zlúčenín sú v prípade, že R<sub>11</sub> predstavuje atóm vodíka, výhodné epiméry s R absolútnou konfiguráciou na mieste chirálneho uhlíka označenom hviezdíčkou



vo vyššie uvedenom všeobecnom vzorci II. Okrem toho sú z týchto vyššie uvedených zlúčenín v prípade, že  $R_{11}$  predstavuje skupinu  $-OR_{12}$  alebo  $NHCOR_{12}$  a  $n$  je 0 alebo 1, výhodné epiméry s S absolútnou konfiguráciou na mieste chirálneho uhlíka označenom hviezdíčkou vo vyššie uvedenom všeobecnom vzorci II. Ďalej sú z týchto vyššie uvedených zlúčenín, v prípade, že  $R_{11}$  predstavuje skupinu  $-OR_{12}$  alebo  $-NHCOR_{12}$  a  $n$  je 2, výhodné epiméry s R absolútnou konfiguráciou na mieste chirálneho uhlíka označenom hviezdíčkou vo vyššie uvedenom všeobecnom vzorci II. Ďalej sú z týchto vyššie uvedených zlúčenín, v prípade, že  $R_{11}$  predstavuje skupinu  $-OR_{12}$  alebo skupinu  $-NHCOR_{12}$  a  $n$  je 0, hlavne výhodné cis epiméry ((2S, 3S) absolútnej konfigurácie v azetidínovom kruhu). Ďalej sú z týchto vyššie uvedených zlúčenín v prípade, že  $R_{11}$  znamená skupinu  $-OR_{12}$  alebo  $-NHCOR_{12}$  a  $n$  je 1, hlavne cis epiméry ((2S, 4R) absolútnej konfigurácie v pyrrolidínovom kruhu). Ďalej sú z týchto vyššie uvedených zlúčenín v prípade, že  $R_{11}$  znamená skupinu  $-OR_{12}$  alebo  $-NHCOR_{12}$  a  $n$  je 2, hlavne výhodné cis epiméry ((2R, 5R) absolútnej konfigurácie v piperidínovom kruhu). Tieto zlúčeniny všeobecného vzorca II sú vhodné ako medziprodukty pre prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I.

Do rozsahu uvedeného vynálezu tiež patria zlúčeniny všeobecného vzorca III:



v ktorom:

$\underline{n}$ , A, W, X, Y, Z,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{11}$  a  $R_{13}$  majú rovnaký význam ako bolo definované vyššie,

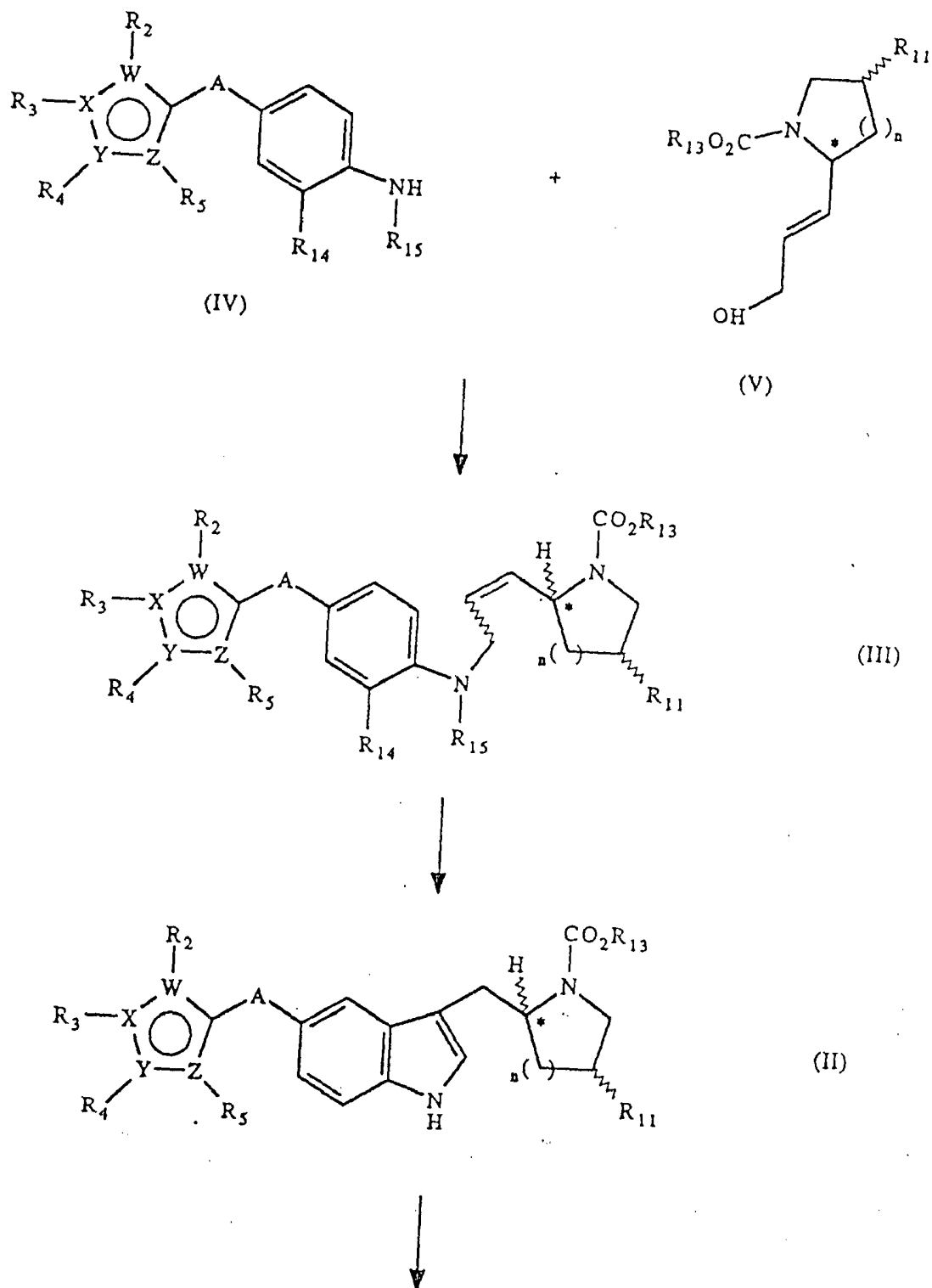
$R_{14}$  predstavuje atóm halogénu ( to znamená fluór, chlór, bróm alebo jód, vo výhodnom vyhotovení bróm alebo jód), a

$R_{15}$  predstavuje skupiny  $-\text{COCF}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{Ph}$ , kde Ph znamená fenylovú skupinu, alebo  $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (výhodne skupinu  $-\text{COCF}_3$ ).

Z týchto vyššie uvedených zlúčenín sú v prípade, že  $R_{11}$  predstavuje atóm vodíka, výhodné epiméry s R absolútnou konfiguráciou na mieste chirálneho uhlíka označenom hviezdíčkou vo vyššie uvedenom všeobecnom vzorci III. Okrem toho sú z týchto vyššie uvedených zlúčenín v prípade, že  $R_{11}$  predstavuje skupinu  $-\text{OR}_1$  alebo  $-\text{NHCOR}_{12}$  a  $\underline{n}$  je 0 alebo 1, výhodné epiméry s S absolútnou konfiguráciou na mieste chirálneho uhlíka označenom hviezdíčkou vo vyššie uvedenom všeobecnom vzorci III. Ďalej sú z týchto vyššie uvedených zlúčenín, v prípade, že  $R_{11}$  predstavuje skupinu  $-\text{OR}_{12}$  alebo  $-\text{NHCOR}_{12}$  a  $\underline{n}$  je 2, výhodné epiméry s R absolútnou konfiguráciou na mieste chirálneho uhlíka označenom hviezdíčkou vo vyššie uvedenom všeobecnom vzorci III. Ďalej sú z týchto vyššie uvedených zlúčenín, v prípade, že  $R_{11}$  predstavuje skupinu  $-\text{OR}_{12}$  alebo skupinu  $-\text{NHCOR}_{12}$  a  $\underline{n}$  je 0, hlavne výhodné cis epiméry ((2S, 3S) absolútnej konfigurácie v azetidínovom kruhu). Ďalej sú z týchto vyššie uvedených zlúčenín v prípade, že  $R_{11}$  znamená skupinu  $-\text{OR}_{12}$  alebo  $-\text{NHCOR}_{12}$  a  $\underline{n}$  je 1, hlavne výhodné cis epiméry ((2S, 4R) absolútnej konfigurácie v pyrrolidínovom kruhu). Ďalej sú z týchto vyššie uvedených zlúčenín v prípade, že  $R_{11}$  znamená skupinu  $-\text{OR}_{12}$  alebo  $-\text{NHCOR}_{12}$  a  $\underline{n}$  je 2, hlavne výhodné cis epiméry ((2R, 5R) absolútnej konfigurácie v piperidínovom kruhu). Tieto zlúčeniny všeobecného vzorca III sú vhodné ako medziprodukty na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca II.

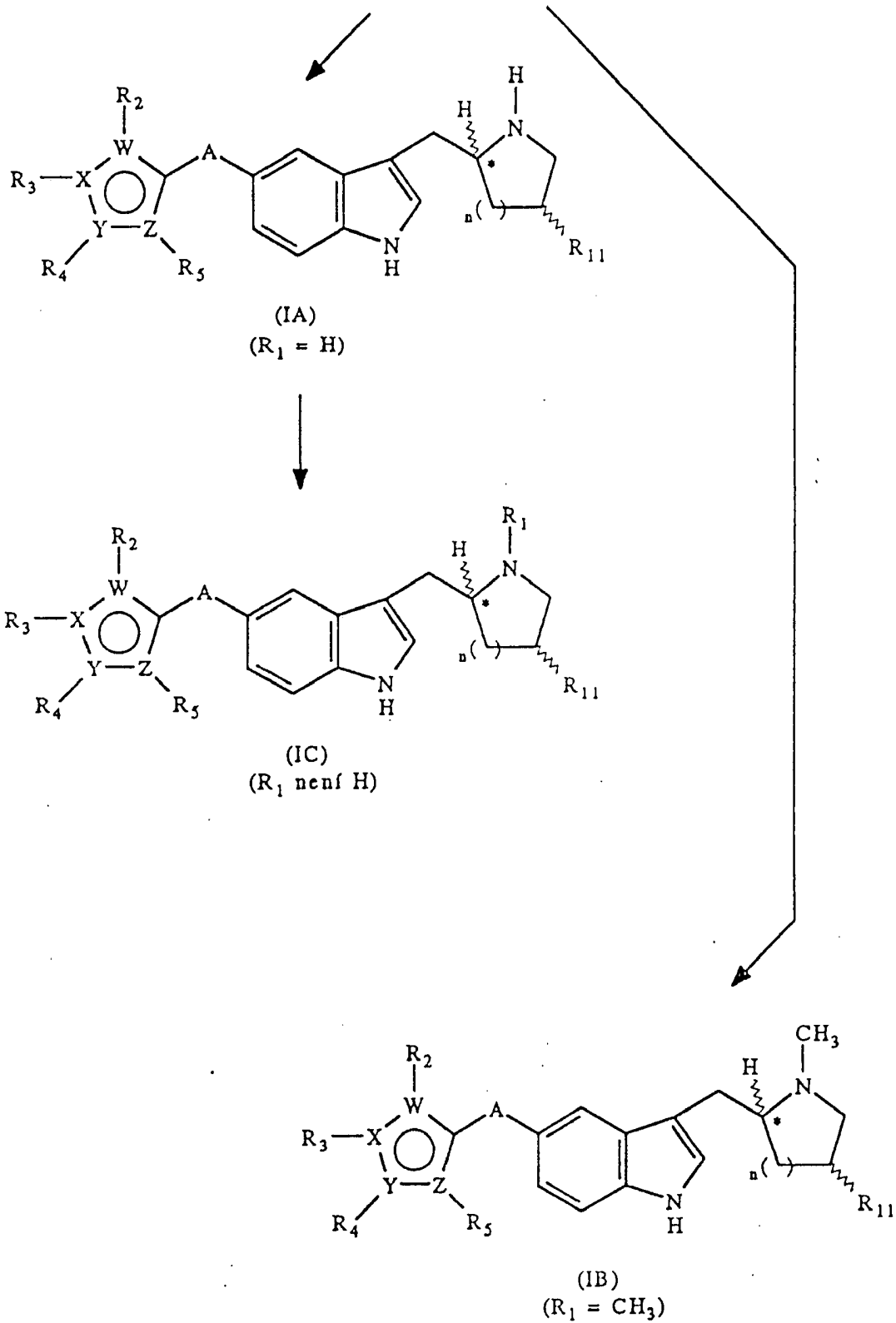
Zlúčeniny podľa uvedeného vynálezu sa pripravujú postupom podľa nasledujúcej reakčnej schémy I.

Reakčná schéma I



Reakčná schéma I (pokračovanie)

zlúčenina všeobecného vzorca II



Zlúčeniny všeobecného vzorca III je možné pripraviť Mitsunobuho adičnou reakciou, pri ktorej reagujú zlúčeniny všeobecného vzorca IV a V, v ktorých majú  $n$ , W, X, Y, Z,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  a  $R_{15}$  rovnaký význam ako bolo definované vyššie, za súčasnej prítomnosti fosfínu a azodikarboxylátu vo vhodnom rozpúšťadle. Medzi vhodné fosfíny pre túto reakciu je možné zaradiť trialkylfosfíny a triarylfosfíny, pričom vo výhodnom vyhotovení podľa uvedeného vynálezu sa používajú trifenyľfosfíny. Medzi vhodné azodikarboxyláty je možné zaradiť dialkylazodikarboxyláty, pričom vo výhodnom vyhotovení podľa uvedeného vynálezu sa používajú dietyldiazodikarboxyláty. Medzi vhodné rozpúšťadlá je možné zaradiť metylénchlorid, étery (ako je napríklad tetrahydrofurán, dietyléter a 1,4-dioxan), N,N-dimetylformamid a acetonitril. Vo výhodnom vyhotovení podľa vynálezu sa ako rozpúšťadlo používa tetrahydrofurán. Uvedená reakcia sa vykonáva pri teplote pohybujúcej sa v rozmedzí od asi 0 °C do asi 65 °C, najvhodnejšie pri teplote okolo 25 °C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II je možné pripraviť reakciou, ktorá je katalyzovaná prechodným kovom a pri ktorej dochádza k cyklizácii zlúčenín všeobecného vzorca III, v ktorom  $n$ , A, W, X, Y, Z,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{11}$  a  $R_{13}$  majú rovnaký význam ako bolo uvedené hore,  $R_{14}$  predstavuje atóm halogénu (vo výhodnom vyhotovení atóm brómu alebo jódu) a  $R_{15}$  znamená skupiny  $-\text{COCF}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{Ph}$  alebo  $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , vo výhodnom vyhotovení znamená trifluórmetylacetylovú skupinu ( $-\text{COCF}_3$ ), pričom táto reakcia prebieha vo vhodnom inertnom rozpúšťadle za použitia katalyzátora pre prenos fáz a báze látky. Medzi vhodné katalyzátory je možné zaradiť soli paládia, ako je napríklad acetát paladnatý alebo chlorid paladnatý (vo výhodnom vyhotovení sa používa acetát paladnatý) a soli ródia, ako je napríklad chlorid (tris(trifenyl)ródny. Medzi vhodné rozpúšťadlá pre túto reakciu je možné zaradiť N,N-dimetylformamid, acetonitril a N-metylpyrolidón. Vo výhodnom vyhotovení podľa uvedeného vynálezu sa používa N,N-dimetylformamid. Medzi vhodné

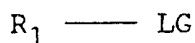
katalyzátory pre prenos fáz je možné zaradiť tetraalkylamoniumhalogenidy, pričom výhodné je použitie tetra-n-butylamoniumchloridu. Medzi vhodné bázické látky je možné zaradiť terciárne amíny, hydrogénuhličitan sodný a uhličitan sodný. Vo výhodnom vyhotovení podľa uvedeného vynálezu sa používa ako bázická látka trietylamín. Táto vyššie uvedená reakcia sa vykonáva pri teplote pohybujúcej sa v rozmedzí od asi 60 °C do asi 180 °C, vo výhodnom vyhotovení v rozmedzí od asi 80 °C do 100 °C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I-B (v ktorom  $R_1$  predstavuje skupinu -  $CH_3$ ) sa pripraví hydridovou redukciovou zlúčenín všeobecného vzorca II, v ktorom majú  $n$ , A, W, X, Y, Z,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  a  $R_5$  rovnaký význam, ako bolo uvedené hore a  $R_{13}$  znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, arylovú skupinu alebo alkylarylovú skupinu (vo výhodnom vyhotovení benzylovú skupinu), pričom sa používa hydridové redukčné činidlo v inertnom rozpúšťadle. Medzi vhodné hydridové redukčné činidlá je možné zaradiť lítiumaluminiumhydrid, diboran, lítiumborohydrid a amid sodný. Vo výhodnom vyhotovení podľa uvedeného vynálezu sa používa lítiumaluminiumhydrid. Medzi vhodné rozpúšťadlá je možné zaradiť étery, ako je napríklad dietyléter, tetrahydrofurán, 1,4-dioxan a 1,2-dimetoxyetán. Vo výhodnom vyhotovení podľa uvedeného vynálezu sa používa tetrahydrofurán. Táto vyššie uvedená redukcia sa vykonáva pri teplote pohybujúcej sa v rozmedzí od asi 30 °C do asi 100 °C, vo výhodnom vyhotovení podľa uvedeného vynálezu pri teplote v rozmedzí od asi 65 °C do asi 70 °C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I-A (v ktorom  $R_1$  predstavuje atóm vodíka) sa pripraví katalytickou redukciovou zlúčenín všeobecného vzorca II, v ktorom  $n$ , A, W, X, Y, Z,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  a  $R_{13}$  majú rovnaký význam, ako bolo definované vyššie, pričom táto reakcia sa vykonáva pod atmosférou vodíka, vo výhodnom vyhotovení sa táto reakcia vykonáva za tlaku vodíka v rozmedzí od asi 0,1 MPa do asi 0,3 MPa, alebo za použitia vodíkového zdroja, ako je napríklad mravenčan amonný alebo kyselina mravenčia, v inertnom rozpúšťadle. Medzi vhodné katalyzátory patrí paládium

na aktívnom uhlí. Medzi vhodné rozpúšťadlá je možné zaradiť alkoholy obsahujúce 1 až 6 atómov uhlíka, N,B-dimetylformamid, etylester kyseliny octovej a acetonitril. Vo výhodnom vyhotovení sa ako rozpúšťadlo používa etanol. Vyššie uvedená reakcia sa vykonáva pri teplote v rozmedzí od asi 0 °C do asi 60 °C, vo výhodnom vyhotovení pri teplote asi 25 °C.

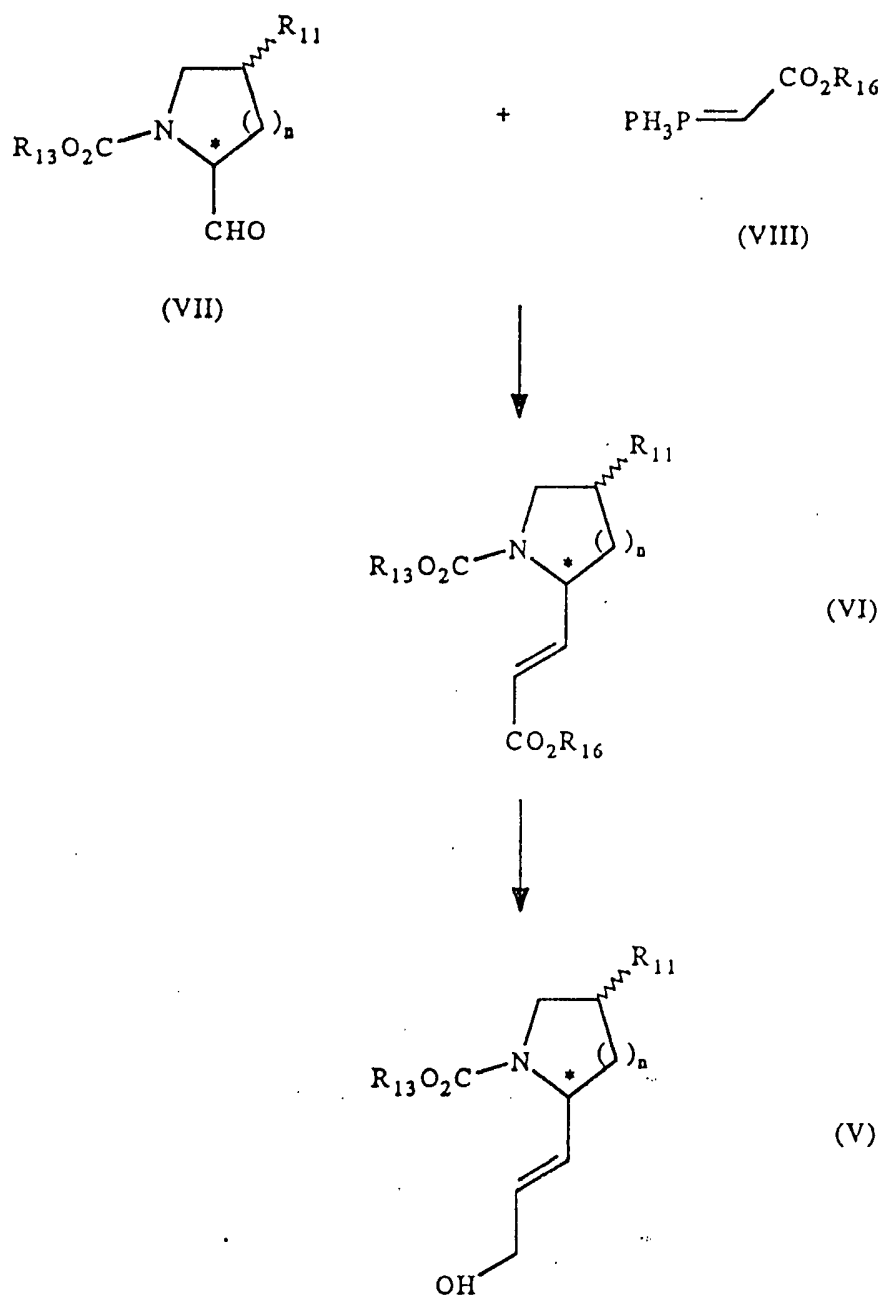
Zlúčeniny všeobecného vzorca I-C (v ktorých  $R_1$  nie je vodík) je možné tiež pripraviť alkyláciou zlúčenín všeobecného vzorca I-A (v ktorých  $R_1$  znamená vodík), v ktorom majú  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_{11}, W, X, Y, Z, A$  a  $n$  rovnaký význam, ako bolo uvedené hore, pričom sa používa alkylačné činidlo všeobecného vzorca:



kde LG predstavuje vhodnú odštiepiteľnú skupinu a  $R_1$  má rovnaký význam ako bolo uvedené hore s výnimkou vodíka a bázekej látky v inertnom rozpúšťadle. Medzi vhodné odštiepiteľné skupiny je možné v tomto prípade zaradiť  $-I, -Br, -Cl, -OSO_2Ph, -OSO_2CH_3$  a  $-OSO_2CF_3$ . Medzi vhodné alkylačné činidlá je možné zaradiť alkylhalogenidy (to znamená chloridy, bromidy alebo jodidy), ďalej alkyltosyláty, alkylmezyláty, alkyltrifláty (alkyltrifluórmetylsulfonáty),  $\alpha, \beta$  - nenasýtené ketóny,  $\alpha, \beta$  - nenasýtené estery,  $\alpha, \beta$  - nenasýtené amidy a  $\alpha, \beta$  - nenasýtené nitrily. Vo výhodnom vyhotovení podľa uvedeného vynálezu sa používajú alkylhalogenidy (hlavne jodidy). Medzi vhodné rozpúšťadlá je možné zaradiť metylénchlorid, chloroform, chlorid uhličitý, acetonitril, tetrahydrofurán, dietyléter, dioxan, N,N-dimetylformamid, etanol, propanol a metanol. Vo výhodnom vyhotovení podľa uvedeného vynálezu sa ako rozpúšťadlo používa acetonitril. Táto vyššie uvedená reakcia sa vykonáva pri teplote v rozmedzí od asi 0 °C do asi 150 °C, vo výhodnom vyhotovení v rozmedzí od asi 25 °C do asi 65 °C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca V sa pripravujú podľa nasledujúcej reakčnej schémy II.

Reakčná schéma II





Podľa tejto reakčnej schémy je možné zlúčeniny všeobecného vzorca VI pripraviť za použitia Wittigovej reakcie vykonanej vo vhodnom rozpúšťadle, pri ktorej sa používajú ako východiskové látky zlúčeniny všeobecného vzorca VII a VIII, v ktorých  $n$  a  $R_{13}$  sú definované rovnako ako to bolo uvedené vyššie. Substituentom  $R_{16}$  je alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina alebo alkylarylová skupina. Medzi vhodné rozpúšťadlá na vykonanie tejto reakcie patria étery, ako je napríklad dietyléter, tetrahydrofurán a 1,4-dioxan. Vo výhodnom vyhotovení podľa uvedeného vynálezu sa používa tetrahydrofurán ako rozpúšťadlo. Táto reakcia sa vykonáva pri teplote pohybujúcej sa v rozmedzí od asi  $-78$  °C do asi  $30$  °C, pričom vo výhodnom vyhotovení sa používa teplota asi  $-78$  °C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca V je možné pripraviť hydridovou redukciou zlúčenín všeobecného vzorca VI, v ktorom majú  $n$ ,  $R_{13}$  a  $R_{16}$  rovnaký význam ako bolo definované vyššie, za použitia hydridového redukčného činidla vo vhodnom inertnom rozpúšťadle. Medzi vhodné hydridové reakčné činidlá patrí v tomto prípade lítiumaluminiumhydrid, lítiumborohydrid, borohydrid sodný a diizobutylaluminiumhydrid. Vo výhodnom vyhotovení podľa uvedeného vynálezu sa používa diizobutylaluminiumhydrid. Medzi vhodné rozpúšťadlá na vykonanie tejto reakcie je možné zaradiť étery, ako je napríklad dietyléter, tetrahydrofurán, 1,4-dioxan a 1,2-dimetoxyetán. Vo výhodnom vyhotovení podľa vynálezu sa používa ako rozpúšťadlo tetrahydrofurán. Vyššie uvedená redukcia sa vykonáva pri teplote pohybujúcej sa v rozmedzí od asi  $-100$  °C do asi  $0$  °C, vo výhodnom vyhotovení podľa vynálezu pri teplote v rozmedzí od asi  $-80$  °C do asi  $-70$  °C.

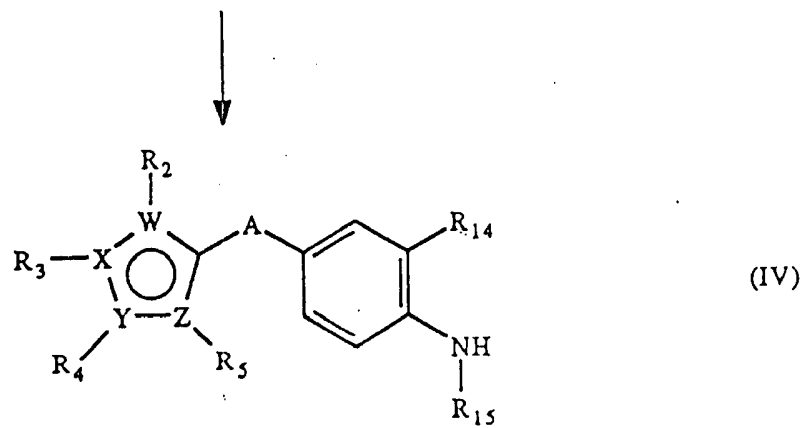
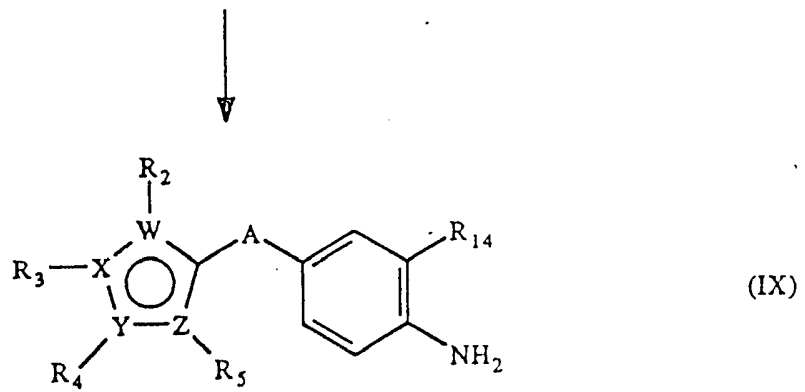
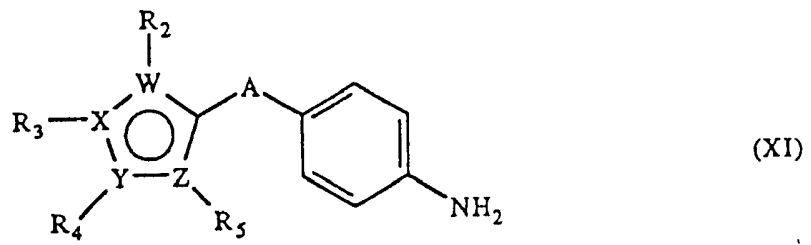
Zlúčeniny všeobecného vzorca VII je možné pripraviť pri použití metód všeobecne známych z doterajšieho stavu techniky, viď napríklad S. Kiyooka a kol., J. Org. Chem. 5409 (1989), a Y. Hamada a kol., Chem. Pharm. Bull., 1921 (1982).

Zlúčeniny všeobecného vzorca VIII patria buď medzi všeobecne

na trhu dostupné látky, alebo je možné ich pripraviť metódami bežne známymi z doterajšieho stavu techniky, pozri napríklad L. Fieser a M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, Vol. 1, str. 112 (1967).

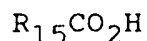
Zlúčeniny všeobecného vzorca IV sa pripravujú podľa nasledujúcej reakčnej schémy III.

Reakčná schéma III



Podľa tejto reakčnej schémy sa zlúčenina všeobecného vzorca IX pripraví reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XI, v ktorom A, W, X, Y, Z, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> a R<sub>5</sub> majú rovnaký význam, ako bolo uvedené vyššie, s chlóróm, brómóm alebo jódóm vo vhodnom rozpúšťadle za použitia vhodnej bázickej zlúčeniny. Vo výhodnom vyhotovení podľa vynálezu sa používa reakcia s brómóm. Medzi vhodné rozpúšťadla patria v prípade tejto reakcie alkoholy obsahujúce 1 až 6 atómov uhlíka, metylénchlorid, chloroform a chlorid uhličitý. Vo výhodnom vyhotovení tohto postupu sa ako rozpúšťadlo používa metanol. Medzi vhodné bázické látky je možné zaradiť trietylamin, pyridín uhličitan sodný a hydrogénuhličitan sodný. Vo výhodnom vyhotovení sa podľa uvedeného vynálezu používa ako bázická látka hydrogénuhličitan sodný. Táto vyššie uvedená reakcia sa vykonáva pri teplote pohybujúcej sa v rozmedzí od asi 0 °C do asi 65 °C, vo výhodnom vyhotovení pri teplote približne 25 °C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IV je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IX, v ktorom majú A, W, X, Y, Z, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> a R<sub>14</sub> rovnaký význam ako bolo uvedené hore, s chloridom kyseliny alebo so symetrickým anhydridom všeobecného vzorca:

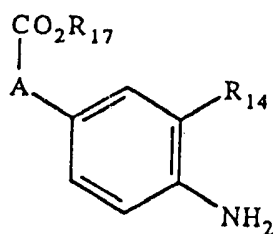


vo vhodnom rozpúšťadle v prítomnosti vhodnej bázickej látky. Vo výhodnom vyhotovení sa podľa uvedeného vynálezu ako chlorid kyseliny alebo anhydridu používa anhydrid kyseliny trifluóroctovej. Medzi vhodné rozpúšťadla na vykonanie tejto reakcie je možné zaradiť metylénchlorid, chloroform a tiež i étery, ako je napríklad tetrahydrofurán, dietyléter a 1,4-dioxan. Vo výhodnom vyhotovení podľa uvedeného vynálezu sa ako rozpúšťadlo používa metylénchlorid. Medzi vhodné bázické zlúčeniny na vykonanie tejto reakcie patrí trietylamin, pyridín a hydrogénuhličitan sodný. Vo výhodnom vyhotovení sa ako bázická látka používa pyridín. Uvedená reakcia sa vykonáva pri teplote pohybujúcej sa v rozmedzí od asi 0 °C do asi 65 °C, vo výhodnom

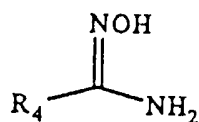
vyhotovení pri teplote približne 25 °C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca XI je možné pripraviť pomocou metód bežne známych z doterajšieho stavu techniky, viď napríklad publikovaná európska patentová prihláška č. 0 438 230 A2.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IX, v ktorých W znamená kyslík, X a Z predstavujú dusík a Y znamená uhlík je možné pripraviť vzájomnou reakciou nasledujúcich zlúčenín všeobecného vzorca XII a XIII:



(XII)



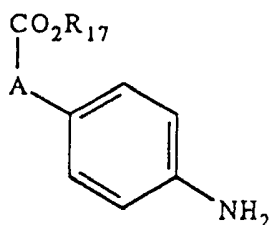
(XIII)

v ktorých:

A, R<sub>4</sub> a R<sub>14</sub> majú rovnaký význam ako bolo uvedené hore, a R<sub>17</sub> predstavuje alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka alebo arylovú skupinu, v inertnom rozpúšťadle v prítomnosti bázičkej látky (viď P. Sauerberg a kol., J. Med. Chem., 687 (1991), G.A.Showell, J. Med. Chem., 1086 (1991) a publikovaná európska patentová prihláška č. 0 438 230 A2). Medzi vhodné rozpúšťadlá na vykonanie tejto reakcie patria étery, ako je napríklad tetrahydrofurán, 1,4-dioxan, dietyléter, metylénchlorid, chloroform, chlorid

uhličitý a alkoholy obsahujúce 1 až 6 atómov uhlíka. Vo výhodnom vyhotovení sa podľa uvedeného vynálezu ako rozpúšťadlo používa tetrahydrofurán. Medzi vhodné bázické látky je možné zaradiť kovový sodík, hydrid sodný, hydrid draselný a t-butoxid draselný. Vo výhodnom vyhotovení podľa vynálezu sa ako bázická látka používa hydrid sodný. Táto vyššie uvedená reakcia sa zvyčajne vykonáva pri teplote pohybujúcej sa v rozmedzí od asi 0 °C do asi 101 °C, vo výhodnom vyhotovení pri teplote približne 66 °C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca XII predstavujú buď bežne na trhu dostupné látky alebo je možné ich pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XIV:



(XIV)

v ktorom majú  $\text{A}$  a  $\text{R}_{17}$  rovnaký význam ako bolo definované vyššie, buď s chlóróm, brómóm alebo jódom vo vhodnom rozpúšťadle a v prítomnosti vhodnej bázickej zlúčeniny. Vo výhodnom vyhotovení sa používa reakcia s brómóm. Medzi vhodné rozpúšťadlá na vykonanie tejto reakcie je možné zaradiť alkoholy obsahujúce 1 až 6 atómov uhlíka, metylénchlorid, chloroform a chlorid uhličitý. Vo výhodnom vyhotovení podľa vynálezu sa ako rozpúšťadlo používa metanol. Medzi vhodné bázické látky používané pri tejto reakcii je možno zaradiť trietylamin, pyridín, uhličitan sodný a hydrogénuhličitan sodný. Vo výhodnom vyhotovení sa ako uvedené bázické látky používa hydrogénuhličitan sodný. Táto vyššie uvedená reakcia sa zvyčajne vykonáva pri teplote pohybujúcej sa v rozmedzí od asi 0 °C do asi 65 °C, pričom najvýhodnejšia je teplota asi 25 °C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca XIII je možné pripraviť metódami bežne známymi z doterajšieho stavu techniky, pozri napríklad C.L. Bell a kol., J. Org. Chem., 2873 (1964).

Zlúčeniny všeobecného vzorca XIV predstavujú zlúčeniny, ktoré sú bežne dostupné na trhu alebo je možné ich pripraviť metódami bežne známymi z doterajšieho stavu techniky, viď napríklad E. Ferber a kol., Chem. Ber., 839 (1939).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa uvedeného vynálezu, ktoré sú povahou bázické zlúčeniny, sú schopné tvoriť širokú škálu najrôznejších navzájom rozdielnych solí s rôznymi anorganickými alebo organickými kyselinami. Vzhľadom k tomu, že tieto soli musia byť farmaceuticky prijateľné pre podávanie zvieratám, je v praktických podmienkach veľmi často vhodné najprv izolovať zlúčeninu všeobecného vzorca I z reakčnej zmesi vo forme farmaceuticky neprijateľnej soli a potom jednoducho previesť túto farmaceuticky neprijateľnú soľ naspäť na voľnú bázickú zlúčeninu spracovaním s alkalickým reakčným činidlom a v následnej fáze previesť túto voľnú bázu na farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou. Tieto adičné soli s kyselinami odvodené od bázických zlúčenín podľa uvedeného vynálezu sa ľahko pripravujú spracovaním tejto bázickej zlúčeniny s v podstate ekvivalentným množstvom zvolenej minerálnej alebo organickej kyseliny v prostredí vodného rozpúšťadla alebo vo vhodnom organickom rozpúšťadle, ako je napríklad metanol alebo etanol. Po opatrnej kryštalizácii alebo odparení použitého rozpúšťadla sa pripraví požadovaná soľ v pevnej forme.

Na prípravu farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinami odvodených od bázických zlúčenín podľa uvedeného vynálezu sa používajú také kyseliny, ktoré tvoria netoxické adičné soli, to znamená, soli obsahujúce farmakologicky prijateľné anióny, ako sú napríklad chloridy, bromidy, jodidy, dusičnany, sírany alebo hydrogénsírany, fosforečnany alebo hydrogénfosforečnany, acetáty, laktáty, citronany alebo kyslé

citronany, vínany alebo kyslé vínany, jantarany, maleáty, fumaráty, glukonáty, sacharáty, benzoáty, metánsulfonáty a pamoáty (to znamená 1,1'-metylén-bis(2-hydroxy-3-naftoáty)).

Zlúčeniny podľa uvedeného vynálezu všeobecného vzorca I, ktoré sú tiež acidickej povahy, to znamená, napríklad také zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom  $R_2$  obsahuje karboxylátovú skupinu, sú schopné tvoriť bázické soli s rôznymi farmakologicky prijateľnými kationami. Ako príklad týchto solí je možné uviesť soli s alkalickými kovmi alebo s kovmi alkalických zemín a hlavne sodné a draselné soli. Tieto soli sa všetky pripravujú bežnými metódami známymi z doterajšieho stavu techniky. Týmito chemickými bázami, ktoré sa používajú ako reakčné činidlá pre prípravu farmaceuticky prijateľných bázických solí podľa uvedeného vynálezu sú také látky, ktoré tvoria netoxické bázické soli s vyššie uvedenými acidickými zlúčeninami podľa uvedeného vynálezu všeobecného vzorca I. Medzi tieto netoxické bázické soli je možné zaradiť také látky, ktoré sú odvodené od farmakologicky prijateľných kationov, akými sú napríklad sodík, draslík, vápnik, horčík, atď. Tieto soli je možné ľahko pripraviť spracovaním zodpovedajúcich acidických zlúčenín vodným roztokom obsahujúcim požadované farmakologicky prijateľné kationy a potom odparením takto získaného výsledného roztoku do sucha vo výhodnom vyhotovení pri zníženom tlaku. V alternatívnom vyhotovení je možné tieto látky tiež pripraviť spoločným zmiešaním nižšieho alkanolického roztoku acidickej zlúčeniny a požadovaného alkoxidu alkalického kovu, pričom potom nasleduje odparenie takto získaného výsledného roztoku do sucha rovnakým spôsobom, ako to bolo uvedené vyššie. V každom prípade je výhodné použitie stechiometrických množstiev reakčných činidiel na zaistenie úplného prebehnutia reakcie a rovnako tak na dosiahnutie maximálneho výťažku požadovaného konečného produktu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a farmaceuticky prijateľné soli odvodené od týchto zlúčenín (v tomto texte označované tiež ako účinné zlúčeniny podľa uvedeného vynálezu) sú vhodnými a významnými psychoterapeutickými látkami a serotonínovými



(5-HT<sub>1</sub>) agonistami, pričom je možno ich použiť na liečenie stavov depresie, úzkosti, porúch stravovacích návykov, obezity, drogovej závislosti (zneužívanie liekov), histamínovej cefalalgie, migrény, chronickej paroxysmálnej hemikranie a bolestí hlavy súvisiacich s vaskulárnymi poruchami, ďalej bolestí a iných ďalších porúch súvisiacich s deficitnou erotonergnuou neurotransmisiou. Tieto zlúčeniny podľa uvedeného vynálezu je možné tiež použiť ako centrálné pôsobiace antihypertenzíva a vazodilatátory. Účinné zlúčeniny podľa uvedeného vynálezu je možno vyhodnotiť ako látky účinné proti migréne pomocou testu, pri ktorom sa určuje, do akej miery sú tieto zlúčeniny schopné simulovať sumatriptan pri kontrahovaní pásy izolovanej žily safena od psa (pozri P.P.A. Humphrey a kol., Br. J. Pharmacol., 94, 1128 (1988)). Tento účinok je možné blokovat metiotepínom, čo je známy serotonínový antagonista. Uvedený sumatriptán predstavuje známu látku, ktorá je účinná pri liečení migrény a ktorá vyvoláva selektívne zvýšenie vaskulárnej rezistencie v karotíde u anesteziovaného psa. Podľa doterajšieho stavu techniky bolo zistené (viď W. Fenwick a kol., Br. J. Pharmacol., 96, 83 (1989)), že toto je podstata účinnosti tejto látky.

Serotonínovú 5-HT<sub>1</sub> agonistickú účinnosť je možné zisťovať pomocou in vitro testu na receptorové väzby, ako je to uvádzané pre 5-HT<sub>1A</sub> receptor, ak sa použije kortex krýs ako receptorový zdroj a [<sup>3</sup>H]-8-OH-DPAT ako rádioaktívne značený ligand (pozri D. Hoyer a kol. Eur. J. Pharm., Vol. 118, 13 (1985)) a ako je to uvádzané pre 5-HT<sub>1D</sub> receptor, ak sa použije boviný caudát ako receptorový zdroj a [<sup>3</sup>H] - serotonínu ako rádioaktívne značeného ligandu (viď R.E. Heuring a S.J. Peroutka, J. Neuroscience, Vol. 7, 894 (1987)). 5-HT<sub>1</sub> agonistická účinnosť je definovaná danými činidlami s afinitami (hodnotami IC<sub>50</sub>) s hodnotami 250 nM alebo nižšími pri vykonávaní ľubovoľného z uvedených testov.

Prostriedky podľa uvedeného vynálezu je možné pripraviť bežným spôsobom známym z doterajšieho stavu techniky, pri ktorom sa používa jeden alebo viacero farmaceuticky prijateľných nosičových látok. Podľa týchto metód je možné účinnú zlúčeninu

podľa uvedeného vynálezu formulovať do formy prostriedku pre perorálne, bukálne, intranasálne, parenterálne (ako je napríklad intravenózne, intramuskulárne alebo subkutánne podávanie) alebo rektálne podávanie alebo je možné ich formulovať do formy vhodnej pre podávanie inhaláciou alebo insufláciou.

V prípade orálneho podávania môžu mať tieto farmaceutické prostriedky formu napríklad tabliet alebo kapsulí, ktoré sa pripravujú bežným spôsobom spojením účinnej látky s farmaceuticky prijateľným vehikulom, ako sú napríklad spojivá (napríklad vopred želatínovaný kukuričný škrob, polyvinylpyrolidón alebo hydroxypropylmetylcelulóza), ďalej plnivá (ako je napríklad laktóza, mikrokryštalická celulóza alebo fosforečnan vápenatý, mazivá (ako napríklad stearát horečnatý, mastok alebo oxid kremičitý), rozvoľňovacie látky (ako je napríklad zemiakový škrob alebo sodná soľ škrobového glykolátu) alebo zmáčacie činidlá (ako je napríklad laurylsulfát sodný). Tablety je možné opatřit povlakom, čo je možné vykonať metódami bežne známymi z doterajšieho stavu techniky. Kvapalné prípravky pre orálne podávanie môžu mať formu napríklad roztokov, sirupov alebo suspenzií, alebo je možné prostriedky podľa vynálezu pripraviť vo forme produktu v suchej forme na riedenie alebo suspendovanie vo vode alebo v inom vhodnom vehikule pred použitím. Tieto kvapalné prostriedky je možné pripraviť bežnými prostriedkami známymi z doterajšieho stavu techniky, pričom sa pri ich príprave používajú bežné farmaceuticky prijateľné aditíva, ako sú napríklad suspenzačné činidlá (ako napríklad sorbitolový sirup, metylcelulóza alebo hydrogénovaný jedlý tuk), emulgačné činidlá (ako je napríklad lecitín alebo akácia), nevodné vehikulá (ako je napríklad mandľový olej, olejové estery alebo etylalkohol) a konzervačné prísady (ako je napríklad p-hydroxybenzoát metylnatý alebo propylnatý alebo kyselina sorbová).

V prípade bukálneho podávania môžu mať prostriedky formu tabliet alebo pastiliek, ktoré je tiež možné pripraviť bežným spôsobom.

Účinné zlúčeniny podľa uvedeného vynálezu je možné formulovať pre parenterálne podávanie pomocou injekcií, pričom do skupiny týchto metód je možné zaradiť i bežne vykonávanú katetrizáciu alebo infúziu. Prostriedky, ktoré sú určené pre injekcie, môžu byť vo forme jednotkovej dávkovej formy, ako sú napríklad ampule alebo obal na viac dávok, ktoré obsahujú konzervačnú prísadu. Tieto prostriedky môžu mať formu suspenzií, roztokov alebo emulzií, pričom sa môže jednať o emulzie v olejovom alebo vo vodnom vehikule a tieto prostriedky môžu tiež obsahovať formulačné činidlá, ako sú napríklad suspenzačné, stabilizačné a/alebo dispergačné činidlá. V alternatívnom vyhotovení môžu byť účinné látky podľa uvedeného vynálezu vo forme prášku, ktorý sa potom pred použitím riedi alebo suspenduje s vhodným vehikulom, ako je napríklad sterilná voda neobsahujúca pyrogénne látky.

Účinné zlúčeniny podľa uvedeného vynálezu je možné tiež formulovať do formy prostriedkov na rektálne použitie, ako sú napríklad čípky alebo klystýry, napríklad prostriedky obsahujúce bežné prísady pre čípky, ako je napríklad kakaové maslo alebo iné glyceridy.

Pre intranasálne podávanie alebo pre podávanie pomocou inhalovania je možné účinné zlúčeniny podľa vynálezu bežným spôsobom formulovať do formy roztokov alebo suspenzií, ktoré sa uvoľňujú z obalu s čerpacím mechanizmom (pumpou), z ktorého si pacient prostriedok vymačkáva alebo čerpá alebo sa tento prostriedok aplikuje vo forme aerosolového spreja z tlakového obalu alebo rozprašovača za použitia vhodného hnacieho plynu, ako je napríklad dichlórdifluórmétán, trichlórflluórmétán, dichlórtetrafluóretán, oxid uhličitý alebo podobný iný vhodný plyn. V prípade natlakovaného aerosolu môže byť dávkovaná jednotka určená tak, že sa nádoba opatrí ventilom regulujúcim uvoľnenie odmeraného množstva. Tento natlakovaný obal alebo rozprašovač môže obsahovať roztok alebo suspenziu účinnej látky. Kapsule alebo náplne (pripravené napríklad za použitia želatíny), ktoré sa používajú v inhalátore alebo v insuflátore, môžu byť

formulované ako práškové zmesi obsahujúce zlúčeninu podľa uvedeného vynálezu a vhodnú práškovú základnú látku, ako je napríklad laktóza alebo škrob.

Vhodná dávka účinnej zlúčeniny podľa uvedeného vynálezu pre orálnu, parenterálnu alebo bukálnu aplikáciu, určená pre priemerného dospelého človeka pri liečení vyššie uvedených chorôb alebo stavov (ako je napríklad migréna) sa pohybuje v rozmedzí od 0,1 do 200 miligramov účinnej látky na jednotkovú dávku, ktorá môže byť podávaná napríklad raz až štyrikrát za deň.

Aerosolové prostriedky pre liečenie vyššie uvedených chorôb alebo stavov (ako je napríklad migréna) v prípade priemerného dospelého človeka sa vo výhodnom vyhotovení pripravujú tak, aby odmeraná dávka alebo "vypúšťaný" podiel aerosolu obsahoval 20  $\mu\text{g}$  až 1 000  $\mu\text{g}$  zlúčeniny podľa uvedeného vynálezu. Celková denná dávka sa u aerosolu pohybuje v rozmedzí od 100  $\mu\text{g}$  do 10 miligramov. Podávanie je možné vykonať niekoľkokrát denne, napríklad dvakrát, trikrát, štyrikrát alebo osemkrát denne, pričom sa zakaždým použije napríklad jedna, dve alebo tri dávky.

#### Príklady vyhotovenia vynálezu

V nasledujúcich príkladoch je bližšie objasnená podstata uvedeného vynálezu, to znamená, zlúčeniny podľa uvedeného vynálezu všeobecného vzorca I, postup ich prípravy a nové medziprodukty používané pri tomto postupe, pričom tieto príklady sú len ilustratívne a nijako neobmedzujú rozsah uvedeného vynálezu.

Hodnoty teplôt topenia nie sú v týchto príkladoch korigované. NMR hodnoty sú uvádzané v dieloch na milión dielov ( $\delta$ ) a sú vzťahnuté na kľúčový signál deutéria vo vzorke rozpúšťadla. Hodnoty špecifickej otáčavosti boli merané pri teplote miestnosti za použitia sodíkovej D čiary (589 nm). Pokiaľ nebude uvedené výslovne inak, potom všetky hodnoty hmotového spektra boli zisťované za podmienok metódy elektrónového nárazu

(E1, 70 eV).

Pri vykonávaní týchto postupov boli použité bežné reakčné látky, ktoré neboli ďalej prečisťované. Pokiaľ sa v týchto príkladoch uvádza chromatografická metóda, potom sa mieni stĺpcová chromatografia, pri ktorej bol ako náplň použitý silikagel s rozmerom častíc v rozmedzí od 32 do 63  $\mu\text{m}$ , ktorá bola vykonávaná pod tlakom dusíka (okamihová chromatografia). Pokiaľ je uvádzaná teplota miestnosti, potom sa mieni teplota v rozmedzí od 20 do 25 °C.

#### Príklad 1

Všeobecný postup hydridovej redukcie 3-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indolov za vzniku 3-(N-metylpyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indolov

Pri vykonávaní tohto postupu bol k premiešavanej zmesi obsahujúcej lítiumaluminiuhydrid (v množstve 0,152 gramov, čo predstavuje 4,00 mmóly alebo 2 ekvivalenty) v bezvodom tetrahydrofuráne (10 mililitrov) pridaný pri teplote 0 °C rýchlym spôsobom roztok 3-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-1-ylmetyl)-1H-indolu (v množstve 2,00 mmóly) v bezvodom tetrahydrofuráne (5 mililitrov). Takto získaná výsledná reakčná zmes bola ochladená, pričom postupne bola k tejto reakčnej zmesi pridaná voda (0,25 mililitrov), 15 %-ný vodný roztok hydroxidu sodného (0,25 mililitrov) a potom ďalší podiel vody (0,75 mililitra). Vzniknutá reakčná zmes bola premiešavaná pri teplote 25 °C po dobu 30 minút, načo bola sfiltrovaná a filtrát bol odparený pri zníženom tlaku. Tento zvyšok bol spracovaný v chromatografickej kolóne za použitia silikagelu (v množstve približne 50 gramov) a ako eluačné činidlo roztok metylénchloridu, metanolu a hydroxidu amonného v pomere 9 : 1 : 0,1, pričom je možné použiť i iný rozpúšťadlový systém, čím bol získaný požadovaný 3-(N-metylpyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indol.

Týmto hore uvedeným spôsobom boli pripravené nasledujúce

zlúčeniny:

(A) Postup prípravy (R)-5-(4-benzyl-1,3-tiazol-2-yl)-3-(N-metylpyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indolu

Na prípravu uvedenej zlúčeniny bol použitý (R)-5-(4-benzyl-1,3-tiazol-2-yl)-3-(N-benzyloxykarbonyl-pyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indol. Požadovaná titulná zlúčenina bola získaná po chromatografickom spracovaní produktu za použitia 5 %-ného trietylamínu v etylestere kyseliny octovej a konečný produkt bol získaný vo forme bielej pevnej látky.

Výťažok: 71 %.

Teplota topenia: 146,0 - 148,0 °C.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

169.8	157.1	139.3	137.3	129.2	128.5	128.0	
126.4	125.7	123.2	121.2	117.6	114.8	113.2	
111.5	66.6	57.5	40.8	38.1	31.4	29.6	21.9.

LRMS (m/z, relatívna intenzita):

387 ( $\text{M}^+$ , 4) 303 (34), 155 (30), 147 (17), 115 (18), 85 (63), 84 (100), 83 (57).

$[\alpha]^{25} = + 68^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ , c = 1,0).

Analýza pre  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S} \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$ :

vypočítané:	73,54 % C	6,56 % H	10,72 % N
nájdené:	73,50 % C	6,53 % H	10,57 % N.

(B) Postup prípravy (R)-5-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-(N-metylpyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indolu

Na prípravu uvedenej zlúčeniny bol použitý (R)-5-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indol. Požadovaná titulná zlúčenina bola získaná po

chromatografickom spracovaní produktu v kolóne, čo bolo vykonané rovnakým spôsobom ako je uvedené vyššie, pričom požadovaná titulná zlúčenina bola získaná vo forme červenohnedej pevnej látky.

Výťažok: 34 %

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

8,48 (s, 1H),	8,36 (s, 1H),
7,91 (dd, $J=8$ a 2 Hz, 1H)	7,34 - 7,25 (m, 6H),
7,12 (s, 1H),	4,13 (s, 2H),
3,28 - 3,15 (m, 2H),	2,77 - 2,68 (m, 1H),
2,53 (m, 1H),	2,46 (s, 3H),
2,26 (q, $J=8$ Hz, 1H),	1,92 - 1,74 (m, 2H),
1,74 - 1,54 (m, 2H).	

HMRS vypočítané pre  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$ : 372,1945  
nájdené: 372,1978.

(C) Postup prípravy (R)-5-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl-metyl)-3-(N-metylpyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indolu

Na prípravu uvedenej zlúčeniny bol použitý (R)-5-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indol. Požadovaná titulná zlúčenina bola získaná po chromatografickom spracovaní produktu v kolóne, čo bolo vykonané rovnakým spôsobom ako je uvedené vyššie, pričom požadovaná titulná zlúčenina bola získaná vo forme béžovej živicovej látky.

Výťažok: 24 %

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

8,10 (br s, 1H),	7,47 (s, 1H),
7,34 - 7,18 (m, 6H),	7,08 (dd, $J=8$ a 2 Hz, 1H),
7,04 (br s, 1H),	4,25 (s, 2H),
4,01 (s, 2H),	3,22 - 3,07 (m, 2H),
2,66 - 2,55 (m, 1H),	2,54 - 2,43 (m, 1H),

2,42 (s, 3H).

2,24 (q, J=8 Hz, 1H),

1,68 - 1,59 (m, 2H).

HMRS vypočítané pre  $C_{24}H_{26}N_4O$ : 386,2070  
nájdené: 386,2074.

## Príklad 2

Všeobecný postup katalytickej redukcie 3-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indolov na prípravu 3-(pyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indolov

Pri vykonávaní tohto postupu bola zmes, ktorá obsahovala 3-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indol (v množstve 2,00 mmóly a 10 % paládium na uhlíku (0,20 gramov) v absolútnom etanole (15 mililitrov), pretrepávaná pod atmosférou vodíka (0,3 MPa) po dobu v rozmedzí 4 až 24 hodín, čo závisí na použitom substráte. Výsledná reakčná zmes bola potom sfiltrovaná cez kremelinu a filtrát bol odparený pri zníženom tlaku. Takto získaný zvyšok bol spracovaný v chromatografickej kolóne na silikageli (v množstve približne 10 gramov), pričom ako elučné činidlo bola použitá zmes metylénchloridu, metanolu a hydroxidu amonného v pomere 8 : 2 : 0,2, avšak je možné použiť i iný rozpúšťadlový systém, čím bol získaný požadovaný zodpovedajúci 3-(pyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indol.

Týmto hore uvedeným spôsobom bola pripravená nasledujúca zlúčenina.

(A) Postup prípravy (R)-5-(4-benzyl-1,3-tiazol-2-yl)-3-(pyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indolu

Pri vykonávaní tohto postupu bol použitý (R)-5-(4-benzyl-1,3-tiazol-2-yl)-3-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indol, pričom reakčná zmes bola zahrievaná pri teplote 40 °C po dobu 24 hodín. Požadovaná titulná zlúčenina bola získaná po



chromatografickom spracovaní získaného produktu za použitia zmesi metylénchloridu, metanolu a hydroxidu amonného v pomere 9 : 1 : 0,1 ako eluačného činidla, pričom produkt bol získaný vo forme amorfnej pevnej látky.

Výtazok: 12 %

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

9,1 (br s, indol NH),	8,17 (d, $J=1,4$ Hz, 1H),
7,74 (dd, $J=1,6$ a $8,5$ Hz, 1H)	7,35 - 7,21 (m, 6H),
7,02 (s, 1H),	6,67 (s, 1H),
4,22 (s, 2H),	3,5 (br s, NH),
3,41 - 3,29 (m, 1H),	3,03 - 2,73 (m, 4H),
1,94 - 1,61 (m, 3H),	1,49 - 1,38 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

169,9, 157,0, 139,2, 137,4, 129,2, 128,5, 127,7  
126,4, 125,5, 123,8, 121,2, 117,3, 114,3, 113,3  
111,7, 59,2, 46,0, 38,1, 31,5, 31,1, 24,9.

HMRS vypočítané pre  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{S}$ : 374,1615  
nájdené: 374,1691.

### Príklad 3

Všeobecný postup prípravy 3-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indolov pomocou paládiom katalyzovanej cyklizácie 1-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-yl)-3-(N-(2-halogénfenyl)-N-trifluóracetylamo)propénov

Podľa tohto postupu bola zmes, ktorá obsahovala 1-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-ylmetyl)-3-(N-(2-halogénfenyl)-N-trifluóracetylamo)propén (v množstve 2,00 mmólov), tetrabutylamoniumchlorid (v množstve 2,00 mmólov) a acetát paladnatý (v množstve 0,089 gramov, čo predstavuje 0,40 mmólov alebo 0,2 ekvivalentu) v roztoku trietylaminu (8 mililitrov)

a bezvodého N,N-dimetylformamidu (4 mililitre) zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom pod atmosférou dusíka po dobu 2 hodín. Takto získaná reakčná zmes bola potom odparená pri zníženom tlaku a získaný zvyšok bol rozdelený medzi etylester kyseliny octovej (25 mililitrov) a vodu (25 mililitrov). Získaná etylacetátová vrstva bola oddelená a vodná vrstva bola extrahovaná etylesterom kyseliny octovej (25 mililitrov). Organické extrakty boli spojené a tento spojený podiel bol usušený (za pomoci síranu horečnatého  $MgSO_4$ ) a odparený pri zníženom tlaku. Získaný zvyšok bol spracovaný chromatografickým spôsobom v kolóne naplnenej silikagelom (v množstve približne 50 gramov), kde ako eluačné činidlo bol použitý 40 %-ný etylacetát v hexánoch, pričom je však možné použiť i iný vhodný rozpúšťadlový systém, čím bol získaný požadovaný 3-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indol.

Týmto hore uvedeným spôsobom boli pripravené nasledujúce zlúčeniny:

(A) Postup prípravy (R)-5-(4-benzyl-1,3-tiazol-2-yl)-3-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indolu

Pri príprave uvedenej zlúčeniny bol použitý (R)-1-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-ylmetyl)-3-(N-2-bróm-4-(4-benzyl-1,3-tiazol-2-yl)fenyl)-N-trifluóracetylaminopropénu. Získaný produkt bol chromatograficky spracovaný v kolóne, pričom ako eluačné činidlo bol použitý etylacetátový gradient v hexánoch (1 : 3 až 2 : 5), čím bola získaná požadovaná titulná zlúčenina vo forme svetložltej peny.

Výtazok: 58 %.

FAB LRMS (m/z, relatívna intenzita):

509 ( $MH^+$ , 37), 508 ( $M^+$ , 100), 462 (5), 372 (8), 304 (33).

FAB HMRS, vypočítané pre  $[C_{31}N_3O_2S \cdot H]^+$ : 509,2139,

nájdené: 509,2106.

Analýza pre  $C_{31}H_{30}N_3O_2S \cdot 1/2 C_4H_8O_2$  (etylacetát):

vypočítané:	71,71 % C	6,20 % H	7,60 % N
nájdené:	71,55 % C	5,82 % H	7,64 % N.

(B) Postup prípravy (R)-5-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indolu

Pri príprave uvedenej zlúčeniny bol použitý (R)-1-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-ylmetyl)-3-(N-2-bróm-4-(4-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)fenyl)-N-trifluóracetylaminopropénu. Získaný produkt bol chromatograficky spracovaný v kolóne, pričom ako eluačné činidlo bol použitý rovnaký rozpúšťadlový systém ako je uvedené vyššie, čím bola získaná požadovaná titulná zlúčenina vo forme svetložltej živice.

Výťažok: 74 %.

$R_f = 0,41$  (hexán - EtOAc v pomere 50 : 50).

HRMS, vypočítané pre  $C_{30}H_{29}N_4O_3$ : 493,2288,  
nájdené: 493,2240.

(C) Postup prípravy (R)-5-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylmetyl)-3-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indolu

Pri príprave uvedenej zlúčeniny bol použitý (R)-1-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-yl)-3-(N-2-bróm-4-(4-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylmetyl)fenyl)-N-trifluóracetylaminopropénu. Získaný produkt bol chromatograficky spracovaný v kolóne, pričom ako eluačné činidlo bol použitý rovnaký rozpúšťadlový systém ako je uvedené vyššie, čím bola získaná požadovaná titulná zlúčenina vo forme červenohnedej živice.

Výťažok: 61 %.

$R_f = 0,063$  (hexán - EtOAc v pomere 50 : 50).

HRMS, vypočítané pre  $C_{31}H_{31}N_4O_3$ : 507,2396,  
nájdené: 507,2387.

#### Príklad 4

Všeobecný postup prípravy 1-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-yl)-3-(N-2-halogénfenyl)-N-trifluóracetylaminopropénov Mitsunobuho adičnou reakciou 2-halogén-N-trifluóracetyl-anilínov s 1-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-yl)-3-hydroxypropénom

Podľa tohto vyhotovenia bol k premiešavanému roztoku, ktorý obsahoval 1-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-yl)-3-hydroxypropén (R alebo S alebo racemát v množstve 2,00 mmólov), ďalej 2-halogén-N-trifluóracetylanilín (v množstve 2,5 mmólov, čo predstavuje 1,25 ekvivalentu) a trifenyľfosfín (v množstve 0,655 gramov, čo predstavuje 1,25 ekvivalentu) v bezvodom tetrahydrofuráne (15 mililitrov), pri teplote 0 °C pod atmosférou dusíka pridaný dietylazodikarboxylát (v množstve 0,39 mililitrov, čo predstavuje 2,48 mmólov alebo 1,25 ekvivalentu), pričom tento prídavok bol vykonaný po kvapkách. Takto získaný roztok bol potom pomaly ohriaty na teplotu 25 °C, čo bolo vykonané v priebehu 2 hodín, načo potom bol tento roztok premiešavaný pri teplote 25 °C pod atmosférou dusíka po dobu ďalších 12 hodín. Tento reakčný roztok bol potom odparený za zníženého tlaku a zvyšok bol spracovaný v chromatografickej kolóne naplnenej silikagelom (v množstve približne 150 gramov), kde na eluovanie bol použitý vhodný rozpúšťadlový systém, čím bol získaný požadovaný 1-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-yl)-3-(N-(2-halogénfenyl)-N-trifluóracetylaminopropén.

Týmto hore uvedeným spôsobom boli pripravené nasledujúce zlúčeniny:

(A) Postup prípravy (R)-1-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-yl)-3-(N-(2-bróm-4-(4-benzyl-1,3-tiazol-2-yl)fenyl)N-trifluóracetylamo)propénu

Pri vykonávaní postupu podľa tohto vyhotovenia bol použitý 4-(4-benzyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-bróm-1-trifluóracetylaminobenzén a (R)-1-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-yl)-3-hydroxypropén. Získaný produkt bol spracovaný chromatografickým spôsobom za použitia ľubovoľného 1 - 5 % -ného gradientu v metylénchloride, čím bola získaná požadovaná titulná zlúčenina vo forme bielej peny.

Výtazok: 97 %.

FAB LRMS (m/z, relatívna intenzita):

686 ( $MH_2^+$ , 100), 685 ( $MH^+$ , 60), 684 ( $M^+$ , 90), 640 (23), 578 (15), 441 (17), 371 (20).

FAB HMRS, vypočítané pre  $[C_{33}N_{29}BrF_3N_3O_3S \cdot H]^+$   
[s  $^{79}Br$  a  $^{32}S$ ]: 684,1145,  
nájdené: 684,1157.

(B) Postup prípravy (R)-1-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-yl)-3-(N-(2-bróm-4-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)fenyl)-N-trifluóracetylamo)propénu

Pri vykonávaní postupu podľa tohto vyhotovenia bol použitý 4-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-bróm-1-trifluóracetylaminobenzén a (R)-1-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-yl)-3-hydroxypropén. Získaný produkt bol spracovaný chromatografickým spôsobom za použitia 5 %-nej vhodnej látky v metylénchloride, čím bola získaná požadovaná titulná zlúčenina vo forme hustého žltého oleja.

Výtazok: 88 %.

$R_f = 0,32$  ( $CHCl_3$ ).

FAB LRMS (m/z, relatívna intenzita):  
669 ( $M^+$ , 25).

(C) Postup prípravy (R)-1-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-yl)-3-(N-(2-bróm-4-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylmetyl)fenyl)-N-trifluóracetylamo)propénu

Pri vykonávaní postupu podľa tohto vyhotovenia bol použitý 4-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylmetyl)-2-bróm-1-trifluóracetylaminobenzén a (R)-1-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-yl)-3-hydroxypropén. Získaný produkt bol spracovaný chromatografickým spôsobom za použitia 5 %-nej vhodnej látky v metylénchloride, čím bola získaná požadovaná titulná zlúčenina vo forme hustého žltého oleja.

Výťažok: 90 %.

$R_f = 0,75$  ( $CHCl_3-CH_3OH$  v pomere 20 : 1).

FAB LRMS (m/z, relatívna intenzita):  
683 ( $M^+$ , 18).

#### Príklad 5

Postup prípravy (R)-1-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-yl)-3-hydroxypropénu

Podľa tohto príkladu bol k premiešavanému roztoku, ktorý obsahoval etylester kyseliny (R)-3-(N-benzyloxykarbonylpyrolidín-2-yl)-2-propénovej (v množstve 3,03 gramov, čo predstavuje 10,00 mmólov) v bezvodom tetrahydrofuráne (75 mililitrov) pri teplote  $-78$  °C pridaný pod atmosférou dusíka po kvapkách roztok diizobutylaluminiumhydridu (1,0 M roztok v hexánoch, v množstve 22,0 mililitrov, čo predstavuje 22,0 mmólov alebo 2,2 ekvivalentu). Takto získaný roztok bol potom premiešavaný pri teplote  $-78$  °C pod atmosférou dusíka po dobu 30 minút. Takto

získaný výsledný reakčný roztok bol potom ponechaný ohriať na teplotu miestnosti, čo prebiehalo po dobu 2 hodín. Potom bol k tejto reakčnej zmesi pridaný nasýtený roztok hydrogénuhličitanu sodného (v množstve 50 mililitrov) a táto vodná zmes bola extrahovaná etylesterom kyseliny octovej (tri podiely po 50 mililitroch). Extrakty boli spojené a tento spojený podiel bol usušený (za pomoci síranu horečnatého  $MgSO_4$ ) a odparený za zníženého tlaku. Zvyšok bol spracovaný v chromatografickej kolóne, pričom ako eluačné činidlo bola použitá zmes dietyléteru a hexánu v pomere 1 : 1, čím bola získaná požadovaná titulná zlúčenina vo forme čistého bezfarebného oleja.

Výťažok: 1,41 gramov (5,40 mmólov, 54 %).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ :

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

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

HRMS vypočítané pre  $C_{15}H_{19}NO_3$ : 261,1365  
nájdené: 261,1356.

#### Príklad 6

Postup prípravy etylesteru kyseliny (R)-3-(N-benzyloxy-karbonylpyrolidín-2-yl)-2-propénovej

Podľa tohto príkladu bol k premiešavanému roztoku, ktorý obsahoval N-karbobenzyloxyppyrolidín-2-karboxaldehyd (v množstve 1,17 gramov, čo predstavuje 5,00 mmólov) v bezvodom tetrahydrofuráne, pri teplote  $-78^\circ C$  pridaný (karboetoxymetylén)trifenylfosforan (v množstve 2,09 gramov, čo predstavuje 6,00 mmólov, alebo 1,2 ekvivalentu) vo forme pevnej látky, pričom tento prídavok bol vykonaný po častiach. Takto

získaná výsledná reakčná zmes bola potom premiešavaná pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka po dobu 2 hodín, načo bola zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom a pod atmosférou dusíka po dobu 1 hodiny. Vzniknutá reakčná zmes bola odparená pri zníženom tlaku a zvyšok bol spracovaný v chromatografickej kolóne na silikageli (v množstve približne 100 gramov), pričom ako eluačné činidlo bol použitý 20 %-ný dietyléter v hexánoch, čím bola získaná požadovaná titulná zlúčenina vo forme čistého bezfarebného oleja.

Výťažok: 1,11 gramov (3,65 mmólov, 73 %).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

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

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

(Poznámka: vzhľadom na pomalú dusíkovú inverziu boli pri NMR spektroskopickej analýze badateľné dva konforméry produktu)

166.3	154.7	147.9	147.4	136.6	128.4	127.9		
120.9	66.9	65.8	60.4	58.1	57.7	46.8	46.4	
31.6	30.8	23.6	22.8	22.6	15.3	14.2.		

### Príklad 7

Všeobecný postup syntézy 2-halogén-N-trifluóracetylanilínov reakciou 2-halogénanilínov s anhydridom trifluóroctovej kyseliny

Podľa tohto vyhotovenia bol k premiešavanému roztoku, ktorý obsahoval 2-halogénanilín (v množstve 2,00 mmóly) a pyridín (v množstve 0,18 mililitrov, čo predstavuje 2,22 mmólov alebo 1,1 ekvivalentu), pridaný pri teplote 0 °C a pod atmosférou dusíka anhydrid kyseliny trifluóroctovej (v množstve 0,31



mililitrov, čo predstavuje 2,19 mmólov alebo 1,1 ekvivalentu), pričom tento prídavok bol vykonaný po kvapkách. Takto získaná výsledná reakčná zmes bola potom premiešavaná pri teplote 0 °C a pod atmosférou dusíka po dobu 3 hodín. V ďalšom postupe bol pridaný nasýtený roztok hydrogénuhličitanu sodného (15 mililitrov) a táto vodná zmes bola extrahovaná etylesterom kyseliny octovej (tri podiely po 15 mililitroch). Získané extrakty boli spojené a tento spojený podiel bol potom usušený (za pomoci síranu horečnatého  $MgSO_4$ ) a odparený pri zníženom tlaku. V prípade potreby je možné tento zvyšok spracovať v chromatografickej kolóne naplnenej silikagelom (v množstve približne 50 gramov) a eluáciu vykonať etylacetátovým gradientom v hexánoch, čím sa získa zodpovedajúci 2-halogén-N-trifluóracetylanilín.

Týmto hore uvedeným postupom boli pripravené nasledujúce zlúčeniny.

(A) Postup prípravy 4-(4-benzyl-1,3-tiazol-1-yl)-2-bróm-1-trifluóracetylaminobenzénu

Pri vykonávaní postupu podľa tohto vyhotovenia bol použitý 4-(4-benzyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-brómanilín. Extrakčný zvyšok bol triturovaný v zmesi dietyléteru a hexánov v pomere 1 : 1 v množstve 10 mililitrov, čím bola získaná požadovaná titulná zlúčenina vo forme bieleho prášku.

Výťažok: 92 %.

Teplota topenia: 102,0 - 104,0 °C.

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ :

164,9, 158,0, 138,7, 134,1, 132,6, 130,1, 129,1,  
128,6 126,6, 121,8, 115,2, 114,4, 38,0.

Analýza pre  $C_{18}H_{12}F_3BrN_2OS$ :

vypočítané:	48,99 % C	2,74 % H	6,35 % N
nájdené:	48,72 % C	2,58 % H	6,29 % N.

(B) Postup prípravy 4-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-bróm-1-trifluóracetylaminobenzénu

Pri vykonávaní postupu podľa tohto vyhotovenia bol použitý 4-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-brómanilín. Získaný produkt bol spracovaný chromatografickým spôsobom v kolóne rovnakým spôsobom ako je uvedené hore, čím bola získaná požadovaná titulná zlúčenina vo forme bielej pevnej látky.

Výťažok: 81 %.

Teplota topenia: 152,0 - 153,0 °C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

8,64 (br s, 1H),	8,53 (d, J=8 Hz, 1H),
8,38 (d, J=2 Hz, 1H),	8,13 (dd, J=8 a 2 Hz, 1H),
7,40 - 7,26 (m, 5H),	4,14 (s, 2H).

LRMS (m/z relatívna intenzita):

426 ( $\text{M}^+$ , 85).

(C) Postup prípravy 4-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl-metyl)-2-bróm-1-trifluóracetylaminobenzénu

Pri vykonávaní postupu podľa tohto vyhotovenia bol použitý 4-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylmetyl)-2-brómanilín. Získaný produkt bol spracovaný chromatografickým spôsobom v kolóne rovnakým spôsobom ako je uvedené hore, čím bola získaná požadovaná titulná zlúčenina vo forme žltej živicovej látky.

Výťažok: 90 %.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

8,59 (br s, 1H),	8,36 (br s, 1H),
8,22 (d, J=8 Hz, 1H),	7,42 (s, 1H),
7,24 - 7,32 (m, 5H),	4,10 (s, 2H),
4,01 (s, 2H).	

LRMS (m/z relativná intenzita):  
440 (M<sup>+</sup>, 90).

Príklad 8

Postup prípravy 4-(4-benzyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-brómanilínu

Podľa tohto príkladu bola zmes obsahujúca 4-amino-3-brómbenzotioamid (v množstve 1,66 gramov, čo predstavuje 7,18 mmólov) a 1-chlór-3-fenylacetónu (pozri Tarhouni R.a kol., Tetrahedron Letters, 835 (1984)) (v množstve 1,36 gramov, čo predstavuje 8,07 mmólov alebo 1,1 ekvivalentu) v absolútnom etanole (18 mililitrov) zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom pod atmosférou dusíka po dobu 2,5 hodiny. Takto získaná výsledná reakčná zmes bola odparená za použitia zníženého tlaku a zvyšok bol rozdelený medzi etylacetát (20 mililitrov) a nasýtený roztok hydrogénuhličitanu sodného (20 mililitrov). Získaná etylacetátová vrstva bola odstránená a vodná vrstva bola extrahovaná etylacetátom (dva podiely po 20 mililitroch). Získané organické extrakty boli potom spojené a tento spojený podiel bol potom usušený (za pomoci síranu horečnatého MgSO<sub>4</sub>) a odparený pri zníženom tlaku. Zvyšková pevná látka bola potom spracovaná chromatografickým spôsobom v kolóne naplnenej silikagelom (v množstve približne 175 gramov), pričom eluácia bola vykonaná gradientom etylacetátu v hexánoch (v pomere 1 : 4 až 1 : 1), čím bola získaná požadovaná titulná zlúčenina vo forme svetložltej pevnej látky.

Výťažok: 68 %

Teplota topenia: 110 - 115 °C.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

166,8, 157,1, 145,6, 139,1, 130,7, 129,1, 128,6,  
126,9, 126,4, 125,4, 115,3, 113,2, 109,2, 38,0.

Analýza pre  $C_{16}H_{13}BrN_2S$ :

vypočítané:	55,66 % C	3,79 % H	8,11 % N
nájdené:	55,36 % C	3,71 % H	7,92 % N.

### Príklad 9

#### Postup prípravy 4-amino-3-brómbenzotioamidu

Podľa tohto príkladu bol do premiešavaného roztoku, ktorý obsahoval 4-amino-3-brómbenzonitril (v množstve 6,92 gramov, čo predstavuje 35,1 mmólov) a dietylditiofosforečnan (v množstve 17,7 mililitrov, čo predstavuje 105 mmólov alebo 3 ekvivalenty) pri teplote 0 °C vháňaný plynný chlór vodík miernym spôsobom po dobu 30 minút. Získaná reakčná zmes bola potom premiešavaná pri teplote miestnosti po dobu 12 hodín, pričom použité rozpúšťadlo bolo potom odstránené odparovaním pri zníženom tlaku. Získaný zvyšok bol suspendovaný v nasýtenom roztoku hydrogénuhličitanu sodného (25 mililitrov) a takto získaná vodná zmes bola potom extrahovaná etylacetátom (tri podiely po 25 mililitroch). Získané organické extrakty boli potom spojené a tento spojený podiel bol usušený (za pomoci síranu horečnatého  $MgSO_4$ ) a odparený pri zníženom tlaku. Tento zvyšok bol potom spracovaný chromatografickým postupom za použitia silikagelu (v množstve približne 300 gramov), pričom elúcia bola vykonaná gradientom acetónu v metylénchloride (v pomere 1 : 50 až 1 : 20), čím bola získaná požadovaná titulná zlúčenina vo forme amorfnej žltej pevnej látky.

Výťažok: 1,02 gramov (25 %).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ :

9,41 (br s, NH),	9,13 (br s, NH),
8,11 (d, $J=2,1$ Hz, 1H),	7,78 (dd, $J=2,1$ a 8,6 Hz, 1H),
6,72 (d, $J=8,7$ Hz, 1H),	6,03 (s, 2NH).

Chromatografia v tenkej vrstve TLC:  $RB_f = 0,15$   
(1 % dietyléteru v metylénchloride).

### Príklad 10

Všeobecný postup prípravy 2-halogén-4-(1,2,4-oxadiazol-5-yl)-anilínov alebo 2-halogén-4-(1,2,4-oxadiazol-5-ylmetyl)-anilínov kondenzačnou reakciou zodpovedajúcich alkylestero-rov 4-amino-3-halogénbenzoovej kyseliny alebo alkylesterov 2-(4-amino-3-halogénfenyl)octovej kyseliny s fenylacetamid-oximom

Podľa tohto postupu bol hydrid sodný (v množstve 87 miligramov 60 %-nej disperzie v oleji, čo predstavuje 2 mmóly) pridaný do premiešavaného roztoku fenylacetamidoximu (v množstve 0,33 gramov, čo predstavuje 2,2 mmólov alebo 1,1 ekvivalentu) (pozri C.L.Bell a kol., J. Org. Chem., 2873 (1964)) v bezvodom tetrahydrofuráne THF (10 mililitrov), pričom takto získaná výsledná reakčná zmes bola potom zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom po dobu 30 minút. Potom bol pridaný roztok alkylesteru 4-amino-3-halogénbenzoovej kyseliny alebo alkylesteru 2-(4-amino-3-halogénfenyl)octovej kyseliny (v množstve 1 mmól) v bezvodom tetrahydrofuráne THF (v množstve 5 mililitrov), načo bola reakčná zmes zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom po dobu 2 hodín. Takto pripravená reakčná zmes bola potom ponechaná ochladiť na teplotu miestnosti, načo bola pridaná voda (10 mililitrov). Táto výsledná vodná reakčná zmes bola potom extrahovaná dichlórmetánom (tri podiely po 25 mililitroch). Získané extrakty boli spojené a tento spojený podiel bol usušený (za pomoci síranu horečnatého  $MgSO_4$ ) a odparený pri zníženom tlaku. Zvyšok bol potom spracovaný chromatografickým spôsobom na silikageli (v množstve 20 gramov), pričom eluácia bola vykonaná chloroformom, čím bol získaný zodpovedajúci 2-halogén-4-(1,2,4-oxadiazol-5-yl)-anilín.

Týmto hore uvedeným postupom boli pripravené nasledujúce zlúčeniny:

(A) Postup prípravy 4-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-brómanilínu

Pri vykonávaní postupu podľa tohto vyhotovenia bol použitý metylester kyseliny 4-amino-3-brómbenzoovej. Získaný produkt bol spracovaný chromatografickým spôsobom v kolóne, čo bolo vykonané rovnakým spôsobom, ako je uvedené hore, pričom požadovaná titulná zlúčenina bola získaná vo forme červenohnedej pevnej látky.

Výťažok: 33 %.

Teplota topenia: 144 - 145 °C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

8,18 (d, $J=2$ J Hz, 1H),	7,82 (dd, $J=8$ a 2 Hz, 1H),
7,39 - 7,25 (m, 5H),	6,77 (d, $J=8$ Hz, 1H),
4,09 (s, 2H).	

LRMS (m/z relatívna intenzita):

330 ( $\text{M}^+$ , 90).

(B) Postup prípravy 4-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylmetyl)-2-brómanilínu

Pri vykonávaní postupu podľa tohto vyhotovenia bol použitý etylester kyseliny 2-(4-amino-3-brómfenyl)octovej. Získaný produkt bol spracovaný chromatografickým spôsobom v kolóne, čo bolo vykonané rovnakým spôsobom, ako je uvedené hore, pričom požadovaná titulná zlúčenina bola získaná vo forme žltej živicovej látky.

Výťažok: 41 %.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

7,34 - 7,24 (m, 6H),	7,00 (dd, $J=8$ a 2 Hz, 1H),
6,69 (d, $J=8$ Hz, 1H),	4,02 (s, 2H),
4,01 (s, 2H).	

LRMS (m/z relatívna intenzita):  
334 ( $M^+$ , 15).

### Príklad 11

Všeobecný postup bromácie anilínov za účelom prípravy  
2-brómanilínov

Podľa tohto príkladu bol k premiešavanej zmesi obsahujúcej anilín (v množstve 2,00 mmólov) a hydrogénuhličitan sodný (v množstve 0,21 gramov, čo predstavuje 2,50 mmólov alebo 1,25 ekvivalentu) v metanole (10 mililitrov) pridaný pri teplote 0 °C bróm (0,113 mililitrov, čo predstavuje 2,19 mmólov alebo 1,1 ekvivalentu), pričom tento prídavok bol vykonaný po kvapkách. Takto získaná výsledná reakčná zmes bola potom odparená za použitia zníženého tlaku a zvyšok bol premiestnený do nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného (10 mililitrov). Táto vodná zmes bola potom extrahovaná etylesterom kyseliny octovej (tri podiely po 15 mililitroch). Získané extrakty boli spojené a tento spojený podiel bol potom usušený (za pomoci síranu horečnatého  $MgSO_4$ ) a odparený pri zníženom tlaku. Zvyšok bol spracovaný chromatografickým spôsobom v kolóne naplnenej silikagelom (v množstve približne 50 gramov), pričom eluovanie bolo vykonané vhodným rozpúšťadlovým systémom, čím bol získaný zodpovedajúci 2-brómanilín.

Týmto hore uvedeným postupom boli pripravené nasledujúce zlúčeniny:

#### (A) Postup prípravy 4-amino-3-brómbenzonitrilu

Pri vykonávaní postupu podľa tohto vyhotovenia bol použitý 4-aminobenzonitril. Získaný produkt bol spracovaný chromatografickým spôsobom, pričom na eluovanie bol použitý gradient etylacetátu v hexánoch (v pomere 1 : 5 do 1 : 3), čím bola získaná požadovaná titulná zlúčenina vo forme bielej pevnej látky.

Výtazok: 71 %.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

7,65 (d, $J=2,1$ Hz, 1H),	7,34 (dd, $J=2,1$ a 8,1 Hz, 1H),
6,71 (d, $J=8,0$ Hz, 1H),	4,6 (br s, 2NH).

Chromatografia v tenkej vrstve TLC:  $R_f = 0,25$   
(etylacetát/hexány v pomere 1 : 3).

(B) Postup prípravy metylesteru kyseliny 4-amino-3-brómbenzoovej

Pri vykonávaní postupu podľa tohto vyhotovenia bol použitý metylester kyseliny 4-aminobenzoovej. Získaný produkt bol spracovaný chromatografickým spôsobom, pričom na eluovanie bol použitý etylacetát v hexánoch (v pomere 1 : 4), čím bola získaná požadovaná titulná zlúčenina vo forme oranžového oleja.

Výtazok: 36 %.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

8,09 (d, $J=2$ Hz, 1H),	7,75 (dd, $J=9$ a 2 Hz, 1H),
6,71 (d, $J=9$ Hz, 1H),	4,49 (br s, 2N).

HRMS ( $m/z$  relatívna intenzita):

230 ( $M^+$ , 100).

(C) Postup prípravy etylesteru kyseliny 2-(4-amino-3-brómfenyl)octovej

Pri vykonávaní postupu podľa tohto vyhotovenia bol použitý etylester kyseliny 2-(4-aminofenyl)octovej. Získaný produkt bol spracovaný chromatografickým spôsobom, pričom na eluovanie bol použitý etylacetát v hexánoch (v pomere 1 : 4), čím bola získaná požadovaná titulná zlúčenina vo forme svetlo hnedého oleja.



Výtazok: 25 %.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

7,33 (d,  $J=2$  Hz, 1H),

7,02 (dd,  $J=8$  a 2 Hz, 1H),

6,76 (dd,  $J=8$  Hz, 1H),

4,11 (q,  $J=7$  Hz, 2H),

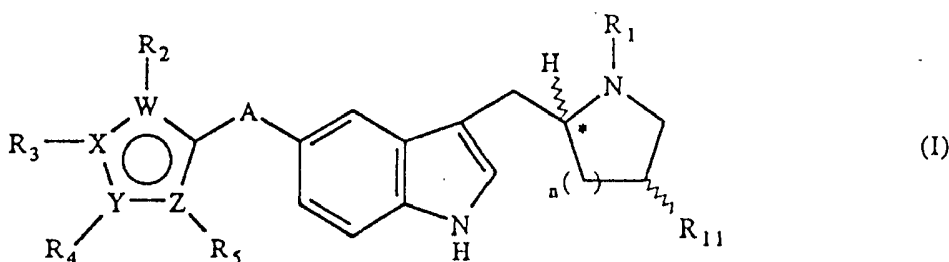
1,23 (t,  $J=7$  Hz, 3H).

LRMS (m/z relatívna intenzita):

258 ( $\text{M}^+$ , 100).

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I:



v ktorom znamená:

A priamu väzbu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkenylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka,  
 $n$  predstavuje 0, 1 alebo 2,

$R_1$  predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, arylovú skupinu, alkylarylovú skupinu obsahujúce v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, alkylheteroarylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka alebo skupinu  $-(CH_2)_mR_6$ ,

W, X, Y a Z každý nezávisle predstavuje atóm kyslíka, síry, dusíka alebo uhlíka, s tou podmienkou, že prinajmenšom jeden z týchto členov W, X, Y alebo Z predstavuje atóm dusíka,

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  a  $R_5$  každý nezávisle predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, arylovú skupinu, alkylarylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, alkylheteroarylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, atóm halogénu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, skupinu  $-OR_7$ ,  $-NR_7R_8$ ,  $-(CH_2)_5OR_7$ ,  $-SR_7$ ,  $-SO_2NR_7R_8$ ,  $-NR_7SO_2R_8$ ,  $-NR_7CO_2R_8$ ,  $-CONR_7R_8$  alebo

$-\text{CO}_2\text{R}_7$ ,

jedna z dvojíc  $\text{R}_2$  a  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_3$  a  $\text{R}_4$  alebo  $\text{R}_4$  a  $\text{R}_5$  môžu spoločne tvoriť päťčlenný až sedemčlenný alkylový kruh, šesťčlenný arylový kruh, päťčlenný až sedemčlenný heteroalkylový kruh obsahujúci jeden heteroatóm zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru, alebo päťčlenný až šesťčlenný heteroarylový kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru,

$\text{R}_6$  predstavuje kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu alebo skupinu  $-\text{OR}_9$ ,

$\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$  a  $\text{R}_9$  každý nezávisle predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu  $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_{10}$ , alkylarylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka alebo arylovú skupinu,

$\text{R}_7$  a  $\text{R}_8$  môžu spoločne tvoriť alkylový kruh obsahujúci 4 až 7 atómov uhlíka,

$\text{R}_{10}$  predstavuje kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu alebo alkoxykupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka,

$\text{R}_{11}$  predstavuje atóm vodíka, skupinu  $-\text{OR}_{12}$  alebo skupinu  $-\text{NHCOR}_{12}$ ,

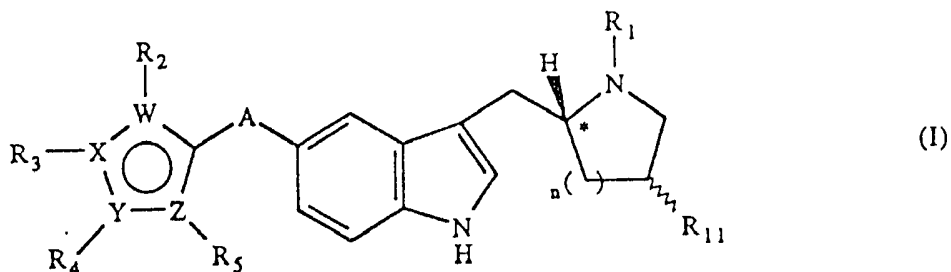
$\text{R}_{12}$  znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, arylovú skupinu alebo alkylarylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka,

$m$  znamená 1, 2 alebo 3,

$s$  znamená 0, 1, 2 alebo 3, a

vyššie uvedené arylové skupiny a arylové časti vyššie uvedených alkylarylových skupín sú nezávisle zvolené zo súboru zahrňujúceho fenylovú skupinu a substituované fenylové skupiny, kde uvedená substituovaná fenylová skupina môže byť substituovaná jednou až troma skupinami vybranými zo súboru zahrňujúceho alkylové skupiny obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka, halogény, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, karboxamidovú skupinu, nitroskupinu a alkoxykupiny obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka, a farmaceuticky prijateľné soli odvodené od týchto zlúčenín.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, pričom touto zlúčeninou je zlúčenina všeobecného vzorca I.



3. Zlúčenina podľa nároku 2, pričom touto zlúčeninou je cis-epimér.

4. Zlúčenina podľa nároku 1, pričom v tejto zlúčenine znamená:

A priamu väzbu alebo skupinu  $-\text{CH}_2-$ ,

$n$  je 1,

$R_1$  znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo skupinu  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,

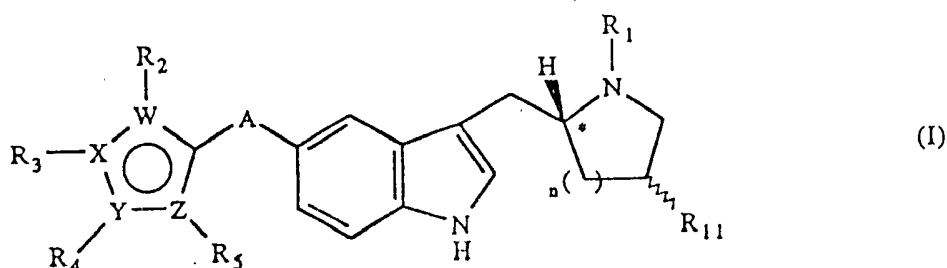
Z je atóm dusíka,

Y je atóm uhlíka,

W a X každý nezávisle predstavujú kyslík, síru, dusík alebo uhlík, a

$R_{11}$  znamená atóm vodíka alebo skupinu  $-\text{OCH}_3$ .

5. Zlúčenina podľa nároku 4, pričom touto zlúčeninou je zlúčenina všeobecného vzorca I:



6. Zlúčenina podľa nároku 5, pričom touto zlúčeninou je cis-epimér.

7. Zlúčenina podľa nároku 1, pričom táto zlúčenina je vybraná zo súboru zahrňujúceho:

(R)-5-(4-benzyl-1,3-tiazol-2-yl)-3-(N-metyl-pyrolidín-2-yl-metyl)-1H-indol,

(R)-5-(4-benzyl-1,3-tiazol-2-yl)-3-(pyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indol,

(R)-5-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-(N-metyl-pyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indol,

(R)-5-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-(pyrolidín-2-yl-metyl)-1H-indol,

(R)-5-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylmetyl)-3-(N-metyl-pyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indol, a

(R)-5-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylmetyl)-3-(pyrolidín-2-ylmetyl)-1H-indol.

8. Farmaceutické prostriedky na liečenie chorôb vybrané zo skupiny, do ktorej patrí hypertenzia, stavy depresie, úzkosti, poruchy stravovacích návykov, obezita, zneužitie liekov (drogová závislosť), histamínová cefalalgia, migréna, bolesti a chronická paroxysmálna hemikrania a bolesti hlavy súvisiace s vaskulárnymi poruchami, vyznačujúce sa tým, že tento farmaceutický prostriedok obsahuje zlúčeninu vyššie uvedeného všeobecného vzorca I podľa nároku 1 v množstve účinnom na liečenie vyššie uvedených chorôb, a farmaceuticky prijateľnú nosičovú látku.

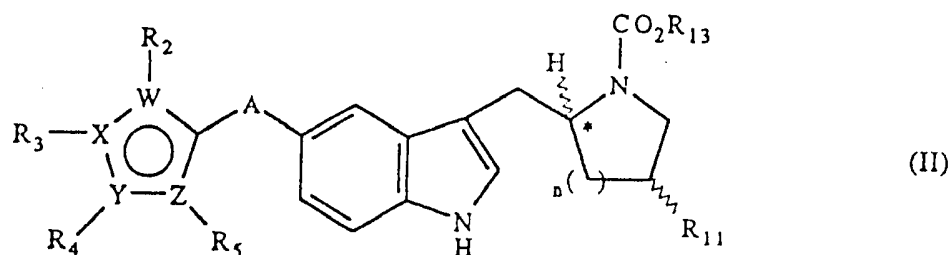
9. Farmaceutický prostriedok na liečenie porúch vyplývajúcich z deficitnej serotonergnej neurotransmisie, vyznačujúci sa tým, že tento prostriedok obsahuje zlúčeninu

vyššie uvedeného všeobecného vzorca podľa nároku 1 v množstve účinnom na liečenie uvedenej poruchy, a farmaceuticky prijateľnú nosičovú látku.

10. Spôsob liečenia chorôb vybraných zo skupiny, do ktorej patrí hypertenzia, stavy depresie, úzkosti, poruchy stravovacích návykov, obezita, zneužitie liekov alebo drogová závislosť, histamínová cefalalgia, migréna, bolesti a chronická paroxysmálna hemikrania a bolesti hlavy súvisiace s vaskulárnymi poruchami, vyznačujúci sa tým, že sa cicavcovi vyžadujúcemu toto liečenie podáva zlúčenina vyššie uvedeného všeobecného vzorca I podľa nároku 1 v množstve účinnom na liečenie vyššie uvedených chorôb.

11. Spôsob liečenia porúch vyplývajúcich z deficitnej serotonergnej neurotransmisie, vyznačujúci sa tým, že sa cicavcovi vyžadujúcemu toto liečenie podáva zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1 v množstve účinnom na liečenie tejto poruchy.

12. Zlúčenina všeobecného vzorca II:



v ktorom znamená:

A priamu väzbu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkenylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka,

$n$  predstavuje 0, 1 alebo 2,

W, X, Y a Z každý nezávisle predstavuje atóm kyslíka, síry, dusíka alebo uhlíka, s tou podmienkou, že prinajmenšom jeden z týchto členov W, X, Y alebo Z predstavuje atóm dusíka,

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  a  $R_5$  každý nezávisle predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, arylovú skupinu, alkylarylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, alkylheteroarylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, atóm halogénu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, skupinu  $-OR_7$ ,  $-NR_7R_8$ ,  $-(CH_2)_S OR_7$ ,  $-SR_7$ ,  $-SO_2NR_7R_8$ ,  $-NR_7SO_2R_8$ ,  $-NR_7CO_2R_8$ ,  $-CONR_7R_8$  alebo  $-CO_2R_7$ ,

jedna z dvojíc  $R_2$  a  $R_3$ ,  $R_3$  a  $R_4$  alebo  $R_4$  a  $R_5$  môžu spoločne tvoriť päťčlenný až sedemčlenný alkylový kruh, šesťčlenný arylový kruh, päťčlenný až sedemčlenný heteroalkylový kruh obsahujúci jeden heteroatóm zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru, alebo päťčlenný až šesťčlenný heteroarylový kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru

$R_7$  a  $R_8$  každý nezávisle predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu  $-(CH_2)_m R_{10}$ , alkylarylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka alebo arylovú skupinu,

$R_7$  a  $R_8$  môžu spoločne tvoriť alkylový kruh obsahujúci 4 až 7 atómov uhlíka,

$R_{10}$  predstavuje kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu alebo alkoxykupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka,

$m$  znamená 1, 2 alebo 3,

$s$  znamená 0, 1, 2 alebo 3,

$R_{11}$  predstavuje atóm vodíka, skupinu  $-OR_{12}$  alebo skupinu  $-NHCOR_{12}$ ,

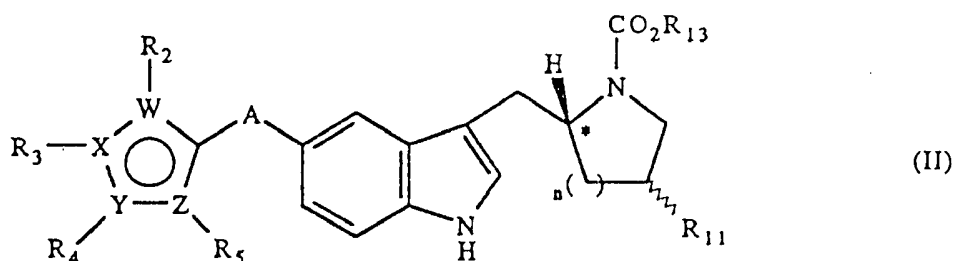
$R_{12}$  znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, arylovú skupinu alebo alkylarylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka,

$R_{13}$  predstavuje alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, arylovú skupinu alebo alkylarylovú skupinu, a

vyššie uvedené arylové skupiny a arylové časti vyššie uvedených alkylarylových skupín sú nezávisle zvolené zo súboru

zahrňujúceho fenylovú skupinu a substituované fenylové skupiny, kde uvedená substituovaná fenylová skupina môže byť substituovaná jednou až troma skupinami vybranými zo súboru zahrňujúceho alkylové skupiny obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka, halogény, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, karboxamidovú skupinu, nitroskupinu a alkoxykupiny obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka.

13. Zlúčenina podľa nároku 12, pričom touto zlúčeninou je zlúčenina všeobecného vzorca II.



14. Zlúčenina podľa nároku 13, pričom touto zlúčeninou je cis-epimér.

15. Zlúčenina podľa nároku 12, pričom touto zlúčeninou je zlúčenina, v ktorej:

A predstavuje priamu väzbu alebo skupinu  $-CH_2-$ ,

$n$  je 1

Z znamená atóm dusíka,

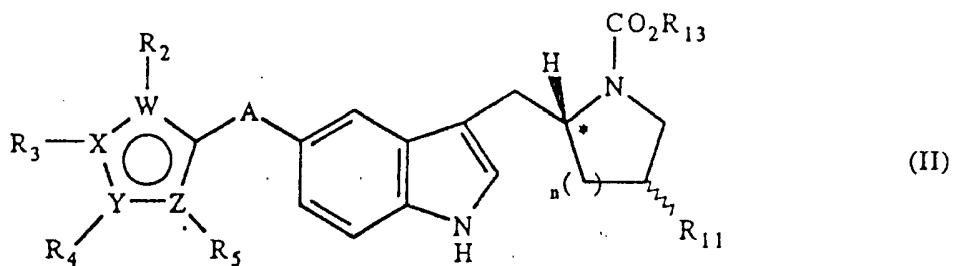
Y je atóm uhlíka,

W a X každý nezávisle predstavujú kyslík, síru, dusík alebo uhlík,

$R_{11}$  je atóm vodíka alebo skupina  $-OCH_3$ .

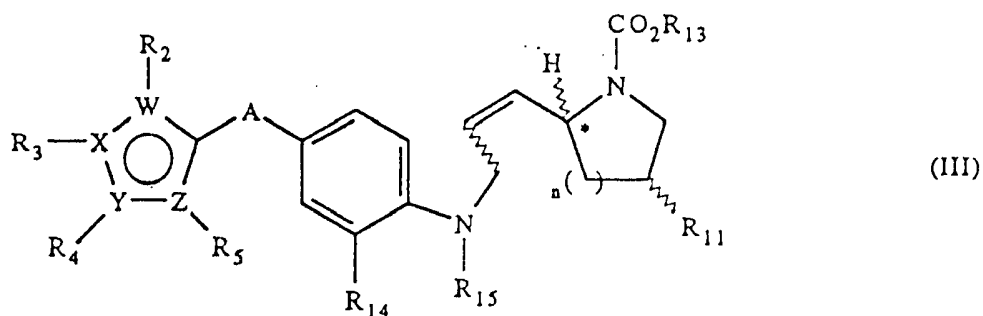
16. Zlúčenina podľa nároku 15, pričom touto zlúčeninou je zlúčenina všeobecného vzorca II:





17. Zlúčenina podľa nároku 16, pričom touto zlúčeninou je cis-epimér.

18. Zlúčenina všeobecného vzorca III:



v ktorom znamená:

A priamu väzbu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkenylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka,  $n$  predstavuje 0, 1 alebo 2,

W, X, Y a Z každý nezávisle predstavuje atóm kyslíka, síry, dusíka alebo uhlíka, s tou podmienkou, že prinajmenšom jeden z týchto členov W, X, Y alebo Z predstavuje atóm dusíka,

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  a  $R_5$  každý nezávisle predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, arylovú

skupinu, alkylarylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, alkylheteroarylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, atóm halogénu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, skupinu  $-OR_7$ ,  $-NR_7R_8$ ,  $-(CH_2)_5OR_7$ ,  $SR_7$ ,  $-SO_2NR_7R_8$ ,  $-NR_7SO_2R_8$ ,  $-NR_7CO_2R_8$ ,  $-CONR_7R_8$  alebo  $-CO_2R_7$ ,

jedna z dvojíc  $R_2$  a  $R_3$ ,  $R_3$  a  $R_4$  alebo  $R_4$  a  $R_5$  môžu spoločne tvoriť päťčlenný až sedemčlenný alkylový kruh, šesťčlenný arylový kruh, päťčlenný až sedemčlenný heteroalkylový kruh obsahujúci jeden heteroatóm zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru, alebo päťčlenný až šesťčlenný heteroarylový kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru

$R_7$  a  $R_8$  každý nezávisle predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu  $-(CH_2)_mR_{10}$ , alkylarylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka alebo arylovú skupinu,

$R_7$  a  $R_8$  môžu spoločne tvoriť alkylový kruh obsahujúci 4 až 7 atómov uhlíka,

$R_{10}$  predstavuje kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu alebo alkoxykupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka,

$m$  znamená 1, 2 alebo 3,

$s$  znamená 0, 1, 2 alebo 3,

$R_{11}$  predstavuje atóm vodíka, skupinu  $-OR_{12}$  alebo skupinu  $-NHCOR_{12}$ ,

$R_{12}$  znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, arylovú skupinu alebo alkylarylovú skupinu obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka,

$R_{13}$  predstavuje alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, arylovú skupinu alebo alkylarylovú skupinu, a

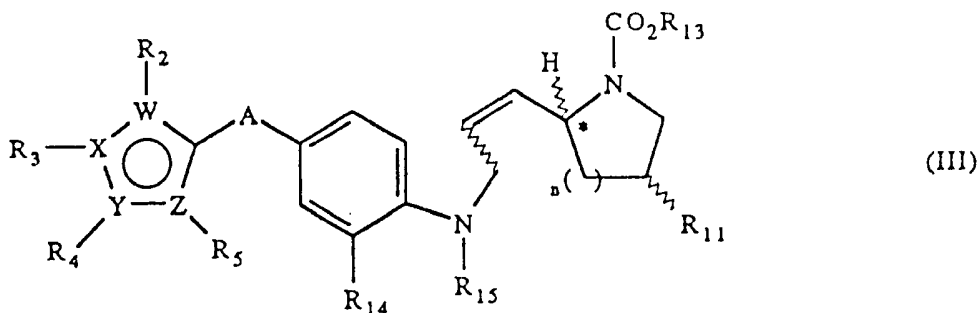
$R_{14}$  znamená atóm halogénu,

$R_{15}$  predstavuje skupiny  $-COCF_3$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-SO_2Ph$ , alebo  $-CO_2C(CH_3)_3$ , a

vyššie uvedené arylové skupiny a arylové časti vyššie uvedených alkylarylových skupín sú nezávisle zvolené zo súboru zahrňujúceho fenylovú skupinu a substituované fenylové skupiny, kde uvedená substituovaná fenylová skupina môže byť substituovaná jednou až troma skupinami vybranými zo súboru zahrňujúceho

alkylové skupiny obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka, halogény, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, karboxamidovú skupinu, nitroskupinu a alkoxykupiny obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka,

19. Zlúčenina podľa nároku 18, pričom touto zlúčeninou je zlúčenina všeobecného vzorca III:



20. Zlúčenina podľa nároku 19, pričom touto zlúčeninou je cis-epimér.

21. Zlúčenina podľa nároku 18, pričom touto zlúčeninou je zlúčenina, v ktorej:

A predstavuje priamu väzbu alebo skupinu  $-\text{CH}_2-$ ,

$n$  je 1

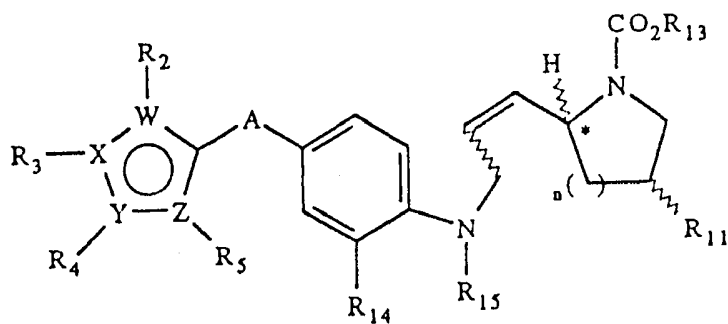
Z znamená atóm dusíka,

Y je atóm uhlíka,

W a X každý nezávisle predstavujú kyslík, síru, dusík alebo uhlík,

$R_{11}$  je atóm vodíka alebo skupina  $-\text{OCH}_3$ .

22. Zlúčenina podľa nároku 21, pričom touto zlúčeninou je zlúčenina všeobecného vzorca III:



(III)

23. Zlúčenina podľa nároku 22, pričom touto zlúčeninou je cis-epimér.