



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(21) Broj prijave:

HR P20000513A A2



HR P20000513A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. cl.⁷: **C 07 D 417/06**

A 61 K 31/40
C 07 D 409/04
C 07 D 401/12
C 07 D 403/04
C 07 D 209/22
C 07 D 209/12
C 07 D 209/10
C 07 D 401/06
C 07 D 209/42
C 07 D 209/14
C 07 D 403/06
C 07 D 405/04
C 07 D 417/10
C 07 D 405/12

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 31.07.2000.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.12.2001.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US99/03388

Datum podnošenja međunarodne prijave 17.02.1999.

(87) Broj međunarodne objave: WO 99/43672

Datum međunarodne objave 02.09.1999.

(31) Broj prve prijave: 09/030,102

(32) Datum podnošenja prve prijave: 25.02.1998.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelji:

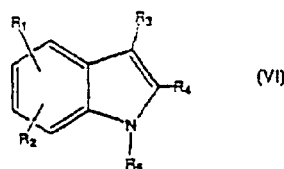
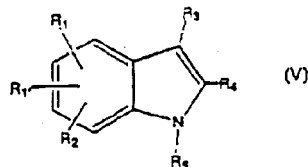
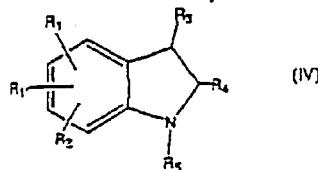
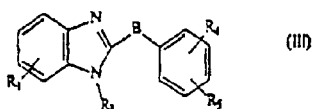
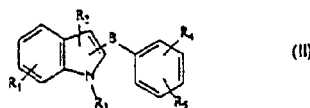
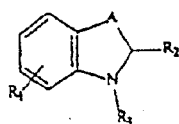
Genetics Institute, Inc., 87 Cambridge Park Drive, Cambridge, 02140 MA, US
Jasbir S. Seehra, 6211 Lexington Ridge, Lexington, 02173 MA, US
YiBin Xiang, 821 Main Street, Acton, 01720 MA, US
Jean Bemis, 256 Appleton Street, Arlington, 02174 MA, US
John McKew, 58 Varnum Street, Arlington, 02474 MA, US
Neelu Kaila, 2 Course Brook Lane, Natick, 01760 MA, US
Lihren Chen, 21 Madison Avenue, Cambridge, 02140 MA, US

(74) Punomoćnici:

Dina KORPER ŽEMVA, Zagreb, HR
Zdenko HARAMIJA, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: INHIBITORI FOSFOLIPAZE A2

(57) Sažetak: Opisani su inhibitori aktivnosti cPLA₂ koji imaju kemijsku formulu koja se bira iz grupe koju čine (I), (II) i (III), (IV), (V) ili (VI).



HR P20000513A A2

OPIS IZUMA

Ova prijava je djelomični nastavak prijave Ser. No. 08/918,400, podnesene 26. kolovoza 1997, koja je nastavak prijave ser. No. 08/703,115 od 26. kolovoza 1996.

5

Ovaj izum se odnosi na kemijske inhibitori djelovanja različitih enzima fosfolipaze, a naročito enzima fosfolipaze A2.

Leukotrieni i prostaglandini su važni medijatori upale. Leukotrieni regrutiraju inflamatorne stanice, kao što su neutrofili, na mjesto upale, promoviraju ekstravazaciju ovih stanica i stimuliraju oslobađanje superoksida i proteza koji oštećuju tkivo. Leukotrieni isto tako igraju patofiziološku ulogu kod hipersenzitivnosti koja se javlja kod astmatičara (vidjeti npr. B. Samuelson et al., *Science*, 237, 1171 - 76 (1987)). Prostaglandini potpomažu upalu kroz povećanje protoka krvi, a time infiltriraju leukocite na mjesta upale. Prostaglandini isto tako omogućuju odgovor bola induciran stimulansom.

Prostaglandini i leukotrieni su nestabilni i nisu uskladišteni u stanicama, već se mjesto toga sintetiziraju (W. L. Smith, *Biochem. J.*, 315 - 324 (1989)) iz arahidonske kiseline kao odgovor na stimulus. Prostaglandini se stvaraju iz arahidonske kiseline djelovanjem enzima COX-1 i cox-2. Arašidna kiselina je isto tako supstrat određene enzimske rute koja vodi stvaranju leukotriena.

Arašidna kiselina koja je obuhvaćena ovim dvjema različitim inflamatornim rutama, oslobađa se iz mjesta sn-2 na membrani fosfolipida pomoću fosfolipaze A (u nastavku PLA₂). Smatra se da reakcija katalizirana sa PLA₂ predstavlja spori stupanj u procesu biosinteze posredovane lipidom i proizvodnje inflamatornih prostaglandina i leukotriena. Kada je fosfolipidni supstrat PLA₂ iz fosfotidilholinske klase s esterskom vezom u sn-1 položaju, nastali lizofosfolipid je neposredan prekursor faktora aktivacije trombocita (u nastavku će se zvati PAF), i to je drugi potencijalni medijator upale (S. I. Wasseman, *Hospital Practise*, 15. 49 - 58 (1988)).

25

Većina anti-inflamatornih terapija je usredotočena na prevenciju stvaranja bilo prostaglandina ili leukotriena u okviru ove dvije različite rute, ali ne na obje od njih. Na primjer, ibuprofen, aspirin i indometacin su svi NSAID koji inhibiraju stvaranja prostaglandina preko COX-1/COX-2, ali nemaju učinka na inflamatorno stvaranje leukotriena iz arahidonske kiseline drugim rutama. Suprotno tome, zileuton inhibira samo rutu konverzije arahidonske kiseline u leukotriene, bez utjecaja na stvaranje prostaglandina. Nijedno od ovih široko korištenih anti-inflamatornih sredstava ne utječe na stvaranje PAF.

30

Prema tome, sugerirana je direktna inhibicija aktivnosti PLA₂ kao koristan mehanizam za terapijsko sredstvo, tj. za interferenciju s inflamatornim odgovorom (vidjeti, npr. J. Chang et al., *Biochem. Pharmacol.* 36. 2429 - 2436 (1987)).

Obitelj enzima PLA₂, koju obilježava prisustvo signala sekrecije koji je sekvencioniran i na kraju izlučen iz stanice, je sekvencionirana i strukturno definirana. Ovi izlučeni PLA₂ imaju približnu molekulska težinu od 14 kD i sadrže sedam disulfidnih veza koje su neophodne za aktivnost. Ovi PLA₂ su nađeni u velikim količinama u pankreasu sisavaca, pčelinjem otrovu i raznim zmijskim otrovima. (vidjeti npr. navode literature 13-15 kod Chant et al. citiranom gore; i E. A. Dennis, *Drug Devel.res.* 10, 205 -220 (1978)). Međutim, smatra se da enzim pankreasa služi digestivnoj funkciji i kao takav ne može imati značaj u stvaranju inflamatornih medijatora čija se proizvodnja može intenzivno regulirati.

40

Određena je primarna struktura prvog humanog PLA₂ koji ne potječe iz pankreasa. Ovaj PLA₂ koji ne potječe iz pankreasa nađen je u trombocitima, sinovijalnom fluidu i u slezeni, i isto tako je izlučeni enzim. Ovaj enzim je član gore spomenute obitelji. (vidjeti J. J. Seilhamer et al., *J. Biol. Chem.* 264, 5768 - 5775 (1989); A. Kando et al., *Biochem. Biophys. res. Comm.* 163, 42 - 48 (1989)). Međutim, pitanje je li taj enzim značajan za sintezu prostaglandina, leukotriena i PAF, zato što je PLA₂ koji ne potječe iz pankreasa vanstanični protein koji se teško može regulirati, a drugi enzimi u rutama biosinteze ovih spojeva su unutarstanični proteini. Uz to, postoji podatak da je PLA₂ reguliran proteinima protein kinaze C i G (R. Burch i J. Axelrod, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84, 6374 - 6378 (1989)) koji su citosolični proteini koji moraju djelovati na unutarstanične proteine. Nemoguće je da PLA₂ koji ne potječe iz pankreasa funkcionira u sitosolu, zato što bi visoki redukcijski potencijal reducirao disulfidne veze i inaktivirao enzim.

50

Murinski PLA₂ je identificiran u solu stanica makrofaga kod murina, obilježava se sa RAW 264.7 Objavljeno je da je specifična aktivnost 2 μmol/min/mg, otporna na redukcijske uvjete, povezana s molekulom od približno 60 kD. Međutim, ovaj protein nije pročišćen do homogenosti. (vidjeti C. C. Leslie et al., *Biochem Biphys. Acta*, 963, 476 - 492 (1988)). Navodi iz literature koji su citirani gore, time su ovdje uključeni kao informacija koja se odnosi na funkciju enzima fosfolipaze, a naročito PLA₂.

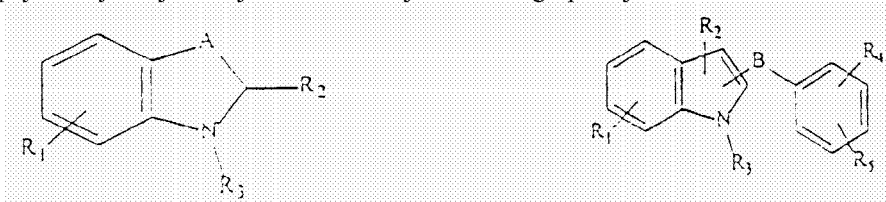
55

Citosolična fosfolipaza A2 (u nastavku "cPUV") isto tako je identificirana i klonirana. Vidjeti U. S. Patent No. 5,322,776 i 5,354,677, koji su ovdje uključeni kroz ovaj citat, kao što će biti izneseno potpunije u nastavku. Enzim iz ovih patenata unutarstanični enzim PLA₂, koji je pročišćen od njegove prirodne sredine ili na neki drugi način proizveden u pročišćenom obliku, koji funkcionira unutarstanično proizvodeći arahidonsku kiselinu kao odgovor na inflamatorni stimulans.

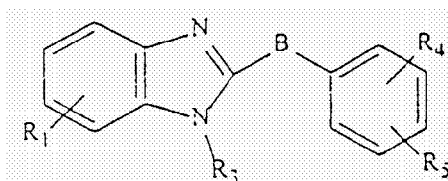
60

Budući da je sada identificirano nekoliko enzima fosfolipaze, poželjno je da se identificiraju kemijski inhibitori djelovanja tih enzima, inhibitori koji bi se mogli koristiti za liječenje inflamatornih stanja, naročito gdje je poželjna inhibicija stvaranja prostaglandina, leukotriena i PAF. U stanju tehnike postoji potreba za identifikacijom takvih anti-inflamatornih sredstava za terapijske potrebe kod različitih bolesnih stanja.

Ovaj izum daje spojeve koji imaju kemijsku formulu koja se bira iz grupe koju čine:

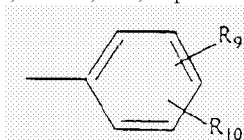


10 i

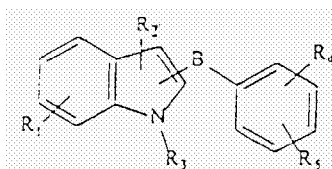


ili njihove farmaceutski prihvatljive soli, gdje su:

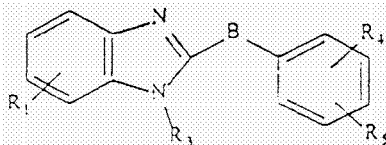
- A neovisno o bilo kojoj drugoj grupi, bira se iz grupe koju čine $-\text{CH}_2$ i CH_2CH_2- ;
- 15 B neovisno o bilo kojoj drugoj grupi, bira se iz grupe koju čine $-(\text{CH}_2)_n-$, $(\text{CH}_2\text{O})_n-$, $(\text{CH}_2\text{S})_n-$, $-(\text{OCH}_2)_n-$, $\text{SCH}_2)_n-$, $(\text{CH}=\text{CH})_n-$, $-(\text{C}=\text{C})_n-$, $\text{CON}(\text{R}_6)-$, $-\text{N}(\text{R}_6)\text{CO}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ i $-\text{N}(\text{R}_6)-$;
- R_1 neovisno o bilo kojoj drugoj grupi, bira se iz grupe koju čine $\text{X}-\text{R}_6$, $-\text{H}$, OH , halogen, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, C_{1-5} alkil, alkenil, alkinil, aril i supstituirani aril;
- R_2 neovisno o R bilo koje grupe, bira se iz grupe koju čine $-\text{H}$, $-\text{COOH}$, COR_5 , $-\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{W}-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}-\text{R}_5$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{W}-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}-\text{R}_5$, C_{1-10} alkil, alkenil i supstituirani aril;
- 20 R_3 neovisno o R bilo koje grupe, bira se iz grupe koju čine $-\text{H}$, $-\text{COOH}$, COR_5 , $-\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{W}-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}-\text{R}_5$, $-\text{Z}-\text{R}_5$, C_{1-10} alkil, alkenil i supstituirani aril;
- R_4 neovisno od R bilo koje grupe, bira se iz grupe koju čine $-\text{H}$, $-\text{OH}$, OR_6 , $-\text{SR}_6$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_6$, $-\text{NHR}_6$, COOH , $-\text{CONR}_6\text{R}_7$, $-\text{NO}_2$, $\text{CONHSO}_2\text{R}_8$, C_{1-5} alkil, alkenil i supstituirani aril;
- 25 R_5 neovisno od R bilo koje grupe, bira se iz grupe koju čine $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{R}_6$, $-\text{SR}_6$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_6$, $-\text{NHR}_6$, $-\text{COOH}$, $-\text{NO}_2$, CONR_6R_7 , $\text{CONHSO}_2\text{R}_8$, C_{1-5} alkil, alkenil, alkinil, aril, supstituirani aril, $-\text{CF}_3$, CF_2CF_3 i



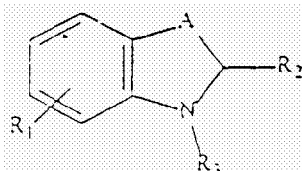
- R_6 neovisno o R bilo koje grupe, bira se iz grupe koju čine $-\text{H}$, C_{1-5} alkil, alkenil, alkinil, aril i supstituirani aril;
- R_7 neovisno o R bilo koje grupe, bira se iz grupe koju čine $-\text{H}$, C_{1-5} alkil, alkenil, alkinil, aril i supstituirani aril;
- 30 R_8 neovisno o R bilo koje grupe, bira se iz grupe koju čine $-\text{H}$, C_{1-5} alkil, aril i supstituirani aril;
- R_9 neovisno o R bilo koje grupe, bira se iz grupe koju čine $-\text{H}$, $-\text{OH}$, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_6$, $-\text{COOH}$, CONR_6R_7 , tetrazol., $-\text{CONHSO}_2\text{R}_8$, COR_6 , $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})\text{R}_6$ i $-(\text{CH}_2)_n\text{CHR}_6\text{R}_5$;
- R_{10} neovisno o R bilo koje grupe, bira se iz grupe koju čine $-\text{H}$, $-\text{OH}$, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_6$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONR}_6\text{R}_7$, tetrazol., $\text{CONHSO}_2\text{R}_8$, COR_6 , $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})\text{R}_6$ i $-(\text{CH}_2)_n\text{CHR}_6\text{R}_5$;
- 35 W neovisno, svaki put kada se koristi uključujući i u istom spoju, bira se iz grupe koju čine $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $\text{C}=\text{C}-$ i $-\text{N}(\text{R}_6)-$;
- X neovisno o bilo kojoj grupi i neovisno svaki put kada se koristi uključujući i u istom spoju, bira se iz grupe koju čine $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ i $-\text{N}(\text{R}_6)-$;
- Z neovisno o bilo kojoj grupi i neovisno svaki put kada se koristi uključujući i u istom spoju, bira se iz grupe koju čine
- 40 $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}_6)-$, $-\text{CO}-$, $\text{CON}(\text{R}_6)-$, i $\text{N}(\text{R}_6)\text{CO}$;
- m neovisno svaki put kada se koristi, uključujući i u istom spoju, je cijeli broj od 0 do 4; i
- n neovisno o m, neovisno svaki put kada se koristi, uključujući i u istom spoju, je cijeli broj između 0 i 4.
- Poželjno je da spojevi iz ovog izuma imaju inhibicijsku aktivnost na enzim fosfolipaze. Druge poželjne realizacije obuhvaćaju spojeve koji imaju sljedeću kemijsku formulu:



spojeve koji imaju slijedeću kemijsku formulu:



i spojeve koji imaju slijedeću kemijsku formulu:



5

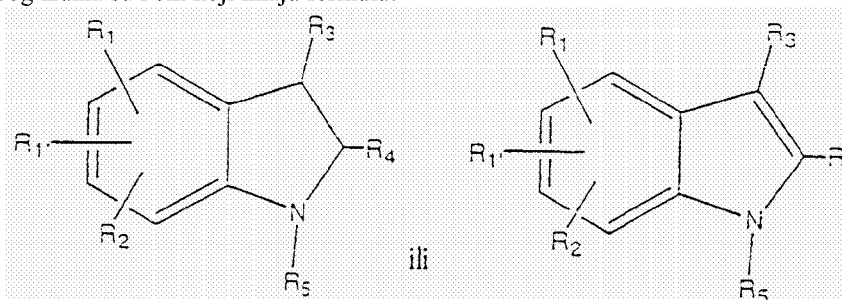
U naročito poželjnim realizacijama A je $-\text{CH}_2-$, a R_2 je $-(\text{CH}_2)_n-\text{W}-(\text{CH}_2)_m-\text{HR}_5$. Ovi poželjni spojevi su oni u kojima je n jednako 1, m je jednako 1, W je $-\text{S}-$ i Z je $-\text{CO}-$;

10

ona u kojima je R_5 jednako $-\text{NHR}_6$; ona u kojima je R_6 supstituirana aril grupa i ona gdje je spomenuta aril grupa supstituirana s jednim ili više supstituenata koji se neovisno biraju iz grupe koju čine halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_p\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_p\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{C}_6\text{H}_6)$, $-(\text{CH}_2)_p\text{SC}_6\text{H}_6$, $-(\text{CH}_2)_p\text{CONH}_2$ i $-\text{CHR}_{11}\text{COOH}$, gdje se R_{11} bira iz grupe koju čine alkil, alkenil, alkinil, $-(\text{CH}_2)_p\text{OH}$ i $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{CH}_3$, i gdje je p cijeli broj između 0 i 4. Drugi poželjni spojevi su oni u kojima se R_1 bira iz grupe koju čine $-\text{H}$ i $-\text{OCH}_2(\text{C}_6\text{H}_6)$, a R_3 je $-\text{COR}_5$, R_5 je $-\text{OCH}_2\text{R}_6$ i R_6 i R_7 supstituirana aril grupa. U naročito poželjnim spojevima, spomenuta aril grupa je supstituirana s jednim ili više supstituenata koji se biraju iz grupe koju čine $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ i $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

15

Među spojevima ovog izuma su i oni koji imaju formulu:



gdje:

20

R_1 i R_2 neovisno se biraju između C_{1-6} alkil, $-\text{Z}-\text{C}_{1-6}$ alkil, fenil, $-(\text{CH}_2)_n$, $\text{Z}-(\text{CH}_2)_n$ -fenil, benzil, $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{Z}-(\text{CH}_2)_n$ -benzil, $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{Z}-(\text{CH}_2)_n$ -naftil, pirimidinil, $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{Z}-(\text{CH}_2)_n$ -pirimidinil, a alkil, fenil, benzil i naftil i pirimidinil grupe su opcijски supstituirane s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, CF_3 ili $-\text{OH}$;

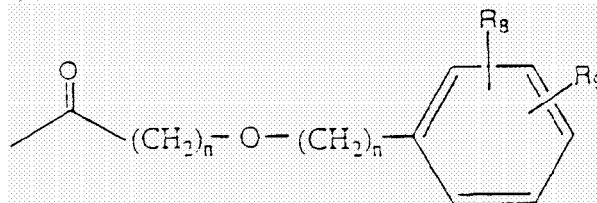
Z je 0 ili S ;

n je cijeli broj od 0 do 3;

25

R_2 se bira između $-\text{H}$, halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, C_{1-10} alkil, C_{1-10} alkoksi, CHO , $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $\equiv\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ alkil, $-(\text{C}_{1-6}\text{alkil})_2$, $-\text{N}-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ alkil;

R_3 se bira između $-\text{H}$, halogen, $-\text{CF}_3$, OH , C_{1-10} alkil, C_{1-10} alkoksi, CHO , $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, NH_2 , $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ alkil, $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alkil})_2$, $-\text{N}-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ alkil, $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ alkil ili ostatak formule:

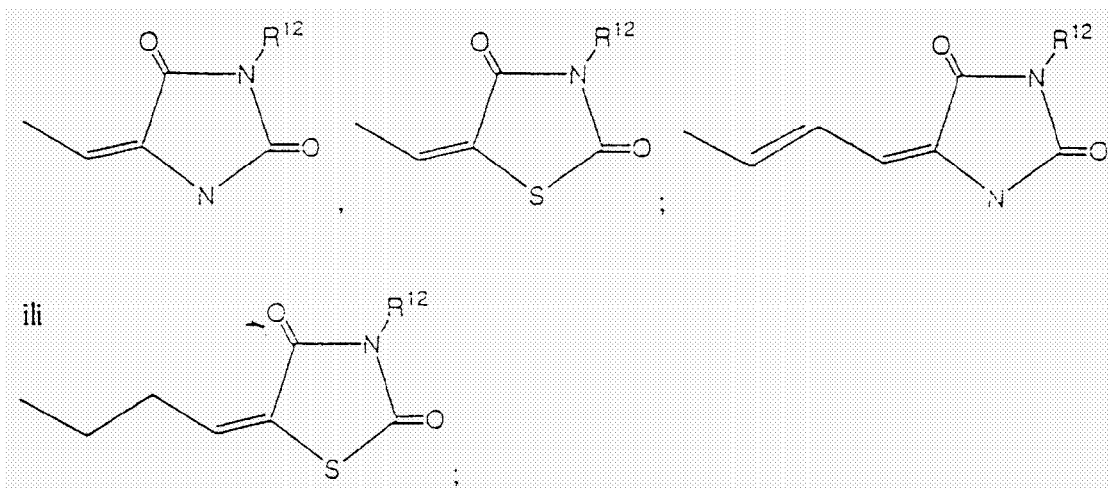


30

n se svaki put, kada se javlja, neovisno bira kao cijeli broj koji se bira između 0 i 3,

R_8 i R_9 se neovisno biraju, svaki put kada se pojave, između $-\text{H}$, $-\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})-\text{COOH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{COOH}$, C_{1-6} alkil, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alkil, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{alkil})$ ili $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alkil})_2$;

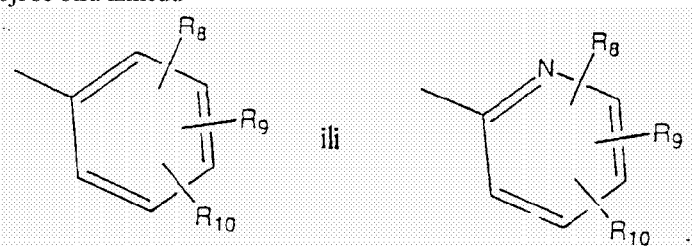
R_4 se bira između $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, tctrazol, $-(\text{CH}_2)_n$ -tctrazol, ostatak $-\text{L}^1\text{M}^1$ ili ostatak slijedećih formula;



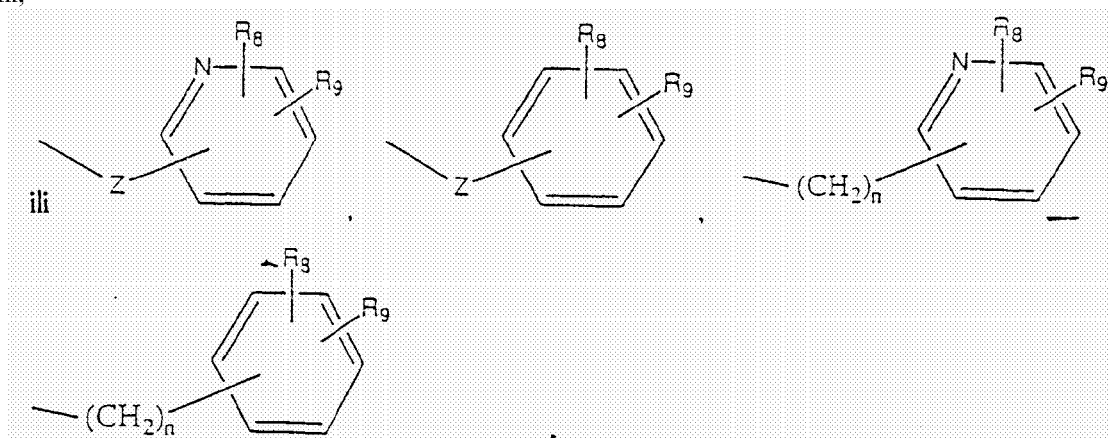
R_{12} se bira između -H, $-CF_3$, $-C_{1-6}$ alkil, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -cikloalkil, fenil ili benzil, a cikloalkil, fenil ili benzil grupe su opcijski supstituirane s 1 do 3 grupe koje se biraju između halogen, $-CF_3$, $-OH$, $-COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, C_{1-6} alkil, $-O-C_{1-6}$ alkil, $NH(C_{1-6}$ alkil) ili $-N(C_{1-6}$ alkil) $_2$;

5 L^1 se bira između $-(CH_2)_n-O-$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n$, $C(O)-O-$, $C(O)-(CH_2)_n-O-$, $C(O)-N-$ ili $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-C(O)-N-$,

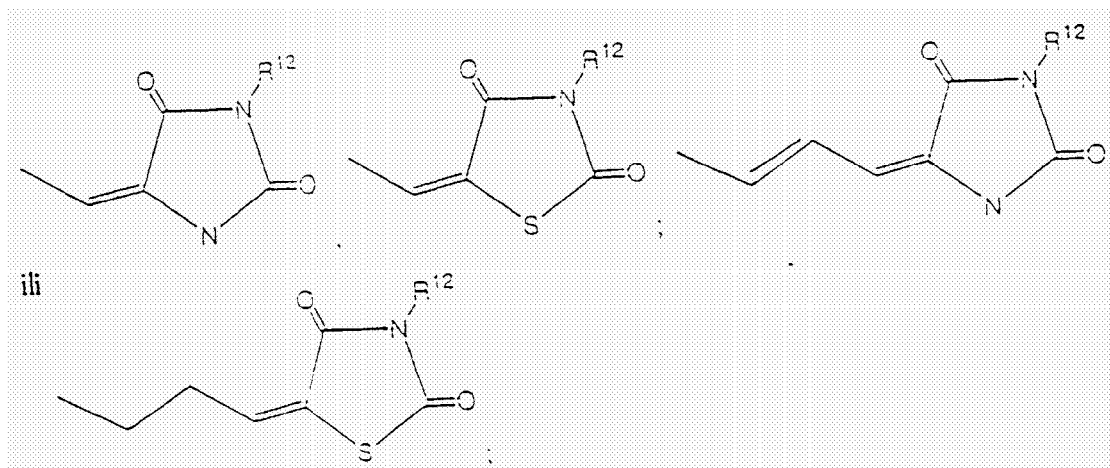
M^1 je $-COOH$ ili ostatak koji se bira između



10 R^{10} se bira između -H, $-COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, CF_3 , $-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, C_{1-6} alkil, $-O-C_{1-6}$ alkil,



pod uvjetom da ostatak ili kombinacija ostataka koji sadrže R^3 sadrže kiselinsku grupu koja se bira između karboksilnih kiselina ili ostatka formule:



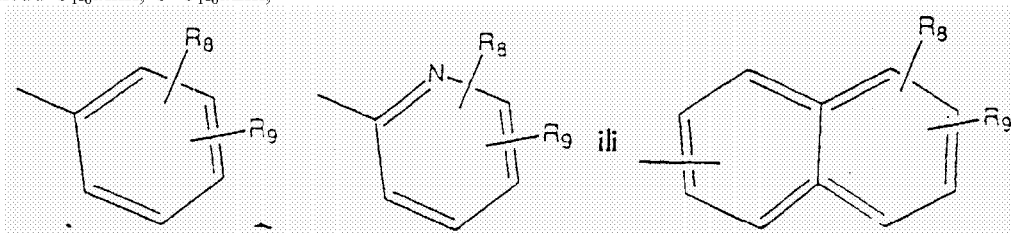
R_5 se bira između:

a) ostatka formule $-L^2-M^2$, gdje se

L^2 bira između kemijske veze ili grupe koja premošćuje koja se bira između $-(CH_2)_n-Z$, $-(CH_2)_n-X-(CH_2)_n-$, $-C(O)-O-$,

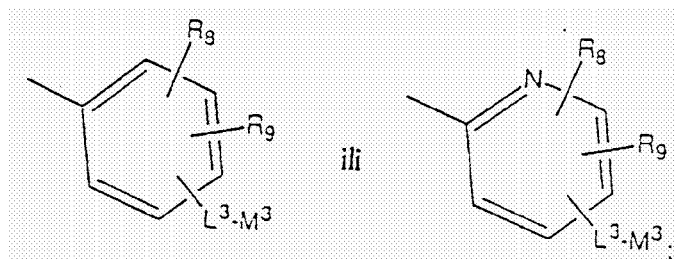
5 $C(OHCH_2)_n-$, $-C(O)-N-$ ili $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-C(O)-N-$,

M^2 bira između C_{1-6} alkil, $O-C_{1-6}$ alkil,



gdje su R_8 i R_9 definirani gore, a mogu biti supstituirani bilo gdje na cikličnom ili bicikličnom prstenu; ili

b) ostatak formule:

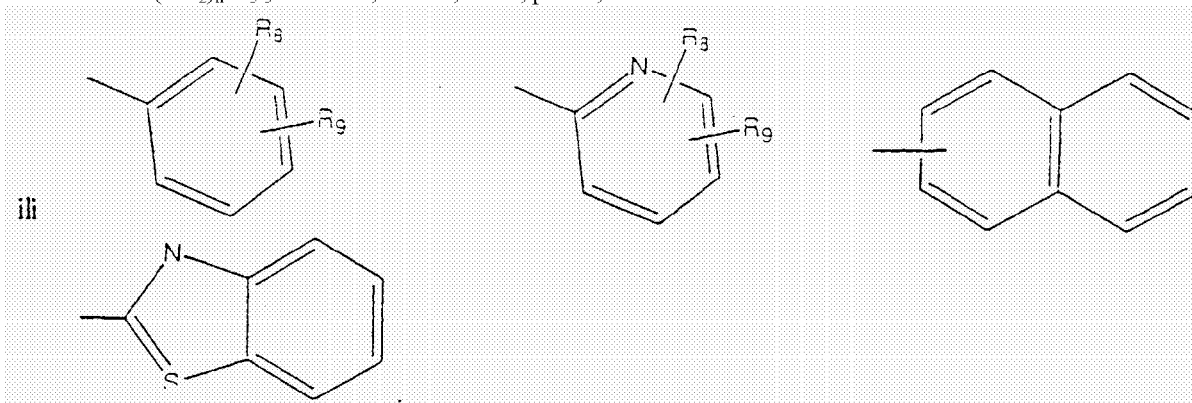


10

gdje je L^3 kemijska veza ili grupa koja se bira između CH_2- ,

CH_2-Z- , $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$ ili $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_n-$; gdje se

M^3 bira između $-(CH_2)_n-C_{3-5}$ cikloalkil, furanil, tienil, pirolil,



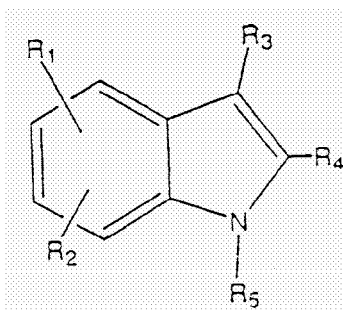
15

ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol.

Od spojeva iz grupe koji su upravo definirani, poželjnu podgrupu čine oni u kojima je jezgra molekule indol. Unutar ove indolske grupe je druga podgrupa u kojoj su R_1 i R_2 vodik, a ostaci R_3 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 i R_{10} , n , L^1 , L^2 , M^1 i M^2 su definirani kao gore. Unutar ove podgrupe je druga poželjna grupa kod koje je R_1 u 5-položaju indola.

20

Među spojevima ovog izuma su isto tako i oni koji imaju formulu:

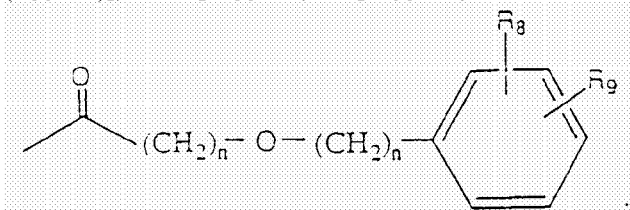


gdje se

R₁ bira između -O-C₁₋₆alkil, -S-C₁₋₆alkil, -O-fenil, -S-fenil, -O-benzil, S-benzil, a alkil, fenil i benzil grupe su opcijski supstituirane s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkoksi, -NO₂, -NH₂, -CN, -CF₃ ili -OH;

5 R₂ bira između -H, halogen, -CF₃, -OH, -C₁₋₁₀ alkil, poželjno C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno C₁₋₆ alkoksi, -CHO, -CN, -NO₂, -NH₂, NH-C₁₋₆alkil, -N(C₁₋₆alkil)₂, -N-SO₂-C₁₋₆alkil ili -SO₂-C₁₋₆alkil;

R₃ bira između -H, halogen, -CF₃, -OH, -C₁₋₁₀ alkil, poželjno -C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno C₁₋₆ alkoksi, -CHO, -CN, -NO₂, -NH₂, NH-C₁₋₆alkil, -N(C₁₋₆alkil)₂, -N-SO₂-C₁₋₆alkil, -SO₂-C₁₋₆alkil, ili ostatak formule:



10 n se pri svakom pojavljivanju neovisno bira između cijelih brojeva između 0 i 3;

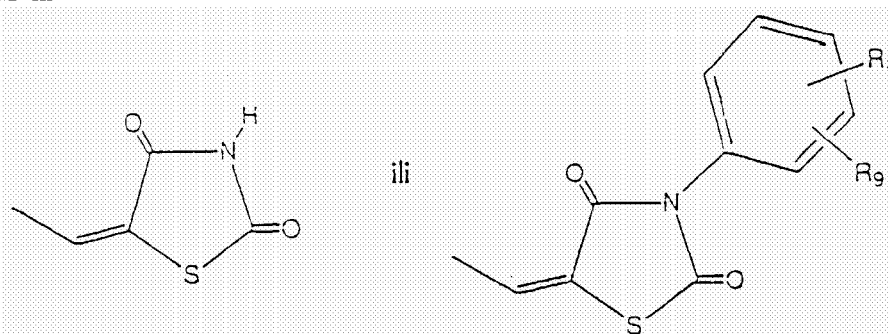
R₈ i R₉ pri svakom pojavljivanju neovisno biraju između -H, -COOH,

-(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -CF₃, -OH,

-(CH₂)_n-C(O)-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -CF₃, -OH,

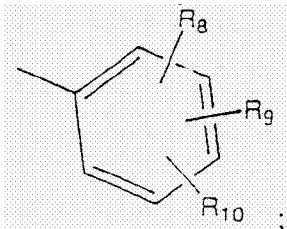
-(CH₂)_n-C(O)-COOH, -C₁₋₆alkil, -O-C₁₋₆alkil, -NHC₁₋₆alkil ili -N(C₁₋₆alkil)₂,

15 R₄ je ostatak -L¹M¹ ili



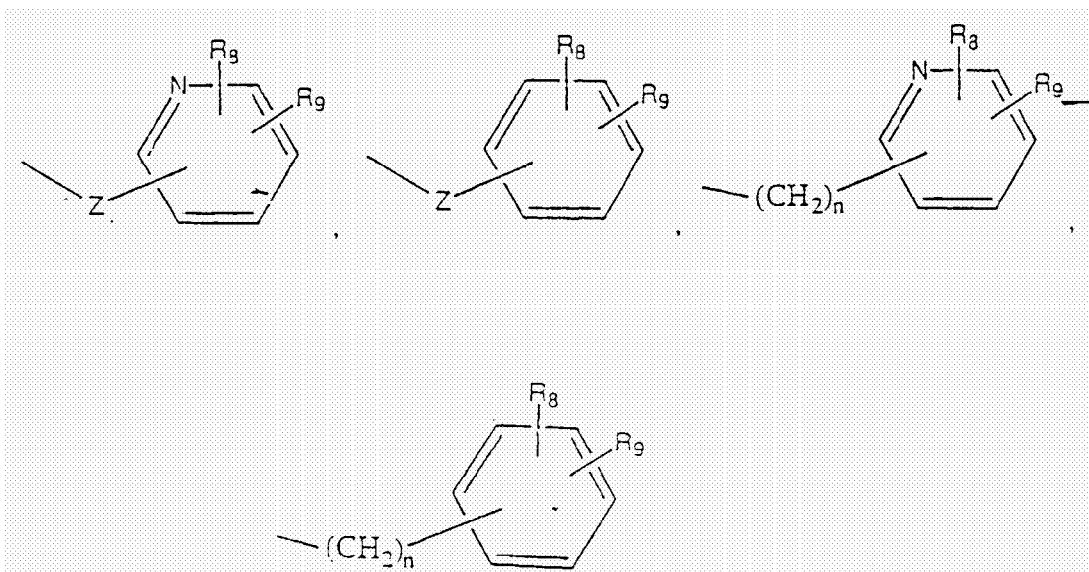
L¹ se bira između kemijske veze ili grupe za premošćivanje koja se bira između -(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_n-, C(O)-O-, -C(O)-(CH₂)_n-O-, -C(O)-N- ili -(CH₂)_n-S-(CH₂)_n-C(O)-N;

M¹ je ostatak

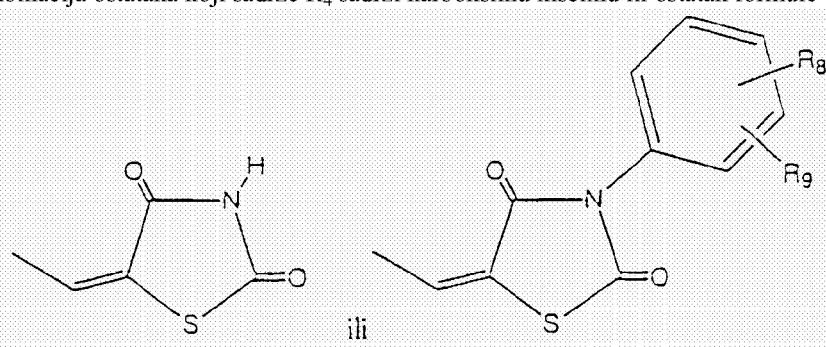


20

R₁₀ se bira između -H, -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, CF₃, -OH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -C₁₋₆alkil, -O-C₁₋₆alkil,

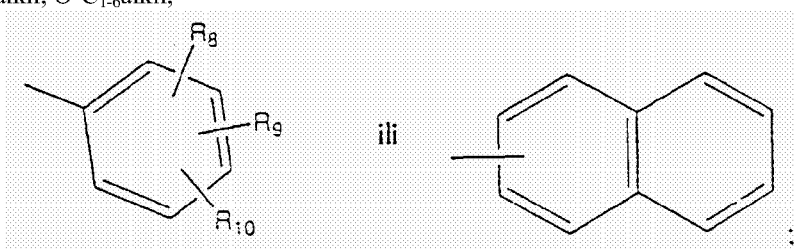


pod uvjetom da kombinacija ostataka koji sadrže R₄ sadrži karboksilnu kiselinu ili ostatak formule



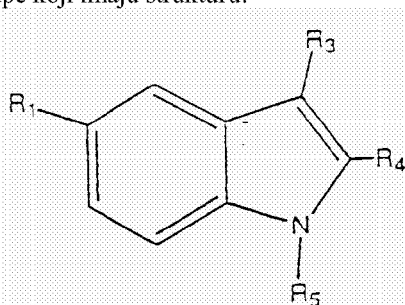
R₅ je struktura formule -L²-M²; gdje se

- 5 L²⁺ bira između kemijske veze ili grupe za premošćivanje koja se bira između -(CH₂)_n-O, -(CH₂)_n-S, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_n-, -C(O)-O-, -C(O)-(CH₂)_n-O-, -C(O)-N- ili -(CH₂)_n-S-(CH₂)_n-C(O)-N-,
M² bira između -C₁₋₆alkil, O-C₁₋₆alkil,



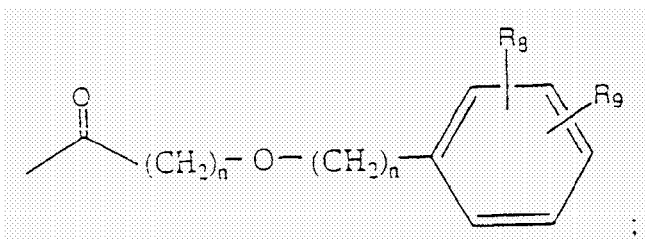
- 10 gdje su R₈, R₉ i R₁₀ definirani kao gore;
ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol.

Poželjni su također spojevi iz gornje grupe koji imaju strukturu:



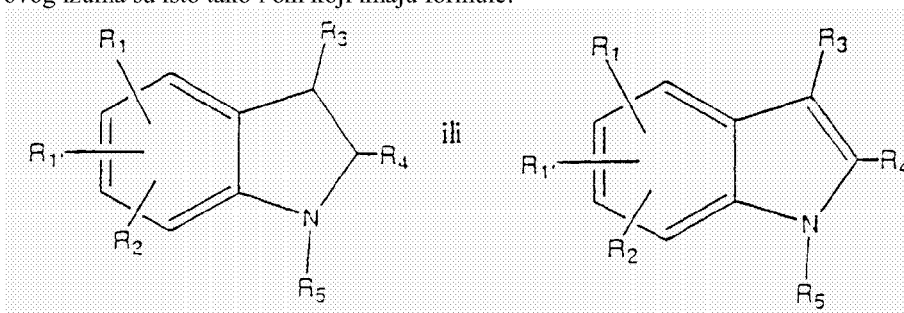
- 15 R₁ bira između -O-C₁₋₆alkil, 0-fenil, -O-benzil, -S-benzil, a alkil, fenil ili benzil grupe su opcijски supstituirane s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkoksi, -NO₂, -NH₂, -CN, CF₃ ili -OH,
R₃ bira između -H, halogen, -CF₃, -OH, -C₁₋₁₀ alkil, poželjno C₁₋₁₀ alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno C₁₋₁₀ alkoksi, -CHO, -

CN, -NO₂, NH₂, -NH-C₁₋₆alkil, -N(C₁₋₆alkil)₂, -N-SO₂-C₁₋₆alkil, -SO₂-C₁₋₆alkil ili ostatak formule:



gdje su R₄, R₅, R₈, R₉ i R₁₀ definirani gore,
5 ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol.

Između spojeva ovog izuma su isto tako i oni koji imaju formule:



10 gdje se

R₁ i R₁, neovisno biraju između -H, halogen, -CF₃, -OH, -C₁₋₁₀alkil, poželjno C₁₋₆alkil, -S-C₁₋₁₀ alkil, poželjno -S-C₁₋₆alkil, -C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno C₁₋₆alkoksi, -CN, -NO₂, -NH₂, fenil, -O-fenil-, -S-fenil, benzil, -O-benzil, -S-benzil; ili

15 ili c) datih niže, vezan direktno za indolski prsten ili vezan za indolski prsten preko -S-, -O- ili -(CH₂)_n- mosta;

15

a) petočlani heterociklični prsten koji sadrži jedan ili dva heteroatoma koji se biraju između N, S ili O, koji je, ali se ne ograničava istim, furan, pirol, tiofen, imidazol, pirazol, izotiazol, pirolidin, pirolin, imidazolidin, pirazolidin, pirazol, pirazolin, imidazol, tetrazol, oksatiazol, a petočlani heterociklični prsten je opcijski supstituiran s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C₁₋₁₀ alkil, poželjno -C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno C₁₋₆alkoksi, -NO₂, -NH₂, -CN, -CF₃, ili

20

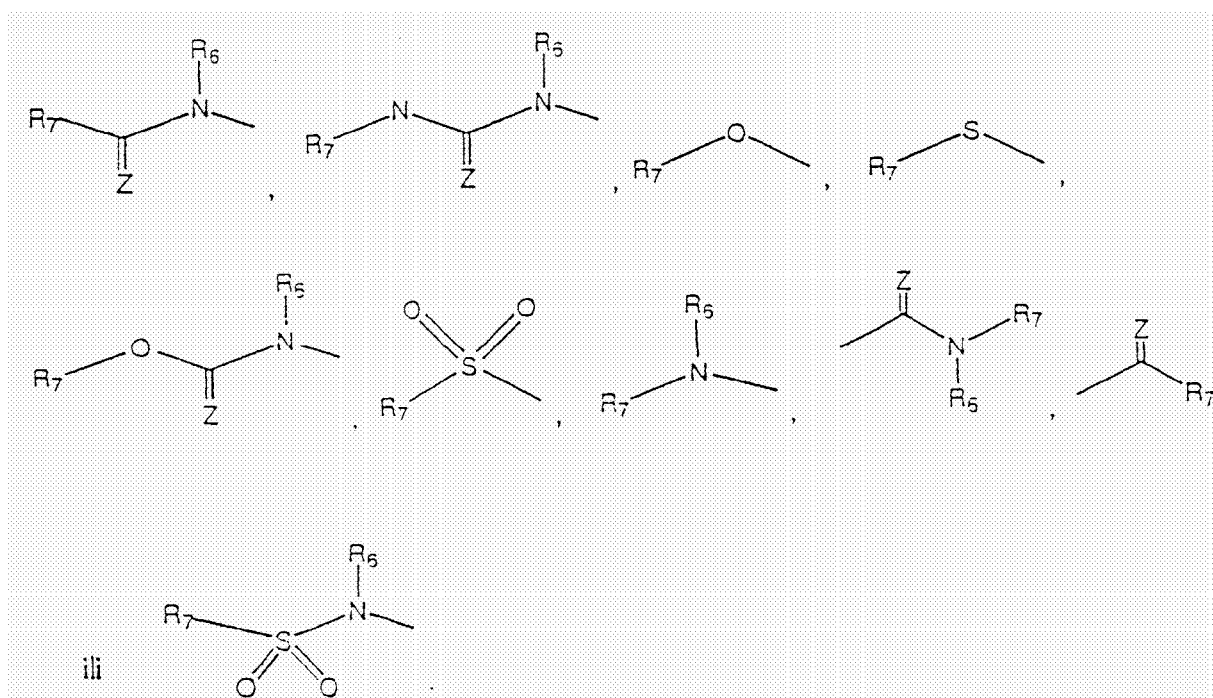
b) šesteročlani heterociklični prsten koji sadrži jedan, dva ili tri heteroatoma u prstenu koji se biraju između N, S ili O koji je, ali se ne ograničava istim, piran, piridin, pirazin, pirimidin, piridazin, piperidin, piperazin, tetrazin, tiazin, tiazidin, oksazin ili morfolin, a šesteročlani heterociklični prsten je opcijski supstituiran s 1 do 3 supstituenta koji se

25

c) biciklični prstenasti ostatak koji opcijski sadrži 1 do 3 heteroatoma koji se biraju između N, S ili O, koji je, ali se ne ograničava istim, benzofuran, kromen, indol, izoindol, indolin, izoindolin, naftalin, purin, indolizin, indazol, hinolin, izohinolin, hinolizin, hinazolin, cinolin, ftalazin ili naftiridin, a biciklični ostatak može opcijski biti supstituiran s 1 do 3

30

d) ostatak formule:



Z je 0 ili S;

R₆ bira između relevantnih članova grupe H, -CF₃, -C₁₋₁₀ alkil, poželjno C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno -C₁₋₆alkoksi, fenil, O-fenil, -S-benzil, a fenil i benzil prstenovi u ovim grupama su opcijski supstituirani s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, -C₁₋₁₀ alkil, poželjno -C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno C₁₋₆alkoksi, -CHO, -NO₂, -NH₂, -CN, -CF₃, ili -OH;

R₇ bira između relevantnih članova grupe -OH, -CF₃, C₁₋₁₀ alkil, poželjno -C₁₋₆alkil, -C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno C₁₋₆alkoksi, -NH₂, -(CH₂)_n-NH₂, -NH-(C₁₋₆alkil), -N(C₁₋₆alkil)₂, -(CH₂)_n-NH(C₁₋₆alkil)₂, fenil, -O-fenil, benzil ili -O-benzil; ili

a) peteročlani heterociklični prsten koji sadržijedan ili dva heteroatoma koji se biraju između N, S ili O, koji je, ali se ne ograničava istim, furan, pirol, tiofen, imidazol, pirazol, izotiazol, izoksazol, piroolidin, pirolin, imidazolidin, pirazolidin, pirazol, pirazolin, imidazol, tetrazol, oksatiazol, a peteročlani heterociklični prsten je opcijski supstituiran s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C₁₋₁₀ alkil, poželjno -C₁₋₆alkil, -C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno C₁₋₆alkoksi, -NO₂, -NH₂, -CN ili -CF₃; ili

b) šesteročlani heterociklični prsten koji sadrži jedan, dva ili tri heteroatoma u prstenu koji se biraju između N, S ili O, koji je, ali se ne ograničava istim, piran, piridin, pirazin, pirimidin, piridazin, piperidin, piperazin, tetrazin, tiazin, tiazidin, oksazin ili morfolin, a šesteročlani heterociklični prsten je opcijski supstituiran s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, -C₁₋₁₀ alkil, poželjno C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno -C₁₋₆alkoksi, -CHO, -NO₂, -NH₂, -CN, -CF₃ ili -OH; ili

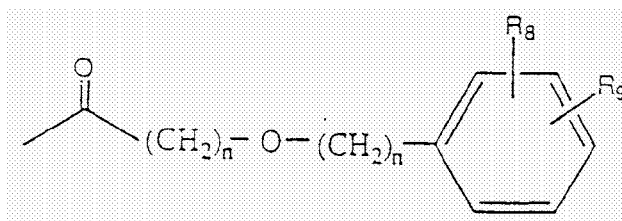
b) biciklični prstenasti ostatak koji opcijski sadrži od 8 do 10 atoma u prstenu i opcijski sadrži od 1 do 3 heteroatoma u prstenu, koji se biraju između N, S ili O, koji je, ali se ne ograničava istim, benzofuran, kromen, indol, izoindol, indolin, izoindolin, naftalin, purin, indolizin, indazol, hinolin, izohinolin, hinolizin, hinazolin, cinolin, ftalazin ili naftiridin, a biciklični prstenasti ostatak može opcijski biti supstituiran s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, -C₁₋₁₀ alkil, poželjno -C₁₋₆alkil, -C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno -C₁₋₆alkoksi, -CHO, -NO₂, -NH₂, -CN, -CF₃ ili -OH;

n je cijeli broj od 0 do 3, poželjno od 1 do 3, a poželjnije od 1 do 2; NO₂, -NH-C₁₋₆alkil, -N(C₁₋₆alkil)₂, -N-SO₂-C₁₋₆alkil ili -SO₂-C₁₋₆alkil,

R₅ bira između -H, halogen, -CF₃, -OH, C₁₋₁₀ alkil, -C₁₋₁₀ alkoksi, CHO, C(O)CH₃, -C(O)--(CH₂)_n-CF₃, -CN, -NO, -NH₂, NH-C₁₋₆alkil, -N(C₁₋₆alkil)₂, -N-SO₂-C₁₋₆alkil, -SO₂-C₁₋₆alkil, fenil, feniloksi, benzil, benziloksi-C(O)-fenil, -C(O)-benzil,

CH₂-(C₃₋₆cikloalkil), -C(O)-OH, -C(O)-C₁₋₆alkil, -C(O)-O-C₁₋₆alkil, C(O)-CF₃, -(CH₂)_n-S-CH₂-(C₃₋₅cikloalkil), a prstenovi u relevantnim R₃ grupama su opcijski supstituirani s 1 do 3 grupe koje se biraju između halogen, C₁₋₆alkil, -C₁₋₆alkoksi, -NO₂, -CF₃,

C(O)-OH ili -OH; ili ostatka formule:

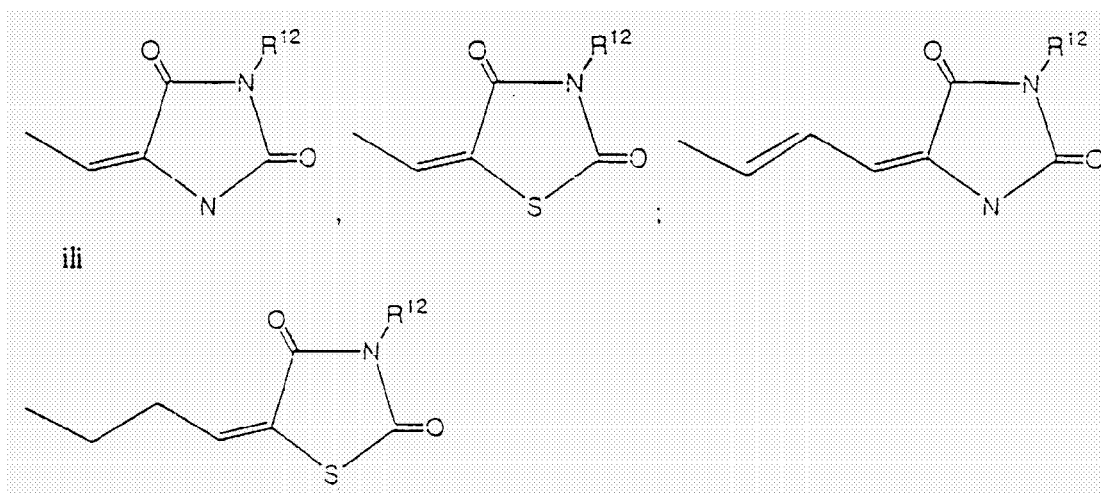


n pri svakom pojavljivanju je cijeli broj koji se neovisno bira između 0 i 3,

- 5 R_8 i R_9 se neovisno biraju pri svakom pojavljivanju između H, -COOH, $-(CH_2)_n$ -COOH, $-(CH_2)_n$ -C(O)-COOH, -CF₃, -OH, $-(CH_2)_n$ -C(O)-COOH, -C₁₋₆alkil, NH(C₁₋₆alkil) ili -N(C₁₋₆alkil)₂,

R_4 bira između -COOH, $-(CH_2)_n$ -COOH, $-(CH_2)_n$ -C(O)-COOH, CH=CH-COOH, tetrazol, $-(CH_2)_n$ -tetrazol, ostatak -L¹M¹ ili ostatak formula:

10



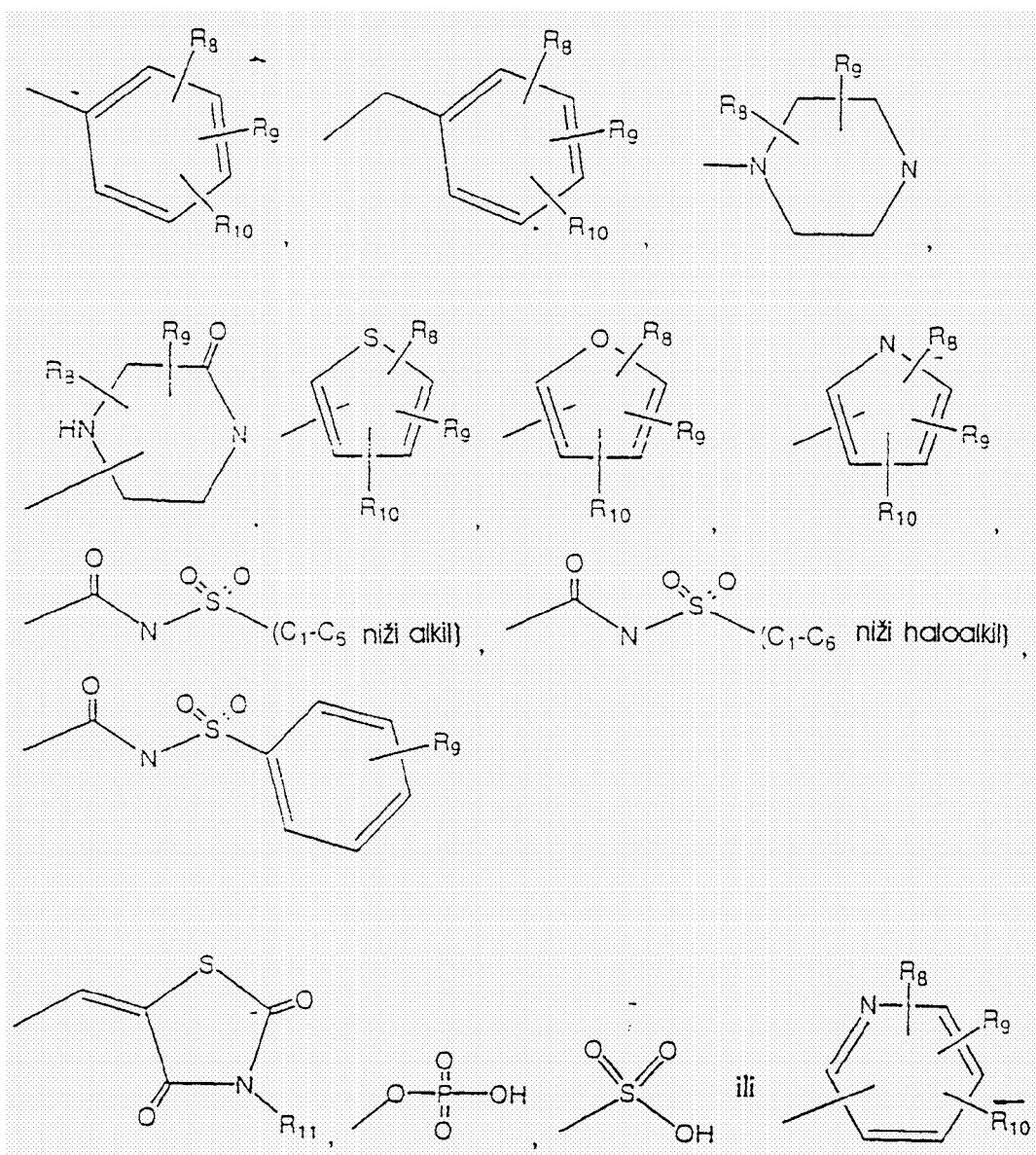
15 R_{12} se bira između -H, -CF₃, C₁₋₆alkil, $-(CH_2)_n$ -C₃₋₈Cikloalkil, fenil ili benzil, a cikloalkil, fenil ili benzil grupe su opcijski supstituirane s 1 do 3 grupe koje se biraju između halogen, -CF₃, -OH, -COOH, $-(CH_2)_n$ -COOH, $-(CH_2)_n$ -C(O)-COOH, -C₁₋₆alkil, -O-C₁₋₆alkil, NH(C₁₋₆alkil) ili N(C₁₋₆alkil)₂;

15

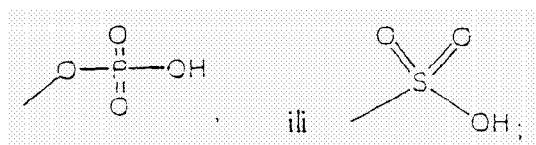
L¹ se bira između $-(CH_2)_n$ -, -S-, -O-, -C(O)-O-, $-(CH_2)_n$ -O-, $-(CH_2)_n$ -S-, $-(CH_2)_n$ -O-(CH₂)_n-, $-(CH_2)_n$ -S-(CH₂)_n-, $-(CH_2)_n$ -C(O)-(CH₂)_n-, $-(CH_2)_n$ -S-(CH₂)_n-, -C(Z)-N(R₆)-(CH₂)_n-, -C(O)-C(Z)-N(R₆)-, C(O)-C(Z)-N(R₆)-(CH₂)_n-, C(Z)-NH-SO₂-, C(Z)-NH-SO₂-(CH₂)_n-, C(O)-(CH₂)_n-O-, -C(O)-N- ili $-(CH_2)_n$ -S-(CH₂)_n-C(O)_n,

20

M¹ je -COOH ili ostatak koji se bira između



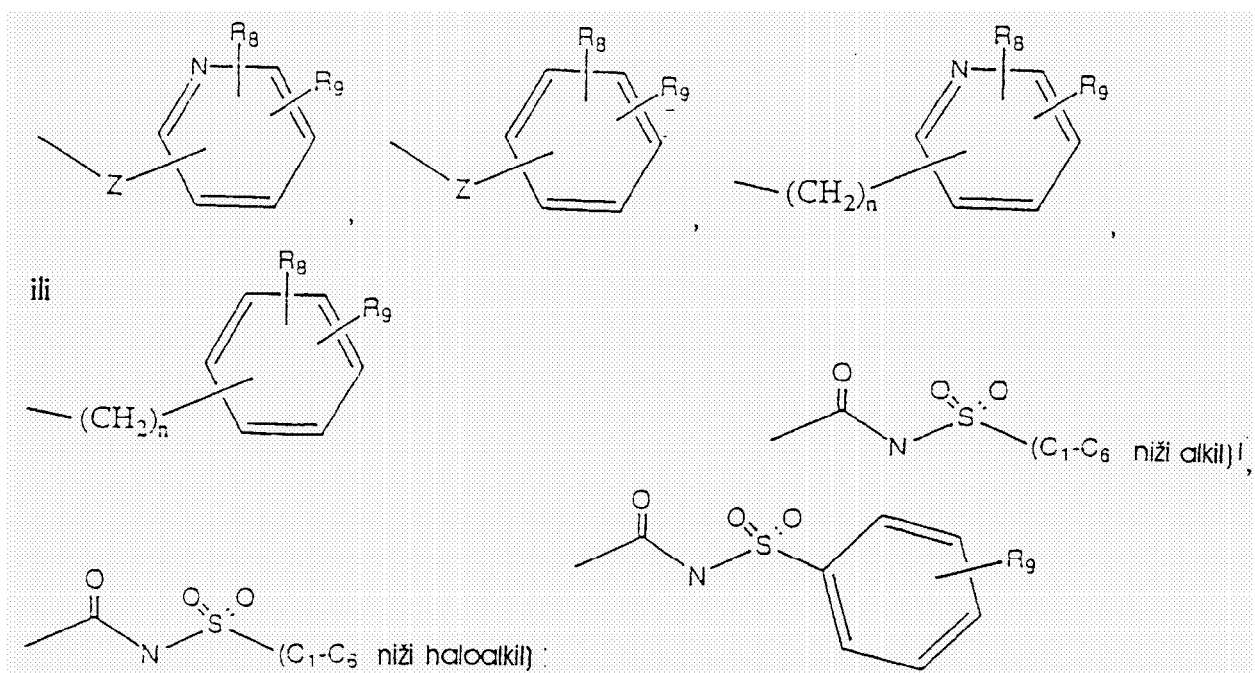
R₈ pri svakom pojavljivanju se neovisno bira između -H, -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, tetrazol,



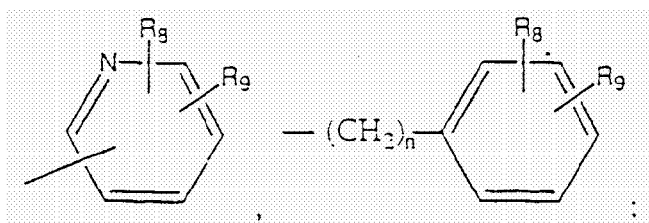
5

R₉ pri svakom pojavljivanju se neovisno bira između -H, halogen, CF₃, -OH, -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, C₁₋₆alkil, -O-C₁₋₆alkil, -NH(C₁₋₆alkil) ili N(C₁₋₆alkil)₂,

10 R₁₀ se bira između -H, -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, CF₃, -OH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -C₁₋₆alkil, -O-C₁₋₆alkil,

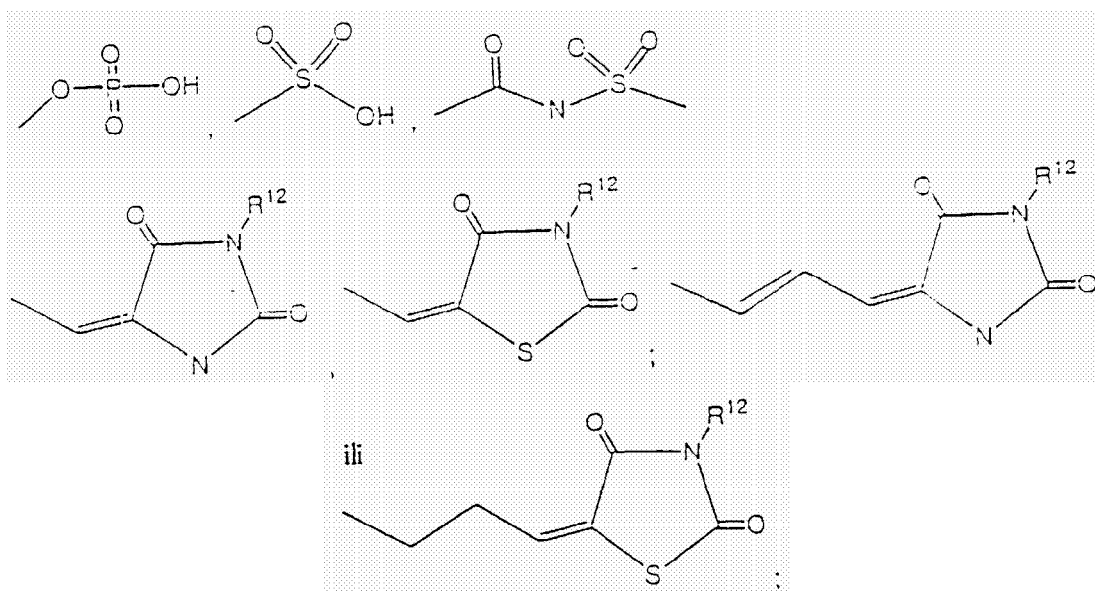


R₁₁ se bira između -H, C₁₋₆ niži alkil, C₁₋₆ cikloalkil, -CF₃, -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH,



5

pod uvjetom da ostatak ili kombinacija ostataka koji sadrže R sadrži kiselinsku grupu, koja se bira između karboksilne kiseline, tetrazola ili ostatka formule:

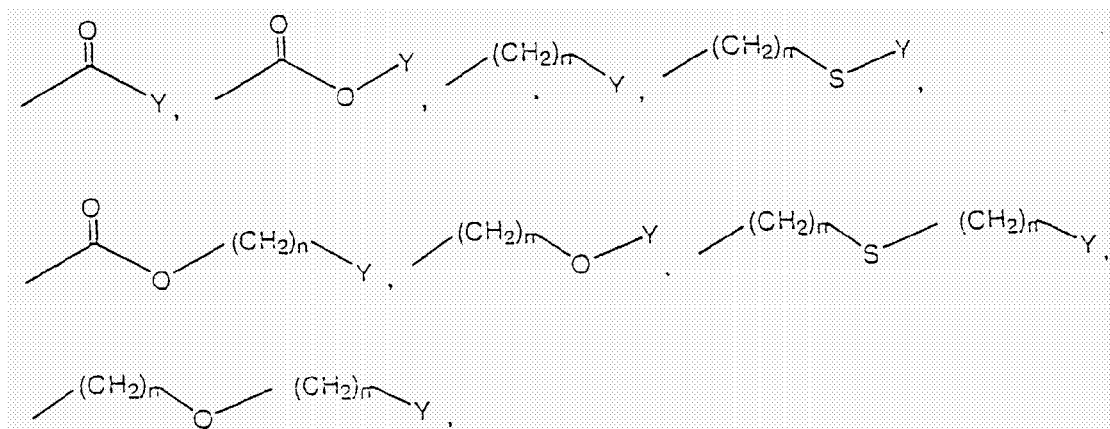


10

R₅ se bira između C₁₋₆ niži alkil, C₁₋₆ niži alkoksi, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ cikloalkil, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_n-C₃₋₁₀ cikloalkil, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-C₃₋₁₀ cikloalkil ili grupe:

15

a) -(CH₂)_n-fenil-O-fenil, -(CH₂)_n-fenil-CH₂fenil, -(CH₂)_n-O-fenil- -CH₂-fenil; -(CH₂)_n-fenil-(O-CH₂-fenil)₂-, -CH₂ -fenil-C(O)-benzotiazol ili ostatak formule:



n je cijeli broj od 0 do 3, poželjno od 1 do 3, poželjnije od 1 do 2,
Y je C₃₋₅cikloakil, ili

5

a) peteročlani heterociklični prsten koji sadrži jedan ili dva heteroatoma koji se biraju između N, S ili O, koji su, ali bez ograničavanja istim, furan, pirol, tiofen, imidazol, pirazol, izotiazol, izoksazol, pirolidin, pirolin, imidazolidin, pirazolidin, pirazol, pirazolin, imidazol, tetrazol, oksatiazol, a peteročlani heterociklični prsten je opcijski supstituiran s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C₁₋₁₀ alkil, poželjno C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno C₁₋₆alkoksi, -NO₂, -NH₂, -CN ili -CF₃, ili

10

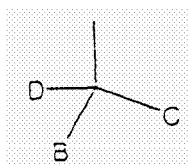
b) šestočlani heterociklični prsten koji sadrži jedan, dva ili tri heteroatoma u prstenu koji se biraju između N, S ili O, koji je, ali se ne ograničava istim, piran, piridin, pirazin, pirimidin, piridazin, piperidin, piperazin, tetrazin, tiazin, tiazidin, oksazin ili morfolin, a šesteročlani heterociklični prsten je opcijski supstituiran s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, -C₁₋₁₀ alkil, poželjno C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, -CHO, -NO₂, -NN₂, -CN, -CF₃, ili -OH, ili

15

c) biciklični prstenasti ostatak koji sadrži od 8 do 10 atoma u prstenu i opcijski sadrži od 1 do 3 heteroatoma koji se biraju između N, S ili O, koji je, ali se ne ograničava istim, benzofuran, hromen, indol, izoindol, indolin, izoindolin, naftalin, purin, indolizin, indazol, hinolin, izohinolin, hinolizin, hinazolin, cinolin, ftalazin ili naftiridin, a biciklični ostatak može opcijski biti supstituiran s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, -C₁₋₁₀ alkil, poželjno -C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno -C₁₋₆alkoksi, -CHO, -NO₂, -NH₂, CN, -CF₃ ili -OH, ili

20

d) ostatak formule -(CH₂)_n-A, -(CH₂)_n-S-A, ili -(CH₂)_n-O-A, gdje je A ostatak



25

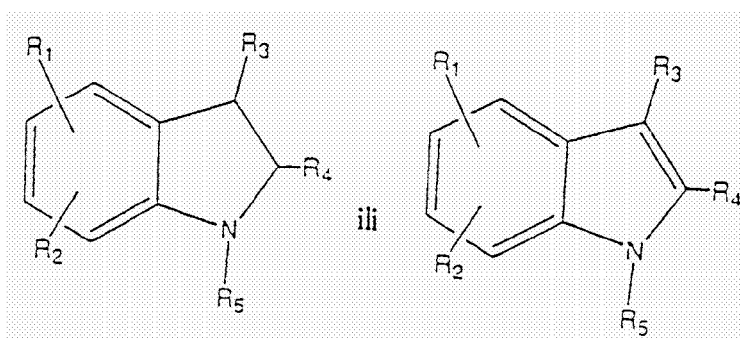
gdje su

D H, C₁₋₆niži Alkil, C₁₋₆niži alkoksi, -CF₃, ili -(CH₂)_n-CF₃,

30

B i C se neovisno biraju između fenil, piridinil, pirimidinil, furil, tienil ili pirolil grupa, a svaka je opcijski supstituirana s od 1 do 3, poželjno od 1 do 2 supstituenta, koji se biraju između -H, halogen, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkoksi, -NN₂ ili NO₂, ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol.

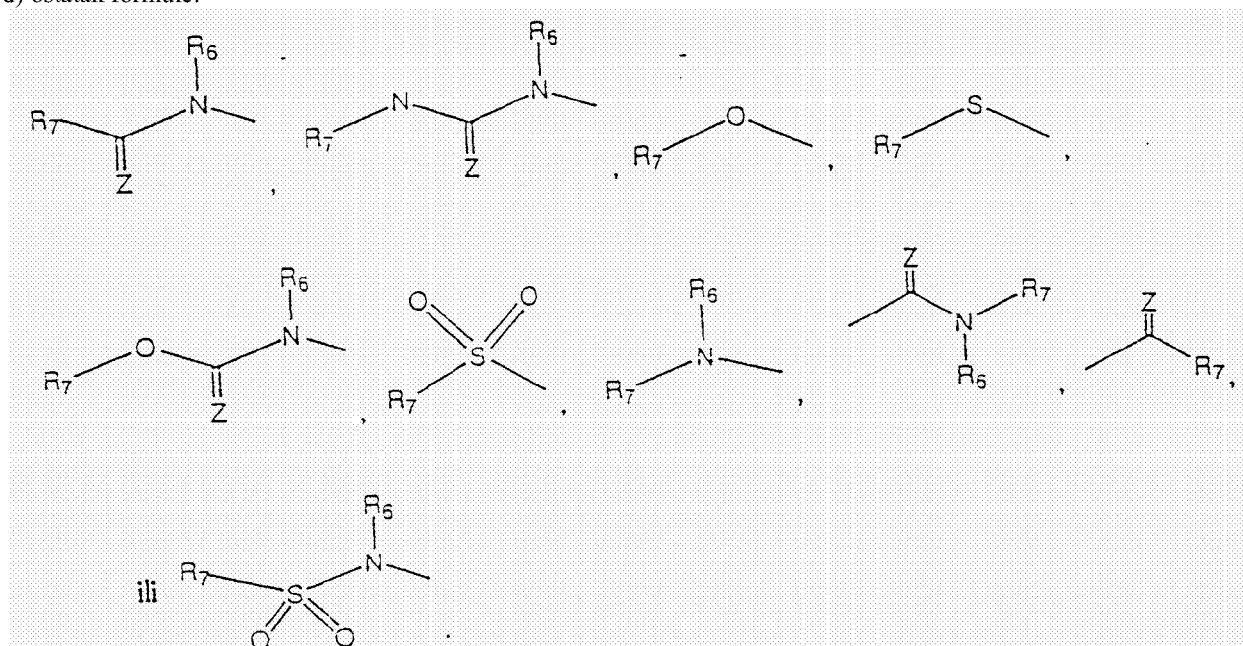
Poželjni spojevi su oni koji imaju formulu:



gdje se:

- 5 R_1 bira između -H, halogen, $-CF_3$, -OH, $-C_{1-10}$ alkil, poželjno C_{1-6} alkil, $S-C_{1-10}$ alkil, poželjno $-S-C_{1-6}$ alkil, C_{1-10} alkoksi, poželjno C_{1-6} alkoksi, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, fenil, -O-fenil, -S-fenil, benzil, O-benzil, S-benzil; ili ostatka prstena iz grupa a), b) ili c) u nastavku, vezanih direktno za indolski prsten ili vezanih za indolski prsten preko mosta -S-, -O- ili $-(CH_2)_n$; furan, pirol ili tiofen, koji su opcijски supstituirani s od 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C_{1-10} alkil, poželjno C_{1-6} alkil, C_{1-10} alkoksi, poželjno $-C_{1-6}$ alkoksi, $-NO_2$, $-NH_2$, -CN, CF_3 , ili
- 10 b) piridin, pirimidin, piperidin ili morfolin, od kojih je svaki opcijски supstituiran s od 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C_{1-10} alkil, poželjno C_{1-6} alkil, C_{1-10} alkoksi, poželjno $-C_{1-6}$ alkoksi, -CHO, $-NO_2$, $-NH_2$, -CN, $-CF_3$ ili -OH; ili
- 15 c) benzofuran, indol, naftalin, purin ili hinolin, od kojih svaki može biti opcijски supstituiran s od 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C_{1-10} alkil, poželjno C_{1-6} alkil, C_{1-10} alkoksi, poželjno $-C_{1-6}$ alkoksi, -CHO, $-NO_2$, $-NH_2$, -CN, $-CF_3$ ili -OH; ili

d) ostatak formule:



20

Z je O ili S;

- 25 R_6 bira se između relevantnih članova grupe -H, $-CF_3$, C_{1-10} alkil, poželjno C_{1-6} alkil, C_{1-10} alkoksi, poželjno $-C_{1-6}$ alkoksi, fenil, -O-fenil, -S-fenil, benzil, -O-benzil ili -S-benzil, a fenil i benzil prstenovi u ovim grupama mogu biti opcijски supstituirani s od 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C_{1-10} alkil, poželjno C_{1-6} alkil, C_{1-10} alkoksi, poželjno $-C_{1-6}$ alkoksi, -CHO, NO_2 , $-NH_2$, -CN, $-CF_3$, ili OH;

- 30 R_7 se bira između relevantnih članova grupe -OH, $-CF_3$, C_{1-10} alkil, poželjno $-C_{1-6}$ alkil, C_{1-10} alkoksi, poželjno C_{1-6} alkoksi, $-NH_2$, $NH(C_{1-6}alkil)$, $N(C_{1-6}alkil)_2$, $-(CH_2)_n-NH-(C_{1-6}alkil)$, $-(CH_2)_n-N(C_{1-6}alkil)_2$, -O-fenil, benzil, -O-benzil, furan, pirol, tiofen, piridin, pirimidin, tiazol, pirazol ili morfolin, a prstenovi ovih grupa mogu biti opcijски supstituirani s od 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C_{1-10} alkil, poželjno C_{1-6} alkil, C_{1-10} alkoksi, poželjno $-C_{1-6}$ alkoksi,

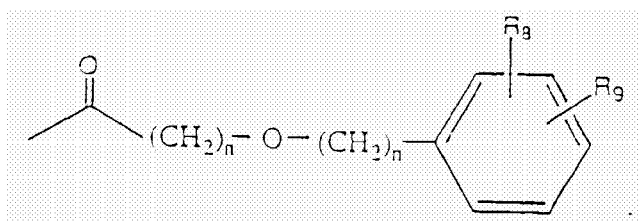
-CHO, -NO₂, -NH₂, -CN, -CF₃ ili OH,

n je cijeli broj od 0 do 3, poželjno od 1 do 3, a poželjnije od 1 do 2;

- 5 R₂ se bira između -H, halogen, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, C₁₋₁₀ alkil, poželjno C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno -C₁₋₆alkoksi, -CHO, CN, -NO₂, -NH₂, -NH-NH-C₁₋₆alkil, -N-(C₁₋₆alkil)₂, -N-SO₂-C₁₋₆alkil ili -SO₂-C₁₋₆alkil;

- R₃ bira se između -H, halogen, -CF₃, -OH, C₁₋₁₀ alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, CHO, -C(O)-CH₃, -C(O)-(CH₂)_n-CF₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH-C₁₋₆alkil, -N(C₁₋₁₀ alkil)₂, -N-SO₂-C₁₋₆alkil, -SO₂-C₁₋₆alkil, fenil, feniloksi, benzil, benziloksi, C(O)-fenil, -C(O)-benzil, -CH₂-, -(C₁₋₅cikloalkil), -C(O)-OH, -C(O)-C₁₋₆alkil, -C(O)-C₁₋₆alkil, C(O)-O-C₁₋₆alkil, CH₂-(C₃₋₅cikloalkil), -C(O)-OH, -C(O)-C₁₋₆alkil, -C(O)-O-C₁₋₆alkil, -C(O)-CF₃ ili -(CH₂)_n-S-CH₂-(C₃₋₅cikloalkil), a prstenovi relevantnih R₃ grupa su opcijски supstituirani s od 1 do 3 grupe koje se biraju između halogen, C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkoksi, -NO₂, -CF₃, -C(O)-OH ili -OH;
- 10 ili ostatak formule:

15

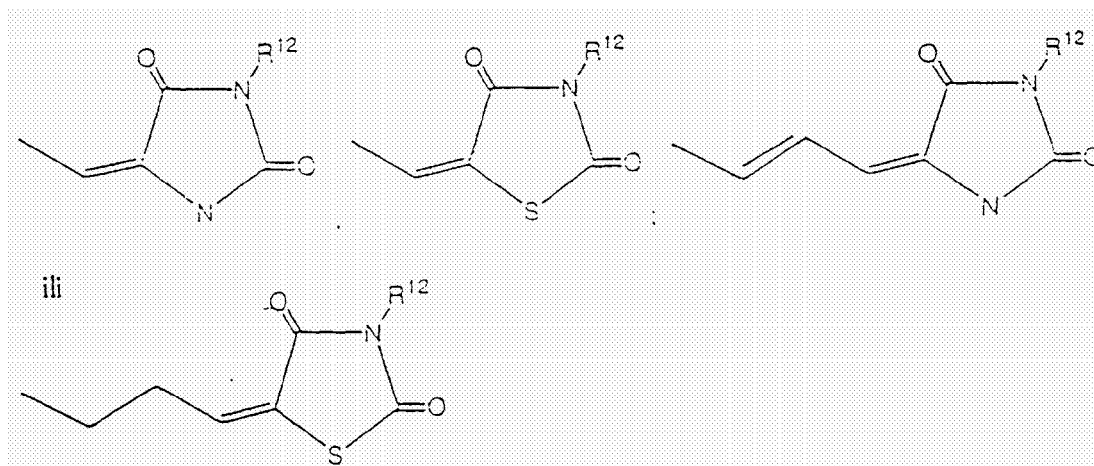


n pri svakom pojavljivanju se neovisno bira kao cijeli broj od 0 do 3;

- 20 R₈ i R₉ neovisno biraju pri svakom pojavljivanju između -H, -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -CF₃, -OH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -C₁₋₆alkil, -O-C₁₋₆alkil,

R₄ bira između -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, CH=CH-COOH, tetrazol, -(CH₂)_n-tetrazol, ostatak -L¹M¹ ili ostatak formule:

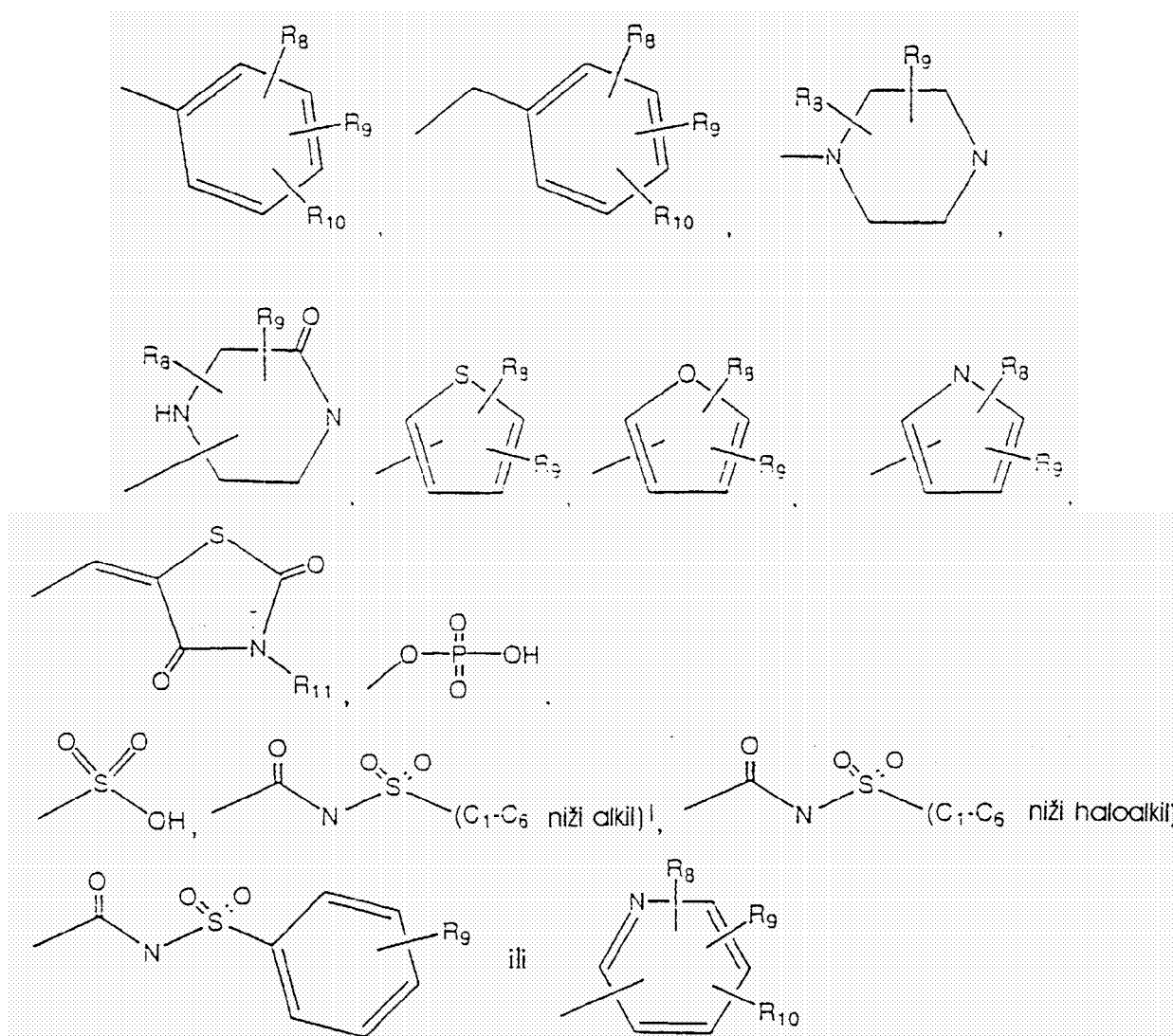
25



- R¹² se bira između -H, -CF₃, C₁₋₆alkil, -(CH₂)_n-C₃₋₆cikloalkil, fenil ili benzil, a cikloalkil, fenil ili benzil grupe mogu opcijски biti supstituirane s od 1 do 3 grupe koje se biraju između halogen, -CF₃, OH, COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, C₁₋₆alkil, -O-C₁₋₆alkil, NH(C₁₋₆alkil) ili N(C₁₋₆alkil)₂,
- 30

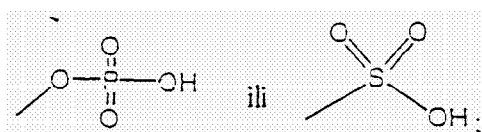
- L¹ se bira između -(CH₂)_n-, S-, -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, -(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-C(O)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_n-, -C(Z)-N(R₆)-C(Z)-N(R₆)-(CH₂)_n-, -C(O)-C(Z)-N(R₆)-, -C(O)-C(Z)-N(R₆)-(CH₂)_n-, -C(Z)-NH-SO₂-, C(Z)-NH-SO₂-(CH₂)_n-, -C(O)-(CH₂)_n-O-, C(O)-N- ili -(CH₂)_n-(CH₂)_n-C(O)-N-;
- 35

M¹ je -COOH ili ostatak koji se bira između:



R_8 pri svakom pojavljivanju se neovisno bira između -H, -COOH, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, tetrazol,

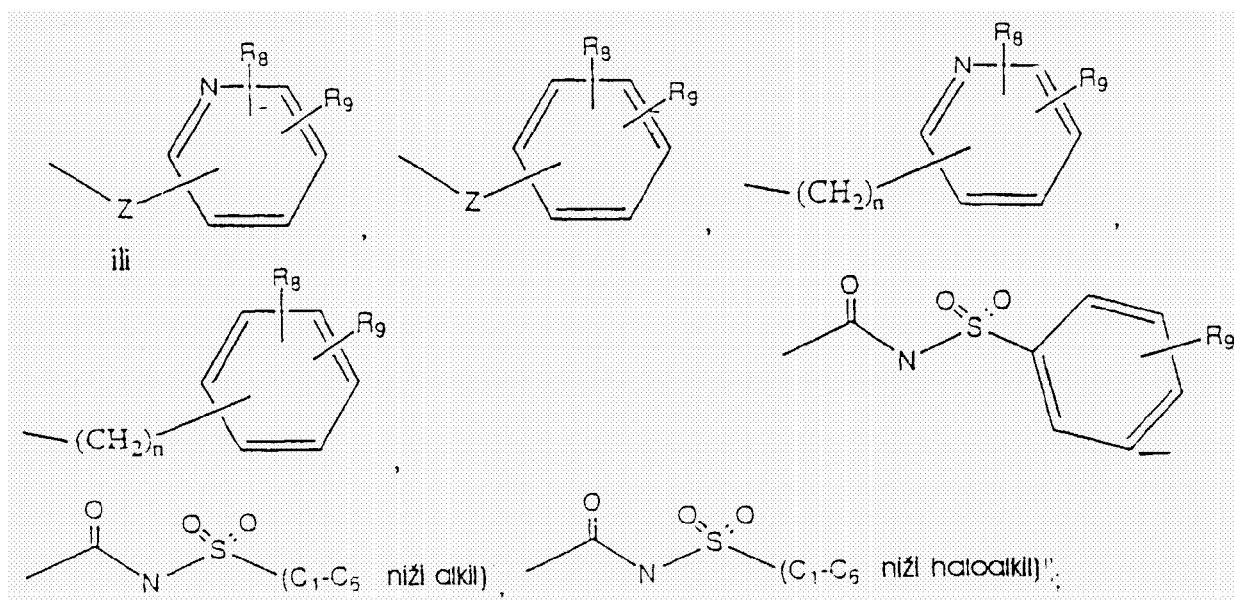
5



R_9 pri svakom pojavljivanju se bira između -H, halogen, $-CF_3$, -OH, COOH, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-C_{1-6}$ alkil, $-O-C_{1-6}$ alkil, $NH(C_{1-6}alkil)$ ili $-N(C_{1-6}alkil)_2$;

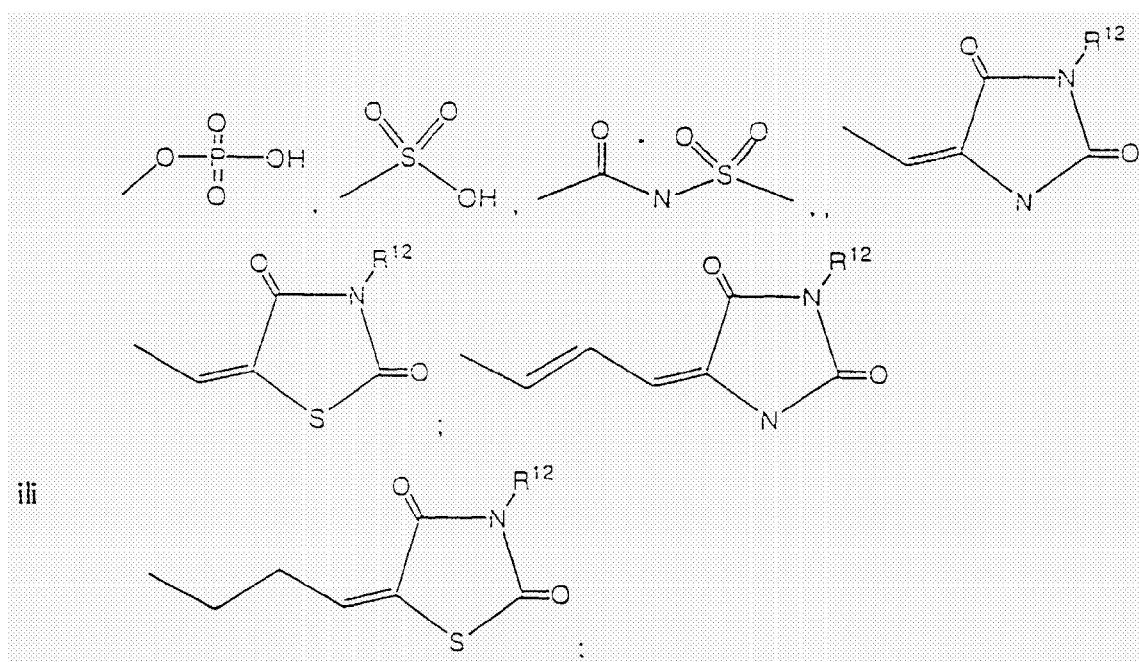
10

R_{10} se bira između -H, -COOH, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, CF_3 , -OH, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $C_{1-6}alkil$, $-O-C_{1-6}alkil$;

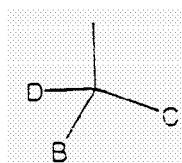


pod uvjetom da ostatak ili kombinacija ostataka koje sadrži R₄ obuhvaća kiselinsku grupu koja se bira između karboksilne kiseline, tetrazola ili ostatka formule:

5



10 R₅ bira između C₁₋₆niži alkil, C₁₋₆niži alkoksi, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀cikloalkil, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_n-C₃₋₁₀cikloalkil, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-C₃₋₁₀cikloalkil, -(CH₂)_n-fenil-O-fenil, -(CH₂)_n-fenil-CH₂-fenil, -(CH₂)_n-O-fenil-CH₂-fenil, -(CH₂)_n-fenil-(O-CH₂-fenil)₂, CH₂-fenil-C(O)-benzotiazol ili ostatak formule -(CH₂)_n-A, -(CH₂)_n-S-A ili -(CH₂)_n-O-A, gdje je A ostatak:

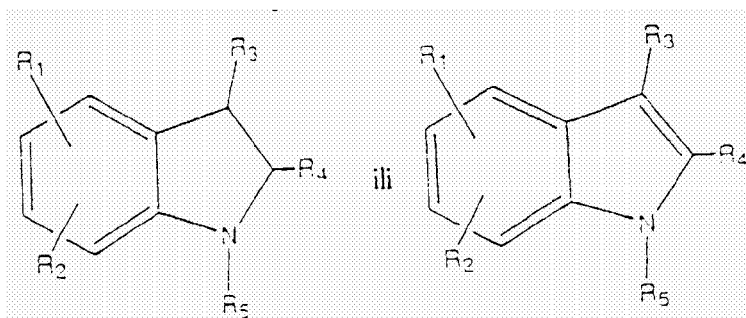


15 D je H, C₁₋₆niži alkil, d-niži alkoksi, -CF₃, ili -(CH₂)_n-CF₃,

B i C se neovisno biraju između fenil, piridinil, pirimidinil, furil, tienil ili pirolil grupa, od kojih je svaka opcijski supstituirana s od 1 do 4, poželjno od 1 do 2 supstituenta koji se biraju između H, halogen, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -

C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkoksi, -NH₂, ili -NO₂; ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol.

Ostali poželjni spojevi obuhvaćaju one koji imaju formulu:



5

gdje se

R₁ bira između H, halogen, -CF₃, -OH, -C₁₋₁₀ alkil, poželjno -C₁₋₆alkil, S-C₁₋₁₀ alkil, poželjno -S-C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno C₁₋₆alkoksi, -CN, -NO₂, -NH₂, fenil, 0-fenil, -S-fenil, benzil, -O-benzil; ili su furan, pirol ili tiofen vezani za indolski prsten kemijskom vezom ili preko mosta -S-, -O- ili -(CH₂)_n-, a fenil, benzil, furan, pirol ili tiofen prsteni su opcijski supstituirani s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C₁₋₁₀ alkil, poželjno C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno C₁₋₆alkoksi, -NO₂, -NH₂, -CN, -CF₃, ili

10

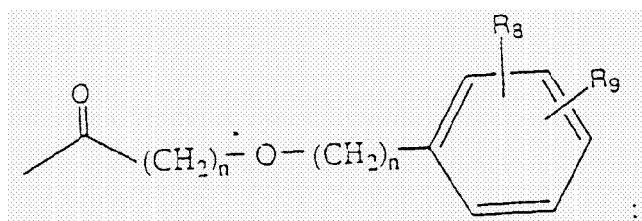
n je cijeli broj od 0 do 3, poželjno od 1 do 3, poželjnije od 1 do 2;

15

R₂ bira između H, halogen, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, C₁₋₁₀ alkil, poželjno C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno C₁₋₆alkoksi, -CHO, -CN, NO₂, -NH₂, -NH-C₁₋₆alkil, N(C₁₋₆alkil)₂, -N-SO₂-C₁₋₆alkil ili SO₂-C₁₋₆alkil;

20

R₃ se bira između H, halogen, -CF₃, -OH, C₁₋₁₀ alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, CHO, -C(O)CH₃, -C(OHCH₂)_n-CF₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH-C₁₋₆alkil, -N(C₁₋₆alkil)₂, -N-SO₂-C₁₋₆alkil, -SO₂-C₁₋₆alkil, fenil fenoksi, benzil, benziloksi-C(O)-fenil, -C(O)-benzil, -CH₂-(C₃₋₅cikloalkil), C(O)-OH, -C(O)-OH, -C(O)-C₁₋₆alkil, -C(O)-O-C₁₋₆alkil, C(O)-CF₃, ili -(CH₂)_n-S-CH₂-(C₃₋₅cikloalkil), a prstenovi relevantnih R₃ grupa su opcijski supstituirani s od 1 do 3 grupe koje se biraju između halogen, C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkoksi, -NO₂, -CF₃, -C(O)-OH ili OH; ili ostatka formule:



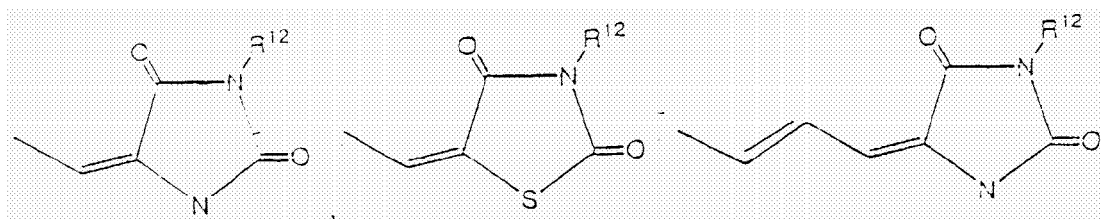
25

n pri svakom pojavljivanju neovisno bira kao cijeli broj između 0 i 3;

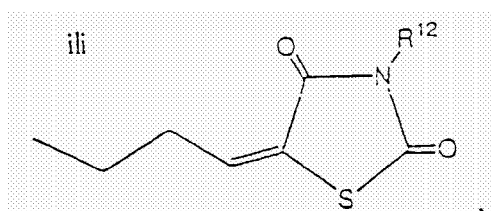
30

R₈ i R₉ neovisno biraju pri svakom pojavljivanju između H, -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -CF₃, -OH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -C₁₋₆alkil, -O-C₁₋₆alkil, -NH(C₁₋₆alkil) ili -N(C₁₋₆alkil)₂,

R₄ bira između -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, CH=CH-COOH, tetrazol, -(CH₂)_n-tetrazol, ostatak -L¹-M¹ ili ostatak formule:



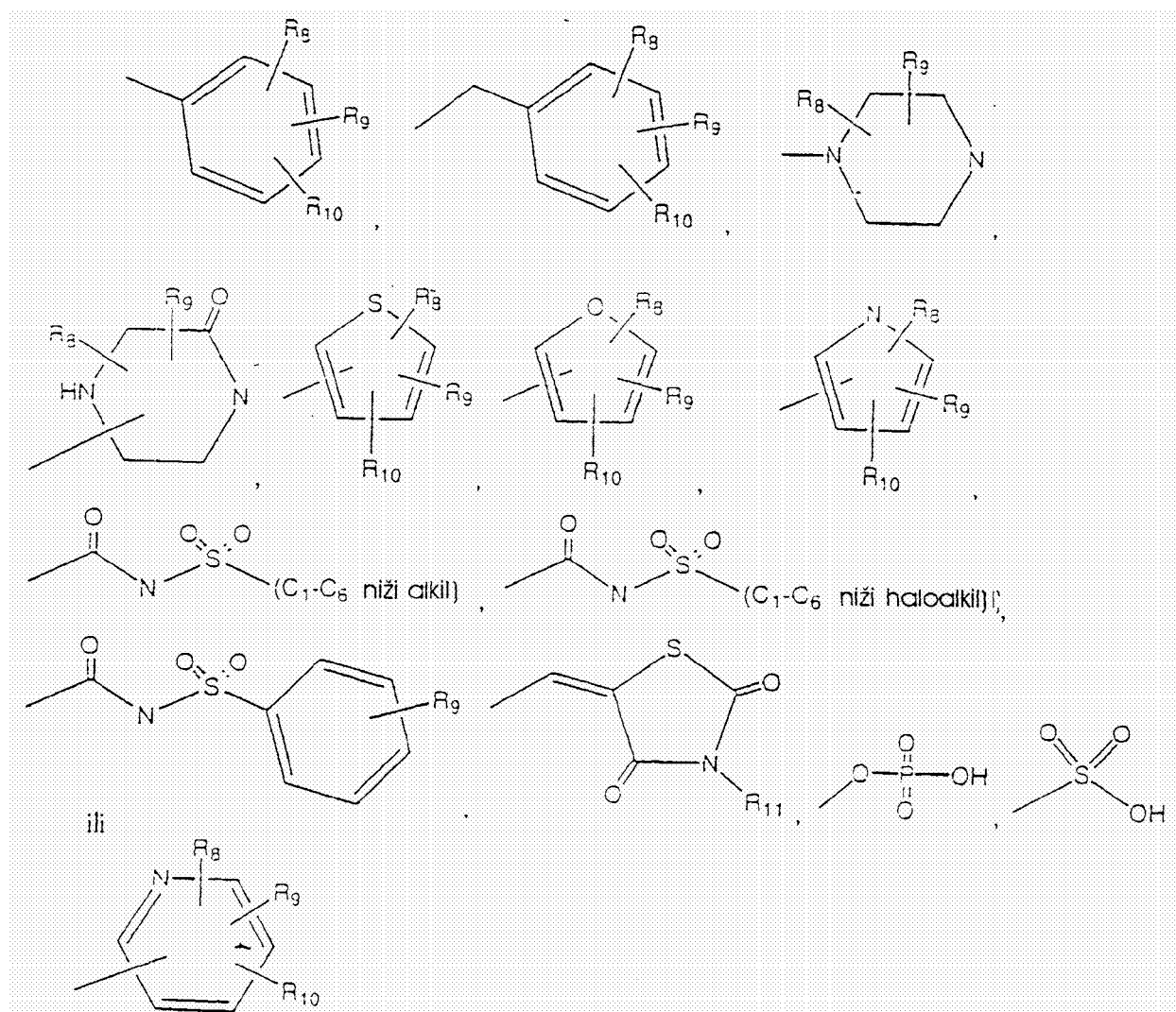
35



5 R^{12} se bira između H, $-CF_3$, C_{1-6} alkil, $-(CH_2)_n-C_3-6$ cikloalkil. fenil ili benzil, a cikloalkil, fenil ili benzil grupe su opcijски supstituirane s od 1 do 3 grupe koje se biraju između halogen, $-CF_3$, $-OH$, $COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, $-C_{1-6}$ alkil. $-O-C_{1-6}$ alkil. $-NH(C_{1-6}alkil)$ ili $N(C_{1-6}alkil)_2$,

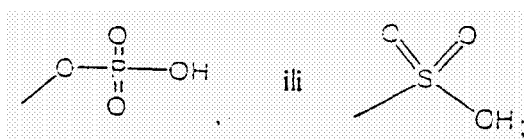
10 L^1 se bira između $-(Cl-I)_n-$, $-S-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-(CH_2)_n-O-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-$, $C(Z)-N(R_6)$, $C(Z)-N(R_6)-(CH_2)_n-$, $-C(O)-C(Z)-N(R_6)-$, $-C(O)-C(Z)-N(R_6)-(CH_2)_n-$, $-C(Z)-NH-SO_2-$, $C(Z)-NH-SO_2-(CH_2)_n-$, $-C(O)-(CH_2)_n-O-$, $C(O)-N-$ ili $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-C(O)-N-$;

M^1 je $-COOH$ ili ostatak koji se bira između:



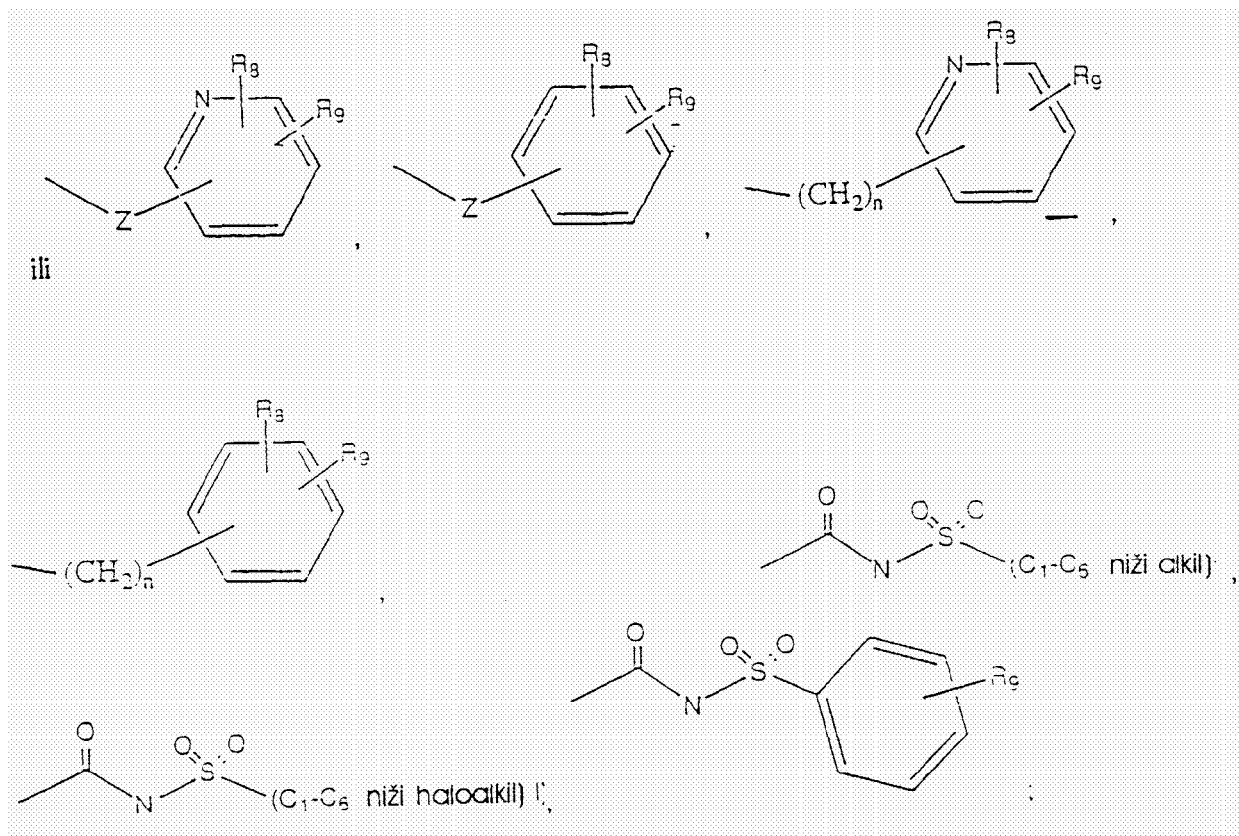
15

R_8 pri svakom pojavljivanju se neovisno bira između H, $-COOH$, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, tetrazol

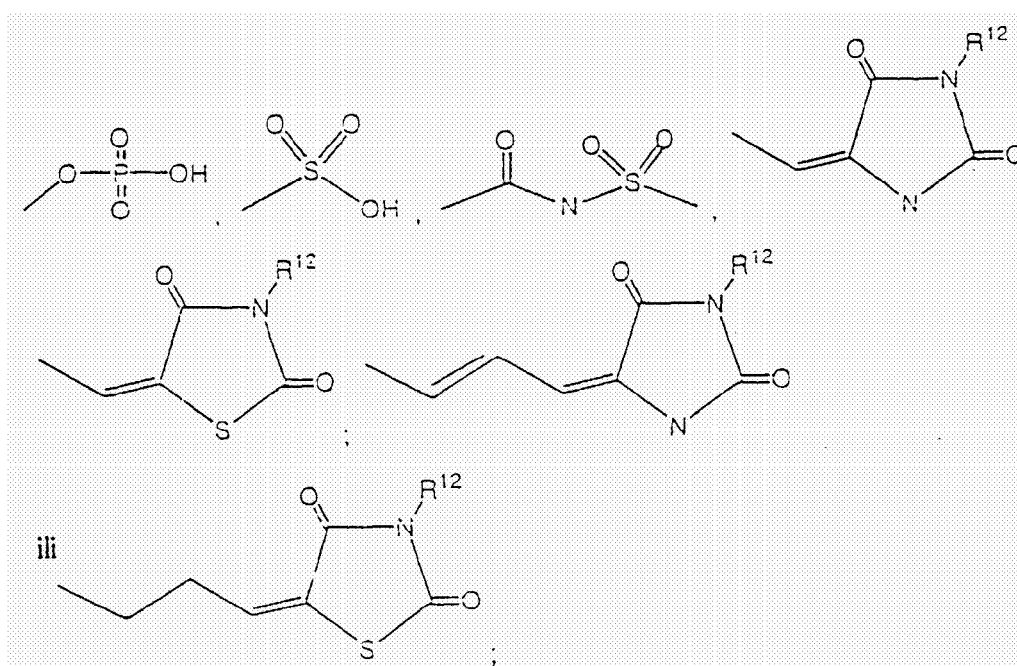


R₉ pri svakom pojavljivanju se neovisno bira između H, halogen, -CF₃, -OH, COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, C₁₋₆alkil, -O-C₁₋₆alkil, NH(C₁₋₆alkil) ili N(C₁₋₆alkil)₂,

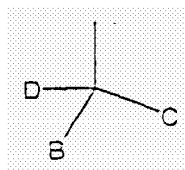
- 5 R₁₀ se bira između H, -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -CF₃, OH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -C₁₋₆alkil, -O-C₁₋₆alkil,



- 10 pod uvjetom da ostatak ili kombinacija ostataka sadržanih u R₄ obuhvaća kiselinsku grupu koja se bira između karboksilne kiseline, tetrazola ili ostatka formule:



R₅ se bira između C1-eniži alkil, d-eniži alkoksi, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ cikloalkil, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_n-C₃₋₁₀ cikloalkil, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-C₃₋₁₀ cikloalkil, -(CH₂)_n-fenil-O-fenil, -(CH₂)_n-fenil-CH₂-fenil, -(CH₂)_n-O-fenil-CH₂-fenil, -(CH₂)_n-fenil(O-CH₂-fenil)₂, -CH₂-fenil-C(O)-benzotiazol ili ostatak formule -(CH₂)_n-A, -(CH₂)_n-S-A ili -(CH₂)_n-O-A, gdje je A ostatak:



D je H, C₁₋₆ niži alkil, C₁₋₆ niži alkoksi, -CF₃ ili -(CH₂)_n-CF₃,

B i C se neovisno biraju između fenil, piridinil, pirimidinil, furil, tienil ili pirolil grupa, a svaka je opcijски supstituirana s od 1 do 3, poželjno od 1 do 2 supstituenta koji se biraju između H, halogen, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, C₁₋₆ alkil, -C₁₋₆ alkoksi, -NH₂, ili -NO₂, ili njihova farmaceutски prihvatljiva sol.

Ovaj izum daje isto tako postupak inhibiranja enzimske aktivnosti enzima fosfolipaze koji podrazumijeva ordiniranje subjektu sisavaca terapijski učinkovite količine spojeva iz ovog izuma. Daju se isto tako postupci tretmana inflamatornog odgovora ili stanja koji podrazumijevaju ordiniranje subjektu sisavaca terapijski učinkovite količine spojeva iz ovog izuma. Daju se isto tako farmaceutски preparati koji sadrže spojeve ovog izuma i farmaceutски prihvatljive nosače.

Farmaceutски prihvatljive soli spojeva koji su ovdje opisani su isto tako dio ovog izuma i mogu se koristiti u primjeni spojeva i postupaka koji su ovdje opisani.

Kratak opis slika

Slike od 1 do 13 predstavljaju sheme za sintezu spojeva ovog izuma. Predstavljene sheme su detaljno opisane u nastavku.

Detaljan opis poželjnih realizacija

Nazivi "aril" i "supstituirani aril" koji se ovdje koriste, podrazumijeva se da obuhvaćaju monociklične, a naročito petero- i šesteročlane monociklične

Kratak opis slika

Slike od 1 do 13 predstavljaju sheme za sintezu spojeva ovog izuma. Predstavljene sheme su detaljno opisane u nastavku.

Detaljan opis poželjnih realizacija

Nazivi "aril" i "supstituirani aril" koji se ovdje koriste, podrazumijeva se da obuhvaćaju monociklične, a naročito petero- i šesteročlane monociklične aromatične i heteroaromatične ostatke prstenova i biciklične aromatične i heteroaromatične ostatke prstenova, naročito one koji imaju između 9 i 10 atoma u prstenu. Podrazumijeva se da su među ovim aril grupama fenil prstenovi, uključujući one koji se nalaze u fenoksi, benzil, benziloksi, bifenil i drugim sličnim ostacima. Aril i heteroaril grupe iz ovog izuma obuhvaćaju isto tako i slijedeće:

a) peteročlani heterociklični prsten koji sadrži jedan ili dva heteroatoma u prstenu, koji se biraju između N, S ili O, uključujući, ali se ne ograničavajući na iste, furan, pirol, tiofen, imidazol, pirazol, izotiazol, izoksazol, pirolidin, pirolin, imidazolidin, pirazolidin, pirazol, pirazolin, imidazol, tetrazol ili oksatiazol; ili

b) šesteročlani heterociklični prsten koji sadrži jedan, dva ili tri heteroatoma u prstenu koji se biraju između N, S ili O, uključujući, ali se ne ograničavajući istima, piran, piridin, pirazin, pirimidin, piridazin, piperidin, piperazin, tetrazin, tiazin, tiadiazin, oksazin ili morfolin; ili

c) biciklični prstenasti ostatak koji opcijски sadrži od 1 do 3 heteroatoma u prstenu, koji se biraju između N, S ili O, uključujući, ali se ne ograničavajući istima, benzofuran, kromen, indol, izoindol, indolin, izoindolin, naftalin, purin, indolizin, indazol, hinolin, izohinolin, hinolizin, hinazolin, cinolin, ftalazin ili naftiridin.

"Supstituirane aril" grupe iz ovog izuma obuhvaćaju one ostatke koji mogu opcijски biti supstituirani s od 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C₁₋₁₀ alkil, poželjno C₁₋₆ alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno C₁₋₆ alkil, -CHO, -COOH ili njihove estere, -NO₂, -NH₂, -CN, -CF₃, ili -OH, ili njihove kombinacije, kao što je CH₂CF₃, -NH(CH₃) itd.

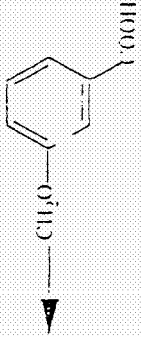
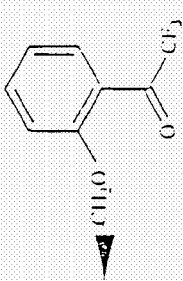
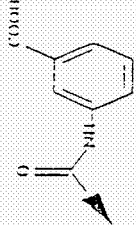
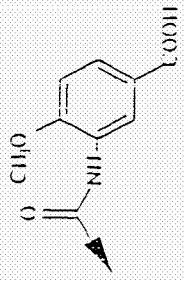
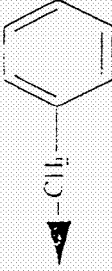
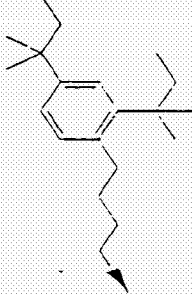
Poželjna podgrupa iz ovih grupa, opsijski supstituirana kao što je upravo opisano, obuhvaća ostatke koji nastaju iz prstenova benzena, piridina, naftilena ili hinolina. Slijedeća poželjna grupa obuhvaća prstenove furana, pirola, tiofena, pirimidina i morfolina. Poželjna grupa bicikličnih aromatičnih grupa obuhvaća prstenove benzofurana, indola, naftalina i hinolina.

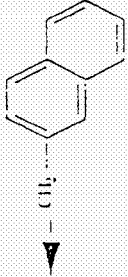
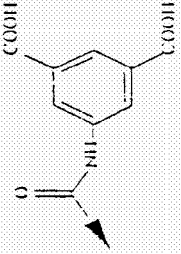
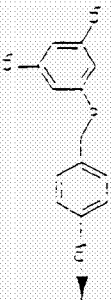
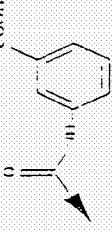
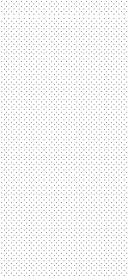
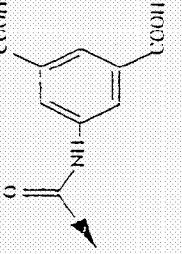
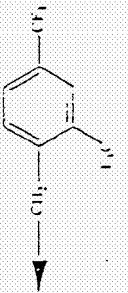
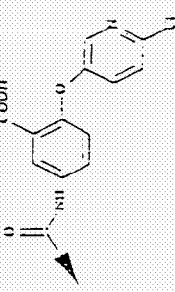
Ovdje poželjne alkil, alkenil i alkinil grupe su one grupe koje imaju od 1 do 10, poželjno od 1 do 6 atoma ugljika, a mogu biti ravne, račvaste i ciklične. Ukoliko se drugačije ne ukaže, poželjno je da su ove grupe ravne ili račvaste. Ovdje se podrazumijeva da halogen uključuje F, Cl, Br i J.

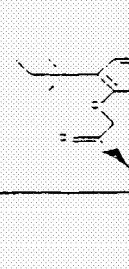
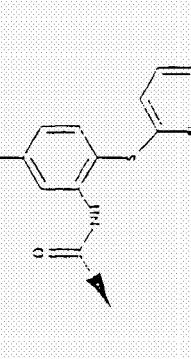
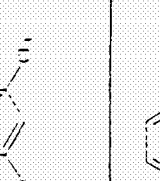
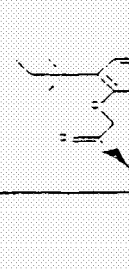
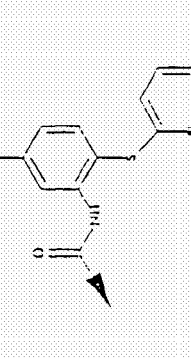
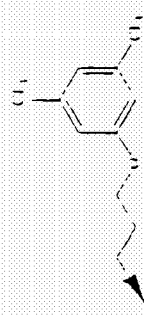
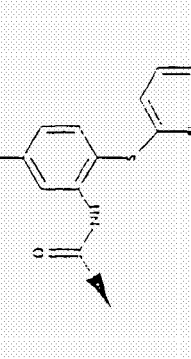
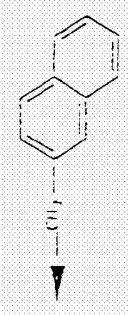
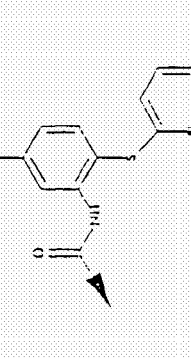
Poželjni spojevi iz ovog izuma su opisani u Tabelama I - VI u nastavku. Postupci sinteze ovih spojeva su navedeni u Tabelama I - VI koje su opisane u nastavku. Brojevi spojeva u tabelama odgovaraju brojevima primjera danih niže u kojima se opisuje sintezu pojedinih spojeva.

Tabele I - VI isto tako sadrže podatke za navedene spojeve u testu "LysoPC" i kumrinskom testu (vidjeti Primjer 88 u nastavku). Podaci u kolonama tabele kao rezultati testova se daju kao "IC₅₀" vrijednost, koja predstavlja koncentraciju spoja koja inhibira 50 % aktivnosti enzima fostolipaze u tom testu. Ukoliko se ne daju brojčane vrijednosti za IC₅₀, "NA" označava da inhibitorско djelovanje nije

No.	R ₁	R ₂	R ₃	IC ₅₀ (μM)	
				Lyso PC	Co-marine
1			-H	47	
2			-H	6	

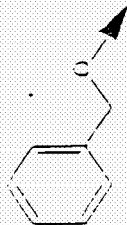
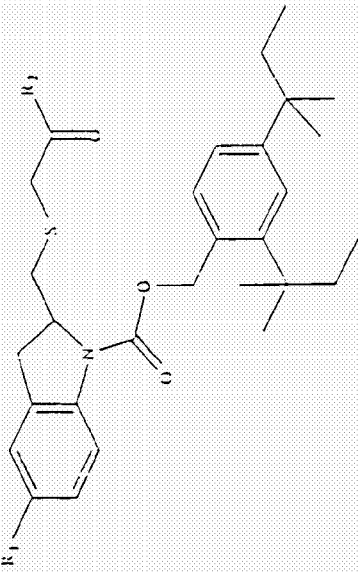
3		6.5	14
4	<p>NA</p> 	NA	1
5		4.3	52
6		2.0	6
			
			

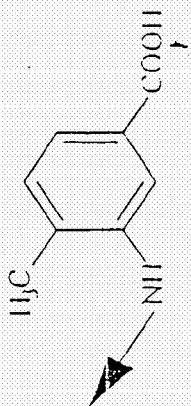
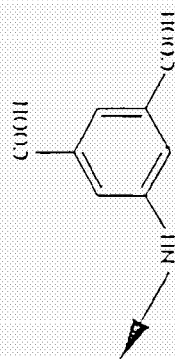
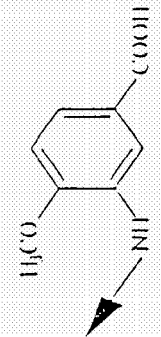
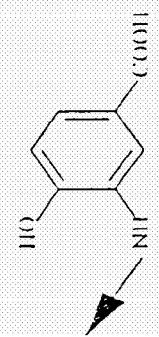
7			2.1	15
8			0.11	3.8
9			0.081	6.5
10			0.33	28

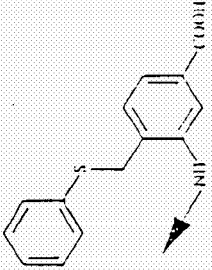
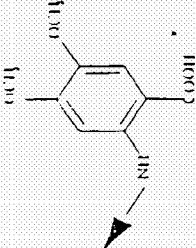
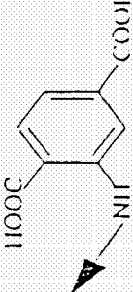
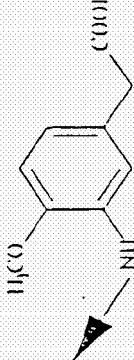
11					33
12	CH_3O	-CH_3			4
13		$\text{-CH}_2\text{CH}_3$			0.5
14			-COCH_3		1.9
15					6.5

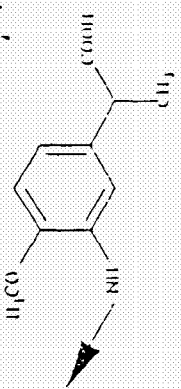
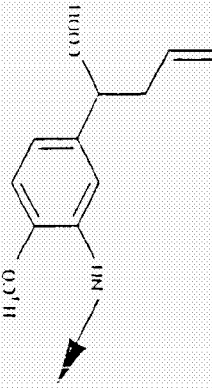
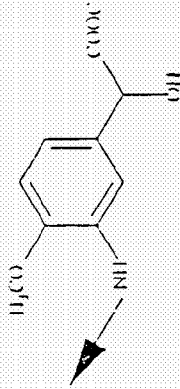
16			6.5	50
----	--	--	-----	----

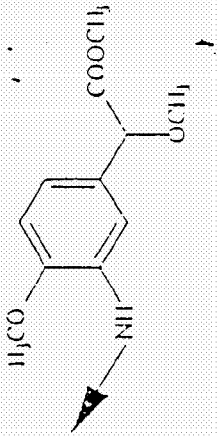
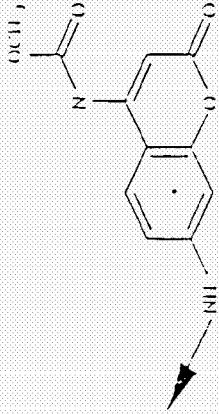
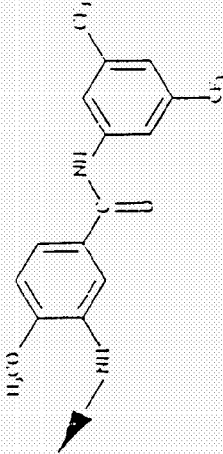
Tabela II

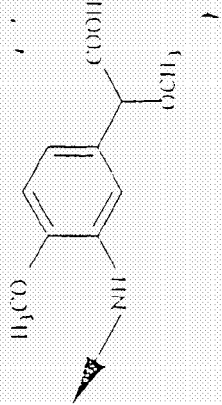
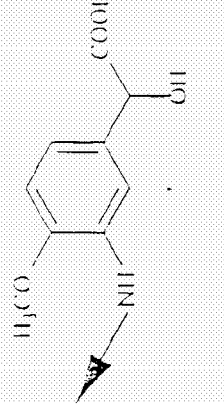
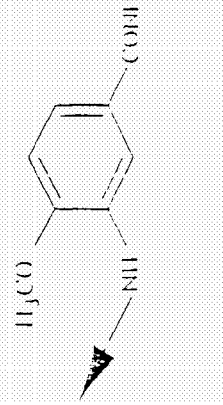
No.	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (µM)	
			Lyso PC	Coumarine
17			0.32	6

18		0.28	10
19		0.21	4
20		0.28	9
21		0.29	4.5

22		0.10	5
23		0.95	5
24		1.6	2.5
25		1.3	10

26	 <p>Chemical structure of 2-(3-methoxyphenyl)propanoic acid. It features a benzene ring with a methoxy group (H₃CO) at the 3-position and a propanoic acid side chain (-CH₂-CH₂-COOH) at the 1-position. An arrow points to the methoxy group.</p>	1.2	18
27	 <p>Chemical structure of 2-(3-methoxyphenyl)acrylate. It features a benzene ring with a methoxy group (H₃CO) at the 3-position and an acrylate side chain (-CH=CH-COOCH₃) at the 1-position. An arrow points to the methoxy group.</p>	2.3	13
28	 <p>Chemical structure of 2-(3-methoxyphenyl)propanoic acid methyl ester. It features a benzene ring with a methoxy group (H₃CO) at the 3-position and a methyl ester side chain (-CH₂-CH₂-COOCH₃) at the 1-position. An arrow points to the methoxy group.</p>	--	--

29		--	--
30		28	
31		44	

32	 <p>Chemical structure of 3-(4-methoxyphenyl)-2-methoxyacetic acid. It features a benzene ring with a methoxy group (H₃CO) at the para position and a 2-methoxyacetic acid side chain (-CH(OCH₃)-COOH) at the other para position. A wedge-shaped arrow points to the methoxy group.</p>	3.8	5
33	 <p>Chemical structure of 3-(4-methoxyphenyl)-2-hydroxyacetic acid. It features a benzene ring with a methoxy group (H₃CO) at the para position and a 2-hydroxyacetic acid side chain (-CH(OH)-COOH) at the other para position. A wedge-shaped arrow points to the methoxy group.</p>	2.6	5
34	 <p>Chemical structure of 3-(4-methoxyphenyl)acetic acid. It features a benzene ring with a methoxy group (H₃CO) at the para position and an acetic acid side chain (-CH₂-COOH) at the other para position. A wedge-shaped arrow points to the methoxy group.</p>	2.4	> 50

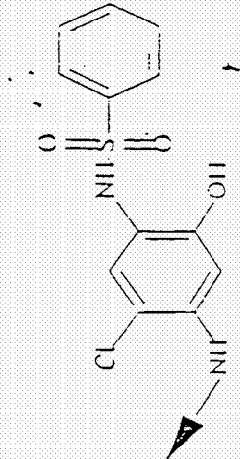
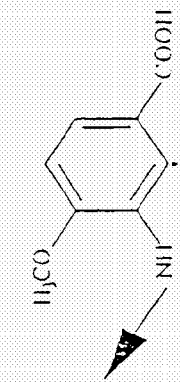
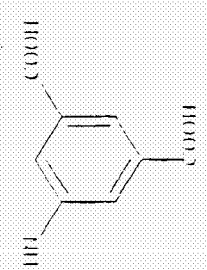
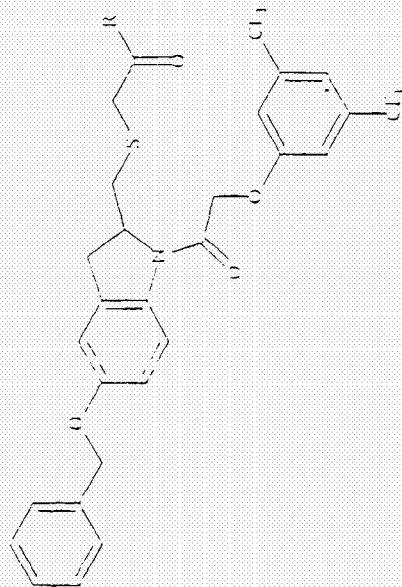
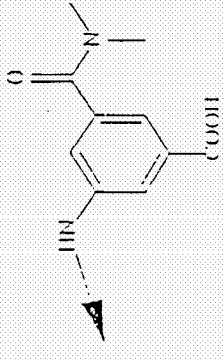
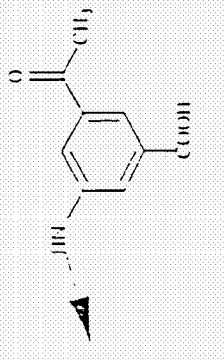
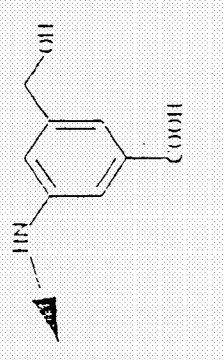
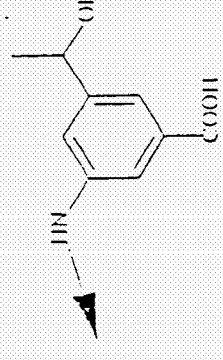
35			9.1	28
36	-II		2.3	4

Tabela III

No.	R	IC ₅₀ (μM)	
		Lyso PC	Cou-marine
37	-OH	7.6	> 30
38		6.9	> 50



39	 <p>Chemical structure of 4-(dimethylamino)-3-(4-carboxyphenyl)butan-2-one. It features a central benzene ring with a carboxylic acid group (-COOH) at the para position and a dimethylamino group (-N(CH₃)₂) at the other para position. A butan-2-one chain is attached to the ring at the meta position relative to the dimethylamino group.</p>	4.3	18
40	 <p>Chemical structure of 4-(dimethylamino)-3-(4-carboxyphenyl)butan-2-one with a methyl group. It features a central benzene ring with a carboxylic acid group (-COOH) at the para position and a dimethylamino group (-N(CH₃)₂) at the other para position. A butan-2-one chain with a methyl group (-CH₃) at the 3-position is attached to the ring at the meta position relative to the dimethylamino group.</p>	6.2	11
41	 <p>Chemical structure of 4-(dimethylamino)-3-(4-carboxyphenyl)propan-1-ol. It features a central benzene ring with a carboxylic acid group (-COOH) at the para position and a dimethylamino group (-N(CH₃)₂) at the other para position. A propan-1-ol chain is attached to the ring at the meta position relative to the dimethylamino group.</p>	2.2	22
42	 <p>Chemical structure of 4-(dimethylamino)-3-(4-carboxyphenyl)butan-2-ol. It features a central benzene ring with a carboxylic acid group (-COOH) at the para position and a dimethylamino group (-N(CH₃)₂) at the other para position. A butan-2-ol chain is attached to the ring at the meta position relative to the dimethylamino group.</p>	7.8	14

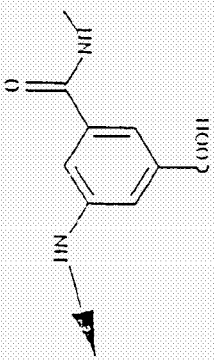
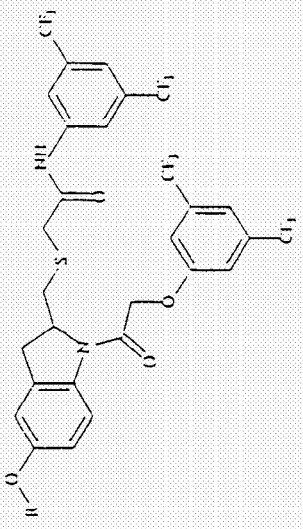
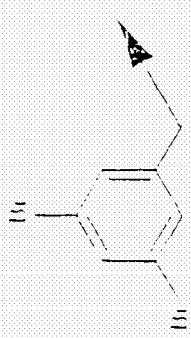
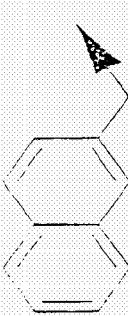
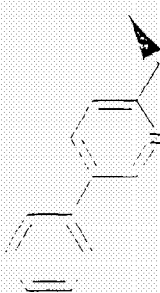
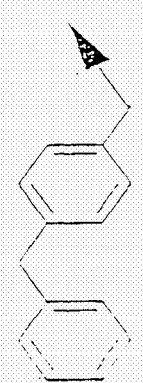
43		7.1	21
----	---	-----	----

Tabela IV

44		R	IC ₅₀ (µM)	
No.			Lyso PC	Cou-marine
	II-	27	> 30	

45		0.37	5
46		0.71	10
47		1.6	16
48		0.3	5.5
49	CH ₃ ⁻	40	> 50

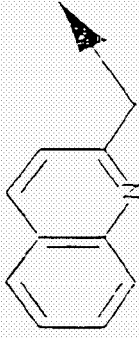
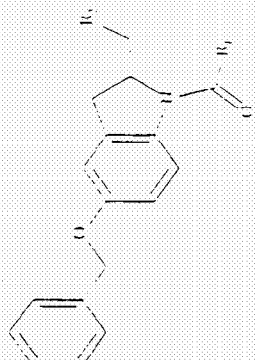
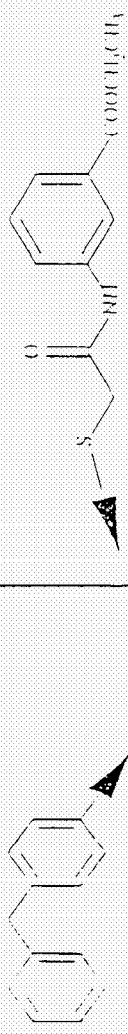

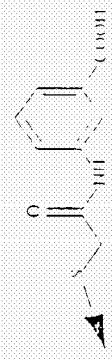
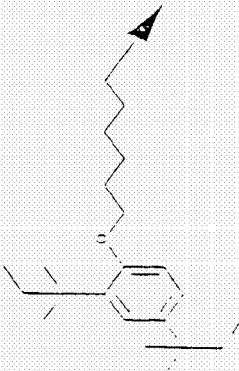
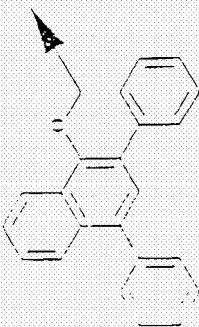
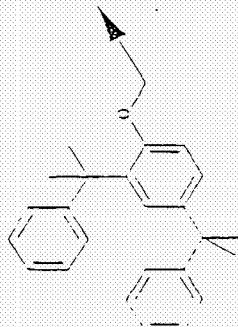
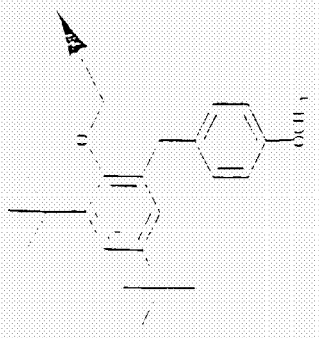
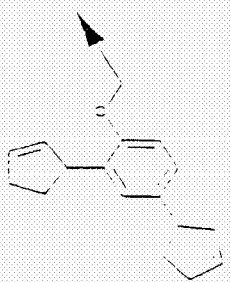
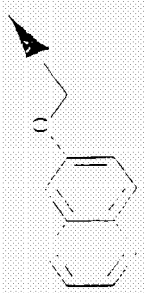
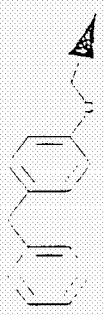
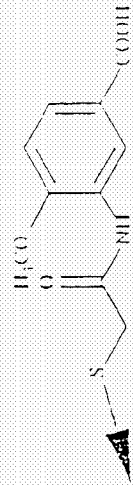
50		4.4	> 50
----	---	-----	------

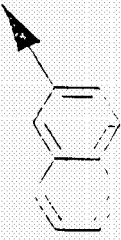
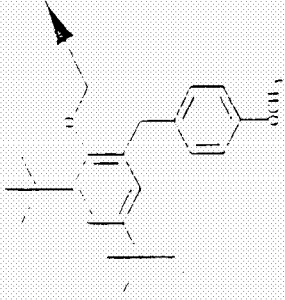
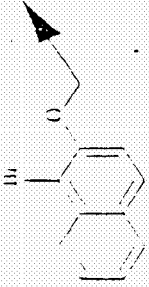
Tabela V



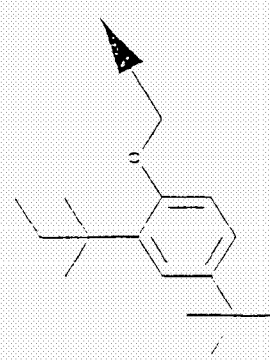
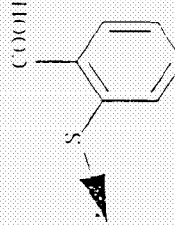
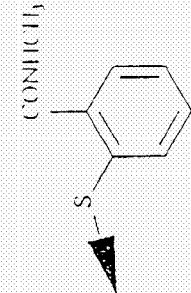
No.	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (µM)	
			Lyso PC	Coumarine
				
51			36	
52			8.0	26
53			15	>64

51		0.23	14
55		0.45	12
56		0.47	5

57		0.26	8
58		0.56	4
59		8.7	> 30
60		4.6	> 30

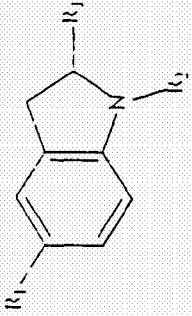
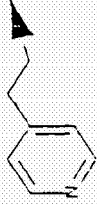
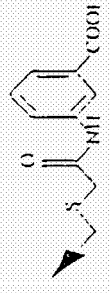
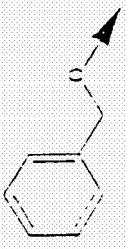
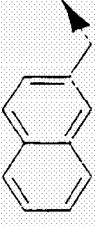


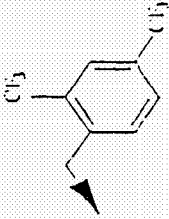
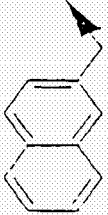
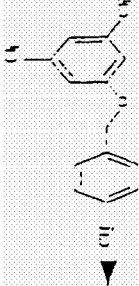
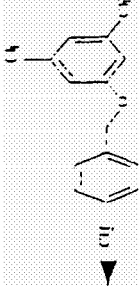
12.1	1.7	
> 20	8	
		
61	62	63

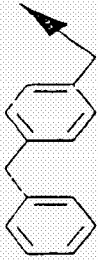
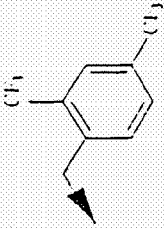
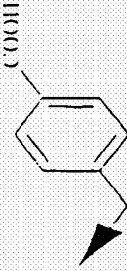
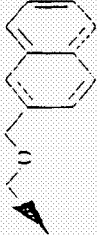
64			17.6	>64
65	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{O}-$			
66			2.3	6
67			0.22	10
68			>50	>50

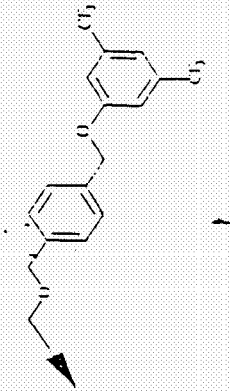
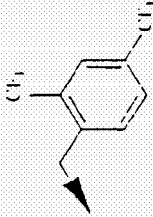
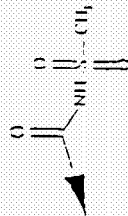
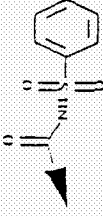
69		19.4	6
70		0.84	19
71		5.9	12

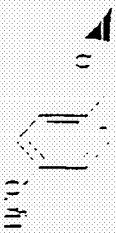
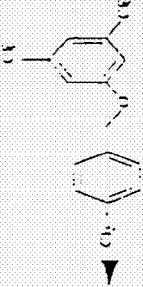
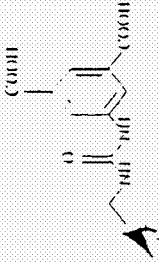
Tabela VI

No.	R ₁	R ₂	R ₃	IC ₅₀ (μM)	
				Lyso PC	Coumarine
72				1.9	6
					
73					

74		1.1	5
75		7.0	6.2
76		4.5	4.5
77		2.5	2.5

78		3
79		4.2
80		16
81		15 3.2

82			0.1	15
83	11-		> 50	> 50
84			23	> 50
85			21	> 50

86					17
87					6.5

Spojevi ovog izuma su isto tako testirani na aktivnost *in vivo* testom edema šape štakora, u skladu s postupkom koji je opisan u Primjeru 89. Ovi rezultati su dani u Tabeli VII.

Tabela VII

Broj spoja	% inhibicije edema šape štakora inducirano s carrageenom
8	29
10	8,9
14	34,2
15	21,8
16	26,3
17	29,3
19	10,5
20	19,5
25	17,5
26	10,3
32	26,7
33	4,2
46	12,5
47	7,8
50	11,7
67	17,5
70	21,7
76	8,2
77	13,0

5

Ovdje korišteni termin "aktivnost enzima fostolipaze" označava pozitivnu aktivnost u testu metabolizma fostolipida (poželjno jedan od testova koji su opisani u Primjeru 88, u nastavku). Spoj ima "inhibicijsku aktivnost na enzim fostolipaze" ukoliko inhibira aktivnost fostolipaze (poželjno cPLA₂) u raspoloživom testu (poželjno test koji je opisan u nastavku, u Primjeru 88 ili Primjeru 89) za aktivnost enzima. U poželjnim realizacijama spoj ima (1) vrijednost IC₅₀ manju od oko 25 μM, poželjno manju od oko 6 μM, u LypsolPC testu; (2) vrijednost IC₅₀ manju od oko 50 μM u testu vezikule; (3) vrijednost IC₅₀ manju od oko 1 μM u PMN testu; (4) vrijednost IC₅₀ manju od oko 15 μM u kumarinskom (Coumarine) testu; i/ili (5) mjerivu aktivnost (poželjno najmanje 5 % smanjenje edema, poželjnije najmanje oko 10 % smanjenja, još poželjnije najmanje oko 15 %, a najpoželjnije oko 20 - 30 %) u testu edema šape štakora inducirano carrageenom (irska mahovina).

10

15

Spojevi ovog izuma su korisni za inhibiranje aktivnosti enzima fostolipaze (poželjno cPLA₂), pa su stoga korisni za "tretiranje" (tj. liječenje, prevenciju ili ublažavanje) inflamatornih ili s inflamacijom povezanih odgovora ili stanja (npr. reumatoidnog artritisa, psorijaze, astme, upalne bolesti utrobe i drugih bolesti koje su posredovane prostaglandinima, leukotrienima ili PAF) i drugih stanja, kao što su osteoporozna, kolitis, mielogena leukemija, dijabetes, atrofije i ateroskleroze.

20

Ovaj izum obuhvaća i farmaceutske preparate i terapijske postupke za tretman ili upotrebu gdje se koriste spojevi ovog izuma.

25

Spojevi ovog izuma se mogu koristiti u farmaceutskom preparatu kako se kombiniraju s farmaceutski prihvatljivim nosačem. Takav jedan preparat može isto tako sadržavati (pored jednog ili više spojeva ovog izuma i nosača), razrjeđivače, punioce, soli, pufere, stabilizatore, solubilizatore i druge materijale dobro poznate u stanju tehnike. Naziv "farmaceutski prihvatljiv" označava netoksičan materijal koji ne interferira s učinkovitošću biološke aktivnosti aktivnog sastojka. Karakteristike nosača ovise o načinu ordiniranja. Farmaceutski preparati mogu još sadržavati i anti-inflamatorna sredstva. Ovi dodatni faktori i/ili sredstva se mogu uključiti u farmaceutski preparat da bi se ostvario sinergistički efekt sa spojem ovog izuma, ili da bi se sveli na minimum sporedni učinci koje izazivaju spojevi ovog izuma.

30

35

Farmaceutski preparati ovog izuma mogu biti u obliku liposoma u kojima se spoj ovog izuma kombinira, uz ostale farmaceutski prihvatljive nosače, s amfipatičnim agensima, kao što su lipidi, koji u vodenoj otopini postoje u obliku agregata, kao micelle, neotopljeni monoslojevi, tekući kristali ili lamelni slojevi. Pogodni lipidi za lipozomalnu formulaciju su, bez ograničavanja, monogliceridi, digliceridi, sulfatidi, lizolecitin, fosfolipidi, saponin, žučna kiselina i slični. Dobivanje ovakvih liposomalnih formulacija je u okviru znanja u stanju tehnike, kao što je, na primjer, opisano u U.S. Patent No. 4,235,871; U.S. Patent No. 4,501,728; U.S. Patent No. 4,837,028 i U.S. Patent No. 4,737,323. koji su

svi ovdje obuhvaćeni kroz ovaj citat.

- Termin "terapeutski učinkovita količina" koji se ovdje koristi, označava ukupnu količinu svake aktivne komponente farmaceutskog preparata ili postupak koji je dovoljan da pokaže primjetno poboljšanje za pacijenta, tj. liječenje, iscjeljenje, prevenciju ili olakšanje inflamatornog odgovora ili stanja, ili porast brzine liječenja, iscjeljenja, prevencije ili olakšanja takvih stanja. Kada se primjenjuje na pojedinačni aktivni sastojak koji se sam ordinira, ovaj naziv se odnosi samo na taj sastojak. Kada se primjenjuje na kombinaciju, ovaj naziv se odnosi na kombinirane količine aktivnih sastojaka koji izazivaju terapeutski učinak, bez obzira ordiniraju li se u kombinaciji, sekvencijalno ili simultano.
- Prilikom provođenja postupka liječenja ili upotrebe ovog izuma, terapeutski učinkovita količina spoja ovog izuma se ordinira sisavcu koji se nalazi u stanju koje treba liječiti. Spoj ovog izuma se može ordinirati u skladu s postupkom ovog izuma bilo samo ili u kombinaciji s drugim terapijama, kao što su liječenja koja koriste druga anti-inflamatorna sredstva, citokine, limfokine ili druge hematopoietičke faktore. Kada se koordinira s jednim ili više drugih anti-inflamatornih sredstava, citokina, limfokina, ili drugih hematopoietičkih faktora, spojevi ovog izuma se mogu ordinirati bilo simultano s jednim ili više drugih anti-inflamatornih sredstava, kao što su citokini, limfokini, drugi hematopoietički faktori ili anti-trombotički faktori, ili sekvencijalno. Ukoliko se ordiniraju sekvencijalno, ordinirajući liječnik će odlučiti o odgovarajućem redosljedu ordiniranja spoja ovog izuma u kombinaciji s drugim anti-inflamatornim sredstvom ili sredstvima, citokinima, limfokinima, drugim hematopoietičkim faktorima, trombolitičkim i anti-trombolitičkim faktorima.
- Ordiniranje spoja ovog izuma koji se koristi kao farmaceutski preparat, ili provođenje postupka ovog izuma, može se obaviti na niz konvencionalnih načina, kao što je oralno uzimanje, inhalacija, ili injekcijama u kožu, potkožnim ili intravenskim.
- Kada se terapeutski učinkovita količina spoja ovog izuma ordinira oralno, spoj ovog izuma bit će u obliku tablete, kapsule, praha, otopine ili eliksira. Kada se ordinira u obliku tablete, farmaceutski preparat ovog izuma može još sadržavati čvrsti nosač, kao što je želatina ili punilo. Tableta, kapsula i prah sadrže od 5 do 95 % spoja ovog izuma, poželjno od oko 25 do 90 % spoja ovog izuma. Kada se ordinira u tekućem obliku, može se dodati tekući nosač, kao što je voda, petrolej, ulje životinjskog ili biljnog porijekla, kao što je ulje iz kikirikija, mineralno ulje, sojino ulje ili sezamovo ulje, ili sintetička ulja. Tekući oblik farmaceutskog preparata može još sadržavati fiziološku slanu otopinu, dekstrozu ili drugu otopinu saharida, ili glikole, kao što su etilenglikol, propilenglikol ili polietilenglikol. Kada se ordinira u tekućem obliku, farmaceutski preparat sadrži od oko 0,5 do 90 tež. % spoja ovog izuma, poželjno od oko 1 do 50 % spoja ovog izuma.
- Kada se terapeutski učinkovita količina spoja ovog izuma ordinira intravenozno, u kožu ili potkožno injekcijama, spoj ovog izuma je u obliku vodene otopine koja je parenteralno prihvatljiva, a nije pirogen. Dobivanje ovakvih parenteralno prihvatljivih proteinskih otopina, koje vode računa o pH, izotoničnosti, stabilnosti i slično, je u okvirima vještine u stanju tehnike. Poželjan farmaceutski preparat za intravenozne, u koži ili potkožne injekcije treba sadržavati, uz spoj ovog izuma, izotonični dodatak, kao što je natrij-klorid za injekcije, Ringer za injekcije, dekstrozu za injekcije, dekstrozu i natrij-klorid za injekcije, Ringer za injekcije s laktatima, ili drugi dodatak koji je poznat u stanju tehnike. Farmaceutski preparat iz ovog izuma može isto tako sadržavati stabilizatore, preczervative, pufere, antioksidante ili druge aditive koji su poznati onima koji su verzirani u stanje tehnike.
- Količina spoja ovog izuma u farmaceutskom preparatu ovog izuma će ovisiti o prirodi i ozbiljnosti stanja koje je potrebno tretirati, kao i o prirodi prethodnog tretmana kojem je pacijent bio podvrgnut.
- Konačno, ordinirajući liječnik će odlučiti o količini spoja ovog izuma kojom će se tretirati svaki pacijent. Za početak, ordinirajući liječnik će ordinirati nisku dozu spoja ovog izuma i promatrati kakav je odgovor pacijenta. Mogu se ordinirati veće doze spoja ovog izuma sve dok se ne postigne optimalni terapeutski učinak za pacijenta, i nakon toga se doza dalje ne povećava. Podrazumijeva se da različiti farmaceutski preparati koji se koriste za provođenje postupka ovog izuma trebaju sadržavati oko 0,1 µg do oko 100 mg (poželjno oko 0,1 mg do oko 50 mg, poželjnije od oko 1 mg do oko 2 mg) spoja ovog izuma po kg tjelesne težine.
- Trajanje intravenozne terapije koja koristi farmaceutski preparat ovog izuma će varirati, ovisno o ozbiljnosti bolesti koja se tretira i stanja i mogućeg idiosinkrazijskog odgovora svakog pojedinog pacijenta. Podrazumijeva se da je trajanje svake primjene spoja ovog izuma u opsegu od 12 do 24 sata pri kontinuiranom intravenoznom ordiniranju. Na kraju, ordinirajući liječnik će odlučiti o odgovarajućem trajanju intravenske terapije koja koristi farmaceutski preparat ovog izuma.
- Postupci sinteze za Primjere 1-87**
Spojevi ovog izuma mogu se dobiti u skladu s postupcima koji slijede. Temperature su u stupnjevima Celzijusa.

Postupak A

Etilester indol-2-karbonsilne kiseline I se konvertira u aldehid II u dva koraka: redukcija s litijaluminij-hidridom (LAH) ili drugim hidridom, u pogodnom otapalu, kao što je tetrahidrofuran (THF) na 0 ° C, a zatim oksidacija s oksidacijskim sredstvom, kao što je mangan-dioksid, u otapalu kao što je THF. Deprotonacija aldehida II s jakim lužinom, kao što je kalij-heksametilidisililamid (KHDMS) u THF, a nakon toga reakcija s kloroformijatom u prisustvu lužine, kao što je trietilamin, daje karbamat III. Ovaj III se transformira u bromid IV u dva koraka: (1) redukcijom s natrij-borohidridom u alkoholnoj otopini, i (2) reakcijom s ugljiktetrahidrom u prisustvu fostinskog reagensa, kao što je bis(difensilfosfino)_propan, u diklorometanu. Istiskivanje broma iz IV s kalij-fenoksidom, koji se dobiva reakcijom fenola s KHMDS u pogodnom otapalu, kao što je THF ili DMF, daje eter V. Eter V se može konvertirati bilo u trifluorometilketon VII ili u karbonsilnu kiselinu IV, različitim procedurama. Reakcijom V s trifluorometiltrimetilsilanom (TMSCF₃) u prisustvu tetrabutilamonij-fluorida, daje trifluorometil alkohol, koji se zatim oksidira s perjodinanom (Dess-Martinov reagens) u diklorometanu, dajući keton VI. U ovoj fazi se karbamat može ukloniti trifluoroocetenom kiselinom (TFA) ili lužinom, kao što je natrij-hidroksid. Indolski dušik se zatim alkilira pogodnim alkil-bromidom, u prisustvu lužine, kao što je natrij-hidrid, dajući VII. Alternativno, deprotekcijom V s TFA ili vodenom lužinom, a zatim reagiranjem s alkil-bromidom, daje VIII, koji se oksidira s natrij-kloridom i vodenom THF, dajući kiselinu IX.

Postupak B

Etilester 2-indolil karbonsilne kiseline I se deprotonizira jakim lužinom, kao što je natrij-hidrid (NaH) u THF, a zatim reagira s pogodnim alil-bromidom, dajući X. Hidrolizom X s vodenom lužinom, kao što je natrij-hidroksid, i reakcijom s anilinom ili supstituiranim anilinom, u prisustvu karbodiimida, kao što je dimetilaminopropil-etilkarbodiimid hidroklorid (EDCI) u pogodnom otapalu, kao što je diklorometan, dobije se amid XI. Amid XI se hidrolizira u odgovarajuću kiselinu XII u vodenoj lužini, kao što je natrij-hidroklorid.

Postupak C

Indol I se može bromirati u 3-položaju s bromom ili N-bromosukcimimidom, u pogodnom otapalu, kao što je ugljiktetrahidrom ili diklorometan, dajući bromid XIII. Reakcija XIII s pogodnim alkil-bromidom, u prisustvu jake lužine, kao što je NaH, u THF ili DMF, daje indol XIV. Kupliranje XIV posredovano paladijem, s pogodnim alkenom u prisustvu fosfina i lužine, kao što je trietilamin, daje 3-supstituirani indol XV. XV se može konvertirati u amid XVII reakcijom u dva koraka: (1) hidrolizom s vodenom lužinom, kao što je NaOH, i (2) kupliranjem s aminom u prisustvu karbodiimida, kao što je EDCI. Ester XIV se može transformirati u litijevu sol XVIII hidrolizom s vodenom lužinom, a zatim reakcijom s litij-hidroksidom u pogodnom otapalu, kao što je eter. Litijiranje, s butil-litijem u pogodnom otapalu, kao što je THF, a zatim aciliranjem s acil-kloridom u THF, daje keton XIX. Kupliranje XIX katalizirano s karbodiimidom (EDCI) i pogodnim aminom, daje amid XX.

Postupak D

Indol I se može konvertirati u XXI i dva koraka: (1) redukcijom s LAH u otapalu, kao što je TH, i (2) sililiranjem s t-butildimetilsilil-kloridom u otapalu, kao što je diklorometan ili DMF, u prisustvu lužine, kao što je imidazol. Tretiranje XXI s Grinjarovim reagensom, kao što je etilmagnezij-bromid, u otapalu kao što je THF na -60 °C, aciliranjem dobivene magnezijeve soli s pogodnim acil-kloridom, kao što je acetilklorid u eteru, i konačno, alkiliranjem dušika s alkilhalidom, kao što je etilbromid, u prisustvu jake lužine, kao što je NaH, u DMF, daje keton XXII. Silil grupa u XXII se uklanja korištenjem tetrabutilamonij-fluorida, u otapalu kao što je THF, a dobiveni alkohol se zatim konvertira u bromid, koristeći ugljiktetrahidrom i bis(difenilfosfino)etan, u otapalu kao što je diklorometan, dajući bromid XXIII. Izmiještanje broma iz XXIII s tiolskim spojem, u prisustvu lužine, kao što je Cs₂CO₃, ili s alkoholom, u prisustvu jake baze, kao što je NaH, u DMF, daje XXIV (Sulfid, ili eter, respektivno).

Postupak E

Aldehid II, dobiven po Postupku A, može se alkilirati s pogodnim alkil-bromidom (ili jodidom), kao što je benzilbromid ili etiljodid, u prisustvu jake lužine, kao što je natrij-hidrid ili KHMDS, u otapalu kao što je DMF, dajući XXV. Ovaj XXV se može konvertirati u nezasićenu kiselinu XXVI u dva koraka: (1) Vitigovom R₆akcijom, s pogodnim reagensom, kao što je trimetilfosfonoacetat, u prisustvu lužine kao što je natrij-hidrid, u otapalu kao što je THF, i (2) hidrolizom s vodenim natrij-hidroksidom. Reakcija kupliranja XXVI s aminom, katalizirana s dimidom, kao što je EDCI (dimetilaminopropiletildikarbodiimid hidroklorid), koju slijedi hidroliza s vodenom lužinom, kao što je natrij-hidroksid, daje XXVII.

Postupak F

Indol I se reducira sa LAH u otapalu kao što je THF. Druga redukcija s natrij-cijanoborohidridom, u otapalu kao što je octena kiselina, daje alkohol XXVIII. Protekcija dušika u XXVIII, s t-butoksikarbonilom (BOC), koristeći t-butildikarbonat ((BOC)₂), u prisustvu lužine, kao što je trietilamin, daje XXIX. Hidroksilna grupa u XXIX se mezilira s mezilkloridom i trietilaminom, u otapalu kao što je diklorometan, a zatim izmesti ili s tiolom, ili s alkoholom, kao što je opisano u Postupku D, dajući indolin XXX. Deprotekcija XXX, uz upotrebu trifluoroocetene kiseline, daje XXXI, koji se ili acilira (acilklorid, trietilamin, diklorometan) ili alkilira (alkilhalid, K₂CO₃, DMF), dajući XXXII, ili XXXIII,

respektivno.

Postupak G

5 Karboksilna kiselina XXXIV se konvertira u aldehid u dva koraka: (1) reakcijom s N,O-dimetilhidroksiaminom, u prisustvu EDCI, u otapalu kao što je diklorometan, i (2) redukcijom s diizobutilaluminij-hidridom (DIBAL), u otapalu kao što je THF. Tretman XXXV s trimetilfosfonoacetatom u prisustvu jake lužine, kao što je KHDMS, u otapalu kao što je THF, dovodi do stvaranja estera XXXVI. Redukcija XXXVI s kositrom u klorovodiku, i nakon toga ciklizacijom u zagrijanom inertnom otapalu, kao što je toluen, daje XXXVII. Alkiliranje dušika u XXXVII pod uvjetima koji su opisani u Postupku F, a zatim hidrolizom estera vodenom lužinom, kao što je NaOH, daje kiselinu XXXVIII. Ova
10 XXXVIII se može konvertirati u amid XXXIX. kupliranjem pogodnim aminom, kao što je benzilamin, u prisustvu EDCI.

Postupak H

15 Aldehid XXXV, dobiven u Postupku G, podvrgne se Vitigovoj reakciji s metil-trifenilfosfonijodidom, u prisustvu jake lužine, kao što je KHMDS ili NaH, u otopini kao što je THF, dajući alken XL. Redukcija nitro grupe u XL s prahom željeza u otopini amonij-klorida, a zatim tretman s benzilkloroformijatom, u prisustvu lužine kao što je trietilamin, daje karbonat XLI. Ovaj XLI se tretira jodom u lužnatoj otopini, kao što je NaHCO₃ u THF, dajući jodid XLII. Izmještanje joda iz XLII s litij-benzoatom, u otapalu kao što je DMF, i nakon toga hidroliza s NaOH, daje alkohol XLIII.

Postupak I

20 Indolin XXVIII, dobiven po Postupku F ili po Postupku H, može se ili acilirati reakcijom s acilkloridom, u prisustvu lužine kao što je trietilamin, ili alkilirati korištenjem alkilhalida u prisustvu K₂CO₃, u otapalu kao što je DMF, dajući alkohol XLIV. Tretman XLIV s mezilkloridom i trietilaminom u otapalu kao što je diklorometan, i nakon toga izmještanjem s tiolom, kao što je metilmerkaptacetat, u prisustvu lužine, kao što je Cs₂CO₃, u otapalu kao što je
25 acetonitril, daje ester XLV. Hidroliza XLV s vodenom lužinom, kao što je NaOH, daje kiselinu XLVI koja se može kuplirati s aminom, uz kataliziranje s diimidom, kao što je EDCI, u otapalu kao što je diklorometan, dajući amid XLVII. Ovaj XLVII se može alkilirati na amidnom dušiku tretmanom s alkilhalidom i jakom lužinom, kao što je NaH, u DMF. Hidroliza dobivenog amida s vodenom lužinom, kao što je NaOH, daje kiselinu XLIX. XLIV se može isto tako direktno hidrolizirati s NaOH u karboksilnu kiselinu XLVIII.

30

Postupak J

Postupak J ilustrira sintezu alfa-supstituiranih estera aminofeniloctene kiseline. Ester L se može deprotonizirati jakom lužinom, kao što je litij-diizobutilamid (LDA), u otapalu kao što je THF, a zatim alkilirati alkilhalidom, kao što je metiljodid, dajući LI. Redukcija LI do amina LIII se može obaviti hidrogeniziranjem kataliziranjem s paladijem, u
35 otapalu kao što je etanol. Ovaj L se može oksidirati u alkohol LII korištenjem LDA i oksaziridina, u otapalu kao što je THF. Alkiliranje LII sredstvom za alkiliranje, kao što je metiljodid, u prisustvu jake lužine, kao što je NaH i u DMF, a nakon toga katalitičkim hidrogeniranjem u prisustvu paladija, daje amin LIV.

Postupak K

40 Postupak K ilustrira sintezu estera supstituirane aminobenzoeve kiseline. Mono-kiselina LV se može konvertirati u amid LVI u slijedećim koracima: (1) reakcija s oksalilkloridom u diklorometanu uz stvaranje klorida kiseline, i (2) tretman s pogodnim aminom, kao što je dimetilamin. Redukcija nitro grupe u aminu se obavlja hidrogeniranjem kataliziranim s paladijem, kao što je opisano u Postupku J. LV se može reducirati u alkohol LVIII s kompleksom hidrobiran- THF, u THF. Protekcija hidroksilne grupe, sa silileterom, koristeći TBDMSCI, u prisustvu imidazola i naknadna redukcija nitro
45 grupe (H₂/Pd-C) do amina, daje LIX. LVIII se može konvertirati u sekundarni alkohol LX u dva koraka: (1) oksidacija s pogodnim reagensom, kao što je mangan-dioksid (MnO₂) u etilacetatu, i (2) adicija željenog Grinjarovog reagensa, kao što je metilmagnezij-bromid, u THF. Oksidacija LX s MnO₂ u THF i redukcija nitro grupe (H₂/Pd-C) daje keton LXIII. redukcija LVII (H₂/Pd-C) daje LXI.

Postupak L

50 Alkohol LXIV, dobiven po Postupku I, može se debenzilirati hidrogenolizom kataliziranim s paladijem na ugljenu, u otapalu kao što je etanol. Dobiveni alkohol se tretira s p-metoksibenzilkloridom u prisustvu K₂CO₃, u otapalu kao što je THF, dajući LXV. Alkohol LXV se može transformirati u eter ili sulfid LXVI procedurom koja je opisana u Postupku D. Deprotekcija p-metoksibenzil grupe s TFA, u otapalu kao što je diklorometan, i naknadno alkiliranje kisika s pogodnim reagensom, kao što je 4-benzilbenzilbromid, u prisustvu K₂CO₃, u otapalu kao što je THF, daje LXVII.

55

Eksperimentalni dio

Primjeri koji slijede ilustriraju dalje ovaj izum. Sve temperature koje se navode u Primjerima su u stupnjima Cenzijusa. Svi spojevi su karakterizirani pomoću spektara protonske magnetne rezonancije, dobivenih na spektrometru Varian Gemini 300 ili ekvivalentnim instrumentima.
60

Primjer 1**2-(2-(1-fenilmetoksikarbonil-5-fenilmetoksi)_metoksibenzoeva kiselina****Korak 1: 2-(5-fenilmetoksi)indolil aldehid**

5 Otopi se 12,3 g (42 mmol) etil-2-(5-fenilmetoksi)indolil)karboksilata u 100 mL THF, pa se ovome doda 130 mL (130 mmol) 1M otopine litijaluminij-hidrida u THF, na 0 °C. Reakcija se na ovoj temperaturi miješa 2 h, pa se zaustavi laganim dodavanjem 65 mL otopine 6M NaOH. Proizvod se ekstrahira etilacetatom, a organska faza opere sa vodenim amonij-kloridom. Isparavanje otapala daje sirovi alkohol, koji se bez daljnjeg pročišćavanja otopi u 400 mL THF, pa se
10 doda 52 g mangan(IV)oksida, a smjesa se preko noći miješa na sobnoj temperaturi. Uklanjanje oksida mangana filtriranjem, a zatim pročišćavanje fleš kromatografijom, uz upotrebu 3 : 1 heksan : etilacetat daje 8,15 g naslovnog spoja.

Korak 2: Benzil (1-(2-fenil-5-fenilmetoksi)indolil)formijat

15 U otopinu 6,9 g (27,5 mmol) aldehida iz koraka 1, u 140 mL THF, lagano se dodaje 61 mL (30,5 mmol) 0,5 M otopine kalij-bis(trimetilsilil)amida u toluenu, na -35 °C. Poslije 10 min miješanja na ovoj temperaturi, doda se 4,4 mL (29,5 mmol) benzil-kloroformijata na -35 °C, pa se ova smjesa zatim, tijekom 3,5 h zagrijava od -35 °C do 0 °C. Reakcija se zaustavi prelijevanjem u vodeni amonij-klorid. Obrada vodene otopine i fleš kromatografija, korištenjem 12:1 toluen : etilacetata, daje 4,8 g naslovnog spoja.

20

Korak 3: benzil (1-(2-hidroksimetil-5-fenilmetoksi)indolil)formijat

U otopinu 2,9 g (7,5 mmol) aldehida iz koraka 2, u 40 mL THF i 20 mL trifluoroetanolu, doda se 760 mg (20 mmol) natrij-borohidrida, na 0 °C. Smjesa se 30 min miješa na 0 °C, a zatim se reakcija zaustavi dodavanjem vodenog amonij-klorida. Fleš kromatografija, koristeći 2 : 1 heksan : etilacetat, daje 2,2 g naslovnog spoja.

25

Korak 4: benzil (1-(2-bromometil-5-fenilmetoksi)indolil)formijat

U otopinu 2,2 g (5,7 mmol) alkohola iz koraka 3, i 2,05 g (5,0 mmol) 1,3-bis(difenilfosfino)_propana u 60 mL diklorometana, doda se otopina 2,0 g (6 mmol) ugljentetrabromida u 4 mL diklorometana, na 15 °C. Smjesa se 2 h miješa na sobnoj temperaturi, pa se doda 1 g (3 mmol) 1,3-bis-difenilfosfino)_propana, na sobnoj temperaturi. Poslije 1 h miješanja reakcija se zaustavi dodavanjem vodenog amonij-klorida. Obrada vodene otopine i fleš kromatografija, koristeći 4 : 1 heksan : etilacetat, daje 1,7 g naslovnog spoja.

30

Korak 5: benzil (1-(2-(2-formilfenoksi)_metil-5-fenilmetoksi)indolil)formijat

U otopinu 439 mg (3,6 mmol) metil-2-hidroksibenzoata u 18 mL THF, doda se 6 mL (3 mmol) 0,5 M otopine kalij-bis(trimetilsilil)amida u toluenu, na 0 °C. Ova otopina se 10 min miješa na 0 °C, pa mu se doda otopina 1,25 g (2,8 mmol) bromida, dobivenog u koraku 4, u THF, na 0 °C. Reakcija se zagrije do sobne temperature, pa se na ovoj temperaturi miješa 2 h. Poslije obrade vodene otopine (NH₄Cl/etilacetat), sakupi se organsko otapalo, osuši iznad natrij-sulfata i ispari. Očvrslu proizvod se opere etilacetat: heksanom 1:1. Prinos 690 mg (51 %).

40

Korak 6:

45 Otopi se 120 mg (0,24 mmol) aldehida iz koraka 5 u 11 mL 5 : 1 : 5 THF-acetoitril-2,2-dimetilacetanolu. Ovoj otopini se doda otopina 56 mg (0,5 mmol) natrij-klorida u 0,5 mL vode i 1 kap vodene otopine vodik-peroksida. Poslije 4 h doda se još 56 mg (0,5 mmol) natrij-klorida. Smjesa se 3 dana miješa na sobnoj temperaturi. Obrada vodene otopine i fleš kromatografija, koristeći 2,5 : 0,05 heksan : etilacetat, daje 110 mg naslovnog spoja.

50

Primjer 2**4-(2-(1-fenilmetoksikarbonil-5-fenilmetoksi)indolil)_metoksibenzoeva kiselina**

Naslovni spoj se dobiva u skladu s postupkom opisanom u Primjeru 1, koristeći 4-hidroksibenzaldehid.

Primjer 3**3-(2-(1-fenilmetoksikarbonil-5-fenilmetoksi)indolil)_metoksibenzoeva kiselina**

55

Naslovni spoj se dobiva po postupku opisanom u Primjeru 1, koristeći 3-hidroksibenzaldehid.

Primjer 4**benzil(1-(2-(2-(1-okso-2,2,2-trifluoroetil)fenoksi)_metil-5-fenilmetoksi)indolil)-formijat****Korak 1 benzil(1-(2-(2-(1-hidroksi-2,2,2-trifluoroetil)fenoksi)_metil-5-fenilmetoksi)-indolil)-formijat**

60

Otopina 0,4 g (0,8 mmol) aldehida dobivenog u koraku 1 Primjera 1, u 4 mL THF se ohladi na 0 °C. Ovome se doda

0,24 mL (1,6 mmol) trifluorometiltrimetilsilana i 5 mg tetrabutylamonijfluorid trihidrata. Reakcija se 2,5 h miješa na 0 °C, pa se doda još 0,2 mL (1,3 mmol) trifluorometiltrimetilsilana i 5 mg tetrabutylamonijfluorid trihidrata. Poslije 2 h miješanja na 0 °C, Reakcija se obradi s vodenim amonij-kloridom i etilacetatom. Kromatografsko pročišćavanje na silikagelu, koristeći 4 : 1 heksan : etilacetat, daje odgovarajući TMS eter. Tretman ovog TMS etera s 1,3 mL otopine 1 M HCl, na sobnoj temperaturi, obrada vodene otopine upotrebom zasićene otopine NaCl i etilacetata i kromatografsko pročišćavanje, koristeći 3 : 1 heksan : etilacetat, daje 230 mg naslovnog spoja.

Korak 2:

U otopinu 150 mg (0,27 mmol) trifluoroetnola, dobivenog u koraku 1, u 5,5 mL diklorometana, doda se 255 mg (0,6 mmol) Des-Martinovog perjodinata. Smjesa se 1 h miješa na sobnoj temperaturi, pa se zatim raspodjeli između vodene NaHCO₃ i etilacetata. Organska faza se opere jedanput s vodenim NaHCO₃ i pročisti kromatografijom, koristeći 3 : 1 heksan : etilacetat, dajući 150 mg naslovnog spoja.

Primjer 5**3-(2-(1-benzil-5-benziloksi)indolkarboksamido)benzoeva kiselina****Korak 1: etil 2-(2-benzil-5-benziloksi)indolkarboksilat**

U otopinu 1 g (3,4 mmol) etil 5-benziloksiindol-2-karboksilata u 12 mL DMF, doda se na sobnoj temperaturi natrij-hidrid (0,163 g, 60 % disperzija u ulju, 4,07 mmol). Reakcija se 30 min miješa. Nakon ovog vremena doda se benzilbromid (0,44 mL, 3,73 mmol), pa se reakcija još 1 h miješa. Po završetku reakcije (praćenje sa TLC = 0,5 Rf u 3 : 1 heksan : etilacetat), ona se zaustavi vodom, ekstrahira etilacetatom (3x). Organski slojevi se osuše iznad magnezij-sulfata, koncentriraju i koriste u slijedećem koraku.

Korak 2: 2-(1-benzil-5-benziloksi)indolkarboksilna kiselina

Ester (3,4 mmol) dobiven u koraku 2, otopi se u THF (20 mL), metanolu (20 mL) i zatim se doda 1 M NaOH (15 mL). Reakcijska smjesa se miješa preko noći na sobnoj temperaturi, pa se nakon toga koncentrira, razrijedi vodom, zakiseli do pH 5 s 10 % HCl i ekstrahira etilacetatom (3x), pa se organski ekstrakti osuše iznad magnezij-sulfata i koncentriraju, dajući indolovu kiselinu (1,14 g, 94,2 %, TLC = 0,5 Rf, 1 : 1 heksan : etilacetat, s 1 % octene kiseline).

Korak 3: etil 3-(2-(1-benzil-5-benziloksi)indolkarboksamido)benzoat

Kiselina (0,54 g, 1,5 mmol) iz koraka 2, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid (EDCI) (0,31 g, 1,66 mmol), 4-dimetilaminopiridin (DMAP) (0,18 g, 0,15 mmol) i etil 3-aminobenzoat (0,27 g, 1,66 mmol) se miješaju preko noći u tetrahidrofuranu (9 mL), na sobnoj temperaturi. Slijedećeg dana reakcija se razrijedi etilacetatom i vodom, ekstrahira etilacetatom (3x), osuši iznad magnezij-sulfata i koncentrira. Sirovi materijal se pročisti na silikagelu, koristeći 3 : 1 heksan : etilacetat, dajući čisti amid (0,578 g, 76 %, TLC = 0,4 Rf, 3 : 1 heksan : etilacetat).

Ester 0,578 g, 1,15 mmol) pripremljen u koraku 3, se otopi u THF (13,6 mL), metanolu (13,6 mL), pa se zatim doda 1 M NaOH (9,6 mL). Reakcijska smjesa se preko noći miješa na sobnoj temperaturi, a nakon tog vremena se koncentrira, razrijedi vodom, zakiseli do pH 5 sa 10 % HCl i ekstrahira s etilacetatom (3x), pa se organski ekstrakti osuše iznad magnezij-sulfata i koncentriraju, dajući naslovni spoj (0,437 g, 80 %, TLC = 0,5 Rf, 3 : 1 heksan : etilacetat).

Primjer 5, 7, 8, 9, 10 i 11

su pripremljeni po postupku Primjera 5, koristeći odgovarajuće amine i alkilhalide.

Primjer 12**3-(2-(3-2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoksiacetil)-5-metoksi-1-metil)indolil)-metiltioacetamido-4-metoksibenzoeva kiselina****Korak 1: 2-(5-metoksi)indolilmetanol**

Etil 5-metoksi-2-indolkarboksilat (30 g, 102 mmol) se otopi u 250 mL u THF, pa se ohladi na 0 °C, a onda se tijekom 40 min kroz lijevak dodaje litijaluminij-hidrid (LAH) (255 mL, 1 M otopina u THF). Reakcija se još 2 h miješa na 0 °C, a zatim se obradi dodavanjem 4 M NaOH (190 mL). Dobivene soli se filtriraju i operu etilacetatom (3x400 mL), filtrirati sjedine i osuše iznad magnezij-sulfata i koncentriraju, dajući 24,8 g alkohola, koji se direktno koristi u slijedećem koraku.

Korak 2: 2-(5-metoksi)indolilmetoksi-terc-butildimetilsilan

Sirovi alkohol indola, dobiven u koraku 1 (6,2 g, 32,6 mmol) se otopi u DMF (10,5 mL). Ovoj otopini se doda imidazol (5,5 g, 81,5 mmol) i t-butildimetilsililklorid (5,4 g, 35,8 mmol). Smjesa se preko noći miješa na sobnoj temperaturi.

Reakcija se prelije u vodu i ekstrahira etilacetatom (3x). Organski slojevi se osuše iznad magnezij-sulfata i koncentriraju. Sirovi materijal se pročisti na koloni sa silikagelom, koristeći 19:1 heksan : etilacetat, dajući čisti proizvod (9,5 g, 31 mmol, 94 % prinos, TLC = 0,8 Rf toluen : etilacetat 2:1).

5 **Korak 3: 3-(2-terc-butildimetilsililoksimetil-5-metoksi)indolil (2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoksi)_metil keton**

Otopi se 2,32 g (7,95 mmol) 2,4-bis-terc-amilfenoksiocetna kiselina u diklorometanu (21 mL), pa se doda oksaliklorid (1,4 mL, 16,1 mmol) i nakon toga dimetilformamid (0,5 mL), na sobnoj temperaturi. Poslije 1 h reakcija se koncentrira i azeotropira s toluenom i onda ostavi pod visokim vakuumom 2 h.

10

U drugoj reakcijskoj posudi, otopina sililom zasićenog indola, dobiven u koraku 1, (2 g, 6,56 mmol) u eteru (20 mL), dodaje se u kapima u etilmagnezij-bromid (2,4 mL 3 M otopine u eteru, 7,2 mmol) u eteru (10 mL), a drži se na -78 ° C. Reakcija se 2 h miješa na -60 ° C. Ovoj reakcijskoj otopini lagano se dodaje gore pripravljen klorid kiseline u eteru (4 mL). Reakcija se slijedeća 2 h održava između -50 ° C i -60 ° C. Reakcija se zatim zaustavi sa zasićenim natrij-bikarbonatom i ekstrahira etilacetatom (3x). Organski slojevi se osuše iznad magnezij-sulfata i koncentriraju. Sirovi materijal se pročisti na koloni sa silikagelom, koristeći 19 : 1 heksan : etilacetat, dajući čisti proizvod (2,36 g, 50 %. TLC : 0.15 Rf, heksan : etilacetat 19 : 1).

15

20 **Korak 4: 3-(2-terc-butildimetilsililoksimetil-5-metoksi-1-metil)indolil (2,4bis(1,1-dimetilpropil)fenoksi)_metil keton**

Ketonu (1,97 g, 3,4 mmol) iz koraka 3, u 12 mL DMF, doda se na sobnoj temperaturi natrij-hidrid (0,163 g, 60 % disperzija u ulju, 4,07 mmol). Reakcija se 30 min miješa. Poslije ovog vremena doda se metiljodid (0,23 mL, 3,73 mmol), pa se reakcija još 1 h miješa. Po završetku (praćenje sa TLC) reakcija se zaustavi s vodom, ekstrahira etilacetatom (3x). Organski slojevi se osuše iznad magnezij-sulfata, koncentriraju i sirovi proizvod koristi u slijedećem koraku.

25

Korak 5: 3-(2-hidroksimetil-5-metoksi-1-metil)indolil (bis-2,4-(1,1-dimetilpropil)fenoksi)_metil keton

Smjesa N-metil indola, dobivenog u koraku 4, (2,01 g, 3,4 mmol) i tetra-butilamonijfluorida (TBAF) (8,5 mL 1 M otopine u THF, 8,5 mmol) u THF (17,9 mL), miješa se 1 h na sobnoj temperaturi. Poslije ovog vremena reakcija se razrijedi s etilacetatom i vodom, ekstrahira etilacetatom (3x), osuši iznad magnezij-sulfata i koncentrira. Sirovi materijal se pročisti na silikagelu, koristeći heksan : etilacetat 2 : 1, dajući čisti alkohol (0,82 g, 60 %, TLC : 0,3 Rf u 2 : 1 heksan : etilacetat).

30

35 **Korak 6: metil 3-(2-(3-(2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoksi)acetyl-5-metoksi-1-metilindolil)_metilioacetamido)-4-metoksibenzoat**

Indolil-alkohol, dobiven u koraku 5 (0,20 g, 0,43 mmol) se otopi u diklorometanu (0,7 mL), pa se tretira s trietilaminom (0,1 mL, 0,64 mmol) i ohladi do 0 ° C, a nakon toga se tijekom 5 min dodaje mezilklorid (0,04 mL, 0,52 mmol), a nakon toga 2 kapi DMF. Reakcija se još 2 h miješa na 0 °C, pa se koncentrira i koristi direktno u slijedećoj reakciji. Gore pripravljeni mezilat se otopi u DMF (0,8 mL). Otopina se degasira barbotiranjem dušika tijekom 10 min. Doda se cezij-karbonat (0,25 g, 1,29 mmol), a zatim tiol (0,11 g, 0,43 mmol), koji je dobiven kao Intermedijar 1. Ova smjesa se preko noći miješa, a zatim prelije u zasićeni amonij-klorid i ekstrahira etilacetatom (3x), osuši i koncentrira. Sirovi materijal se pročisti na koloni sa silikagelom, koristeći heksan : etilacetat 2:1, dajući čisti proizvod (0,12 g, 40 %, TLC : 0,3 Rf, heksan : .etilacetat 1:1).

40

45

Korak 7:

Ester, dobiven u koraku 6, (0,12 g, 0,17 mmol) se otopi u THF (1,0 mL), i metanolu (1,0 mL), pa se zatim doda 1 M NaOH (0,4 mL). Reakcijska smjesa se preko noći miješa na sobnoj temperaturi, a nakon toga koncentrira, razrijedi vodom, zakiselji do pH 5 s 10 % HCl i ekstrahira etilacetatom (3x), pa se organski ekstrakti osuše iznad magnezij-sulfata i koncentriraju, dajući naslovni spoj (85 mg, 72 %, TLC = 0,3 Rf, 1 : 1 heksan : etilacetat, s 1 % octene kiseline).

50

Primjeri 13. 14. 15 i 16

su dobiveni procedurom Postupka 12, koristeći etil 2-(5-benziloksi)indolkarboksilat, acetilklorid i odgovarajuće alkilhalide.

55

Primjer 17**3-(2-(5-benziloksi-1-(2,4-bis(1,1-dimetil)_propil)fenoksiacetil)indolil) metiltioacetamidobenzoeva kiselina****Korak 1: 2-(5-benziloksi)indolinilmetanol**

5

Otopi se etil 5-benziloksi-2-indolkarboksilat (30 g, 102 mmol) u 250 mL THF i ohladi na 0 °C, pa se ovom tijekom 40 min kroz lijevak dodaje litijaluminij-hidrid (LAH) (255 mL, 1,0 M otopina u THF). Reakcija se 2 h miješa na 0 °C, pa zatim obradi dodavanjem 4 M NaOH (190 mL). Nastale soli se odvoje filtriranjem i operu etilacetatom (3 x 400 mL), a filtrati sjedine, osuše iznad magnezij-sulfata i koncentriraju, dajući 24,8 g. Ovaj sirovi materijal se zatim otopi u glacijalnoj octenoj kiselini (260 mL), a nastala žuta otopina se ohladi na 15 °C, pa se tijekom 10 min u porcijama dodaje natricijanoborohidrid (18,5 g, 294 mmol), a dobivena smjesa se 3 h miješa. Reakcija se zaustavi laganim prelijevanjem u 1,5 L skoro zasićenog NaHCO₃, ekstrahira etilacetatom (3x), osuši iznad magnezij-sulfata i koncentrira, dajući narandžastu supstanciju (29,6 g).

Korak 2: terc-butil 1-(5-benziloksi-2-hidroksimetil)indolinilformijat

15

Otopi se 25 g (85 mmol) sirovog alkohola, dobivenog u koraku 1, i 4-dimetilamino pirin (DMAP) (1,19 g, 9,78 mmol) u diklorometanu (180 mL). Ova otopina se ohladi na 0 °C, a zatim mu se doda trietilamin (13,6 mL, 98 mmol). Poslije 10 min miješanja dodaje se tijekom 2 h kroz pumpu sa štrcaljkom otopina di-terc-butilkarbonata (21,3 mL, 98 mmol), otopljen u diklorometanu (20 mL). Poslije 1 h miješanja reakcija se zaustavi dodavanjem 1/2 zasićene otopine NH₄Cl i ekstrahira sa CH₂Cl₂ (3x), osuši iznad MgSO₄ i koncentrira, dajući 36,3 g žutog ulja, koji se pročisti kromatografijom na koloni, koristeći heksan : etilacetat s gradijentom 9:1, pa 4 : 1, pa 1 : 1, oslobadajući proizvod (15,25 g, 44 %).

Korak 3: etil 2-(5-benziloksi-1-terc-butoksikarbonil)indolinilmetiltioacetat

25

Karbamat, dobiven u koraku 2, (15,25 g, 43 mmol) se otopi u diklorometanu (180 mL), pa se tR₆tira s trietilaminom (9,0 mL, 64,4 mmol). Ova otopina se ohladi na - 10 °C, pa se zatim tijekom 5 min dodaje metilklorid (4,3 mL, 56 mmol). Reakcija se još 2 h miješa na -10 °C, pa se koncentrira i direktno koristi u slijedećoj reakciji premještanja.

Gore pripremljeni mezilat se otopi u DMF (85 mL, preporučuje se degasiranje otapala), doda cezij-karbonat (35 g, 107,3 mmol), a zatim se doda etiltioacetat (4,70 mL, 42,9 mmol). Smjesa se 1 dan miješa, a zatim prelije u "zasićeni amonij-klorid, pa se ekstrahira etilacetatom (3x), osuši, koncentrira i kromatografira (heksan : etilacetat 10 : 1, pa 4 : 1), dajući 8,55 g žutog uljanog proizvoda.

Korak 4: 2-(5-benziloksi-1-terc-butoksikarbonil)indolinilmetiltiooctena kiselina

35

U otopinu estera indolina, dobivenog u koraku 3, (5 g, 11 mmol) u 1 M kalij-hidroksidu u metanolu (100 mL), doda se voda (10 mL). Reakcija se miješa 2 h na sobnoj temperaturi, a nakon toga razrijedi vodom, zakiseli do pH 5 sa 10 % HCl i ekstrahira etilacetatom (3x), pa se organski slojevi osuše iznad magnezij-sulfata i koncentriraju, dajući kiselinu indolina (4,5 g, 95,5 %, TLC = 0,5 Rf, heksan : etilacetat, sa 1 % octene kiseline). Ovaj sirovi materijal se direktno koristi u slijedećem koraku.

Korak 5: etil 3-(2-(5-benziloksi-1-terc-butoksikarbonil)indolil)_metiltioacetamido-benzoat

45

Kiselina (3 g, 7 mmol), dobivena u koraku 4, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid (1,6 g, 8,4 mmol), 4-dimetilaminopiridin (0,85 g, 7 mmol) i etil 3-aminobenzoat (1,27 g, 7,7 mmol), se miješaju preko noći u THF (43 mL) na sobnoj temperaturi. Slijedećeg dana reakcija se razrijedi etilacetatom i vodom, ekstrahira etilacetatom (3x), osuši iznad magnezij-sulfata i koncentrira. Sirovi materijal se pročisti na silikagelu, koristeći 3 : 1 heksan : etilacetat, dajući proizvod (3,4 g, 85 %, TLC = 0,3 Rf, 3 : 1 heksan : etilacetat).

50

Korak 6: etil 3-(2-(5-benziloksi)indolil)_metiltioacetamidobenzoat

Indolinu (3,4 g, 5,9 mmol) iz koraka 5, doda se trifluorooctena kiselina (24 mL), pa se reakcija 1 h miješa na 0 °C. Reakcija se zaustavi dodavanjem vode, a TFA se neutralizira dodavanjem natrij-bikarbonata, pa se vodeni sloj ekstrahira etilacetatom (3x), osuši iznad magnezij-sulfata i koncentrira. Sirovi materijal se pročisti na silikagelu, koristeći 2 : 1 heksan : etilacetat, dajući proizvod (2,7 g, 96 %, TLC = 0,3 Rf, 2 : 1 heksan : etilacetat).

55

Korak 7: etil 3-(2-(5-benziloksi-1-bis(1,1-dimetil)_propil)fenoksiacetil)indolil) metiltioacetamidobenzoat

Otopi se 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoksiacetat (0,228 g, 0,78 mmol) u diklorometanu (2 mL), kome se doda oksalilklorid (0,14 mL, 1,6 mmol), a zatim dimetilformamid (0,1 mL), na sobnoj temperaturi. Poslije 1 h reakcija se koncentrira i azeotropira s toluenom i ostavi 2 h pod visokim vakuumom. Ester indolina (0,308 g, 0,65 mmol), dobiven

60

u koraku 6, i 4-dimetilaminopiridin (0,008 g, 0,066 mmol) se otope u diklorometanu (1,2 mL), a zatim se doda gore pripremljeni klorid kiseline u diklorometanu (0,5 mL), pa se doda trietilamin (0,28 mL, 1,95 mmol). Reakcija se preko noći miješa na sobnoj temperaturi, a zatim razrijedi etilacetatom i vodom, ekstrahira etilacetatom (3x), osuši iznad magnezij-sulfata i koncentrira. Sirovi materijal se pročisti na silikagelu, koristeći 2 : 1 heksan : etilacetat, dajući proizvod (0,291 g, 60 %, TLC = 0,4 Rf, 2 : 1 heksan : etilacetat).

Korak 8:

Ester (0,231 g, 0,31 mmol) iz koraka 7, se otopi u THF (4,3 mL) i metanolu (4,3 mL) i zatim se doda 1 M NaOH (3,2 mL). Reakcijska smjesa se preko noći miješa na sobnoj temperaturi, a nakon toga se koncentrira, razrijedi vodom, zakiseli do pH 5 s 10 % HCl i ekstrahira etilacetatom (3x), pa se organski slojevi osuše iznad magnezij-sulfata i koncentriraju, dajući naslovljeni proizvod (0,207 g, 93,2 %, TLC = 0,3 RF, 2 : 1 heksan : etilacetat, s 1 % octene kiseline).

Primjer 18

3-(2-(5-benziloksi-1-(2,4-bis(1,1-dimetil)_propil)fenoksiacetil)indolil)_metiltioacetamido-4-metilbenzoeva kiselina

Korak 1: etil (2-(5-benziloksi)indolinilmetiltioacetat

Doda se N-terc-butoksikarbonil indolin (3,0 g, 6,6 mmol), dobiven u koraku 3 Primjera 17 u balon ohlađen na 0 °C. Ovoj reakcijskoj smjesi se doda trifluoroocetna kiselina (35 mL), pa se reakcija 1 h miješa na 0 °C, a zatim 1 h na sobnoj temperaturi. Reakcija se zaustavi dodavanjem vode, a TFA se neutralizira dodavanjem čvrstog natrij-bikarbonata, a vodeni sloj se ekstrahira etilacetatom (4x) i osuši iznad magnezij-sulfata, pa koncentrira do narandžastog ulja (1,85 g, 79 %) koje se koristi direktno u slijedećem koraku.

Korak 2: etil 2-(5-benziloksi-1-(2,4-bis(1,1-dimetil)_propil)fenoksiacetil-indolinilmetiltioacetat

Miješaju se 45 min na 0 °C 2,4-bis(1,1-dimetil)_propil)fenoksiocetna kiselina (2,0 g, 6,8 mmol), diklorometan (15 mL), oksalilklorid (1,2 mL, 13,6 mmol), dimetilformamid (0,1 mL), a nakon toga se reakcija koncentrira i azeotropira s toluenom (1x) i koncentrira 2 h pod visokim vakuumom, prije upotrebe. Ester indolina (1,85 g, 5,2 mmol), dobiven u koraku 1, i 4-dimetilaminopiridin (0,08 g) se otope u diklorometanu (15 mL), a zatim se doda gore pripremljeni klorid kiseline u diklorometanu (5 mL), pa slijedi dodavanje trietilamina (0,95 mL, 6,8 mmol). Reakcija se 16 h miješa na sobnoj temperaturi i koncentrira (4,0 g, narandžasto ulje), kromatografira, koristeći 9 : 1 do 6 : 1 gradijent heksan : etilacetata, i dajući proizvod (2,5 g, 75 %, koji se koristi u slijedećem koraku bez dodatnog pročišćavanja).

Korak 3: 2-(5-benziloksi-(2,4-bis(1,1-dimetil)_propil)fenoksiacetil)indolil metiltioocetna kiselina

Ester (2,5 g, 3,9 mmol), dobiven u koraku 2, se otopi u THF (20 mL) i metanolu (6 mL), a zatim se doda 1 M NaOH (12 mL). Dobivena smjesa se 24 h miješa, a nakon toga koncentrira, razrijedi vodom, zakiseli do pH 4 s koncentriranom HCl i ekstrahira etilacetatom (4x), pa se organski ekstrakti osuše iznad magnezij-sulfata, koncentriraju i pročiste kromatografijom (3 : 1 heksan : etilacetat, s 1 % octene kiseline), dajući 1,17 g (50 %) proizvoda u obliku bijele supstancije.

Korak 4: metil (3-(2-(5-benziloksi-1-(2,4-bis(1,1-dimetil)_propil)fenoksiacetil)indolil)_metiltioacetamido-4-metilbenzoat

Kiselina (0,20 g, 0,33 mmol), dobivena u koraku 3, EDCI (0,08 g, 0,43 mmol), DMAP (4 mg, 0,03 mmol) i metil 3-amino-4-hidroksibenzoat (0,06 g, 0,33 mmol) se otope u THF (3 mL) pa se 16 h refluksiraju. Obrada vodene otopine s amonij-kloridom i etilacetatom i pročišćavanje kromatografijom na silikagelu (heksan : etilacetat 3 : 1), daje 0,13 g (52%) proizvoda u obliku bijele supstancije.

Korak 5:

Naslovljeni spoj se dobiva iz estera, dobivenog u koraku 4, u skladu s procedurom iz koraka 3.

Primjeri 17-36

u Tabeli 2 su dobiveni u skladu s procedurom koja je opisana bilo u Primjeru 17 ili u Primjeru 18.

Primjer 37 2-(5-benziloksi-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenoksiacetil)indolil)_metiltioocetna kiselina

Korak 1: 2-(5-benziloksi-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenoksiacetil)indolinil)_metanol

U sušnici osušeni balon s ravnim dnom od 1 L, koji je opskrbljen magnetnom miješalicom i lijevkom za kapanje s

egalizacijom tlaka, puni se s 17,0 g (59 mmol) 3,5-bis(trifluorometil)fenoksiotene kiseline, DMF (5 kapi) i bezvodnim CH_2Cl_2 (300 mL). Tijekom 10 min dodaje se oksalilklorid (23 mL, 263 mmol). Poslije 2,5 h miješanja na sobnoj temperaturi uklone se pod vakuumom otapalo i višak oksalilklorida, dajući klorid kiseline kao bijelu supstanciju. Ova se odmah koristi u slijedećoj reakciji.

5

U sušnici osušeni balon s ravnim dnom od 1 L, koji je opskrbljen s magnetnom miješalicom i lijevkom za kapanje sa egalizacijom tlaka, puni se s 15,3 g (60 mmol) 2-(5-benziloksi)indolinilmetanola, dobivenog u koraku 1 Primjera 17, DMAP (0,73 g, 6 mmol) i bezvodnim CH_2Cl_2 (300 mL). Poslije hlađenja na 0 °C u kapima se dodaje gore pripremljeni klorid kiseline (59 mmol) u bezvodnom CH_2Cl_2 (100 mL), a zatim Net_3 (9 mL, 64,6 mmol). Poslije 1 h miješanja na 0 °C, reakcijska smjesa se opere zasićenom otopinom NaHCO_3 (100 mL), 1 M HCl otopinom (100 mL) i vodom (100 mL), osuši iznad Na_2SO_4 i filtrira. Otapalo se ukloni pod vakuumom. Pročišćavanje kromatografijom na silikagelu, koristeći 25 - 40 % AcOEt u heksanu, daje proizvod kao svjetložuto ulje. Prinos 22,0 g (71 %).

10

Korak 2: etil 2-(5-benziloksi-1-(3-bis(trifluorometil)fenoksiacetil)indolinil)_metiltioacetat

15

U sušnici osušeni balon s ravnim dnom od 500 mL, koji je opskrbljen s magnetnom miješalicom, puni se alkoholom (19,0 g, 36,25 mmol) dobivenim u koraku 1, bezvodnim CH_2Cl_2 (300 mL) i Net_3 (7,5 mL, 54,23 mmol). Dodaje se tijekom 2 min u kapima MsCl , pa se reakcijska smjesa 10 min miješa na sobnoj temperaturi. Otopina se razrijedi s CH_2Cl_2 (500 mL) i opere otopinom 1 M HCl (100 mL) i zasićenom otopinom NaHCO_3 (100 mL). Organska otopina se osuši iznad Na_2SO_4 i filtrira. Otapalo se ukloni, a metilat se koristi u slijedećem koraku bez dodatnog pročišćavanja.

20

Korak 3:

25

Balon od 250 mL s ravnim dnom, opskrbljen magnetnom miješalicom se napuni esterom (12,45 g, 19,8 mmol) dobivenim u koraku 3, THF (100 mL), MeOH (33 mL) i vodom (33 mL). Doda se $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,08 g, 25,7 mmol), a reakcija se 3 h miješa na sobnoj temperaturi. Otapalo se ukloni pod vakuumom. Ostatak se otopi u 1 M HCl (200 mL) i ekstrahira s AcOEt (2x400 mL). Sjedinjeni ekstrakti se operu otopinom 1 M HCl (100 mL), osuše iznad Na_2SO_4 i filtriraju. Otapalo se ukloni pod vakuumom, dajući naslovljeni spoj. Prinos 11,9 g (100 %).

30

Primjer 38

5-(2-(5-benziloksi-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenoksiacetil)indolil)_metiltioacetamido)benzen-1,3-dikarboksilna kiselina

35

Korak 1: 5-(2-(5-benziloksi-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenoksiacetil)indolil)_metiltioacetamido)benzen-1,3-dikarboksilat

40

Balon s ravnim dnom od 100 mL, opskrbljen magnetnom miješalicom, puni se s kiselinom (1,2 g, 2 mmol), dobivenom u koraku 3 Primjera 37, bezvodnim THF (40 mL). EDCI (0,544 g, 2,8 mmol), DMAP (0,024 g, 0,2 mmol) i 5-amino-1,3-benzendikarboksilnom kiselinom (0,46 g, 2,2 mmol). Reakcijska smjesa se zagrijava pod refluksom dok se zapažaju promjene s TLC. Otapalo se ukloni pod vakuumom. Ostatak se otopi u CH_2Cl_2 (200 mL), opere se otopinom 1 M HCl (25 mL), osuši iznad Na_2SO_4 i filtrira. Otapalo se ukloni pod vakuumom. Sirovi materijal se pročisti kromatografijom na koloni sa silikagelom, koristeći 1 - 2 % MeOH u CH_2Cl_2 i dajući 1,2 g ((77 %) proizvoda.

Korak 2:

45

U balon s ravnim dnom od 15 mL, opskrbljen magnetnom miješalicom, puni se ester (0,6 g, 0,76 mmol) dobiven u koraku 1, THF (7,5 mL), MeOH (2,5 mL) i voda (2,5 mL). Doda se $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,084 g, 2 mmol), pa se reakcijska smjesa 6 h miješa na sobnoj temperaturi. Otapala se uklone pod vakuumom. Ostatak se otopi u otopini 1 M HCl (10 mL) i ekstrahira s AcOEt (2x50 mL). Ujedinjeni ekstrakti se pročiste kromatografijom na koloni sa silikagelom (eluent: 5 % MeOH u CHCl_3^+ 0,5 - 0,7 % AcOH), dajući 0,28 g (46 %) naslovnog spoja.

50

Primjeri 39, 40, 43

u Tabeli 3 su dobiveni u skladu s procedurom opisanom u Primjeru 38.

55

Primjer 41

5-(2-(5-benziloksi-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenoksiacetil)indolil)_metiltioacetamido)-3-hidroksimetilbenzoeva kiselina

60

Korak 1: metil 5-(2-(5-benziloksi-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenoksiacetil)indolil)_metiltioacetamido)-3-terc-butildimetilsililmetilbenzoat

Ovaj spoj se dobiva u skladu s procedurom koja je opisana u koraku 1 Primjera 38.

Korak 2: metil-5-(2-(5-benziloksi-1-(3,5-bis-(trifluorometil) fenoksiacetil)indolil)metiltioacetamido)-4-hidroksimetilbenzoat

U sušnici osušen balon s ravnim dnom od 25 mL, opskrbljen s magnetnom miješalicom puni se s esterom zasićenim sa sililom (1,32 g, 1,5 mmol), dobivenim u koraku 1, bezvodnim THF (10 mL) i TBAF (1 M otopina u THF, 2,5 molska ekv.) . Reakcijska smjesa se 3 h miješa na sobnoj temperaturi. Otapalo se ukloni pod vakuumom. Uljasti ostatak se pročisti kromatografijom na koloni sa silikagelom, koristeći 0 - 30 % AcOEt u CH₂Cl₂ i dajući 0,94 g (92 %) željenog proizvoda.

Korak 3:

Naslovljeni spoj se dobiva u skladu s procedurom opisanom u koraku 2 Primjera 38.

Primjer 42

u Tabeli 3 se dobiva u skladu s procedurom opisanom u Primjeru 41.

Primjer 44**5-(2-(-5hidroksi-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenoksiacetil)indolinil)_metiltioacetamido)benzen-1,3-dikarboksilna kiselina****Korak 1: 2-(5-hidroksi-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenoksiacetil)indolinil)_metanol**

U posudu za hidrogeniziranje od 500 mL firme Parr, puni se 2-(5-benziloksi-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenoksiacetil)indolinil)_metanol (10 g, 19,1 mmol), dobiven u koraku 1 Primjera 37. 5 % Pd na ugljenu (1,0 g), AcOEt (150 mL) i MeOH (100 mL), pa se zatim hidrogenizira 18 h na tlaku od 3,4 bar. Reakcijska smjesa se filtrira kroz Celite i koncentrira pod vakuumom, dajući sirovi proizvod. Ovaj se koristi u slijedećem koraku bez dodatnog pročišćavanja.

Korak 2: 2-(5-(4-metoksi)benziloksi)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenoksiacetil)indolil)_metanol

U sušnici osušen balon s ravnim dnom od 1 l, opskrbljen magnetnom miješalicom i kondenzatorom za reluks, puni se s alkoholom (8,56 g, 19,7 mmol), dobivenim u koraku 1, sa K₂CO₃ od 200 meš (6,53 g, 47,2 mmol), KI (3,91 g, 23,6 mmol) i konačno s p-metoksibenzilkloridom (3,2 mL, 23,6 mmol) u 450 mL bezvodnog acetonitrila. Reakcijska smjesa se 4 h zagrijava pod refluxom. Reakcijska smjesa se raspodjeli između AcOEt (500 mL) i vode (200 mL). Vodeni sloj se ekstrahira s AcOEt (3 x 500 mL). Ujedinjeni AcOEt ekstrakti se operu sa zasićenom otopinom NaCl (500 mL), osuše iznad Na₂SO₄ i filtriraju. Otapala se uklone pod vakuumom. Pročišćavanje ostatka kromatografijom na koloni sa silika gelom (eluent 4 % AcOEt u heksanu) daje željeni proizvod. Prinos 8,7 g (83 %).

Korak 3: metil 5-(2-(5-(4-metoksi)benziloksi-(3,5-bis(trifluorometil)fenoksiacetil) indolil)_metiltioacetamido) benzen-1,3-dikarboksilat

U sušnici osušen balon od 100 mL s ravnim dnom, opskrbljen magnetnom miješalicom, puni se alkoholom (3,2 g, 5,77 mmol), dobivenim u koraku 2, i bezvodnim CH₂Cl₂ (44 mL). Reakcijska smjesa se ohladi na 0 °C, pa se doda bezvodni Net₃ (1,2 mL, 8,61 mmol) i zatim MsCl (0,53 mL, 6,84 mmol). Reakcijska smjesa se 5 min miješa na 0 °C. Reakcijska smjesa se raspodjeli između CH₂Cl₂ (100 mL) i vode (50 mL). Vodeni sloj se ekstrahira sa CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). Sjedinjeni CH₂Cl₂ ekstrakti se operu otopinom 1 M HCl (100 mL), zasićenom otopinom NaHCO₃ (100 mL), vodom (100 mL), zasićenom otopinom NaCl (100 mL), osuše iznad Na₂SO₄ i filtriraju. Otapala se uklone pod vakuumom, dajući mezilat. Ovaj se koristi u slijedećoj reakciji bez dodatnog pročišćavanja.

U balon s ravnim dnom od 100 mL, opskrbljen s magnetnom miješalicom i kondenzatorom za reflux, puni se gore dobiveni mezilat (3,60 g, 5,70 mmol), bezvodni Cs₂CO₃ (5,19 g, 15,9 mmol) i bezvodni DMF (20 mL): Kroz reakcijsku otopinu se 15 min propušta dušik. Doda se u jednoj porciji metil 5-tioacetamido-1,3-benzendikarboksilat, smjesa se raspodjeli između AcOEt (500 mL) i vode (200 mL). Vodeni sloj se ekstrahira s AcOEt (3 x 100 mL). Ujedinjeni AcOEt ekstrakti se operi zasićenom otopinom Na₂SO₃ (100 mL), vodom (100 mL), zasićenom otopinom NaCl (500 mL), osuše iznad Na₂SO₄ i filtriraju. Otapala se uklone pod vakuumom. Pročišćavanje ostatka kromatografijom na koloni od silikagela (eluent 5 % AcOEt u CH₂Cl₂) daje proizvod. Prinos 2,5 g (53 %).

Korak 4: metil ((5-(2-(5-hidroksi-(3,5-bis(trifluorometil)fenoksiacetil)indolinil) metiltioacetamido)benzen-1,3-dikarboksilat

Balon s ravnim dnom od 100 mL, opskrbljen magnetnom miješalicom, puni se s esterom (2,60 g, 3,17 mmol), dobivenim u koraku 3, i bezvodnim CH₂Cl₂ (30 mL). Reakcijskoj smjesi se tijekom 1 min dodaje TFA (25 mL) u nekoliko porcija. Reakcijska smjesa se prelije u 500 mL zasićene otopine NaHCO₃, pa se ekstrahira s CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). Ujedinjeni CH₂Cl₂ ekstrakti se operu sa zasićenom otopinom Na₂SO₄ i filtriraju. Otapala se uklone pod

vakuuumom. Pročišćavanje ostatka kromatografijom na koloni (eluent 12,5 % AcOEt u CH₂Cl₂) daje proizvod. Prinos 1,5g (68%).

Korak 5:

5

Balon od 25 mL s ravnim dnom, opskrbljen magnetnom miješalicom, puni se esterom (270 mg, 0,40 mmol), dobivenim u koraku 4, LiOH hidratom (3,3 ekv.), THF (3,6 mL), MeOH (1,2 mL) i vodom (1,2 mL). Reakcijska smjesa je heterogena, s bijelom supstancijom suspendiranom u otopini. Poslije 4 h miješanja doda se još otapala u odnosu 3:1:1–THF : MeOH : H₂O, tako da otopina postane bistra. Reakcijska smjesa se 18 h miješa na sobnoj temperaturi, uz praćenje s TLC. Reakcijska smjesa se zakiseli otopinom 1 M HCl do pH 2, ili octenom kiselinom do pH 4, a zatim raspodjeli između AcOEt (20 mL) i vode (20 mL). Vodeni sloj se ekstrahira s AcOEt (3 x 20 mL). Ujedinjeni AcOEt ekstrakti se operu vodom (20 mL), zasićenom otopinom NaCl (20 mL), osuše iznad Na₂SO₄ i filtriraju. Otapala se uklone pod vakuuumom. Pročišćavanje ostatka kromatografijom na koloni sa silikagelom iza kojega slijedi rekristalizacija iz acetona/heksana, daje 130 mg naslovnog spoja (50 %).

15

Primjer 45

5-(2-(5-(3,5-dibromo)benziloksi-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenoksiacetil)indolinil)metiltioacetamidobenzen-1,3-dikarboksilna kiselina

20 Korak 1: metil 4-(2-(5-(3,5-dibromo)benziloksi-1-bis(trifluorometil)fenoksiacetil) indolinil)_metiltioacetamido)benzen-1,3-dikarboksilat

Balon od 25 mL s ravnim dnom, opskrbljen magnetnom miješalicom i kondenzatorom za refluks, puni se sa metil 5-(2-(5-hidroksi-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenoksiacetil)indolinil)_metiltioacetamido)benzen-1,3-dikarboksilat (0,19 g, 0,27 mmol), dobivenim u koraku 4 Primjera 4, K₂CO₃ od 200 meš (2,4 ekv.) i 3,5-dibromobenzilbromidom (1,2 ekv.) u 7,5 mL bezvodnog acetonitrila. Reakcijska smjesa se 2 h zagrijava na 70 °C. Reakcijska smjesa se raspodjeli između AcOEt (30 mL) i vode (20 mL). Vodeni sloj se ekstrahira s AcOEt (3 x 30 mL). Ujedinjeni AcOEt ekstrakti se operu zasićenom otopinom NaCl (50 mL), osuše iznad Na₂SO₄ i filtriraju. Otapala se uklone pod vakuuumom. Pročišćavanje ostatka kromatografijom na koloni sa silikagelom, koristeći 15 % EtOAc u diklorometanu, daje 0,20 g proizvoda (77%).

30

Korak 2:

Naslovljeni spoj se dobiva iz estera, dobivenog u koraku 1, u skladu s procedurom opisanom u koraku 5 Primjera 44.

Primjeri 46 - 50

35 u Tabeli 4 se dobivaju u skladu s procedurama koje su opisane u Primjeru 44, ali koristeći odgovarajuće sredstvo za alkiliranje.

Primjer 51

Metil 3-(2-(85-benziloksi-1-(benzilbenzoil)indolinil)_metiltioacetamido)benzoat

40

Otopi se 4-benzilbenzoeva kiselina (0,19 g, 0,91 mmol) u diklorometanu (2,3 mL), pa se zatim doda oksalilklorid (0,16 mL, 1,82 mmol), a iza toga dimetilformamid (0,5 mL), na sobnoj temperaturi. Poslije 1 h reakcija se koncentrira i azeotropira s toluenom i 2 h ostavi pod visokim vakuuumom.

45 Otopi se etil 3-(2-(5-benziloksi)indolinil)_metiltioacetamidobenzoat (0,308 g, 0,65 mmol), dobiven u koraku 6 Primjera 17 i 4-dimetilaminopiridin (8 mg, 0,066 mmol) u diklorometanu (1,2 mL), pa se zatim doda gore dobiveni klorid kiseline u diklorometanu (0,5 mL), a potom trietilamin (0,28 mL, 1,95 mmol). Reakcija se preko noći miješa na sobnoj temperaturi. Reakcija se razrijedi s etilacetatom i vodom, ekstrahira etilacetatom (3x), osuši iznad magnezij-sulfata i koncentrira. Sirovi materijal se pročisti na silikagelu koristeći 2 : 1 heksan : etilacetat, i dajući 0,354 g naslovnog proizvoda (81,7 %, TLC = 0,4 R_f, 2 : 1 heksan : etilacetat).

50

Primjer 52

3-(2-(5-benziloksi-1-(4-benzilbenzoil)indolinil)-metiltioacetamido)benzoeva kiselina

55 Ester (0,354 g, 0,53 mmol) dobiven u Primjeru 51, se otopi u THF (5,6 mL), metanolu (5,6 mL), i zatim se doda 1 M NaOH (4,2 mL). Reakcijska smjesa se preko noći miješa na sobnoj temperaturi, pa se nakon toga koncentrira, razrijedi vodom, zakiseli do pH 5 na 10 % HCl i ekstrahira s etilacetatom (3x). Organski ekstrakti se osuše iznad magnezij-sulfata i koncentriraju, dajući naslovljeni proizvod (0,32 g, 94,4 %, TLC = 0,3 R_f, 2 : 1 heksan : etilacetat, s 1 % octene kiseline).

60

Primjer 53 – 58

u tabeli 5 se dobiju u skladu s postupcima koji su opisani u Primjerima 51 i 52.

Primjer 59

5 **3-(2-(5-benziloksi-1-(2-naftoksiacetil)indolil)_metiltioacetamido)-4-metoksibenzoeva kiselina**

Korak 1: metil 2-(2-(5-benziloksiindolinil)_metiltioacetamido)-4-metoksibenzoat

Ovaj spoj se dobiva u skladu s procedurama koje su opisane u koraku 6, Primjera 17. ali s metil 4-metoksibenzoatom.

10 **Korak 2: metil-3-(2-(5-benziloksi-1-(2-naftoksiacetil)indolinil)_metiltioacetamido)-4-metoksibenzoat**

15 Ester indola (0,22 g, 0,45 mmol), dobiven u koraku 1, 2-naftoksiocena kiselina (0,11 g, 0,53 mmol), EDCI (0,10 g, 0,53 mmol) i DMAP (5 mg, 0,04 mmol) se odmijere u balon koji je opskrbljen kondenzatorom, propušu dušikom, pa se zatim doda tetrahidrouran (5 mL), i reakcija 18 h drži pod refluksom. Reakcija se razrijedi s "zasićenim amonij-kloridom i etilacetatom, ekstrahira (3x) s etilacetatom, osuši iznad magnezij-sulfata, koncentrira, dajući prinos od 0,30 g (100 % sirove) bijele supstancije koja se koristi bez dodatnog pročišćavanja.

Korak 3:

20 Ester (0,12 g, 0,20 mmol) dobiven u koraku 2, otopi se u THF/metanolu, pa se zatim doda 1 M natrij-hidroksid (0,8 mL), a dobivena smjesa se 16 h miješa na sobnoj temperaturi i još 5 h na 45 °C, a obrada daje 0,12 g žute supstancije koja se pročisti preparativnom TLC (1:1, heksan : etilacetat, s 1 % octene kiseline), dajući 0,12 g naslovnog proizvoda (95 %).

Primjeri 60 - 63

u Tabeli 5 su dobiveni u skladu s procedurama koje su opisane u Primjeru 59 ili u Primjerima 51 i 52.

Primjer 64

30 **3-(2-5-benziloksi-1-terc-butoksikarbonil)indolinil)_metilsulfonilacetamidobenzoeva kiselina**

Korak 1: etil-3-(2-(5-benziloksi-1-terc-butoksikarbonil)indolinil)_metilsulfonil acetamidobenzoat

35 Otopini etil 3-(2-(5-benziloksi-1-terc-butoksikarbonil)indolil)_metiltioacetamido benzoata (0,05 g, 0,09 mmol), dobivenog u koraku 5 Primjera 17, u diklorometanu (0,1 mL) na sobnoj temperaturi, doda se m-kloroperbenzoeva kiselina (0,06 g, 60% m-cPBA, 0,21 mmol), pa se reakcija miješa preko noći. Idućeg dana reakcija se zaustavi s vodenom otopinom natrij-bikarbonata, ekstrahira etilacetatom (3x), osuši iznad magnezij-sulfata i koncentrira. Sirovi sulfon (0,52 g, 98 %, TLC = 0,3 Rf, 1 : 1 heksan : etilacetat) se koristi u slijedećoj fazi direktno.

Korak 2:

40 Naslovni spoj se dobiva u skladu s procedurom koja je opisana u koraku 3 Primjera 59.

Primjeri 65 i 66

se dobivaju u skladu s procedurama koje su opisane u Primjeru 18.

Primjer 67

45 **2-(2-(5-benziloksi-1-(2,4-bis(1,1-dimetil)_propil)fenoksiacetil)-2-metiltiobenzoeva kiselina**

Korak 1: 5-benziloksi-1-(2,4-bis(1,1-dimetil)_propil)fenoksiacetil)-2-hidroksimetilindolin

50 Odmijere se u balon diizopropiletilamin (3,5 mL, 20,5 mmol), DMAP (0,25 g, 2,05 mmol) i alkohol indolina (4,53 g, 17,7 mmol) dobiven u koraku 1 Primjera 17, pa se propušu dušikom i ohlade na 0 °C i nakon toga se na 0 °C kroz kanilu dodaje otopina di-terc-amilfenoksiacetilklorida (20,5 mmol) u CH₂Cl₂ (50 mL). Dobivena otopina se ostavi preko noći da se zagrije do sobne temperature, a zatim se zaustavi dodavanjem "zasićenog amonij-klorida i CH₂Cl₂, pa se otopina ekstrahira s CH₂Cl₂ (3x). Sjedinjeni slojevi se osuše iznad magnezij-sulfata i koncentriraju, dajući kao prinos (10,4 g) žutu pjenu, koja se pročisti kromatografijom, koristeći gradijent heksan : etilacetat 7:1, 3:1 i 1:1, i dajući 3,62 g proizvoda.

Korak 2: 2-(5-benziloksi-1-(2,4-bis(1,1-dimetil)_propil)fenoksiacetil) indolilmetilmetil)sulfonat

60 Otopini alkohola (1,2 g, 2,26 mmol) u CH₂Cl₂ (15 mL), dobivenog u koraku 1, doda se trietilamin (0,44 mL, 3,16 mmol). Otopina se dovede na -50 °C, pa se zatim doda metilklorid (0,23 mL, 2,93 mmol). Smjesa se 2 h miješa na -50 °C, pa zaustavi sa zasićenim amonij-kloridom i ostavi da dođe do sobne temperature. Smjesa se otopi u CHCl₃ (50 mL),

opere zasićenom otopinom NaCl (1x10 mL), osuši (MgSO₄), filtrira i koncentrira, dajući proizvod (1,19 g, 86 %).

Korak 3: metil 2-(2-(5-benziloksi-1-(2,4-bis(1,1-dimetil)_propil)fenoksiacetil)indolinil)_metiltoibenzoat

5 Otopini metilata (0,54 g, 0,89 mmol), dobivenom u koraku 2, u deaeriranom DMF (2 mL), doda se Cs₂CO₃, (0,724 g, 2,22 mmol) i metiltiosalicilat (0,134 mL, 0,98 mmol). Smjesa se 4 h miješa, otopi u etilacetatu (20 mL), opere zasićenom otopinom NaCl (3x3 mL), osuši (MgSO₄), filtrira i koncentrira. Kromatografija (gradijent heksan : etilacetat; 15 : 1 do 4 : 1) daje 0,53 (86 % naslovnog spoja kao žuto ulje).

10 **Korak 4:**

Naslovni spoj se dobiva u skladu s procedurom koja je opisana u Primjeru 59.

Primjer 68

se dobiva u skladu s procedurom koja je opisana u Primjeru 67.

15

Primjer 69

3-(2-(5-benziloksi-(2,4-bis(1,1-dimetil)_propil)fenoksiacetil)indolinil) metiltioetil)aminobenzoeva kiselina

Naslovni spoj se dobiva u skladu s procedurama koja su opisane u Primjeru 59, ali uz korištenje Intermedijara 15.

20

Primjer 70

3-N-metil-2-(2-(5-benziloksi-1-(2,4-bis(1,1-dimetil)_propil)fenoksiacetil)indolil)metiltioacetamido-4-metoksibenzoeva kiselina

25 U sušnici osušeni balon s ravnim dnom od 100 mL, opskrbljen magnetnom miješalicom i dovodom za dušik, puni se metil 3-(2-(5-benziloksi-1-(2,4-bis(1,1-dimetil)_propil)fenoksiacetil)indolinil)_metiltoacetamido-4-metoksibenzoatom (581 mg, 0,757 mmol), dobivenom u sintezi Primjera 20, koristeći procedure opisane u Primjeru 18, pa se doda kroz štrcaljku 10 mL THF. U nastalu žutu opomenu se doda NaH (60 % suspenzija u ulju, 39 mg, 0,975 mmol). Reakcijska smjesa se 1,5 h miješa na 25 °C, dajući svjetlu suspenziju. Doda se metiljodid (161 mg, 1,14 mmol), pa se reakcijska smjesa 2 dana miješa na 25 °C. Poslije hlađenja na 0 °C doda se voda (10 mL), pa 50 mL poluzasićenog amonij-klorida i 100 mL EtOAc. Slojevi se razdvoje, a vodena faza se ekstrahira jedanput s EtOAc (50 mL). Ujedinjene organske faze se osuše (natrij-sulfat), filtriraju i koncentriraju, dajući 0,6 g sirovog proizvoda kao narandžasto ulje. Ovaj materijal se otopi u 15 mL THF i 10 mL metanola, pa se pod dušikom doda 7 mL otopine 1 M NaOH. Poslije 2 h miješanja na 25 °C reakcijska smjesa se koncentrira do suhog na rotacijskom uparivaču, pa se dodaju 100 mL 1 M HCl i 100 mL EtOAc. Slojevi se razdvoje, a organska faza se osuši (magnezij-sulfat), filtrira i koncentrira. Dobiveni sirovi materijal (0,565 g) se pročisti kromatografijom na koloni sa silikagelom (eluent kloroform do 3 % MeOH u kloroformu) dajući naslovni spoj (0,415 g, 70 % prinos).

30

35

Primjer 71

se dobiva u skladu s procedurama opisanim u primjeru 70, ali koristeći alilbromid.

40

Primjer 72

3-(2-(5-benziloksi-1-(2,4-piridinil)etil)-indolinil)_metiltoacetamidobenzoeva kiselina

45 **Korak 1: etil 3-(2-(5-benziloksi-1-(2,4-piridinil)etil)indolinil)_metiltoacetamidobenzoat**

Otopini etil 3-(2-(5-benziloksi)indolinil)_metiltoacetamidobenzoata (0,30 g, 0,63 mmol), dobivenoj u koraku 6 Primjera 17. u diklorometanu (3,0 mL) i octenoj kiselini (2,0 mL), doda se 4-vinilpiridin (0,08 mL, 0,75 mmol). Reakcija se preko noći miješa na sobnoj temperaturi. Reakcija se zaustavi s poluzasićenim natrij-bikarbonatom, ekstrahira etilacetatom (3x), osuši iznad magnezij-sulfata i koncentrira. Sirovi materijal se pročisti na silikagelu, koristeći gradijent od 2 : 1 heksan : etilacetat do 100 % etilacetata, i dajući prinos od 0,023 g proizvoda (25 %, TLC = 0,7 Rf, etilacetat).

50

Korak 2:

Naslovni spoj se dobiva u skladu s procedurom koja je opisana u koraku 3 Primjera 59.

55

Primjer 73

3-(2-(5-benziloksi-1-(2-naftil)_metil)indolinil)_metiltoacetamidobenzoeva kiselina

Korak 1: etil 3-(2-(5-benziloksi-1-(2-naftil)_metil)indolinil)_metiltoacetamidobenzoat

60 Smjesa 3-(2-(5-benziloksi)indolinil)_metiltoacetamidobenzoata (0,2 g, 0,42 mmol) dobivenog u koraku 6 Primjera 17, 2-(bromometil)_naftalina (0,1 g, 0,42 mmol) i kalij-karbonat (0,17 g, 1,26 mmol) u N,N-dimetilformamidu (2 mL) se miješa preko noći na sobnoj temperaturi. Zatim se reakcija razrijedi s etilacetatom i vodom, ekstrahira etilacetatom (3x),

osuši iznad magnezij-sulfata i koncentrira. Sirovi materijal se pročisti na silikagelu, koristeći 2 : 1 heksan - etilacetat, i dajući 0,22 g proizvoda (85 %, TLC = 0,5 Rf, 2 : 1 heksan : etilacetat).

Korak 2:

5 Naslovni spoj se dobiva u skladu s procedurom koja je opisana u koraku 3 Primjera 59.

Primjeri 74 i 75

u Tabeli 6 su dobiveni u skladu s procedurama koje su opisane u Primjeru 73.

10 **Primjer 76**

2-(2-(5-benziloksi-1-(2-naftil)_metil)benzoeva kiselina

Korak 1: 2-(2-(5-benziloksi-1-(1,1-dimetil)etoksikarbonil)indolinil)_metilmetilsulfonat

15 Otopi se terc-butil 1-(5-benziloksi-2-hidroksimetil)indolinilformijat (6,72 g, 19 mmol), dobiven u koraku 2 Primjera 17, u CH₂Cl₂ (80 mL, osušen prije upotrebe iznad MgSO₄). Bistra žuta otopina se ohladi u kupku sa suhim ledom. Zatim se doda Et₃N (4,0 mL) i poslije toga metansulfonilklorid (2,0 mL). Reakcijska smjesa se 2 h miješa na -40 ° C, pa zatim zaustavi s vodom. Operi se sa zasićenim NaHCO₃ (300 mL), a vodeni sloj se dvaput ekstrahira s CH₂Cl₂. Ujedinjeni CH₂Cl₂ slojevi se osuše iznad MgSO₄, filtriraju i ispare do suhog, dajući proizvod /7,30 g, 89,1 % prinos), koji se
20 direktno koristi u slijedećoj reakciji.

Korak 2 metil 2-(2-(5-benziloksi-1-(1,1-dimetil)etoksikarbonil)indolil(metil)benzoat

25 Mezilat (7,2 g, 1,8 mmol), dobiven u koraku 1, se otopi u DMF (50 mL). Bistra svjetlo smeđa otopina se 30 min dearira snažnim barbotiranjem Ar. Doda se cezij-karbonat (13,8 g), a zatim metiltiosalicilat (2,4 mL). Boja otopine se promijeni u svjetlo žutu, a suspenzija se preko noći miješa. Doda se metiltiosalicilat (0,15 mL), da bi se završila Reakcija, pa se smjesa preko noći miješa. Reakcija se zatim zaustavi dodavanjem zasićenog NaHCO₃ (400 mL). Smjesa se ekstrahira sa CH₂Cl₂ (3x), a ujedinjeni CH₂Cl₂ otopine se ponovno operu vodom (200 mL). Organski sloj se osuši iznad MgSO₄, filtrira i ispari do suhog dajući proizvod (9,71 g, 99 %).

30

Korak 3: metil 2-(2-(5-benziloksi)indolinil)_metil)benzoat

Etilacetat (75 mL), osušen iznad MgSO₄ prije upotrebe se stavi u balon od 500 mL s okruglim dnom. Barbotira se plinoviti HCl kroz njega, pa se EtOAc/HCl otopina ohladi u ledenoj kupelji. Otopi se metilester (8,4 g) dobiven u
35 koraku 2, EtOAc (25 mL, osušen iznad MgSO₄ prije uporabe). Ova otopina se prebaci u HCl/EtOAc otopinu pomoću štrcaljke. Otopina postane crvena i miješa se u ledenoj kupelji. Poslije 1 h pojavi se bijeli talog, a otopina se preko noći miješa da bi se završila reakcija. Talog se sakupi filtriranjem, opere suhim EtOAc, suspendira u zasićenom NaHCO₃ (175 mL) i miješa sa EtOAc (400 mL). Mliječna emulzija se lagano otapa i smjesa se preobrati u bistaru otopinu. Slojevi se razdvoje, a vodeni sloj se ekstrahira (2x) sa EtOAc, a ujedinjeni EtOAc slojevi se osuše iznad MgSO₄, filtriraju i
40 ispare do suhog, dajući proizvod (6,06 g, 90 % prinos).

Korak 4: metil 2-(2-(5-benziloksi-1-(4-benzil)benzil)indolinil)_metil)benzoat

45 U balon s okruglim dnom od 50 mL otopi se ester (1 g), dobiven u koraku 3, u DMF (6 mL). Doda se p-benzilbenzilbromid (1 ekv.), pa zatim K₂CO₃ (1 ekv). Reakcijska smjesa se preko noći miješa na sobnoj temperaturi. Da bi se reakcija završila, doda se još p-benzilbenzilbromida (0,5 ekv.), pa se reakcija još 2 h miješa. Po završetku, reakcija se razrijedi s vodom i ekstrahira s EtOAc (2x). Ujedine se organski slojevi i osuše iznad MgSO₄. Filtrira se MgSO₄, a otapalo ispari, dajući uljasti materijal koji se preko noći suši pod visokim vakuumom, dajući proizvod (1,59 g, 109 % prinos).

50

Korak 5:

55 Ester (1,52 g) dobiven u koraku 4, se otopi u THF (10 mL) u balonu s okruglim dnom od 50 mL Ovome se doda NaOH (1 ekv., 2 M), zatim MeOH (3 mL), pa se reakcijska smjesa preko noći miješa. Doda se još NaOH (0,3 ekv.) da bi se reakcija završila, a smjesa se preko cijelog vikenda miješa. Zatim se zakiseli i razrijedi s vodom, pakstrahira s EtOAc (2x). Ujedine se organski slojevi i osuše iznad MgSO₄. Filtrira se MgSO₄, a otapalo ispari, pa suši pod visokim vakuumom, dajući sirovu crvenkastu supstanciju. Ova supstancija se otopi u EtOAc, pa se doda heksan da se istaloži proizvod. Nastala čvrsta supstancija se filtrira, a nečisti filter kola se kombinira s filterom i ispari do suhog. Ovaj materijal se tretira s EtOAc i EtOH. Dobivena sustancija se filtrira i opere s EtOH, dajući naslovni proizvod (280 mg, 19
60 % prinos).

Primjer 77, 78 i 79

u Tabeli 6 se dobivaju u skladu s procedurama koje su opisane u Primjeru 76.

Primjer 80

5 **4-(1-(5-benziloksi-2-(bis-2,4-trifluorometil)benziloksimetil)indolil)_metilbenzoeva kiselina**

Korak 1: metil (1-(5-benziloksi-2-(hidroksimetil)indolinil)_metilbenzoat

10 Pomiješaju se 2-(5-benziloksi)indolinilmetanol (0,21 g, 12,6 mmol), dobiven u DMF (20 mL), metil 4-(bromometil)benzoat (2,88 g, 14,5 mmol) i kalij-karbonat (1,77 g, zagrijavan na 125 °C prije upotrebe) i 2 h miješaju na sobnoj temperaturi. Reakcija se razrijedi s 100 mL vode i tri puta ekstrahira s EtOAc. Ujedinjeni EtOAc slojevi se ispare do suhog, dajući sirovi proizvod (5,66 g). Sirovi materijal se pročisti na koloni sa silikagelom, koristeći heksan : etilacetat 3 : 1 do 2 : 1. Ujedine se odgovarajuće frakcije, ispare do suhog i dalje suše pod visokim vakuumom do proizvoda (3,00 g, 64 %).

15

Korak 2: metil 4-(1-(5-benziloksi-2-(bis-2,4-trifluorometil)benziloksimetil) indolinil)_metilbenzoat

20 Ester (700 mg), dobiven u koraku 1, i bis-(2,4-trifluorometil)benzilbromid (0,35 mL) se otope u DMF (5 mL). Nastala bistra, žuta otopina se ohladi u ledenoj kupelji, a zatim se tijekom 5 min u malim porcijama dodaje NaH (85 mg). Suspenzija se 4 h miješa na 0 °C. Da bi se reakcija završila, doda se još 0,35 mL 2,4-bis(trifluorometil)benzilbromida, a s miješanjem se nastavi još 3 h i 40 min. Reakcija se zatim razrijedi vodom i tri puta ekstrahira s EtOAc. Ujedinjeni EtOAc slojevi se ispare dajući sirovi proizvod koji se zatim pročisti na koloni sa silikagelom, koristeći heksan : etilacetat 8:1. Odgovarajuće frakcije se ujedine i ispare do suhog, dajući proizvod (0,417 g, 38,2 % prinosa).

Korak 3:

25 Naslovni spoj se dobiva u skladu s procedurom koja je opisana u koraku 5 Primjera 76.

Primjer 81 i 82

u tabeli 6 su dobiveni u skladu s procedurama koje su opisane u Primjeru 80.

30

Primjer 83

5-(2-(1-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)indolinil)karboksamido-1,3-benzendikarboksilna kiselina

Korak 1: 2-(1-(2,4-bis(trifluorometil)indolinil)karboksilna kiselina

35

Otopi se 2-indolinilkarboksilna kiselina (0,43 g, 2,6 mmol) u DMF (5 mL), pa se pod dušikom i ohlađen na 0 °C doda natrij-hidrid (0,26 g, 60 % disperzija, 6,5 mmol), i na ovoj temperaturi se 1 h nastavi s miješanjem. Zatim se doda 2,4-bis(trifluorometil)benzilbromid (1,22 mL, 6,5 mmol), pa se reakcija preko noći zagrije do sobne temperature. Reakcija se zatim razrijedi s 1/2 zasićenim amonij-klorid/etilacetatom, a vodeni sloj se ekstrahira etilacetatom (3x), pa se organski slojevi osuše iznad magnezij-sulfata i koncentriraju. Sirovi proizvod se pročisti kromatografijom (heksan : etilacetat 9:1) dajući 0,96 g cetera. Dobiveni ester (0,87 g, 0,141 mmol) se otopi u THF/metanolu, a zatim se doda 1 M NaOH (4,21 mL), pa se dobivena smjesa 2 h miješa na sobnoj temperaturi, obradi pročišćavanjem kromatografijom (7:1 heksan : etilacetat s 1 % octene kiseline), dajući 0,58 g proizvoda.

Korak 2:

45 Kiselina (0,25 g, 0,64 mmol), dobivena u koraku 1, EDCI (0,16 g, 0,83 mmol), DMAP (7 mg, 0,06 mmol) i dimetil 5-aminoizoftalat (0,16 g, 0,77 mmol) se otope u THF (2 mL) i refluksiraju 16 h, što poslije obrade s vodom daje 0,33 g sirovog proizvoda. Ovaj ester (0,29 g, 0,50 mmol) se otopi u THF/metanolu, pa se doda 1 M NaOH (1,5 mL), i dobivena smjesa 16 h miješa na sobnoj temperaturi, pa pročisti kromatografijom (1:1 heksan : etilacetat s 1 % octene kiseline), dajući 0,22 g naslovnog spoja.

55

Primjer 84

N-metilsulfonil-2-(1-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)indolinil)karboksamid

Kiselina (0,13 g, 0,32 mmol), dobivena u koraku 1 Primjera 83, EDCI (0,07 g, 0,39 mmol), DMAP (4 mg, 0,03 mmol) i metansulfonanilid (0,04 g, 0,39 mmol) se otope u THF (5 mL) i 16 h refluksiraju, što nakon obrade daje 0,16 g, a poslije pročišćavanja kromatografijom (98 : 2 diklorometan : metanol) 0,04 g naslovnog spoja (29 %).

60

Primjer 85**N-fenilsulfonil-2-(1-(bis-2,4-trifluorometil)benzil)indolinil)karboksamid**

Naslovni spoj se dobiva u skladu s procedurom koja je opisana u Primjeru 84, ali koristeći fenilsulfonilamid.

5

Primjer 86**5-(2-(5-metoksibenziloksi-1-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)indolinil)_metilaminokarboksamido-1,3-benzendikarboksilna kiselina****10 Korak 1: 2-trimetilsililetil 1-(5-benziloksi-2-hidroksimetil)indolinilformij**

U sušnici osušen balon od 1 L s ravnim dnom, opskrbljen magnetnom miješalicom, puni se s 2-(5-benziloksi)indolinil metanolom (33,2 g, 130 mmol), dobivenim u koraku 1 Primjera 17, 2-(trimetilsilil)etil p-nitrofenilkarbonatom (36,8 g, 130 mmol), Net_3 (38 mL, 273 mmol) i 300 mL bezvodnog DMF. Reakcijska smjesa se 28 h miješa na 60 ° C, pa preko noći na sobnoj temperaturi. Dobivena otopina se koncentrira do suhog pod vakuumom, pa se doda 1 L CHCl_3 i 200 mL zasićene otopine NaHCO_3 . Slojevi se razdvoje, a organska faza se osuši (Na_2SO_4), filtrira i koncentrira. Dobiveni sirovi materijal (55,7 g) se pročisti kromatografijom na koloni sa silikagelom (eluent 0 - 5 % MeOH u diklorometanu), dajući proizvod (33,5 g, 60 % prinos).

20 Korak 2: 2-trimetilsililetil 1-(5-hidroksi-2-hidroksimetil)indolinilformij

U sušnici osušena posuda za rad pod tlakom firme Parr, od 500 mL, puni se s alkoholom (30 g, 75 mmol) dobivenim u koraku 1, Pd/C (10 %, 2,2 g), 100 mL MeOH i 300 mL EtOAc. Parr-ov aparat se preko noći mućka u atmosferi N_2 (3,4 bar), pa se zatim reakcijska smjesa filtrira kroz Florisil. Filtrat se koncentrira do suhog na rotacijskom uparivaču. Dobiveni sirovi materijal (24 g) se pročisti kromatografijom na koloni sa silikagelom (eluent 0 - 3 % MeOH u diklorometanu), dajući proizvod (20,9 g, 90 % prinos).

25

Korak 3: 2-trimetilsililetil 1-(5-(4-metoksi)benziloksi-2-hidroksimetil)indolinilformij

U sušnici osušeni balon od 1 L s ravnim dnom, opskrbljen magnetnom miješalicom, puni se diolom (27,1 g, 87,7 mmol) dobivenim u koraku 2, s 4-metoksibenzilkloridom (Aldrich, 15 mL, 110 mmol), K_2CO_3 (200 meš, 30,4 g, 220 mmol), KI (Aldrich, 18,3 g, 110 mmol) i 800 mL bezvodnog acetonitrila. Reakcijska smjesa se 4 h zagrijava pod refluksom. Otopina se ostavi da se ohladi do sobne temperature, pa se dodaju voda (800 mL) i CHCl_3 (1,5 L). Slojevi se razdvoje, a vodena faza ekstrahira sa CHCl_3 (800 mL). Ujedinjeni ekstrakti se operu vodom (200 mL), osuše (Na_2SO_4), filtriraju i koncentriraju. Dobiveni sirovi materijal (45 g) se pročisti kromatografijom na koloni sa silikagelom (eluent 20 - 25 % EtOAc u heksanu), pa se rekristalizira iz EtOAc/heksana, dajući proizvod (22,2 g, 59 % prinos).

35

Korak 4: 2-trimetilsililetil 1-(5-(4-metoksi)benziloksi-2-bromometil)indolinilformij

Otopini 3,0 g (6,4 mmol) alkohola dobivenog u koraku 3, u 30 mL diklorometana se doda 2,53 g (7,6 mmol) ugljiketetrabromid i 3,15 g (7,6 mmol) 1,3-bis(difenilfosfino) propana. Reakcija se 1 h miješa na sobnoj temperaturi. Reakcija se zaustavi sa zasićenim vodenim NH_4Cl , a proizvod se ekstrahira s diklorometanom. Ujedinjeni organski ekstrakti se operu zasićenom otopinom NaCl i osuše iznad MgSO_4 . Sirovi proizvod se pročisti fleš kromatografijom, koristeći heksan : etilacetat 3 : 2, i dajući 1,51 g proizvoda.

45

Korak 5: 2-trimetilsililetil 1-(5-(5-metoksi)benziloksi-2-azidometil)indolinilformij

Otopini 1,4 g (2,6 mmol) bromida, dobivenog u koraku 4, u 15 mL DMF, doda se 0,51 g (7,9 mmol) natrij-azida. Reakcija se 18 h zagrijava na 75 °C. Reakcija se zaustavi s vodom, a proizvod ekstrahira etilacetatom. Sjedinjeni organski slojevi se operu vodom, zasićenom otopinom NaCl i osuše iznad MgSO_4 . Sirovi proizvod se pročisti fleš kromatografijom, koristeći heksan : etilacetat 4 : 1, i dajući 1,08 g proizvoda.

50

Korak 6: 2-trimetilsililetil 1-(5-(4-metoksi)benziloksi-2-aminometil)indolinilformij

Otopini 0,88 g (1,9 mmol) azida, dobivenog u koraku 5, u 20 mL etanola doda se 90 mg (10 tež. %) Pd/ CaCO_3 . Ova smjesa se stavi pod vodik na atmosferskom tlaku, pa se 18 h miješa. Reakcija se zatim filtrira kroz sloj Celite, a organska faza se koncentrira. Sirovi proizvod se pročisti fleš kromatografijom, koristeći 10 % MeOH/ CH_2Cl_2 , i dajući 0,717 g proizvoda.

55

60

Korak 7: metil 5-(2-(5-metoksibenziloksi-1-(2-trimetilsililoksi)etoksikarbonil)indolinil) metilaminokarboksamido-1,3-benzendikarboksilat

5 Otopini 0,164 g (0,6 mmol) trifozgena u 5 mL dikloromeana, tijekom 30 min kroz pumpu sa štrcaljkom, dodaje se otopina 0,31 g (1,5 mmol) dimetil-5-aminoizoftalata i 0,39 g (3,0 mmol) diizopropiletilamina u 20 mL diklorometana. Po završetku dodavanja reakcija se 1 h miješa na sobnoj temperaturi, a zatim se u jednoj porciji doda otopina 0,64 g (1,5 mmol) amina, dobivenog u koraku 6, u 5 mL diklorometana. Reakcija se 2 h miješa, a zatim zaustavi s vodom. Proizvod se ekstrahira etilacetatom, a ujedinjeni organski slojevi se operu vodom, zasićenim vodenim NaHCO₃, zasićenom otopinom NaCl i osuše iznad MgSO₄. Sirovi proizvod se pročisti fleš kromatografijom, koristeći 10 % MeOH/CH₂Cl₂ i dajući 0,78 g proizvoda.

Korak 8: metil 5-(2-(5-metoksibenziloksi)indolinil)_metilaminokarboksamido-1,3-benzendikarboksilat

15 Otopini 0,485 g (0,8 mmol) estera, dobivenog u koraku 7, u 20 mL acetonitrila, doda se 2,2 mL (2,2 mmol) 1,0 M otopina tetrabutilamonijflorida u THF. Reakcija se 18 h miješa na sobnoj temperaturi. Reakcija se zaustavi sa zasićenom otopinom NaCl, a proizvod se ekstrahira etilacetatom. Ujedinjeni organski ekstrakti se operu sa zasićenim vodenim NH₄Cl, zasićenom otopinom NaCl i osuše iznad MgSO₄. Sirovi proizvod se pročisti fleš kromatografijom, koristeći 5 % MeOH/CH₂Cl₂ i dajući 0,342 g proizvoda.

Korak 9: metil 5-(2-(5-metoksibenziloksi-1-(bis-2,4-trifluorometil)benzil)indolinil metilaminokarboksamido)-1,3-benzendikarboksilat

25 Otopini 0,15 g (0,3 mmol) diestera indolina, dobivengo u koraku 8, u 5 mL dimetilformamida se doda 0,997 g (0,3 mmol) 2,4-bis(trifluorometil)benzilbromida i 0,12 g (0,9 mmol) kalij-karbonata. Reakcija se 18 h miješa na sobnoj temperaturi. Reakcija se zaustavi vodom, a proizvod ekstrahira etilacetatom. Ujedinjeni organski ekstrakti se operu vodom, zasićenom otopinom NaCl i osuše iznad MgSO₄. Sirovi proizvod se pročisti fleš kromatografijom, koristeći heksan : etilacetat 1 : 1 i dajući 0,066 g proizvoda.

Korak 10:

30 Otopini 0,063 g (0,1 mmol) diestera, dobivenog u koraku 9, u 5 mL tetrahydrofurana doda se 0,8 mL (0,8 mmol) otopine 1,0 M NaOH i 0,5 mL metanola. Reakcija se 18 h miješa na sobnoj temperaturi. Ispare se organska otapala, a dobivena čvrsta supstancija se suspendira u vodi i zakiseli do pH 3 sa 10 % HCl. Proizvod se ekstrahira etilacetatom, a ujedinjeni organski ekstrakti se operu vodom, zasićenom otopinom NaCl i osuše iznad MgSO₄. Sirovi proizvod se pročisti fleš kromatografijom, koristeći 5 % MeOH/CH₂Cl₂ i dajući 0,049 g naslovnog spoja.

Primjer 87

se dobiva u skladu s procedurom koja je opisana u Primjeru 86, ali koristeći 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenoksimetil)benzilbromid.

Intermedijar 1

metil 4-metoksi-3-tioacetamidobenzoat

Korak 1: bis(metil 4-metoksi-3-ditioacetamidobenzoat)

45 U sušnici osušeni balon od 2 L s ravnim dnom, opskrbljen magnetnom miješalicom, puni se sa ditiooctenom kiselinom (10,2 -15,5 g, 56 - 85 mmol) i bezvodnim CH₂Cl₂ (50 mL). Tijekom 10 min dodaje se oksalilklorid (2,1 mol.ekv.). Reakcijska smjesa se 4 - 5 h miješa na sobnoj temperaturi. Doda se na sobnoj temperaturi metil 4-metoksi-3-amidobenzoat (2,1 mol.ekv.) u bezvodnom CH₂Cl₂ (300 - 500 mL) i DMAP (0,1 mol.ekv.). Tijekom 30 min u kapima se dodaje Net₃ (4,2 mol.ekv.). Nakon što se preko noći miješa na sobnoj temperaturi, reakcijska smjesa se opere otopinom 1 M HCl (2 x 300 mL), osuši iznad Na₂SO₄ i filtrira. Otapalo se ukloni pod vakuumom. Pročišćavanje ostatka kromatografijom na koloni sa silikagelom, koristeći heksan : etilacetat - 5 ; 1, daje željeni proizvod u 56 % prinosu.

Korak 2:

55 Balon od 1 L s ravnim dnom, opskrbljen magnetnom mješalicom, puni se disulfidom, dobivenim u koraku 1, (15,7 - 26,3 g, 36,6 - 57,5 mmol) i PPh₃ (1,1 mol.ekv.). Reaktanti se suspendiraju u dioksan/vodi (4/1, 375 - 500 mL), pa se doda koncentrirana HCl (5 kapi). Reakcijska smjesa se zagrijava na 40 °C sve dok se ne potroši disulfid. Otapala se uklone pod vakuumom. Ostatak se odmah pročisti kromatografijom na koloni sa silikagelom, koristeći heksan : etilacetat 2 : 1 i dajući naslovni proizvod u 89 % prinosu.

Intermedijar 2**Metil 5-tioacetamido-1,3-benzendikarboksilat**

Naslovni spoj se sintetizira u skladu s procedurom koja je opisana u Intermedijaru 1, samo se koristi 5-amino-1,3-benzendikarboksilat.

Intermedijar 3**Metil 4-metoksi-3-tioacetamidobenzoat****Korak 1: bis(metil 4-metoksi-3-ditioacetamidobenzoat)**

U sušnici osušeni balon od 2 L s ravnim dnom, opskrbljen magnetnom miješalicom, puni se s ditiooctenom kiselinom (10,2 - 15,5 g, 56 - 85 mmol) i bezvodnim CH_2Cl_2 (mL). Tijekom 10 min dodaje se osaliklorid (2,1 mol. ekv.) Reakcijska smjesa se 4 - 5 h miješa na sobnoj temperaturi. Doda se na sobnoj temperaturi metil 4-metoksi-3-amidobenzoat (2,1 mol.ekv.) u bezvodnom CH_2Cl_2 (300 - 500 mL) i DMAP (0,1 mol. ekv.). Tijekom 30 min u kapima se dodaje Net_3 (4,2 mol.ekv.). Nakon što se preko noći miješa na sobnoj temperaturi, reakcijska smjesa se opere otopinom 1 M HCl (2 x 300 mL), osuši iznad Na_2SO_4 i filtrira. Otapalo se ukloni pod vakuumom. Pročišćavanje ostatka kromatografijom na koloni sa silikagelom, koristeći heksan : etilacetat - 5 : 1, daje željeni proizvod u 56 % prinosu.

Korak 2:

Balon od 1 L s ravnim dnom, opskrbljen s magnetnom miješalicom, puni se disulfidom, dobivenim u koraku 1, (15,7 - 26,3 g, 36,6 - 57,7 mmol) i PPh_3 (1,1 mol. ekv.). Reaktanti se suspendiraju u dioksan/vodi (4,1 375 - 500 mL), pa se doda koncentrirana HCl (5 kapi). Reakcijska smjesa se zagrijava na 40 °C sve dok se ne potroši disulfid. Otapala se uklone pod vakuumom. Ostatak se odmah pročisti kromatografijom na koloni sa silikagelom, koristeći heksan : etilacetat 2 : 1 i dajući naslovni proizvod u 89 % prinosu:

Intermedijar 2**metil 5-tioacetamido-1,3-benzendikarboksilat**

Naslovni spoj se sintetizira u skladu s procedurom koja je opisana u Intermedijaru 1, samo koristeći 5-amino-1,3-benzendikarboksilat.

Intermedijar 3**metil 2-(3-amino-4-metoksifenil)-2-metoksiacetat****Korak 1: metil 2-(3-nitro-4-metoksifenil)acetat**

U sušnici osušeni trogrli balon od 2 L, s okruglim dnom, opskrbljen s mehaničkom miješalicom, termometrom za niske temperature i lijevkom za ukapavanje s egalizacijom tlaka, puni se s anhidridom octene kiseline (631 mL) i zatim ohladi na - 78 °C. U kapima se kroz lijevak za ukapavanje, koji je zaštićen s cijevi za sušenje, napunjenom s CaCl_2 , dodaje puščea dušična kiselina (Baker, 90 %, 27 mL). Kada se završi dodavanje, temperatura Reakcije se tijekom 1 h podigne do 20 °C. Reakcijska smjesa se ponovo ohladi do - 78 °C, pa se kroz lijevak za ukapavanje dodaje 4-metoksifenilactena kiselina (50 g, 0,28 mmol). Poslije 1 h miješanja na - 50 °C, reakcijska smjesa se ostavi da se tijekom 20 min zagrije do -30 °C, a zatim ponovno ohladi na - 50 °C. Reakcija se na - 50 °C zaustavi s vodom (500 mL), pa se zagrije do sobne temperature i 0,5 h miješa. Reakcijska smjesa se raspodjeli između CH_2Cl_2 (500 mL) i vode. Vodeni sloj se ekstrahira s CH_2Cl_2 (3 x 500 mL). Ujedinjeni organski ekstrakti se koncentriraju pod vakuumom, dajući žuto ulje. Ovo se lagano dodaje u 2 M otopinu NaOH (2 L), pa se ohladi na 0 °C i preko noći miješa na sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa se raspodjeli između CH_2Cl_2 (500 mL) i vode. Vodeni sloj se ekstrahira s CH_2Cl_2 (3 x 500 mL). Ujedinjeni CH_2Cl_2 ekstrakti se 1 h miješaju s otopinom 2 M NaOH (1L). Slojevi se razdvoje i organski sloj opere vodom (500 mL), zasićenom otopinom NaCl (500 mL), osuše iznad Na_2SO_4 i filtriraju. Otapala se uklone pod vakuumom, dajući sirovi proizvod kao svjetlo žutu supstanciju (56 g). Pročišćavanje s rekristalizacijom iz MeOH (600 mL), daje proizvod. Prinos 48 g (77%).

Korak 2: metil 2-(3-nitro-4-metoksifenil)-2-hidroksiacetat

U sušnici osušeni balon od 250 mL, s ravnim dnom, opskrbljen magnetnom miješalicom, puni se esterom (2,3 g, 10 mmol), dobivenim u koraku 1, i bezvodnim THF (100 mL). Reakcijska smjesa se ohladi na - 78 °C, pa se tijekom 10 min, u kapima dodaje otopina $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ 1,0 M u THF, 12 mmol). Poslije 30 min miješanja na - 78 °C tamnoljubičaste otopine u kapima se dodaje otopina racemskog kamfor sulfoniloksaziridina (3,4 g, 15 mmol), koji se dobije miješanjem komercijalno pristupačnog (1S-(+)-(10-kamforsulfonil)oksaziridina (1,7 g) i (1R)-(-)-(10-kamforsulfonil)oksaziridina (1,7 g) u 50 mL THF. Poslije 30 min miješanja na -78 °C, reakcija se zaustavi sa zas. otopinom NH_4Cl (45 mL) na -78 °C, pa se zatim ostavi da se zagrije do sobne temperature. Reakcijska smjesa se

raspodjeli između etera (250 mL) i vode (50 mL). Vodeni sloj se ekstrahira eterom (3 x 250 mL). Ujedinjeni eterski ekstrakti se operu zasićenom otopinom NaCl (250 mL) i osuše iznad Na₂SO₄, pa filtriraju.

Korak 3: metil 2(3-nitro-4-metoksifenil)-2-metoksiacetat

5

U sušnici osušeni balon od 10 mL s ravnim dnom, opskrbljen magnetnom miješalicom, puni se alkoholom (0,30 g, 1,24 mmol) dobivenim u koraku 2, AgO (0,68 g, 3,0 mmol) u toluenom (3 mL). Ovome se u kapima dodaje CH₃I (0,36 g, 5,75 mmol). Reakcijski balon se hermetički zatvori i stavi u komoru za sonikaciju. Reakcijska smjesa se 18 h sonicira, uz miješanje, na sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa se filtrira kroz Celite i koncentrira pod vakuumom do suhog. Ostatak se pročisti kromatografijom na koloni sa silikagefom (eluent 30 % AcOEt u heksanu), dajući željeni proizvod. Prinos 0,26 g (82 %).

10

Korak 4:

15

U sušnici osušeni balon od 100 mL s ravnim dnom, opskrbljen s magnetnom miješalicom i trokrakim adapterom, povezan je s balonom s vodikom i vodenim aspiratorom, napuni se nitro spojem (0,7 g, 2,6 mmol), 5 % Pd na ugljenu (10 tež. %) i MeOH (20 mL). Reakcijski balon se stavi pod vakuumom preko vodenog aspiratora, pa se zatim napuni s H₂. Ovo se ponovi tri puta. Reakcijska smjesa se 18 h miješa pod nadtlakom H₂ sve dok sav polazni materijal ne iz reagira. Reakcijska smjesa se filtrira kroz Celite i koncentrira pod vakuumom do suhog. Ostatak se pročisti kromatografijom na koloni sa silikagelom, koristeći 10 % etilacetat u diklorometanu, i dajući naslovni spoj (0,57 g, 97 %).

20

Intermedijar 4

metil 2-(3-amino-4-metoksifenil)-2-terc-butildimetilsililoksiacetat

25

Balon od 25 mL s ravnim dnom, opskrbljen s magnetnom miješalicom se puni s alkoholom (0,30 g, 1,24 mmol) dobivenim u koraku 2 Intermedijara 3, i bezvodnim CH₂Cl₂ (10 mL). Reakcijska smjesa se ohladi na 0 °C, pa se doda 2,6-lutidin (sušen iznad peleta NaOH, 0,36 mL, 3,11 mmol), a zatim se dodaje u kapima BuMe₂SiOTf (0,43 mL, 1,87 mmol). Poslije 30 min miješanja na 0 °C reakcijska smjesa se raspodijeli između CH₂Cl₂ (20 mL) i vode (15 mL). Vodeni sloj se ekstrahira s CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Ujedinjeni CH₂Cl₂ ekstrakti se operu zasićenom otopinom NaCl (20 mL), osuše iznad Na₂SO₄ i filtriraju. Otapala se uklone pod vakuumom. Pročišćavanje kromatografijom na koloni sa silikagelom (eluent 3) % AcOEt u heksanu) daje željeni proizvod. Prinos 0,42 g (95 %).

30

Korak 2:

Naslovni spoj se dobiva iz nitro spoja iz koraka 1, u skladu s procedurom koja je opisana u koraku 4, Intermedijara 3.

35

Intermedijar 5

metil 2-(3-amino-4-metoksifenil)-2-metilacetat

40

Naslovni spoj se dobiva iz nitro spojeva, dobivenog u koraku 1 Intermedijara 3, u skladu s procedurom koja je opisana u koraku 4 Intermedijara 3.

Intermedijar 6

metil 2-(3-amino-4-metoksifenil)-2-metilacetat

45

Korak 1: metil 2-(3-nitro-4-metoksifenil)-2-metilacetat

U sušnici osušeni balon od 25 mL s ravnim dnom, opskrbljen magnetnom miješalicom, puni se redistiranim diizopropilaminom (0,84 mL, 6,0 mmol) i bezvodnim THF (10 mL), pa se ohladi na 0 °C. Tijekom 5 min, u kapima se dodaje otopina n-BuLi (2,5 M u heksanu, 2,4 mL, 6,0 mmol). Poslije 15 min miješanja na 0 °C, reakcijska temperatura se ohladi na -78 °C, pa se u kapima dodaje ester (1,13 g, 5,0 mmol), dobiven u koraku 1 Intermedijara 3, u 10 mL THF. Poslije 45 min miješanja na -78 °C u kapima se dodaje dimetilsulfat (1,60 g, 12,5 mmol), pa se reakcijska smjesa ostavi da se zagrije do sobne temperature i miješa preko noći. Reakcijska smjesa se raspodijeli između CH₂Cl₂ (50 mL) i vode (50 mL). Vodeni sloj se ekstrahira s CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Ujedinjeni CH₂Cl₂ ekstrakti se operu sa zasićenom otopinom NaCl (50 mL), osuše iznad Na₂SO₄ i filtriraju. Otapala se uklone pod vakuumom. Pročišćavanje kromatografijom na koloni sa silikagelom (eluent 30 % AcOEt u heksanu) daje 0,7 g proizvoda (58 %).

55

Korak 2:

Naslovni spoj se dobiva iz nitro spoja dobivenog u koraku 1, u skladu s procedurom iz koraka 4 Intermedijara 3.

60

Intermedijar 7
metil 2-(3-amino-4-metoksifenil)-2-alilacetat

Korak 1: metil 2-(3-nitro-4-metoksifenil)-2-alilacetat

Ovaj spoj se sintetizira iz estera, dobivenog u koraku 1 Intermedijara 3, u skladu s procedurom koja je opisana u koraku 1 Intermedijara 6, ali koristeći alilbromid.

Korak 2:

U sušnici osušen balon od 25 mL s ravnim dnom, opskrbljen magnetnom miješalicom, puni se s esterom (0,30 g, 1,13 mmol) dobivenim u koraku 1, s $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1,28 g, 5,66 mmol) i EtOH (5 mL). Reakcijska smjesa se 30 min zagrijava na 70 °C. Reakcijska smjesa se ohladi do sobne temperature i prelije u smjesu vode i leda (20 mL), pa učini lužnatom zasićenom otopinom Na_2CO_3 do pH = 8. Doda se AcOEt (50 mL). Nastala emulzija se filtrira kroz Celite. Filtrat se raspodjeli između AcOEt (20 mL) i vode (15 mL). Vodeni sloj se ekstrahira s AcOEt (3 x 50 mL). Ujedinjeni AcOEt ekstrakti se operu zasićenom otopinom NaCl (50 mL), osuše iznad Na_2SO_4 i filtriraju. Otapala se uklone pod vakuumom. Pročišćavanje ostatka kromatografijom na koloni sa silikagelom (eluent 10 % AcOEt u CH_2Cl_2) je naslovni spoj. Prinos 0,16 g (60 %).

Intermedijar 8
2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoksiocetna kiselina

Ohlađen na -30 ° C 2,4-bis(1,1-dimetil)propilfenol (12 g, 51,2 mmol) u DMF (100 mL), tretira se s čvrstim kalij-bis(trimetilil)amidom (12,3 g, 61,5 mmol), miješa 30 min i zatim se doda metil bromoacetat (5,7 mL, 61,5 mmol), pa se reakcija 1 h miješa na ovoj temperaturi i 5 h poslije uklanjanja iz rashladne kupke. Obrada daje (16,6 g, oko 100 %) žutog ulja. Ovo ulje se otopi u THF/metanolu, pa se tretira s 1 M NaOH (155 mL) i 48 h miješa. Reakcija se koncentrira, razrijedi vodom, zakiseli do pH 4 s koncentriranom HCl, ekstrahira etilacetatom (4 x), osuši iznad magnezij-sulfata i koncentrira. Kristalizacija iz etilacetata i heksana daje 12,85 g naslovnog spoja (86 %).

Intermedijar 9
4-benzilfenoksiocetna kiselina

Naslovni spoj se dobiva iz 4-benzilfenola u skladu s procedurom koja je opisana za Intermedijar 8.

Intermedijar 10
2-naftoksiocetna kiselina

Naslovni spoj se dobiva iz 2-naftola u skladu s procedurom koja je opisana za Intermedijar 8.

Intermedijar 11
3,5-bis(trifluorometil)fenoksiocetna kiselina

Naslovni spoj se dobiva iz 3,5-bis(trifluorometil)fenola u skladu s procedurom koja je opisana za Intermedijar 8.

Intermedijar 12
metil 5-amino-3-(N,N-dimetil)karbamoilbenzoat
Korak 1; metil 5-nitro-3-(N,N-dimetil)karbamoilbenzoat

U sušnici osušeni balon od 100 L s ravnim dnom, opskrbljen magnetnom miješalicom, puni se s 5-nitro-3-metoksikarbonilbenzoevom kiselinom (3,15 g, 10 mmol), DMF (1 kap) bezvodnim CH_2Cl_2 (70 mL) i oksafilkloridom (3,7 mL, 42,3 mmol). Reakcijska smjesa se 3 h miješa na sobnoj temperaturi. Otapalo se ukloni pod vakuumom, dajući klorid kiseline kao bijelu supstanciju. Ova se odmah koristi u slijedećem koraku, bez dodatnog pročišćavanja.

U sušnici osušen balon s ravnim dnom, opskrbljen magnetnom miješalicom, puni se s gore dobivenim kloridom kiseline (14 mmol), bezvodnim CH_2Cl_2 (50 mL) i dimetilamin hidrokloridom (70 mmol). U kapima se dodaje Net_3 (2 mL, 144 mmol). Poslije 30 - 60 min miješanja na sobnoj temperaturi, doda se višak Net_3 (1 mL, 72 mmol), pa se nastavi s miješanjem. Poslije 30 - 60 min otopina se opere zasićenom otopinom Na_2CO_3 (2 x 20 mL), osuši iznad Na_2SO_4 i filtrira. Otapalo se ukloni pod vakuumom, dajući 3,3 g proizvoda. Ovaj se koristi u slijedećem koraku bez dodatnog pročišćavanja.

Korak 2:

Naslovni spoj se dobiva iz nitro spoja, dobivenog u koraku 1, u skladu s procedurom koja je opisana za korak 4 Intermedijara 3.

5 **Intermedijar 13**
metil 5-amino-3-acetilbenzoat

Korak 1: metil 5-nitro-3-acetilbenzoat

10 U sušnici osušen balon od 250 mL s ravnim dnom, opskrbljen magnetnom mješalicom, puni se s di-terc-butilmalonatom (2,16 g, 10 mmol), bezvodnim toluenom (50 mL) i NaH (60 % suspenzija u mineralnom ulju 0,88 g, 22 mmol). Reakcijska smjesa se zagrijava na 80 °C. Doda se 5-nitro-3-kloroformilbenzoat (10 mmol), dobiven u koraku 1 Intermedijara 12, u bezvodnom toluenu (20 mL), pa se nastavi još 2 h sa zagrijavanjem. Reakcijska smjesa se ohladi do sobne temperature, pa se doda p-toluensulfonska kiselina (0,21 g, 1,2 mmol). Dobivena smjesa se filtrira, a uljani ostatak se ispiru toluenom sve dok ne zaostane bijela čvrsta supstancija. Filtrati se kombiniraju i otapalo ukloni pod vakuumom. Dobiveni ulje se otopi u bezvodnom toluenu (50 mL), pa se doda p-toluensulfonska kiselina (0,3 g, 1,74 mmol). Poslije 18 h zagrijavanja pod refluksom, reakcijska smjesa se ostavi da se ohladi do sobne temperature, opere zasićenom otopinom Na₂SO₄ (2 x 25 mL), osuši iznad Na₂SO₄ i filtrira. Otapalo se ukloni pod vakuumom. Sirovi materijal se pročisti kromatografijom na koloni sa silikagelom (eluent CH₂Cl₂) dajući proizvod. Prinos 1,06 g (50 %).

Korak 2:

Naslovni spoj se dobiva iz nitro spoja koji je dobiven u koraku 1, u skladu s procedurom koja je opisana u koraku 4 Intermedijara 3.

25 **Intermedijar 14**
metil 5-amino-3-(1-terc-butildimetilsililoksi)etilbenzoat

Korak 1: metil 5-nitro-3-(1-hidroksi)etilbenzoat

30 U sušnici osušen balon s ravnim dnom, opskrbljen magnetnom mješalicom, puni se spojem metil 5-nitro-3-acetilbenzoatom (0,5 g), dobivenim u koraku 1 Intermedijara 13, BH₃ THF (1 M otopina u THF, 5 mol. ekv.) i bezvodnim THF. Poslije 24 h miješanja na sobnoj temperaturi doda se voda (20 mL), pa ekstrahira sa CHCl₃ (20 mL), osuše iznad Na₂SO₄ i filtriraju. Otapalo se ukloni pod vakuumom, dajući proizvod. Ovaj se koristi u slijedećem koraku bez dodatnog pročišćavanja.

Korak 2: metil 5-nitro-3-(1-terc-butildimetilsililoksi)etilbenzoat

40 U sušnici osušen balon s ravnim dnom, opskrbljen magnetnom mješalicom, puni se s alkoholom (0,5 g, 5 mmol), koji je dobiven u koraku 1, terc.-BuMe₂SiCl (1,3 mol. ekv.), imidazolom (2,15 mol.ekv.) i bezvodnim THF. Poslije 28 h miješanja na sobnoj temperaturi otapalo se ukloni pod vakuumom. Ostatak se otopi u vodi (50 mL), pa ekstrahira s CHCl₃ (2100 mL). Ujedinjeni CHCl₃ ekstrakti se operu vodom (50 mL), osuše iznad Na₂SO₄ i filtriraju. Otapalo se ukloni pod vakuumom. Sirovi materijal se pročisti na silikagelu, koristeći 25 % - 50 % diklorometan u heksanu, i dajući proizvod (0,69 g, 91 %).

Korak 3:

Naslovni spoj se dobiva iz nitro spoja, dobivenog u koraku 2, u skladu s procedurom koja je opisana u koraku 4 Intermedijara 3.

Intermedijar 15

50 **Metil 4-metoksi-3-(2-tiolil)aminobenzoat**

Korak 1: bis(2-bromoetil)disulfid

55 U balon se odmjeR₆ ditioetanol (0,79 g, 6,48 mmol), ugljiktetrabromid (4,3 g, 13,0 mmol) i 1,3-bis(difenilfosfino)_propan (5,34 g, 13,0 mmol), pa se propuše dušikom i zatim otopi u CH₂Cl₂ (15 mL) i 16 h miješa. Obrada se sastoji od prelijevanja u 1/2 zasićeni amonij-klorid i ekstrakcije s CH₂Cl₂ (3x), sušenja magnezij-sulfatom i koncentriranja, dajući prinos (9,0 g) sirovog proizvoda, koji se kromatografira (heksan : etilacetat 9 : 1), dajući 1,49 g proizvoda.

Korak 2: bis-(metil-4-metoksi-3-(2-ditioetil)aminobenzoat

60 U balon se dodaju bromid (0,39 g, 1,387 mmol), dobiven u koraku 1, i metil 3-amino-4-metoksibenzoat (1,00 g, 5,51 mmol), pa se propuše dušikom i otopi u DMF (5 mL), zatim 24 h zagrijava na 60 °C, a nakon toga se reakcija razrijeđi

s etilacetatom i zaustavi s vodom, i ekstrahira etilacetatom (3x). Ujedinjeni organski slojevi se operu vodom (3x), osuše i koncentriraju, dajući prinos 1,27 g proizvoda koji se pročisti kromatografijom (heksan : etilacetat 5 : 1 do 3 : 1), dajući prinos od 0,15 g željenog proizvoda.

5 Korak 3:

Otope se disulfid (0,15 g, 0,24 mmol), dobiven u koraku 2, i trifenilfosfin (0,14 g, 0,53 mmol) u THF (3 mL). Dodaju se voda (0,3 mL) i dvije kapi koncentrirane HCl, pa se dobivena smjesa 2 h miješa na 40 °C. Reakcija se razrijedi vodom i etilacetatom, ekstrahira etilacetatom (3x), osuši iznad magnezij-sulfata, dajući 0,27 g sirovog proizvoda, koji se pročisti kromatografijom (heksan : etilacetat 9 : 1 do 6 : 1), dajući 0,11 g naslovnog spoja.

Postupci sinteze za Primjere 88-135

U skladu s postupcima koji slijede može se dobiti još spojeva ovog izuma.

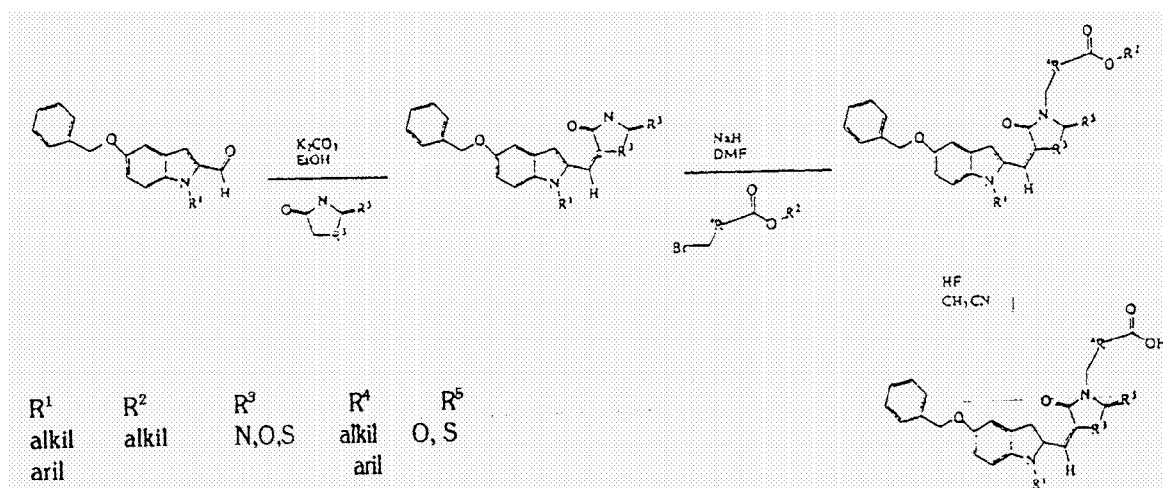
15 Specifični primjeri sinteze spojeva sukladno ovim postupcima su isto tako opisani u nastavku.

Postupak A

20 Aldehid reagira s alfa-ugljikom heterocikla, kao što je 2,4-tiazolidiondion ili rodanin, ili 2-tiohidantoin., u prisustvu lužine, kao što je kalij-karbonat ili kalij-hidroksid, u sustavu otapala, kao što su voda : etanol ili etanol. Dobiveni proizvod se zatim može N-alkilirati s lužinom, kao što je natrij-hidrid, u otapalu kao što je DMF ili DMSO. Konačna kiselina se može dobiti razgradnjom estera s vodik-fluoridom, u otapalu kao što je acetonitril.

Postupak A

25

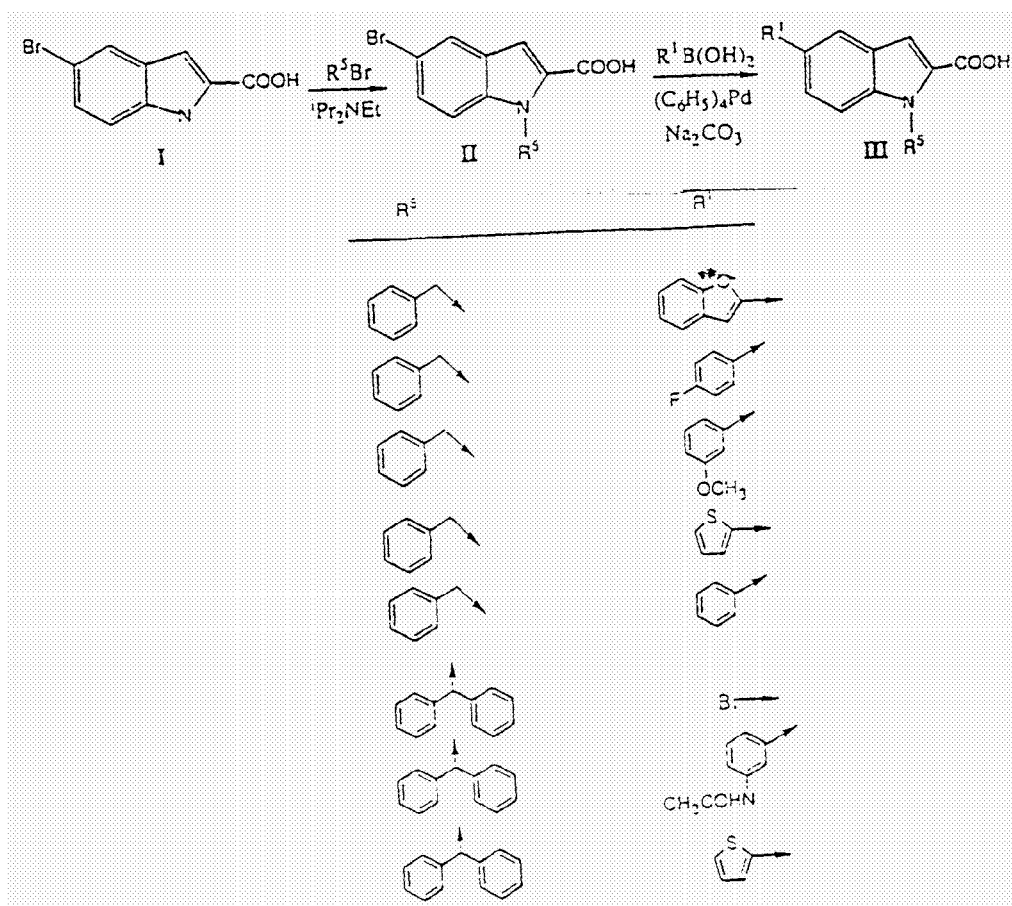


Postupak B

30 Indol-2-karbonsilna kiselina se alkilira s odgovarajućim alkilbromidom, pa se zatim podvrgava uvjetima Suzuki kupljanja, koristeći Pd(PPh₃)₄ katalizator u miješanim otapalima (etanol-benzen-voda), na povišenoj temperaturi, dajući 1-alkil-5-supstituirani indol.

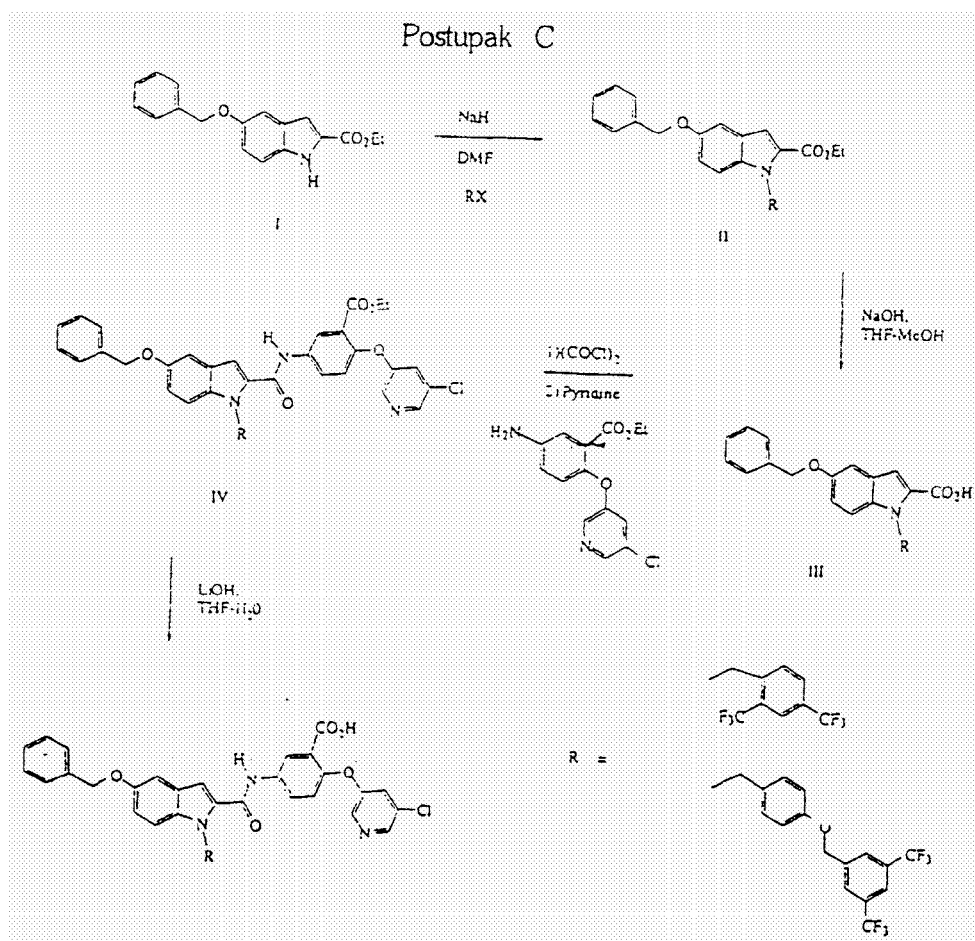
Postupak B

35



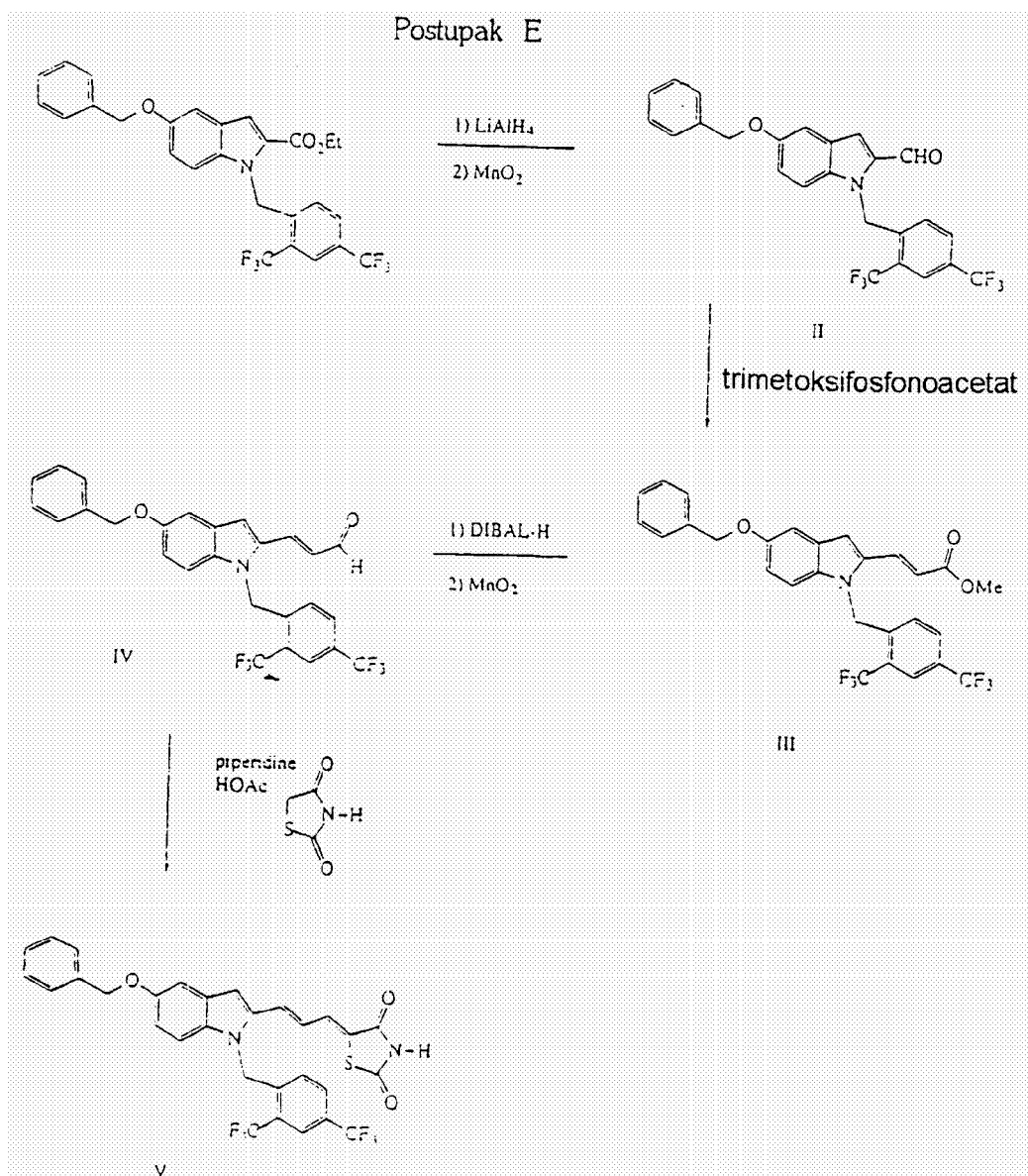
Postupak C

- 5 Polazni materijal za inhibitore ove klase, 2-etoksikarbonil-5-benziloksiindol I, se deprotonizira s pogodnom lužinom, kao što je natrij-hidrid, pa alkilira na dušikovom atomu s odabranim elektrofilima, kao što su alkil ili benzilhalidi, dajući spoj II. Saponifikacija esterske funkcionalnosti s lužinom, kao što je vodeni natrij-hidroksid, u otapalima koja se daju miješati, kao što su tetrahidrofuran i metanol, daje inhibitore III. Dalje ekstenzije u položaju-2 se obavljaju preko formiranja amida na kiselinskoj funkcionalnosti, preko stvaranja klorida kiseline s pogodnim reagensom, kao što je oksalilklorid i reakcijom s amino-esterom u prisustvu lužine, kao što je piridin, u pogodnom otapalu kao što je metilenklorid. Saponifikacija daje ostatak kiseline s proširenim lancem V.
- 10

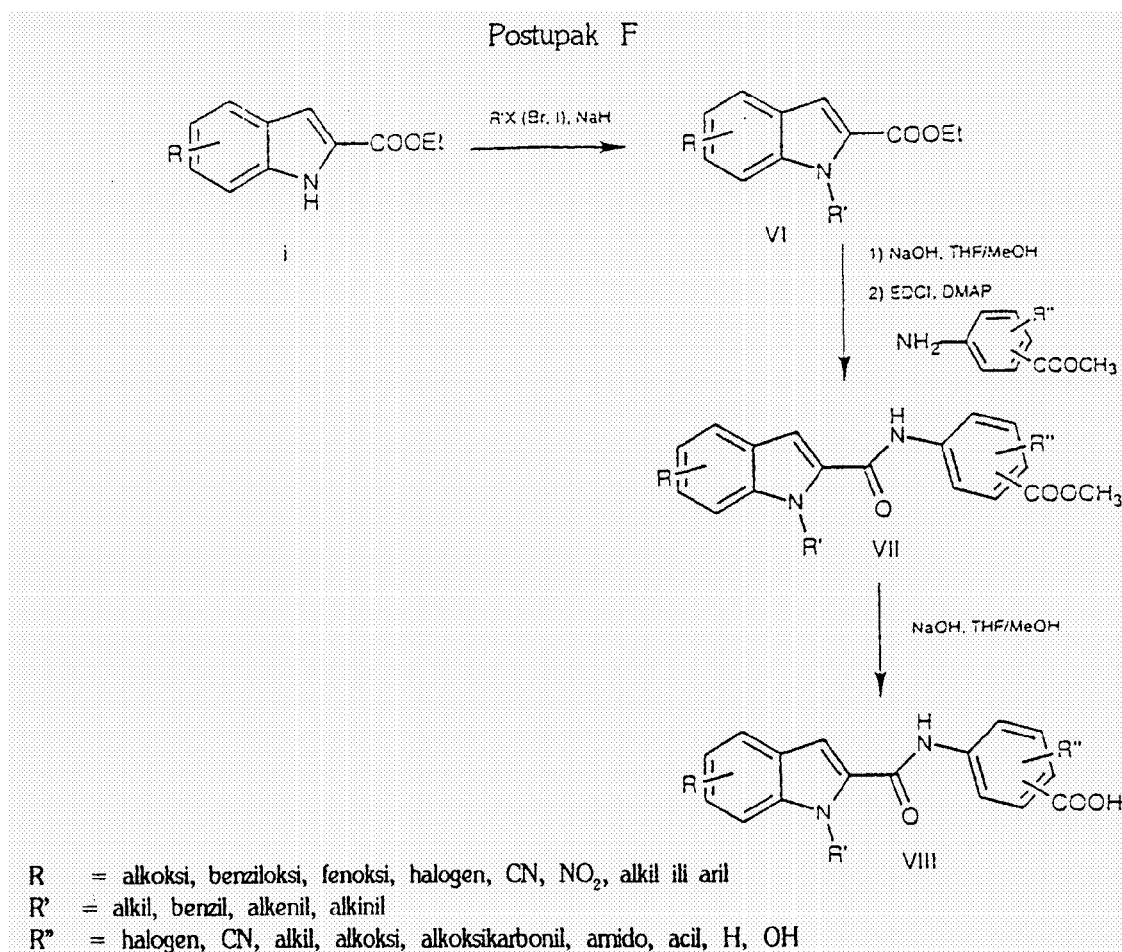


Postupak D

- 5 Izoestri kiseline kao što je tetrazol, dobivaju se iz karboksilnih kiselina 1 preko nitrila III. Konverzija nitrila se obavlja stvaranjem primarnog amida kiseline funkcionalnosti, preko klorida kiseline, s pogodnim reagensom kao što je oksaliklorid, i reakcijom s amonijakom, nakon čega slijedi dehidracija koja koristi pogodan reagens, kao što je oksaliklorid i lužinu kao što je piridin. Nitrili, kao što je III, se mogu konvertirati u tetrazole reakcijom s izvorom azida, kao što je natrij-azid, u odgovarajućem otapalu s visokom temperaturom vrenja, kao što je N-metilpirolidinon, dajući spojeve kao što je IV.
- 10

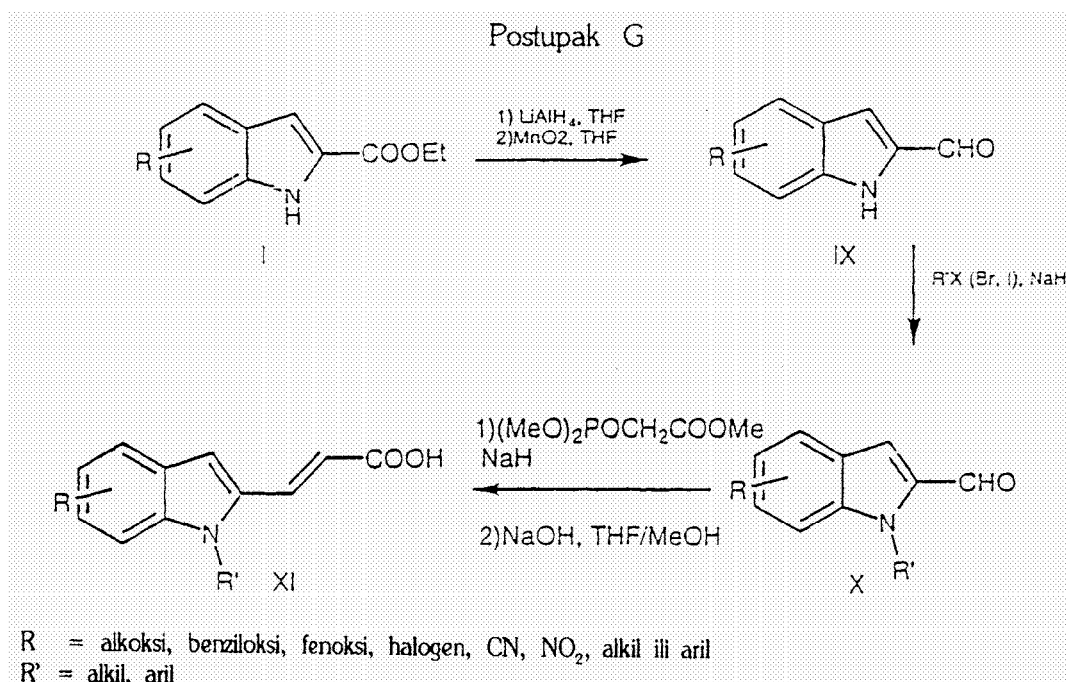
**Postupak F**

- 5 Etilester 2-indolilkarboksilne kiseline 1 se deprotonizira s jakim lužinom, kao što je natrij-hidrid (NaH) u THF. a zatim reagira s pogodnim alkilbromidom dajud VI. Hidroliza VI s vodenom lužinom, kao što je natrij-hidroksid i reakcija s anilinom u prisustvu karbodiimida, kao što je dimetilaminopropiletilkarbodiimid hidroklorid (EDCI), u pogodnom otapalu kao što je diklorometan, daje amid VII. Amid VII se hidrolizira u odgovarajuću kiselinu VIII s vodenom lužinom, kao što je natrij-hidroksid.



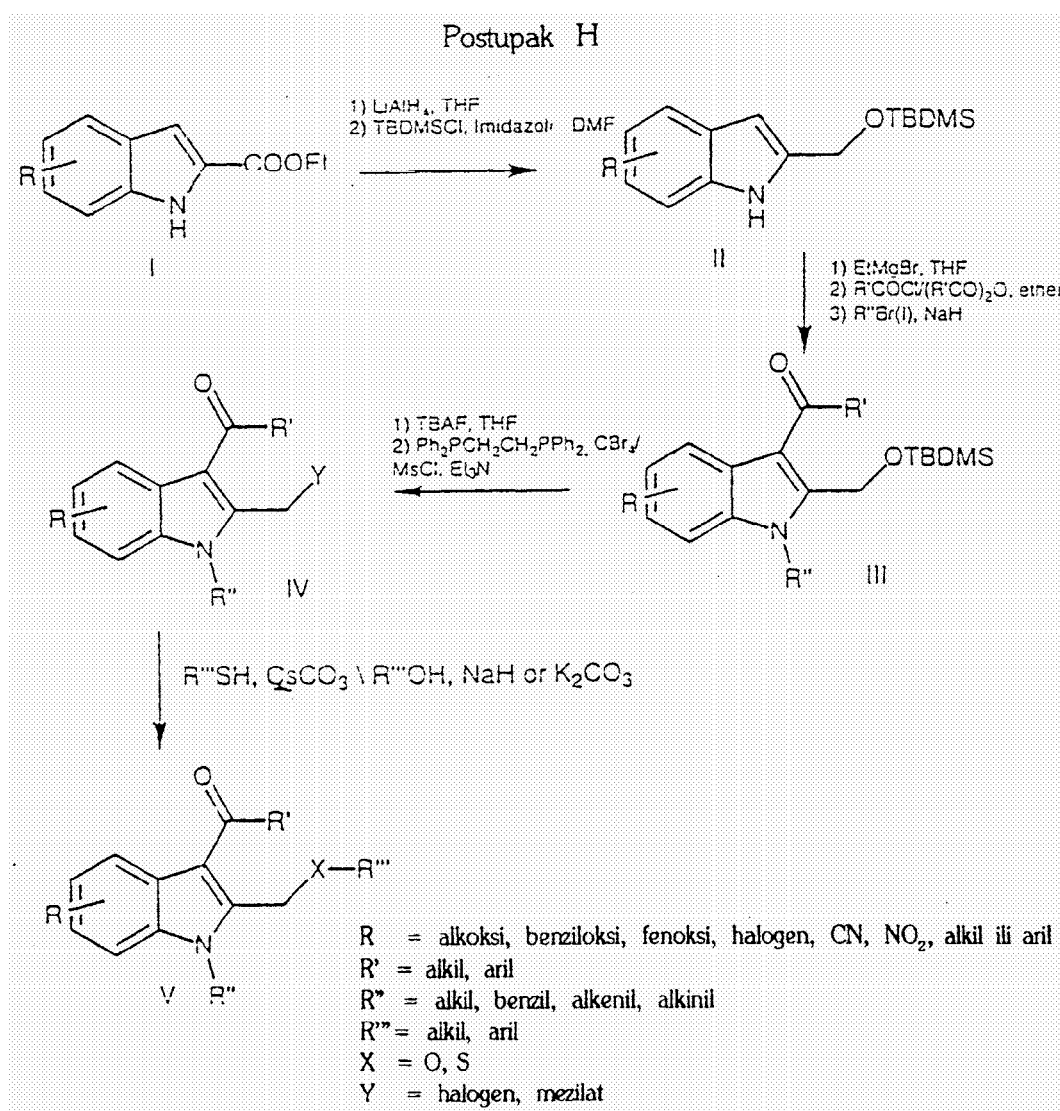
Postupak G

- 5 Aldehid IX se dobiva iz etilestera indol-2-karboksilne kiseline 1 u dva koraka (1) redukcija s litijaluminij-hidridom ili drugim hidridom, u pogodnom otapalu kao što je THF, na 0 °C. i (2) oksidacija s oksidacijskim sredstvom, kao što je mangan-dioksid, u otapalu kao što je THF. Aldehid IX se može alkilirati s pogodnim alkilbromidom (ili jodidom), kao što je benzilbromid ili etiljodid, u prisustvu jake lužine kao što je natrij-hidrid ili KHMDS, u otapalu kao što je DMF, dajući indol X. Indol X se može konvertirati u nezasićenu lužinu XI u dva koraka: (1) Wittig-ova reakcija s pogodnim reagensom, kao što je trimetilfosfonoacetat, u prisustvu lužine kao što je natrij-hidrid, u otapalu kao što je THF, i (2) hidroliza s vodenim natrij-hidroksidom.
- 10



Postupak H

- 5 Indol 1 se može konvertirati u II u dva koraka: (1) redukcija s LAH u otapalu kao što je THF, i (2) silyliranje s t-butildimetilsililkloridom (TBDMSCl), u otapalu kao što je diklorometan ili DMF, u prisustvu lužine kao što je imidazol. Tretiranje II s Grinjarovim reagensom, kao što je etilmagnezij-bromid, u otapalu kao što je THF, na -60 °C, aciliranje dobivene magnezijeve soli s pogodnim acilkloridom, kao što je acetilklorid u eteru, i konačno alkiliranjem dušika s alkilhalidom, kao što je etilbromid, u prisustvu jake lužine kao što je NaH, u DMF, daje keton III. Silyl grupa u II se
- 10 uklanja korištenjem tetrabutilamonijfluorida u otapalu kao što je THF, a dobiveni alkohol se zatim konvertira u bromid koristeći ugljiketabromid i bis(difenilfosfino)etan, u otapalu kao što je diklorometan, dajući bromid IV. Istiskivanje broma iz IV s tiolskim spojem u prisustvu lužine, kao što je cezij-karbonat, ili s alkoholom u prisustvu jake lužine, kao što je NaH, u DMF, daje V (sulfid ili eter, respektivno).

**Primjer 88**

4-[(4-(5-(E)-5-(benziloksi)-1-(4-{R₃,5-bis(trifluorometil)fenoksi]metil)benzil)-1H-indol-2-il)metiliden]-2,4-dioksa-1,3-tiazolan-3-il_metil benzoeva kiselina

5

1 korak: Suspendira se aldehyd iz Primjera 124 (5,2 g) u etanolu (150 mL). Ovoj gustoj suspenziji doda se 2,4-tiazolidindion (1,28 g) i kalij-karbonat (6,1 g). Smjesa s zagrijava u kupki na 60 °C (kasnije se snizi na 45 °C). Poslije 1 h TLC je pokazala da nema više reakcije. Doda se natrij-hidroksid (2,1 g), pa se smjesa zagrije na 58 °C. Poslije 45 min TLC nije pokazivala da reakcija napreduje. Doda se još 2,4-tiazolidindiona (0,1 g). Ova smjesa se preko noći miješa na sobnoj temperaturi. Smjesa se prelije u vodu (500 mL), pa zakiseli do pH 2, s 6 M HCl, ekstrahira etilacetatom, osuši (MgSO₄) i filtrira. Trituracija s etanolom daje narandžastu supstanciju koja se filtrira i opere s etanolom, dajući željeni proizvod (5,74 g, 94 %), kao narandžastu supstanciju.

10

15

2. korak: Materijalu koji je pripravljen u 1: koraku (1,1 g) u DMF (15 mL), na 0 °C, doda se natrij-hidrid (0,08 g, 60 % disperzija u mineralnom ulju). Ova suspenzija se miješa 30 min. Reakcijskoj smjesi se doda benzilbromid (.54 g), pa se reakcija preko noći miješa. Doda se voda, pa se smjesa ekstrahira etilacetatom. Ujedinjeni organski slojevi se koncentriraju. Kromatografija na koloni (1 : 6 etilacetat : heksan do 1 : 4 etilacetat : heksan) daje željeni proizvod (1,18 g, 75 %) kao žutu supstanciju.

20

25

3. korak: Materijalu dobivenom u 2. koraku (0,34 g), u acetonitrilu (15 mL), doda se kroz štrcaljku HF (48 %, vodeni, 3,7 mL). Reakcija se preko noći miješa. Reakcija, prema TLC, nije završena, pa se stoga doda THF da se otopi polazni materijal i onda se doda još HF (0,6 mL). Reakcija se 2 h miješa kada TLC pokaže da je završena. Doda se voda, što vodi stvaranju žutog taloga. Žuti talog se otopi u etilacetatu, opere zasićenom otopinom NaCl, osuši iznad MgSO₄ i koncentrira. Dobivena sirova supstancija se suspendira u etanolu i 30 min miješa, pa filtrira i osuši, dajući naslovni spoj (140 mg, 48 %) kao žutu supstanciju.

Primjer 89

5-[(E)-(5-(benziloksi)-1-{3-[3,5-bis(trifluorometil)fenoksilpropil]-1H-indol-2-il})_metiliden-1,3-tiazolan-2,4-dion

Naslovni spoj se dobiva kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 1. korak, polazeći od odgovarajućeg indola.

Primjer 90

5-((E)-[5-(benziloksi)-1-[2,4-bis(trifluorometil)benzil]-1H-indol-2-il])_metiliden-1,3-tiazolan-2,4-dion

Naslovni spoj se dobiva kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 1. korak, polazeći od odgovarajućeg indola.

Primjer 91

5-[(E)-[5-(benziloksi)-1-(4-klorobenzin-1H-indol-2-il)metiliden]-1,3-tiazolan-2,4-dion

Naslovni spoj se dobiva kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 1. korak, polazeći od odgovarajućeg indola.

Primjer 92

5-[(E)-[5-(benziloksi)-1-(2-naftilmetil)-1H-indol-2-il]-metiliden]-1,3-tiazolan-2,4-dion

Naslovni spoj se dobiva kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 1. korak, polazeći od odgovarajućeg indola.

Primjer 93

5-[(E)-[5-(benziloksi)-5-(benziloksi)-1H-indol-2-il]-metiliden]-1,3-tiazolan-2,4-dion

Naslovni spoj se dobiva kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 1. korak, polazeći od odgovarajućeg indola.

Primjer 94

5-[(E)-[5-(benziloksi)-1-(4-klorobenzil)-1H-indol-2-in-metiliden]-1,3-tiazolan-2,4-dion

Naslovni spoj se dobiva kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 1. korak, polazeći od odgovarajućeg indola.

Primjer 95

5-[(E)-[5-(benziloksi)-1-[4-(2,4-bis(trifluorometil)benzin 1H-indol-2-il)-metiliden]-1,3-tiazolan-2,4-dion

Naslovni spoj se dobiva kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 1. korak, polazeći od odgovarajućeg indola.

Primjer 96

2-(5-[(E)-[5-(benziloksi)-1-[4-(3,5-bis(trifluorometil)fenoksilmetil)benzil-1H-indol-2-il]-metiliden]-2,5-1,3-tiazolan-3-il)octena kiselina

1. korak: Željeni intermedijar se dobiva kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 1. korak, polazeći od odgovarajućeg indola.

2. korak: Željeni intermedijar se dobiva iz gornjeg intermedijara kao što je ilustrirano u primjeru 88, 2. korak, koristeći odgovarajuće sredstvo za alkiliranje.

3. korak: Naslovni spoj se dobiva iz gornjeg intermedijara kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 3. korak.

Primjer 97

4[(5-[(E)-[5-(benziloksi)-1-(4-klorobenzil)-1-(4-klorobenzil)-1H-indol-2-in-metiliden]-2,4-diokso-1,3-tiazolan-3-il)]_metinbenzoeva kiselina

1. korak: Željeni intermedijar se dobiva kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 1. korak, polazeći od odgovarajućeg indola.

2. korak: Željeni intermedijar se dobiva iz gornjeg intermedijara kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 2. korak, koristeći odgovarajuće sredstvo za alkiliranje.

3. korak: Naslovi spoj se dobiva iz gornjeg intermedijara kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 3. korak.

Primjer 98

2-(5-[(E)-[5-(benziloksi)-1-(2-naftilmetil)-1H-indol-2-il]-metiliden]-2,4-diokso-1,3-tiazolan-3-il)octena kiselina

1. korak: Željeni intermedijar se dobiva kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 1. korak, polazeći od odgovarajućeg indola.

2. korak: Željeni intermedijar se dobiva iz gornjeg intermedijara kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 2. korak, koristeći odgovarajuće sredstvo za alkiliranje.

3. korak: Naslovni spoj se dobiva iz gornjeg intermedijara kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 3. korak.

Primjer 99

4-[(5-[(E)-[5-(benziloksi)-1-(2-naftilmetil)-1H-indol-2-il]-metiliden]-2,4-diokso-1,3-tiazolan-3-il)]_metilbenzoeva kiselina

1. korak: Željeni intermedijar se dobiva kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 1. korak, polazeći od odgovarajućeg indola.

2. korak: Željeni intermedijar se dobiva iz gornjeg intermedijara kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 2. korak, koristeći odgovarajuće sredstvo za alkiliranje.

3. korak: Željeni intermedijar se dobiva iz gornjeg intermedijara kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 3. korak.

Primjer 100**2-(5-((E)-5-(benziloksi)-1-(4-klorobenzil)-1H-indol-2-il)metiliden)-2,4-dioksa-1,3-tiazolan-3-il)octena kiselina**

1. korak: Željeni intermedijar se dobiva kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 1. korak, polazeći od odgovarajućeg indola.
 2. korak: Željeni intermedijar se dobiva iz gornjeg intermedijara kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 2. korak, koristeći odgovarajuće sredstvo za alkiliranje.
 3. korak: Željeni intermedijar se dobiva iz gornjeg intermedijara kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 3. korak.

Spojevi u Primjerima 101 - 106 koji slijede dobiveni su kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 1. korak, polazeći od odgovarajućeg indola i rodanina.

Primjer 101**5-((E)-5-(benziloksi)-1-[2,4-bis(trifluorometil)benzil]-1H-indol-2-il)metiliden)-2-tiokso-1,3-tiazolan-4-on****Primjer 102****5-((E)-[5-(benziloksi)-1-(2-naftilmetil)-1H-indol-2-il]metiliden)-2-tiokso-1,3-tiazolan-4-on****Primjer 103****5-[(E)-(5-(benziloksi)-1-{3-(3,5-bis(trifluorometil)fenoksi)propil}-1H-indol-2-il)metiliden]-2-tiokso-1,3-tiazolan-4-on****Primjer 104****5-((E)-[5-(benziloksi)-1-(4-klorobenzil)-1H-indol-2-il]metiliden)-2-tiokso-1,3-tiazolan-4-on****GI 1418****Primjer 105****5-((E)-[1-(4-benzilbenzil)-5-(benziloksi)-1H-indol-2-il]metiliden)-2-tiokso-1,3-tiazolan-4-on****Primjer 106****5-((E)-[5-(benziloksi)-1-(4-{[3,5-bis(trifluorometil)fenoksi]metil}benzil)-1H-indol-2-il]metiliden)-2-tiokso-1,3-tiazolan-4-on****Primjer 107****5{[5-(E)-{5-(benziloksi)-1-[2,4-bis(trifluorometil)benzil]-1H-indol-2-il]metiliden}4-okso-2-tiokso-1,3-tiazolan-3-il]metil}benzoeva kiselina**

1. korak: Željeni intermedijar se dobiva kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 1. korak, polazeći od odgovarajućeg indola i rodanina.
 2. korak: Željeni intermedijar se dobiva iz gornjeg intermedijara kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 2. korak, koristeći odgovarajuće sredstvo za alkiliranje.
 3. korak: korak: Naslovni spoj se dobiva iz gornjeg intermedijara kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 3. korak.

Primjer 108**5-((E)-[5-(benziloksi)-1-[2,4-bis(trifluorometil)benzil]-1H-indol-2-il]metiliden)-2-tioksotetrahidro-4H-imidazol-4-on**

Naslovni spoj se dobiva kao što je ilustrirano u Primjeru 88, 1. korak, polazeći od odgovarajućeg indola i 2-tiohidantoina.

Primjer 109**1-benzil-5-(2-tienil)-1H-indol-2-karboksilna kiselina**

Zatvorena epruveta, koja sadrži 2-[5-bromo-1-benzil]-1H-indol-2-karboksilnu kiselinu (100 mg, 0,303 mmol) i 2-tiofenboronsku kiselinu (116 mg, 0,909 mmol), (C₆H₅)₄Pd (42 mg, 0,036 mmol), Na₂CO₃ (2,42 mmol) u smjesi benzen-etanol-voda (5/1/2, V/V, 4,5 mL), zagrijava se 24 h na 100 °C. Smjesa se prelije u dietileter, a pH podese na 3 prije ekstrakcije s dietileterom. Organski sloj se opere s NaH₂PO₄, osuši iznad MgSO₄ i ispari, dajući sirovi proizvod, koji se pročisti na koloni sa silikagelom (15 % EtOAc u heksanu s 1 % HCOOH), dajući 65 mg proizvoda.

Primjer 110**5-(1-benzofuran-2-il)-1-benzil-1H-2-karboksilna kiselina**

Naslovni spoj se dobiva u skladu s procedurom koja je opisana u Primjeru 109, izuzev što je upotrebljena benzo[d]furan-2-boronska kiselina.

Primjer 111**1-benzil-5-(4-fluorofenil)-1H-indol-2-karboksilna kiselina**

Naslovni spoj se dobiva u skladu s procedurom koja je opisana u Primjeru 109, izuzev što je upotrebljena 4-fluorofenilboronska kiselina.

Primjer 112**1-benzil-5-(3-metoksifenil)-1H-indol-2-karboksilna kiselina**

Naslovni spoj se dobiva u skladu s procedurom koja je opisana u Primjeru 109, izuzev što je upotrebljena 3-metoksifenilboronska kiselina.

Primjer 113**1-benzil-5-fenil-1H-indol-karboksilna kiselina**

Naslovni spoj se dobiva u skladu s procedurom koja je opisana u Primjeru 109, izuzev što je upotrebljena fenilboronska kiselina.

Primjer 114**1-benzil-5-bromo-1H-indol-2-karboksilna kiselina**

U 5-bromoindol-2-karboksilnu kiselinu (1,024 g, 4,26 mmol) u 1-metil-2-pirolidonu (13 mL) na 0 °C, dodaju se Pr^2NEt (25,6 mmol), tetrabutilamonijodid (157 mg, 0,426 mmol) i bromodifenilmetan (1,20 g, 4,86 mmol). Reakcijska smjesa se 21 h zagrijava na 50 °C prije nego što se razdjeli između dietiletera i ledene vode. Poslije podešavanja pH na 3, vodeni sloj se ekstrahira dietileterom. Organski slojevi se sjedine, operu s NaH_2PO_4 , osuše iznad MgSO_4 i ispare do suhog. Pročišćavanje na koloni sa silikagelom (15 % EtOAc u heksanu) daje 1,15 g (87 % prinos) proizvoda.

Primjer 115**5-[3-(acetilamino)fenil]-1-benzhidril H-indol-2 karboksilna kiselina**

Naslovni spoj se dobiva u skladu s procedurom koja je opisana u Primjeru 109, izuzev što su upotrebljeni 3-acetamidobenzenboronska kiselina i 1-benzhidril-5-bromo-1H-indol-2-karboksilna kiselina.

Primjer 116**1-benzhidril-5-(2-tienil)-1H-indol-2 karboksilna kiselina**

Naslovni spoj se dobiva u skladu s procedurom koja je opisana u Primjeru 109, izuzev što su upotrebljeni 1-benzhidril-5-bromo-1H-2-karboksilna kiselina i 2-tiofenboronska kiselina.

Primjer 117A**5-(benziloksi)-1-[2,4-bis(trifluorometil)benzil]-1H-indol-2-karboksilna kiselina**

1. korak: U ledom ohlađenu (0 °C) otopinu 2-etoksikarbonil-5-benzioksiindola (5,0 g, 16,9 mmol) u dimetilformamidu (50 mL) doda se natrij-hidrid (0,62 g, 18,6 mmol). Poslije 10 min ukloni se ledena kupka, pa se reakcija još 30 min miješa na sobnoj temperaturi, a nakon toga se u kapima dodaje bis(trifluorometil)benzilbromid (3,8 mL, 20,3 mmol). Zelena smjesa se 4 h miješa na sobnoj temperaturi, pa se doda voda, a smjesa se ekstrahira s EtOAc. Ujedinjeni organski slojevi se operu zasićenom otopinom NaCl, osuše iznad MgSO_4 i koncentriraju. Proizvod se rekristalizira iz EtOAc/heksana, dajući 6,87 g (81 %) željenog intermedijara kao bjeličasti prah.

2. korak: U otopinu gornjeg intermedijara (1,3 g, 2,5 mmol) u THF (50 mL), doda se 1 M NaOH (5 mL) i MeOH (6 mL). Smjesa se preko noći miješa na sobnoj temperaturi, pa se zatim koncentrira. Ostatak se suspendira u vodi i zakiseli s HOAc. Proizvod se ekstrahira s EtOAc, a ujedinjeni organski slojevi se operu zasićenom otopinom NaCl, osuše iznad MgSO_4 i koncentriraju, dajući kvantitativni prinos naslovnog spoja, kao bjeličastu supstanciju.

Primjer 117B**5-[(5-(benziloksi)-1-[4-(2,4-bis(trifluorometil)benzil]-1H-indol-2-il)karbonil)amino]-2-[(5-kloro-3-pindinil)oksi]-benzoeva kiselina**

1. korak: Otopini gornjeg naslovnog spoja (0,4 g, 0,8 mmol) u CH_2Cl_2 (5 mL), s nekoliko kapi DMF, doda se oksalilklorid (0,2 mL, 2,4 mmol). Reakcija se 1,5 h miješa, pa se koncentrira. Dobiveni žuti ostatak se otopi u CH_2Cl_2 (2 mL), pa se doda otopini piridilaminobenzoat etera (0,24 g, 0,8 mmol) i piridina (0,1 mL, 0,9 mmol) u CH_2Cl_2 (8 mL). Reakcija se preko noći miješa na sobnoj temperaturi, doda se voda, a proizvod ekstrahira s CH_2Cl_2 . Ujedinjeni organski slojevi se operu zasićenim vodenim NH_4Cl , zasićenom otopinom NaCl i osuše iznad MgSO_4 . Koncentriranje i fleš kromatografija (Hex/EtOAc, 3/2) daju 0,182 g (51 %) željenog intermedijara u obliku tamne supstancije.

2. korak: Otopini gornjeg intermedijara (0,136 g, 0,2 mmol) u THF (3 mL), doda se LiOH (0,22 g, 0,5 mmol) i voda

(0,5 mL). Smjesa se preko noći miješa na sobnoj temperaturi, koncentrira i dobiveni ostatak suspendira u vodi, pa zakiseli s HOAc. Proizvod se ekstrahira s EtOAc, a ujedinjeni organski slojevi se operu vodom, zasićenom vodenom otopinom NaCl i osuše iznad MgSO₄. Koncentriranje daje 0,122 g naslovnog spoja (94 %) kao bijelu kristalnu supstanciju.

5

Primjer 117C**5-(benziloksi)-1-(4-{{(3,5-bis(trifluorometil)fenoksi}metil}benzil)-1H-indol-2-karboksilna kiselina**

Slijedi se procedura Primjera 117A, 1. i 2. korak, koristeći 2-etoksikarbonil-5-benziloksiindol (2,0 g, 3,2 mmol) i odgovarajuće sredstvo za alkiliranje, dajući 1,7 g (41 % za oba koraka) naslovnog spoja, kao žutu supstanciju.

10

Primjer 117D**5(benziloksi)-1-(4-{{(3,5-bis(trifluorometil)fenoksi}metil}benzil)-1H-indol-2-karboksilna kiselina**

Slijedi se procedura Primjera 117A, 1. i 2. korak, koristeći 2-etoksikarbonil-5-benziloksiindol (2,0 g, 3,2 mmol) i odgovarajuće sredstvo za alkiliranje, dajući 1,7 g (41 % za oba koraka) naslovnog spoja, kao žutu supstanciju.

15

Primjer 118**5-(benziloksi)-1-[2,4-bis(trifluorometil)benzil-2-(1H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)]1H-indol**

20

1. korak: U suspenziju kiseline dobivene u Primjeru 117A (1,5 g, 3,0 mmol) u CH₂Cl₂ (20 mL) dodaju se oksalilklorid (0,8 mL, 9,1 mmol) i tri kapi DMF. Ova smjesa postane homogena pa se 1 h miješa na sobnoj temperaturi. Reakcija se koncentrira i ponovno otopi u CH₂Cl₂ (5 mL), pa se doda NH₄OH (2,0 mL). Dvofazna smjesa se 24 h miješa, pa se koncentrira. Preostali vodeni ostatak se ekstrahira s CH₂Cl₂, a ujedinjeni organski slojevi se operu zasićenom vodenom otopinom NaCl, osuše i koncentriraju, dajući 1,4 g (95 %) željenog intermedijara, kao žuti prah.

25

2. korak: U ledom ohlađenu otopinu DMF (0,23 mL, 3,0 mmol) u CH₂CN (10 mL), doda se oksalilklorid (0,24 mL, 0,28 mmol). Trenutno se stvara bijeli talog, a otopina se još 5 min miješa. Doda se otopina gornjeg intermedijara (1,2 g, 2,5 mmol) u CH₂CN (5 mL). Nastala žutonarandžasta otopina se 10 min miješa, pa se doda piridin (0,44 mL, 5,5 mmol). Poslije 5 min crvena smjesa se raspodjeli između 10 % vodene HCl i EtOAc. Organski sloj se osuši i koncentrira, dajući 1,0 g (84 %) željenog intermedijara, kao žuti prah.

30

3. korak:

GI 1563**5-(benziloksi)-1-(4-{{(3,5-bis(trifluorometil)fenoksi}metil}benzil)-1H-indol-2-karboksilna kiselina**

35

Otopini gornjeg intermedijara (0,94 g, 2,0 mmol) u N-metil-2-pirolidonu (10 mL), doda se natrij-azid (0,39 g, 5,9 mmol). Ova smjesa se zagrijava 2 h pod refluksum. Ostavi se reakcija da se ohladi do sobne temperature, pa se ulije u 50 mL ledene vode. Dobivenoj otopini podese se pH na 2 s 10 % vodenom HCl, pri čemu nastane tamni talog. Smjesa se filtrira i opere s EtOAc. Fleš kromatografija (CH₂Cl₂/MeOH, 1:1) daje 0,78 g (78 %) naslovnog spoja kao bijeli prah.

40

Primjer 119**benzil 1-(4-{{(3,5-bis(trifluorometil)fenoksi}metil}benzil)-2-(1H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)-1H-indol-5-il eter**

Kiselina se dobiva na način analogan Primjeru 118, u skladu s koracima 1-3, polazeći od kiseline dobivene u Primjeru 117C.

45

Primjer 120**4-{{(5-((E)-{5-(benziloksi)-1-[2,4-bis(trifluorometil)benzil-1H-indol-2-il]}metiliden)-4-okso-2-tiokso-1,3-tiazolan-3-il}meti}benzoeva kiselina**

50

1. korak: Tiazolidindion, dobiven u Primjeru 101 (0,1 g, 0,2 mmol) alkilira se tretmanom s natrij-hidridom (0,006 g, 0,22 mmol) i bromometil SEM esterom (0,058 g, 0,2 mmol) u DMF (2 mL). Fleš kromatografija (Hex/Etlacm 4/1) daje 0,073 g (50 %) željenog intermedijara, kao gusto ulje.

55

2. korak: otopini gornjeg intermedijara (0,07 g, 0,1 mmol) u CH₃CN (5 mL) doda se vodena 48 % HF (2 mL). Poslije 2 h doda se voda, a proizvod ekstrahira s EtOAc, pa se ujedinjeni organski slojevi operu vodom, zasićenom vodenom otopinom NaCl i osuše iznad MgSO₄. Koncentriranje daje 0,025 g naslovnog spoja (42 %), kao narandžasti prah.

Primjer 121**5-((Z,sE)3-{{5-benziloksi)-1[2,4-bis(trifluorometil)benzil-1H-indol-2,-il]-2-propeniliden)-1,3-tiazolan-2,4-dion**

60

1. korak: Otopina intermedijara dobivenog u 1. koraku Primjera 117A (4,4 g, 8,4 mmol) u THF (30 mL), ohladi se na 0

°C, pa se u kapima, uz snažno miješanje, dodaje litijaluminij-hidrid u THF (1,0 M, 8,4 mL). Poslije 1 h na 0 °C reakcija se pažljivo zaustavi zasićenom otopinom NH₄Cl. Soli se filtriraju i operu s EtOAc. Koncentriranje otapala daje 3,9 g (96 %) alkohola, kao žutu pjenu. Alkohol (1,6 g, 3,3 mmol) se otopi u THF (50 mL), pa se doda MnO₂ (2,91 g, 33,4 mmol). Reakcija se 12 h miješa, pa filtrira kroz sloj Celita. Koncentriranje filtrata daje 1,47 g (92 %) željenog intermedijara, kao gusto bistro ulje.

2. korak: Ledom ohlađenoj otopini trimetilfosfonoacetata (0,5 mL, 3,1 mmol) u DMF (10 mL), doda se natrij-hidrid (0,14 g, 3,4 mmol), pa se reakcija 20 min miješa. Doda se otopina gornjeg intermedijara (1,47 g, 3,1 mmol) u DMF (3 mL), ukloni ledena kupelj, a reakcija se ostavi preko noći da se miješa na sobnoj temperaturi. Doda se voda, pa se vodena faza ekstrahira s EtOAc. Organski sloj se opere vodom, zasićenom otopinom NaCl, osuši iznad magnezij-sulfata i koncentrira. Fleš kromatografija (Hex/EtOAc, 3/2) daje 1,5 g (93 %) željenog intermedijara kao žutu supstanciju.

3. Otopi se gornji intermedijar (0,5 g, 0,9 mmol) u CH₂Cl₂ (10 mL), pa se otopina ohladi na -20 °C. U kapima se dodaje otopina diizobutilaluminij-hidrida (1,0 M u toluenu, 1,9 mL), pa se reakcija ostavi da se preko noći miješa na sobnoj temperaturi. Doda se voda, pa se smjesa filtrira kroz sloj Celite. Filtrat se razrijedi s EtOAc, opere vodom, a ujedinjeni organski slojevi se operu zasićenom otopinom NaCl, osuše i koncentriraju. Ovaj materijal se otopi u THF (112 mL), pa se doda MnO₂ (1,1 g, 12,3 mmol). Ova smjesa se preko noći miješa i onda filtrira kroz sloj Celite. Koncentriranje otapala daje 0,4 g (65 %) željenog intermedijara, kao gusto tamno ulje.

4. korak: Gornji intermedijar (0,1 g, 0,2 mmol) se otopi u toluenu (1 mL), a zatim se dodaju piperidin (6 µL, 0,1 mmol), octena kiselina (1,2 µL) i 2,4-tiazolidindion (0,023 g, 0,2 mmol). Smjesa se 2 h zagrijava pod refluksom. Reakcija se ostavi da se ohladi do sobne temperature, doda se voda, a vodeni sloj se ekstrahira s EtOAc. Ujedinjeni organski slojevi se operu vodom i zasićenom vodenom otopinom NaCl, osuše i koncentriraju. Fleš kromatografija (Hex/ETOAc, 3/2) daje 0,056 g (47 %) naslovnog spoja, kao crveni prah.

Primjer 122

5-(benziloksi)-1-(4-{3,5-bis(trifluorometil)fenoksi}metil)benzil)-1H-indol-2-karboksilna kiselina

1. korak: U etil 5-benziloksi-2-indolkarboksilat (1 g, 3,4 mmol) u 12 mL DMF, doda se natrij-hidrid (0,163 g, 60 % disperzija u ulju, 4,07 mmol), na sobnoj temperaturi. Reakcija se 30 min miješa, pa se nakon toga doda bromo-3,5-bis(trifluorometil)fenoksi-p-ksilen (1,54 g, 3,73 mmol), pa se reakcija preko noći miješa. Po završetku reakcije (prati se pomoću TLC) ona se prekine s vodom i ekstrahira etilacetatom (3x). Organski slojevi se osuše iznad magnezij-sulfata, koncentriraju i koriste u sljedećem koraku.

2. korak: Ester (2,1 g, 3,39 mmol) se otopi u 40 mL 1/1 THF/metanol, pa se zatim doda 1 M NaOH (15 mL), a dobivena smjesa se 16 h miješa na sobnoj temperaturi. Obrada daje sirovi proizvod koji se pročisti kromatografijom (1:1, heksan : etilacetat, s 1 % octene kiseline), dajući 1,73 g (85 %) čvrste supstancije.

Primjer 123

5-([1-benzil-5-(benziloksi)-1H-indol-2-inkarbonil]amino)izoftalna kiselina

1. korak: Ovaj intermedijar se dobiva u skladu s procedurom koja je opisana u Primjeru 122, ali koristeći benzilbromid.

2. korak: Kiselina (0,27 g, 0,75 mmol) dobivena u 1. koraku. EDCI (0,18 g, 0,97 mmol), DMAP (3 mg, 0,02 mmol) i dimetil-5-aminoizoftalat (0,18 g, 0,75 mmol) se otope u THF (8,8 mL), pa se 16 h refluksiraju. Poslije obrade i pročišćavanja (heksan : etilacetat, 3:1) daje (0,25 g, 60 %) čisti proizvod.

3. korak: Naslovni spoj se dobiva iz estera dobivenog u 2. koraku gore, u skladu s procedurom koja je opisana u 2. koraku Primjera 122.

Primjer 124

(E)-3-[5-(benziloksi)-1-(2-naftilmetil)-1H-indol-2-il]-2-propenoinska kiselina

1. korak: Otopi se etil 5-benziloksi-2-indolkarboksilat (30 g, 102 mmol) u 250 mL THF, pa se ohladi na 0 °C, a zatim se tijekom 40 min, preko lijevka za ukapavanje dodaje litijaluminij-hidrid (LAH) (255 mL 1,0 M otopina u THF). Reakcija se još 2 h miješa na 0 °C, a zatim obradi uz dodavanje 4 M NaOH (190 mL). Nastale soli se filtriraju i operu etilacetatom (3 x 400 mL), a filtrati se sjedine i osuše iznad MgSO₄, pa se koncentriraju dajući 24,8 g (96 %).

2. korak: Alkohol indola (26,1 g, 103 mmol) iz 1. koraka, se otopi u THF (900 mL). Doda se mangan-dioksid (106,6 g), pa se smjesa 2 h miješa na sobnoj temperaturi. Po završetku reakcije smjesa se filtrira kroz Celite i opere etilacetatom. Filtrat se koncentrira pod sniženim tlakom i osuši, dajući željeni aldehid (22,9 g, 89 %).

3. korak: Ovaj intermedijar se dobiva iz indola koji je dobiven u 2. koraku gore i 2-(bromometil)_naftalina, u skladu s procedurom koja je opisana u 1. koraku Primjera 122.

5 4. korak: Natrij-hidridu (0,025 g, 60 % disperzija u ulju, 0,63 mmol) u 7,5 mL THF doda se trimetilfosfonoacetat (0,1 mL, 0,62 mmol) u 2,5 mL THF, na sobnoj temperaturi. Reakcija se 10 min miješa. Zatim se u kapima, na sobnoj temperaturi, dodaje aldehyd (0,24 g, 0,62 mmol), dobiven u 3. koraku gore, u 2.5 mL THF. Reakcija se još 30 min miješa

PRILIKOM PODNOŠONJA PRIJAVE TEKST NIJE DOSTAVLJEN (od primjera 124 – 132)

Primjer 133**2-([3-acetil-1-[4-(1,3-benzotiazol-2-ilkarbonil)benzil]-5-(benziloksi) 1H-indol-2-il]metil)sulfanil]octena kiselina**

1. korak: Doda se p-toluiklorid (0,8 m) trietilaminu (2,44 ekv.), pa se tijekom 20 min dodaje metoksimetilamin (HCl (1,1 ekv.) otopljen u metilenkloridu na 0 °C. Reakcija se ostavi da se zagrije do 25 °C. Poslije 1 dana miješanja na 25 °C, obrada s metilenkloridom i vodom daje sirovi proizvod u pribl. 100 % prinosu.
2. korak: Pod bezvodnim uvjetima otopi se benzotiazol u THF (0,35 M), Na -78 °C doda se BuLi (1,1 ekv.). Poslije 1 h na -78 °C, tijekom 15 min se dodaje amid iz 1. koraka, u THF. Reakcija se ostavi da se zagrije do 25 °C. Poslije 1 dana miješanja na 25 °C, obrada s etilacetatom i vodom i kromatografiranje daju proizvod čisti toлил keton (52 %).
3. korak: Tolil keton iz 2. koraka se otopi u ugljiktetrakloridu (0,19 M, pa se dodaju NBS (1,2 ekv.) i AIBN (0,11 ekv.). Poslije 1 dana na 60 °C, prisutno je oko 1 : 1 polaznog materijala i proizvoda. Ponovno podvrgavanje pod istim uvjetima slijedi filtriranje i rekristalizacija iz etilacetata, dajući čisti bromobenzil keton kao proizvod (28 %).
4. korak: Otopi se intermedijar iz 3. koraka Primjera 131 u suhom DMF (0,1 M), a zatim se doda NaH (1,2 ekv.). Poslije 1,5 h na 25 °C doda se bromobenzil keton iz 3. koraka, pa se 1 dan miješa na 25 °C. Obrada (etilacetat/heksani) i trituiranje (etilacetat/heksani) daje proizvod u 46 % prinosu.
5. korak: Proizvod 4. koraka se otopi u metilenkloridu i 1 M HCl (oko 0,04 M), pa se 1 h miješa na 25 °C. Obrada (natrij-bikarbonat) i trituiranje s eterom daje za proizvod alkohol (89 %).
6. korak: Alkohol iz 5. koraka se otopi u suhom metilenkloridu (0,014 M), tretira se tionilkloridom (1,2 ekv.) i 1 dan miješa na 25 °C. Koncentriranje i trituiranje s etilacetat/heksanima daje kao proizvod klorid (100 %).

do podnošenja prijave tekst koji nedostaje nije dan.

Podaci o aktivnosti za spojeve iz Primjera 88-135 su dani u Tabeli VIII (test je opisan u Primjeru 136) i Tabeli IX (test iz Primjera 137).

Primjer 136**Testovi aktivnosti****(a) Test vezikule**

- Pomiješaju se 1-palmitoil-2-[¹⁴C]arahidonil fosfatidilholin (58 mCi/mmol) (konačna koncentracija 6 μM) i 1,2-dioleilglicerol (konačna koncentracija 3 μM) i osuše u struji dušika. Lipidima se doda 50 mM Hepes pH 7,5 (2 x konačna koncentracija lipida), pa se suspenzija sonicira 3 min na 4 °C. Ovoj suspenziji se doda 50 mM Hepes pH 7,5, 300 mM NaCl, 2 mM DTT, 2 mM CaCl₂ i 2 mg/mL albumina iz goveđeg seruma (BSA) (Sigma A7511) (1,2 x konačna koncentracija lipida). Tipičan test se sastoji od smjese lipida (85 μL) kojoj se dodaju redom, inhibitor (5 μL u DMSO) i cPLA₂, 10 ng za automatizirani sustav ili 1 ng za ručni test u 10 μL BSA pufera. Ovaj test se provodi ili kao manuelni test ili kao test s automatiziranim protokolom, koji je opisan u nastavku.

(b) Test otopljenog supstrata (LysoPC)

- U struji dušika osuši se 1-[¹⁴C]-palmitoil-2-hidroksifosfatidil-holin (57 mCi/mmol) (konačna koncentracija 4,4 μM). Lipid se resuspendira vrtložnim miješanjem u 80 mM Hepes pH 7,5, 1 mM EDTA (1,2 x konačna koncentracija). Tipični test se sastoji od suspenzije lipida (85 μL) kojoj se redom dodaju inhibitor (5 μL u DMSO) i cPLA₂, 200 ng u 80 mM Hepes pH 7,5, 2 mM DTT i 1 M EDTA. Ovaj test se obavlja ili kao manuelni test ili kao test s automatiziranim protokolom, koji je opisan u nastavku.

- do podnošenja prijave tekst koji nedostaje nije dan**

(f) RBL test

- Stanice RBL-2H₃ se rutinski kultiviraju na 37 °C u atmosferi 5% CO₂ u minimalnom esencijalnom mediju, koji ne sadrži ne-esencijalne amino kiseline i 12% seruma telećeg fetusa. Dan prije eksperimenta, stanice se zasiju u obrtno balone pri 3 x 10⁶ stanica/mL, pa se doda 100 ng/mL DNP specifično-IgE. Poslije 20 h pakuje se stanice centrifugiranjem i jedanput operu u serumu čiji je medij bez esencijalnog minimuma, pa se resuspendiraju s 2 x 10⁶ stanica/mL, u mediju bez seruma. Stanice se zatim pre-inkubiraju bilo inhibitorom u DMSO (1 vol %) ili DMSO (1 vol %) tijekom 15 min na 37 °C. Iza čega slijedi stimulacija s DNP-BSA (300 ng/mL). Poslije 6 min stanice se odvoje centrifugiranjem, a gornji bistri sloj se testira na sadržaj PGD₂ u skladu s poznatim metodama.

(g) Kumarinski test

5 Koristi se 7-hidroksikumarinil 6-heptenoat kao monomerni supstrat za cPLA₂, kao što je ranije objavljeno (Huang, Z. et al., 1994, Analytical Biochemistry 222,110-115). Inhibitori se pomiješaju s 200 µL test pufera (80 mM HEPES, pH 7,5, 1 mM EDTA) koji sadrži 60 µM 7-hidroksikumarinil 6-heptenoata. Reakcija se inicira dodavanjem 4 µg cPLA₂ u 50 µL test pufera. Prati se hidroliza 7-hidroksikumarinil 6-heptenoat estera u fluorometru, s ekscitiranjem na 360 nm i praćenjem emisije na 460 nm. Aktivnost enzima je proporcionalna povećanju emisije na 460 nm na minutu. U prisustvu inhibitora cPLA₂, brzina porasta je manja.

10 Primjer 137**Test edema šape štakora induciran Carrageenan-om**

15 Svaki spoj se suspendira u 0,3 mL apsolutnog etanola, 0,1 mL Tween-80 i 2,0 mL PBS firme Dulbecco (bez kalcija i magnezija). Ovoj smjesi se doda 0,1 mL 1 M NaOH. Po završetku otapanja doda se još PBS da bi se podesila koncentracija da bude 1 mg/mL. Svi spojevi su u otopini. Spojevi se ordiniraju i.v. u volumenu 5 mL/kg mužjacima štakora soja Sprague Dawley u isto vrijeme kada se inducira edem injekcijom 0,05 mL 1 % Carrageenan-a Tip IV, u zadnju šapu. Mjeri se volumen šape prije doziranja spojem i 3 h poslije doziranja Carrageenan-a.

Tabela VIII

Primer	Struktura	procenat inhibicije	concentr. $\mu\text{mol}/\text{dm}^3$
88		68	6.25
88		50	3
89i		50	22
89		50	24
89		50	37
90		50	30
90		50	22
90		50	24
90		50	28
90		50	36

Tabela VIII

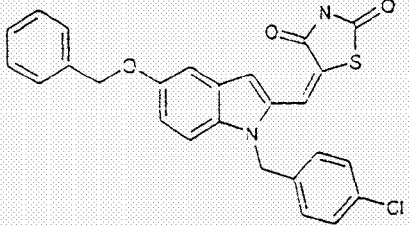
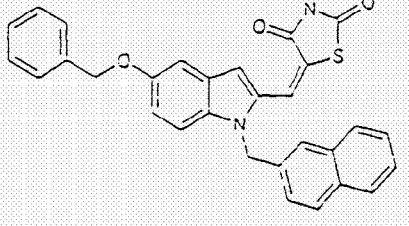
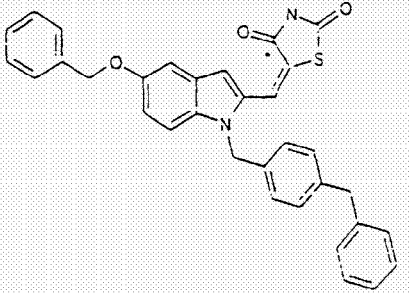
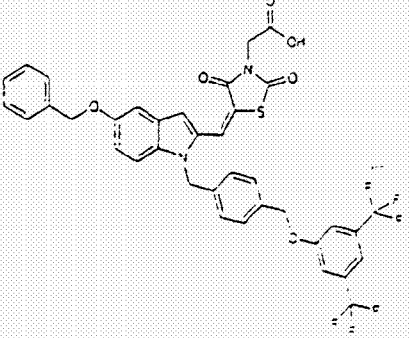
91		50	18
91		50	25
92		50	18
92		50	22
93		50	12.5
93		55	12.5
96		57	6.25
96		50	6

Tabela VIII

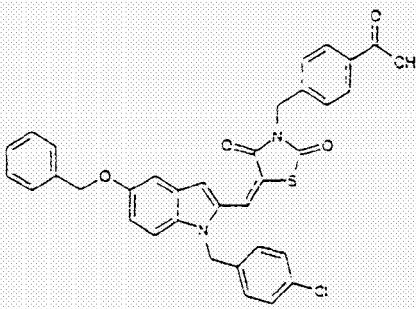
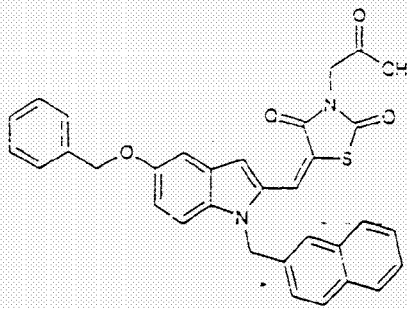
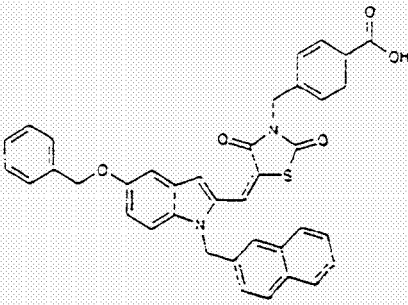
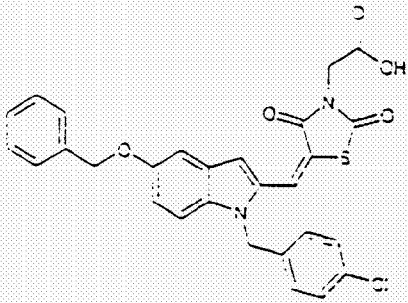
97		56	6.25
97		50	4.5
98		50	37
98		50	45
98		50	42
98		50	25
98		50	33
98		50	37
99		50	9
99		50	12
100		50	7

Tabela VIII

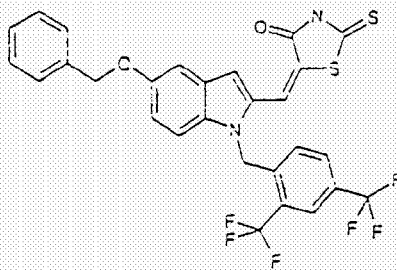
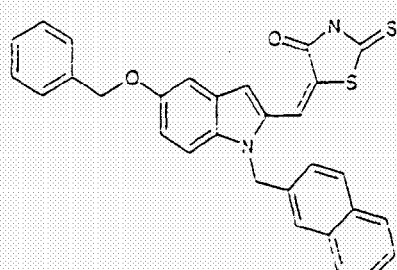
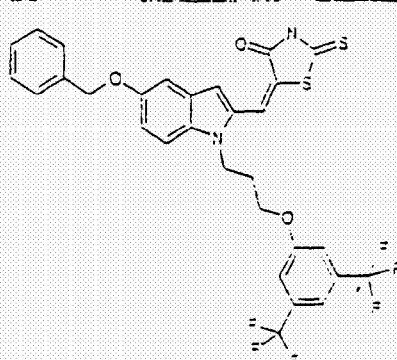
100		50	9
101		50	9.5
101		50	10
101		50	12.5
101		50	14
101		50	17
101		50	22
101		50	10
102		50	16
102		50	18
102		50	25
103		50	15
103		50	16
103		50	22

Tabela VIII

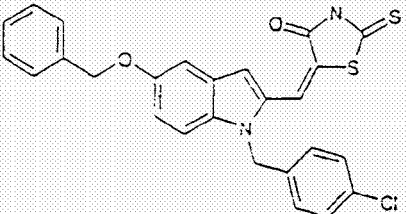
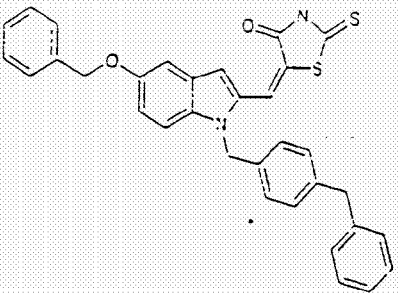
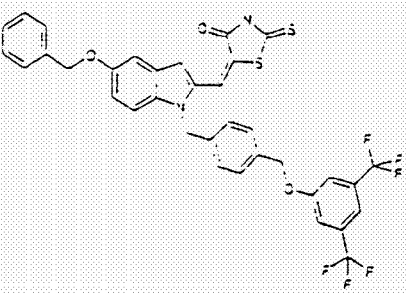
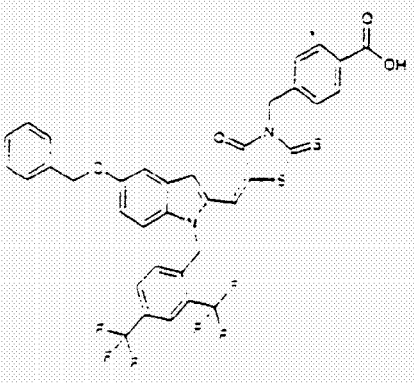
104		50i	17
104		50	20
104		50	12
104		50	12
104		50	14
104		50	18
105		50	18
105		50	16
106		50	9
106		50	12.5
107		50	3.8
107		67	5.2

Tabela VIII

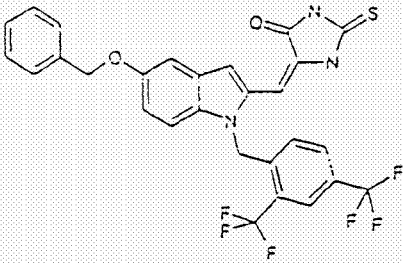
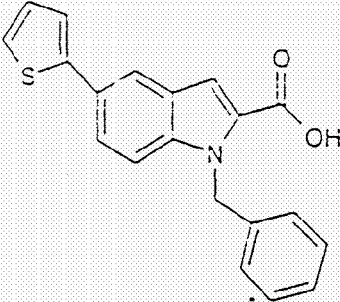
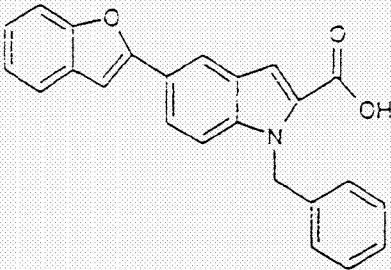
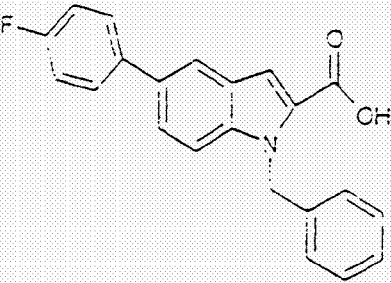
108		50	32
108		50	39
109		50	50
109		50	55
110		50	50
110		50	50
111		50	13

Tabela VIII

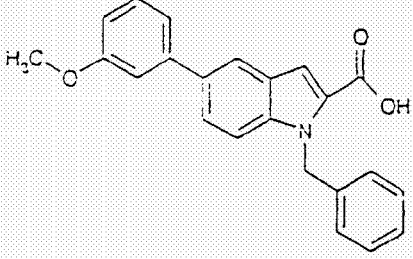
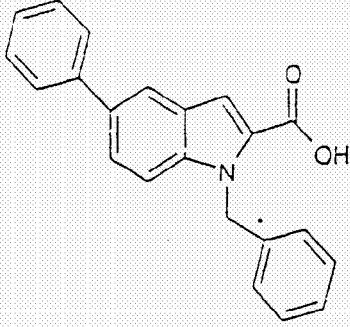
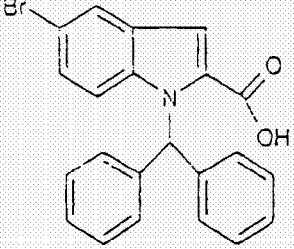
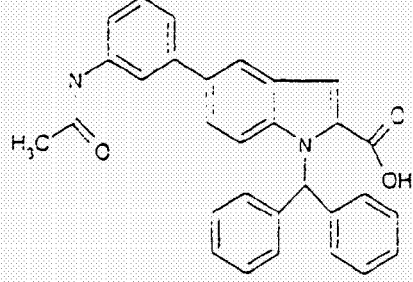
112		50	12.5
112		32	25
112		46	50
112		50	50
113		38	100
113		50	170
114		50	40
114		50	42
115		50	30
115		50	35

Tabela VIII

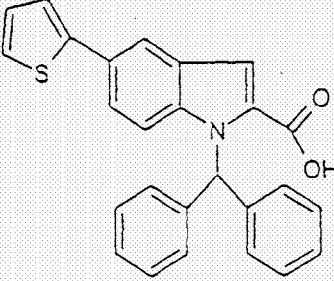
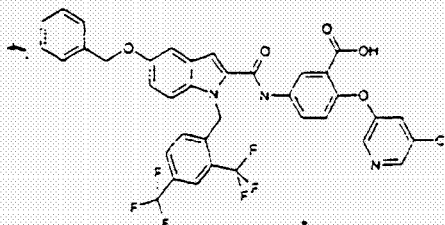
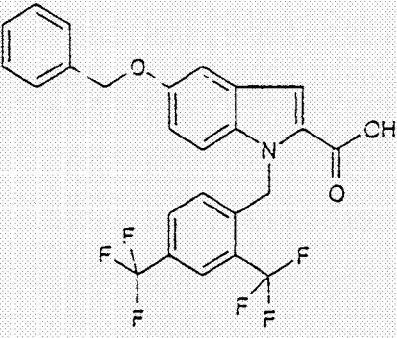
116		50	60
116		50	70
117A		50	28
117A		39	50
117B		50	34
117B		50	34
117B		50	43
117B		50	43

Tabela VIII

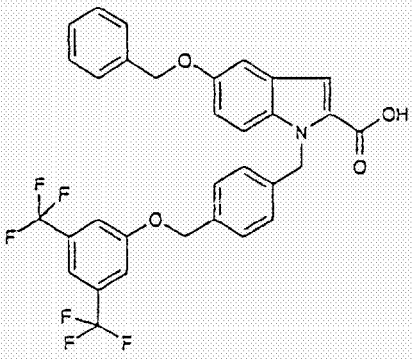
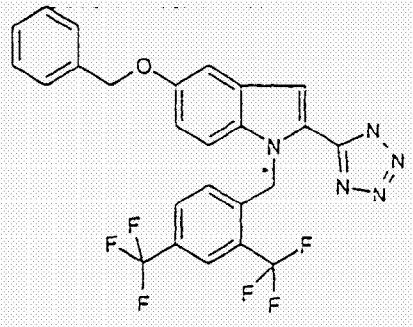
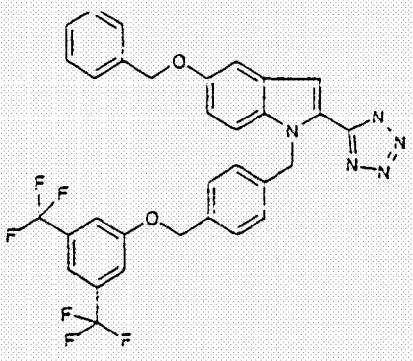
117C		50	9
117C		50	4
117C		50	8.5
118		50	12
118		50	15
119		50	5
119		50	4
119		50	6

Tabela VIII

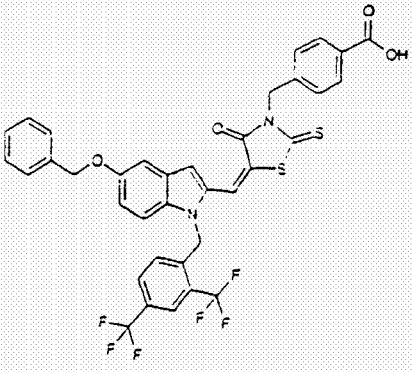
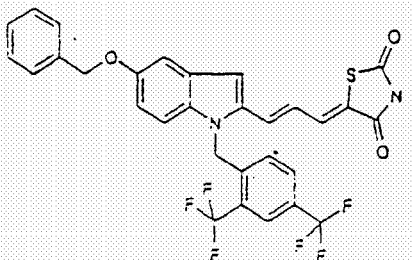
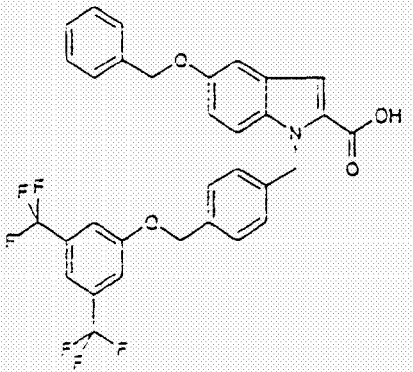
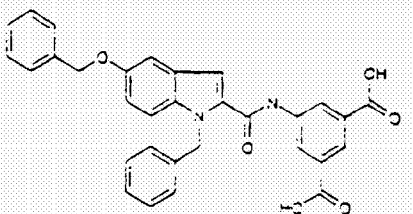
120		50	3.8
120		67	6.2
120		50	3.8
120		67	6.2
		50	18.5
		50	20
122		50	3.75
122		50	10
123		31	50
123		25	50

Tabela VIII

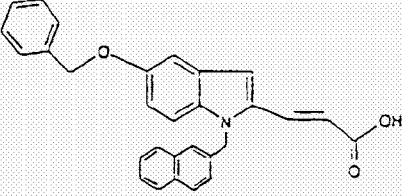
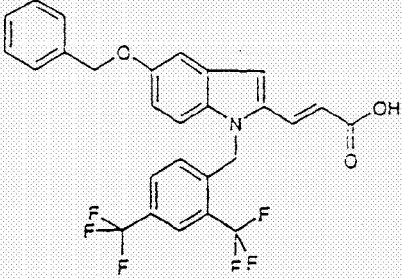
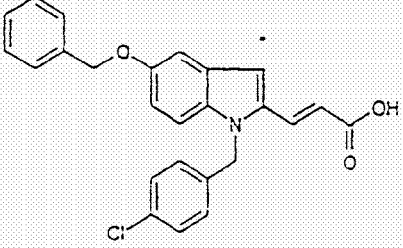
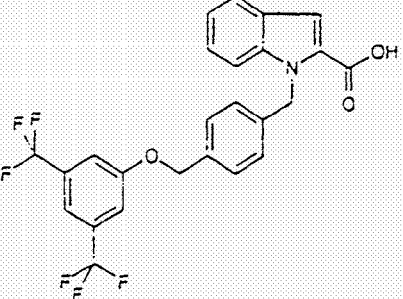
124		50	12.5
124		50	15
125		50	23
126		50	17
126		50	18
127		50	28
127		50	85

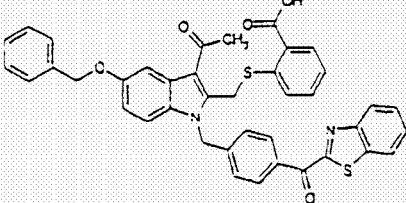
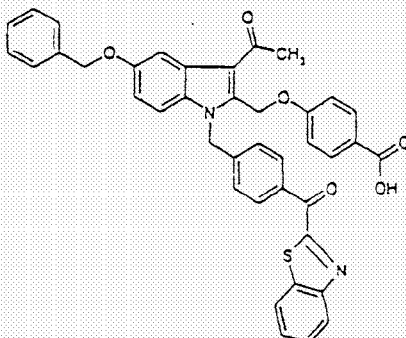
Tabela VIII

128		50	5
128		50	6
128		50	8.5
128		52	12.5
128		50	11
129		50	2.5
129		50	4
129		50	3.5
129		50	3.8
129		95	12.5
129		50	30
130		50	12
130		50	80
130		50	10
130		50	16
130		50	32
130		50	44
130		50	50

Tabela VIII

131	50:	7
131	50	46
132A	50	9
132A	50	17
132A	50	30
132B	50	19
132B	50	20
133	50	8.5

Tabela VIII

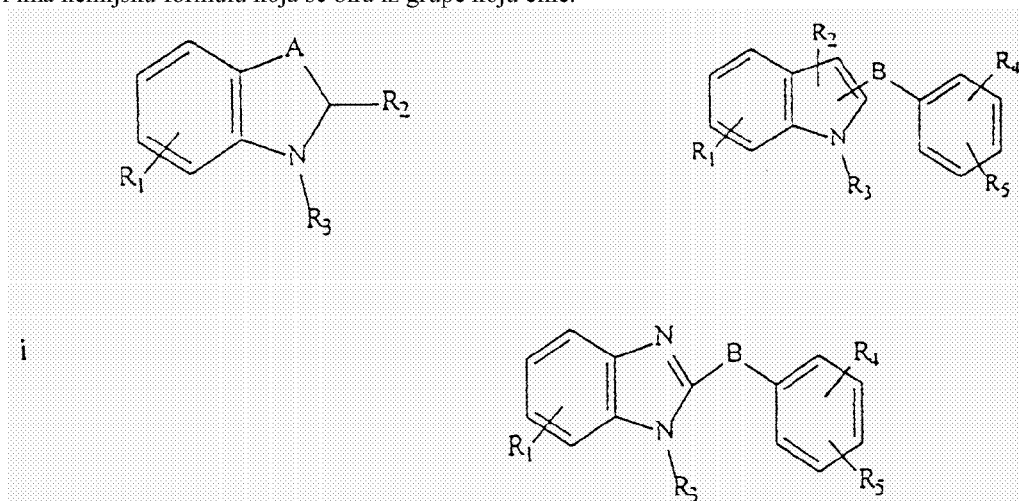
134		50	3.5
135		50	9

Svi patenti i navodi literatur₆ koji su ovdje citirani su obuhvaćeni u njihovoj cjelini.

5

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj koji ima kemijsku formulu koja se bira iz grupe koju čine:



10 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time**, što su A neovisno o bilo kojoj drugoj grupi, bira se iz grupe koju čine $-\text{CH}_2$ i CH_2CH_2- ;

B neovisno o bilo kojoj drugoj grupi, bira se iz grupe koju čine $-(\text{CH}_2)_n-$, $(\text{CH}_2\text{O})_n-$, $(\text{CH}_2\text{S})_n-$, $-(\text{OCH}_2)_n-$, $\text{SCH}_2)_n-$, $(\text{CH}=\text{CH})_n-$, $-(\text{C}=\text{C})_n-$, $\text{CON}(\text{R}_6)-$, $-\text{N}(\text{R}_6)\text{CO}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ i $-\text{N}(\text{R}_6)-$;

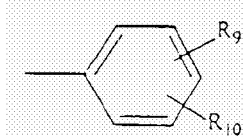
15 R_1 neovisno o bilo kojoj drugoj grupi, bira se iz grupe koju čine $\text{X}-\text{R}_6$, $-\text{H}$, OH , halogen, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, C_{1-5} alkil, alkenil, alkinil, aril i supstituirani aril;

R_2 neovisno o R bilo koje grupe, bira se iz grupe koju čine $-\text{H}$, $-\text{COOH}$, COR_5 , $-\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{W}-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}-\text{R}_5$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{W}-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}-\text{R}_5$, C_{1-10} alkil, alkenil i supstituirani aril;

R_3 neovisno o R bilo koje grupe, bira se iz grupe koju čine $-\text{H}$, $-\text{COOH}$, COR_5 , $-\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{W}-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}-\text{R}_5$, $-\text{Z}-\text{R}_5$, C_{1-10} alkil, alkenil i supstituirani aril;

20 R_4 neovisno od R bilo koje grupe, bira se iz grupe koju čine $-\text{H}$, $-\text{OH}$, OR_6 , $-\text{SR}_6$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_6$, $-\text{NHR}_6$, COOH , $-\text{CONR}_6\text{R}_7$, $-\text{NO}_2$, $\text{CONHSO}_2\text{R}_8$, C_{1-5} alkil, alkenil i supstituirani aril;

R₅ neovisno od R bilo koje grupe, bira se iz grupe koju čine -H, -OH, O(CH₂)_nR₆, -SR₆, -CN, -COR₆, -NHR₆, -COOH, -NO₂, CONR₆R₇, CONHSO₂R₈, C₁₋₅ alkil, alkenil, alkinil, aril, supstituirani aril, -CF₃, CF₂CF₃ i



R₆ neovisno o R bilo koje grupe, bira se iz grupe koju čine -H, C₁₋₅ alkil, alkenil, alkinil, aril i supstituirani aril;

R₇ neovisno o R bilo koje grupe, bira se iz grupe koju čine -H, C₁₋₅ alkil, alkenil, alkinil, aril i supstituirani aril;

R₈ neovisno o R bilo koje grupe, bira se iz grupe koju čine -H, C₁₋₅ alkil, aril i supstituirani aril;

R₉ neovisno o R bilo koje grupe, bira se iz grupe koju čine -H, -OH, halogen, -CN, -OR₆, -COOH, CONR₆R₇, tetrazol, -CONHSO₂R₈, COR₆, -(CH₂)_nCH(OH)R₆ i -(CH₂)_nCHR₆R₅;

R₁₀ neovisno o R bilo koje grupe, bira se iz grupe koju čine -H, -OH, halogen, -CN, -OR₆, -COOH, -CONR₆R₇, tetrazol, CONHSO₂R₈, COR₆, -(CH₂)_nCH(OH)R₆ i -(CH₂)_nCHR₆R₅;

W neovisno, svaki put kada se koristi uključujući i u istom spoju, bira se iz grupe koju čine -O-, -S-, -CH₂-, -CH=CH-, C=C- i -N(R₆)-;

X neovisno o bilo kojoj grupi i neovisno svaki put kada se koristi uključujući i u istom spoju, bira se iz grupe koju čine -O-, -S- i -N(R₆)-;

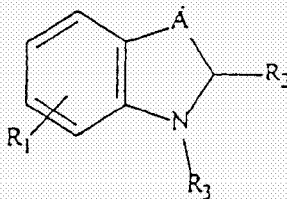
Z neovisno o bilo kojoj grupi i neovisno svaki put kada se koristi uključujući i u istom spoju, bira se iz grupe koju čine -CH₂-, -O-, S-, -N(R₆)-, -CO-, CON(R₆)-, i N(R₆)CO;

m neovisno svaki put kada se koristi, uključujući i u istom spoju, je cijeli broj od 0 do 4; i

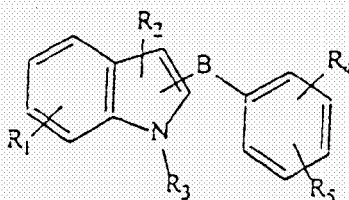
n neovisno o m, neovisno svaki put kada se koristi, uključujući i u istom spoju, je cijeli broj između 0 i 4.

2. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što inhibira aktivnost enzima fostolipaze.

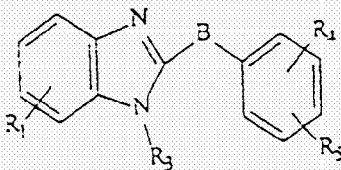
3. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što ima slijedeću kemijsku formulu:



4. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što ima slijedeću kemijsku formulu:



5. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što ima slijedeću kemijsku formulu:



6. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što A predstavlja -CH₂, a R₂ je -(CH₂)_n-W-(CH₂)_n-ZR₅.

7. Spoj prema Zahtjevu 6, **naznačen time**, što N predstavlja 1, m je 1, a W je -S- i Z je -CO-.

8. Spoj prema Zahtjevu 7, **naznačen time**, što R₅ predstavlja -NHR₆.

9. Spoj prema Zahtjevu 8, **naznačen time**, što R₆ predstavlja supstituiranu aril grupu.

10. Spoj prema Zahtjevu 9, **naznačen time**, što je spomenuta aril grupa supstituirana s jednim ili više supstituenata koji se nezavisno biraju iz grupe koju čine halogen, -CF₃, -CF₂CF₃, -(CH₂)_pCOOH, -(CH₂)_pCH₃, -O(CH₂)_pCH₃, -(CH₂)_pOH, -(CH₂)_pS(C₆H₆), -(CH₂)_pCONH₂ i -CHR₁₁COOH, gdje se R₁₁ bira iz grupe koju čine alkil, alkenil, alkinil, -(CH₂)_pOH i -O(CH₂)_pCH₃, i gdje je p cijeli broj između 0 i 4.

11. Spoj prema Zahtjevu 6, **naznačen time**, što se R₁ bira iz grupe koju čine -H i -OCH₂(C₆H₆).

12. Spoj prema zahtjevu 6, **naznačen time**, što je R₅ -COR₅, R₅ je -OCH₂R₆, a R₆ je supstituirana aril grupa.

13. Spoj prema Zahtjevu 12, **naznačen time**, što je spomenuta aril grupa supstituirana s jednim ili više supstituenata koji se biraju iz grupe koju čine -CF₃, CF₂CF₃ i -C(CH₃)₂-CH₂CH₃.

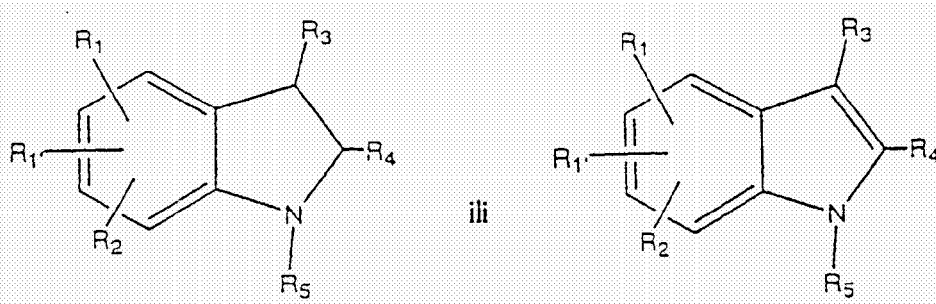
14. Postupak inhibicije enzimске aktivnosti enzima fosfolipaze, **naznačen time**, što se subjektu sisavca ordinira terapijski učinkovita spoja prema Zahtjevu 1.

15. Postupak tretiranja inflamatornog stanja, **naznačen time**, što se subjektu sisavca ordinira terapijski učinkovita

količina spoja prema Zahtjevu 1.

16. Farmaceutski preparat, **naznačen time**, što sadrži spoj prema Zahtjevu 1 i farmaceutski prihvatljiv nosač.

17. Spoj formule



5 **naznačen time**, što se

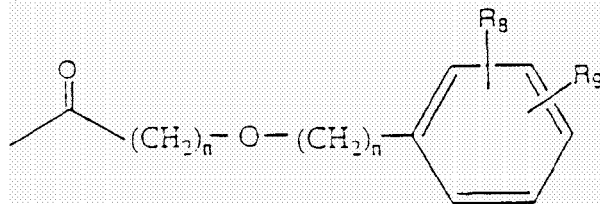
R₁ i R₂ neovisno se biraju između C₁₋₆ alkil, -Z-C₁₋₆alkil, fenil, -(CH₂)_n-, Z-(CH₂)_n-fenil, benzil, -(CH₂)_n-Z-(CH₂)_n-benzil, nsgzil-(CH₂)_n-Z-(CH₂)_n-naftil, pirimidinil, -(CH₂)_n-Z-(CH₂)_n-pirimidinil, a alkil, fenil, benzil i naftil i pirimidinil grupe su opcijski supstituirane s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ alkoksi, -NO₂, -NH₂, -CN, CF₃ ili -OH;

10 Z je O ili S;

n je cijeli broj od 0 do 3;

R₂ se bira između -H, halogen, -CF₃, -OH, C₁₋₁₀ alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, CHO, -CN, -NO₂, -NH₂, =NH-C₁₋₆ alkil, -(C₁₋₆ alkil)₂, -N-SO₂-C₁₋₆ alkil;

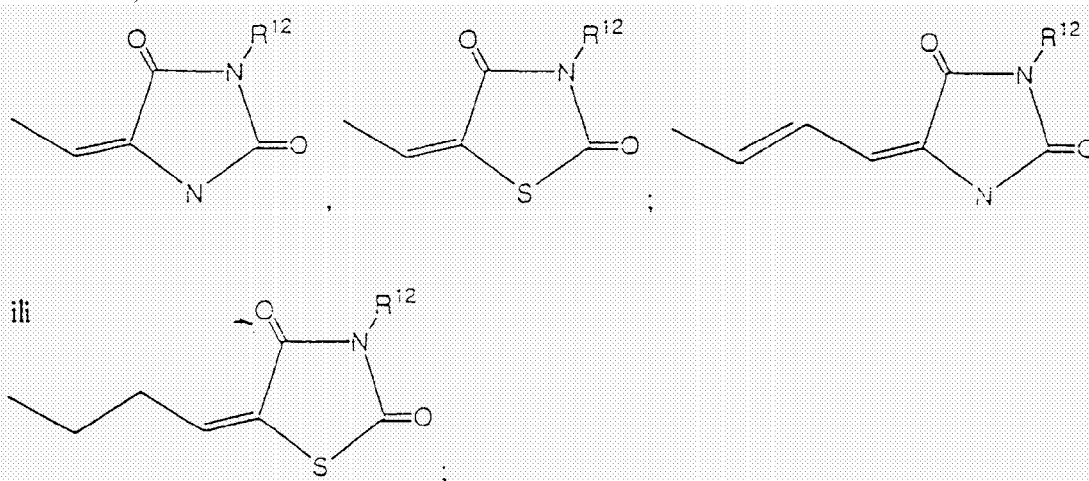
15 R₃ se bira između -H, halogen, -CF₃, OH, -C₁₋₁₀ alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, CHO, -C(O)CH₃, -C(O)-(CH₂)_n-CF₃, -CN, -NO₂, NH₂, -NH-C₁₋₆ alkil, N(C₁₋₆ alkil)₂, -N-SO₂-C₁₋₆ alkil, -SO₂-C₁₋₆ alkil ili ostatak formule:



n se svaki put, kada se javlja, neovisno bira kao cijeli broj koji se bira između 0 i 3,

R₈ i R₉ se neovisno biraju, svaki put kada se pojave, između -H, -COOH, (CH₂)_n-COOH, -(CH₂)C(O)-COOH, -CF₃, -OH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, C₁₋₆ alkil, -O-C₁₋₆ alkil, -NH(C₁₋₆ alkil) ili N(C₁₋₆ alkil)₂;

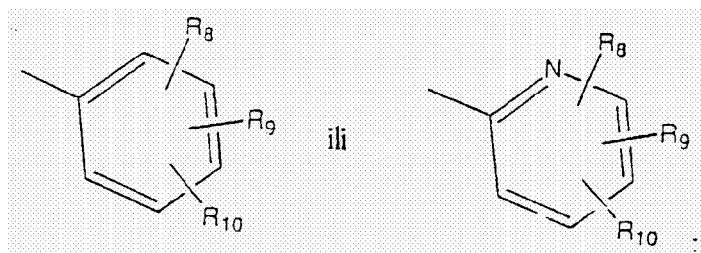
20 R₄ se bira između -COOH, -(CH₂)_n-COOH, CH=CH-COOH, tetrazol, -(CH₂)_n-tetrazol, ostatak -L¹M¹ ili ostatak slijedećih formula;



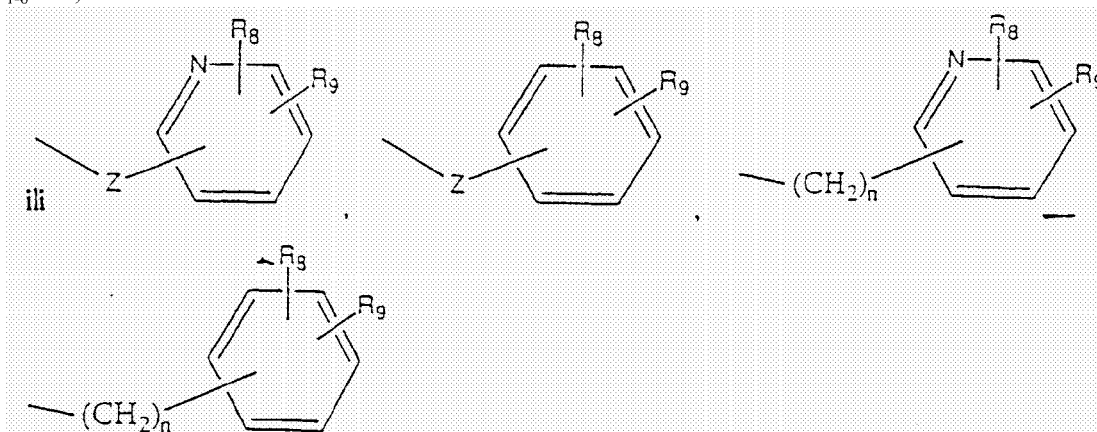
25 R₁₂ se bira između -H, -CF₃, -C₁₋₆ alkil, -(CH₂)_n-C3-6-cikloalkil, fenil ili benzil, a cikloalkil, fenil ili benzil grupe su opcijski supstituirane s 1 do 3 grupe koje se biraju između halogen, -CF₃, -OH, -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, C₁₋₆ alkil, -O-C₁₋₆ alkil, NH(C₁₋₆ alkil) ili -N(C₁₋₆ alkil)₂;

L¹ se bira između -(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_n-, C(O)-O-, C(O)-(CH₂)_n-O-, C(O)-N- ili -(CH₂)_n-S-(CH₂)_n-C(O)-N-;

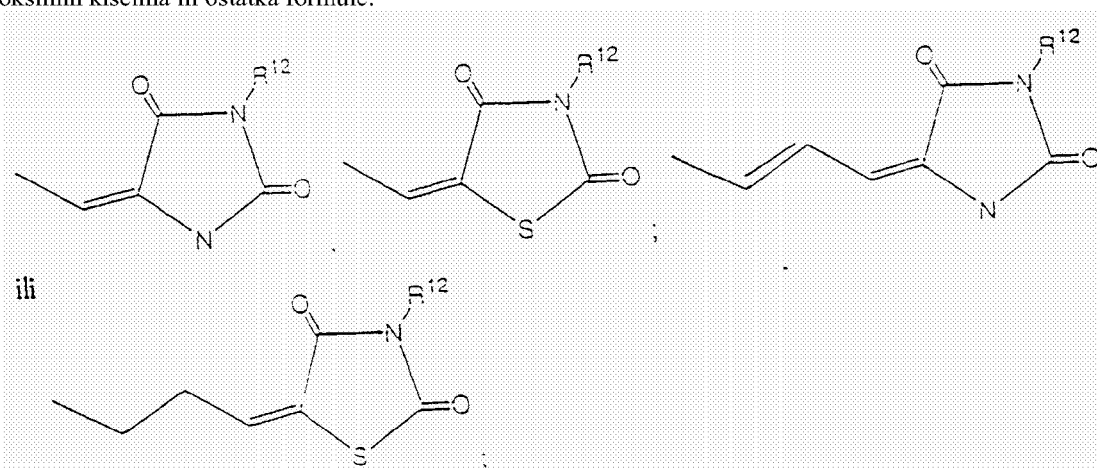
M¹ je -COOH ili ostatak koji se bira između



R^{10} se bira između -H, -COOH, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, CF_3 , -OH, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, C_{1-6} alkil, -O- C_{1-6} alkil,

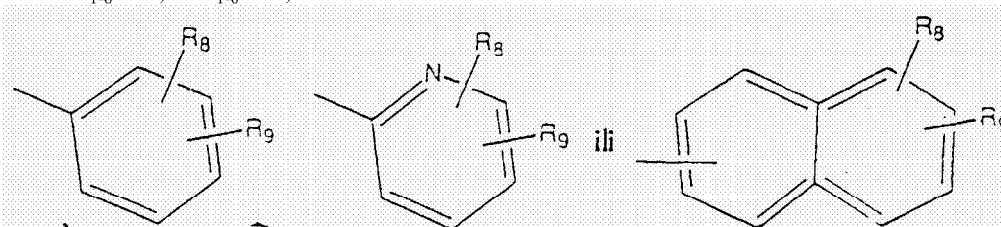


5 pod uvjetom da ostatak ili kombinacija ostataka koji sadrže R^3 sadrže kiselinsku grupu koja se bira između karboksilnih kiselina ili ostatka formule:

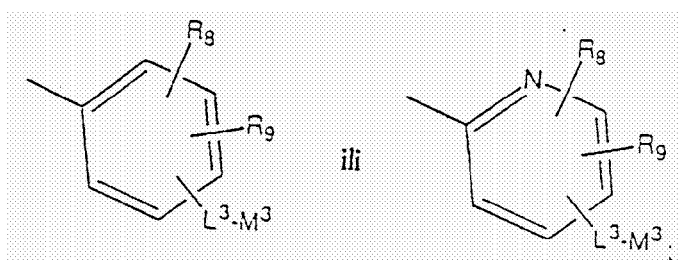


R_5 se bira između:

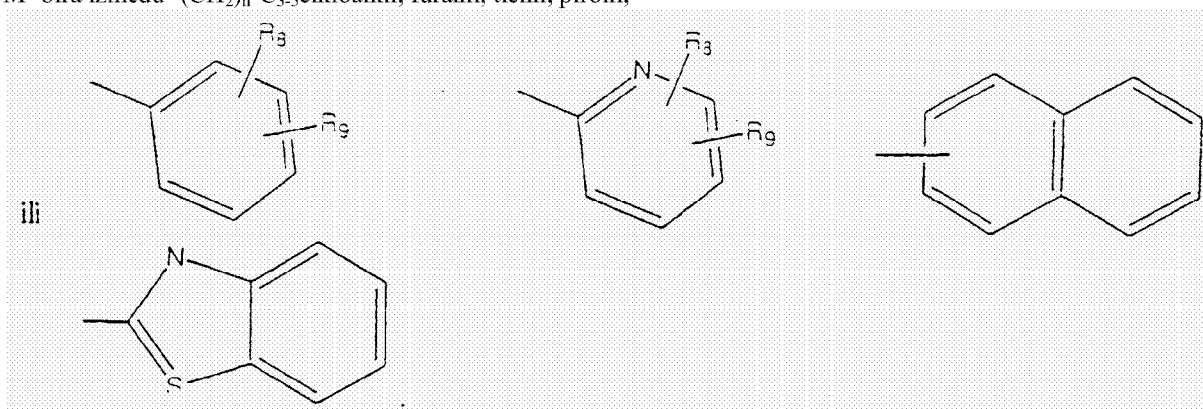
10 a) ostatka formule $-L^2-M^2$, gdje se L^2 bira između kemijske veze ili grupe koja premošćuje koja se bira između $-(CH_2)_n-Z$, $-(CH_2)_n-X-(CH_2)_n-$, $-C(O)-O-$, $C(OHCH_2)_n-$, $-C(O)-N-$ ili $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-C(O)-N-$, M^2 bira između C_{1-6} alkil, O- C_{1-6} alkil,



15 gdje su R_8 i R_9 definirani gore, a mogu biti supstituirani bilo gdje na cikličnom ili bicikličnom prstenu; ili b) ostatak formule:

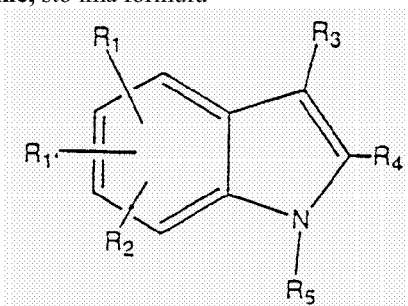


gdje je L^3 kemijska veza ili grupa koja se bira između CH_2 -, CH_2-Z -, $-C(O)$ -, $-O$ -, $-S$ - ili $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_n$ -; gdje se M^3 bira između $-(CH_2)_n-C_{3-5}$ cikloalkil, furanil, tienil, pirolil,



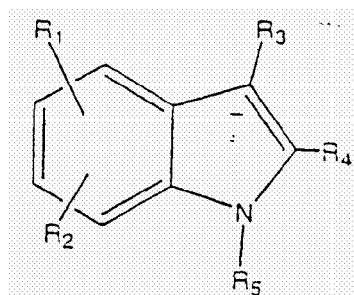
5 ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol.

18. Spoj prema Zahtjevu 17. **naznačen time**, što ima formulu



gdje su R_1 i R_2 vodik, a ostaci R_3 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 i R_{10} , n , L^1 , L^2 , M^1 i M^2 su definirani u Zahtjevu 17, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

10 19. Spoj formule



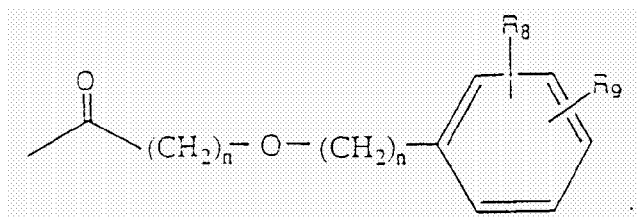
naznačen time, što se

R_1 bira između $-O-C_{1-6}$ alkil, $-S-C_{1-6}$ alkil, $-O$ -fenil, $-S$ -fenil, $-O$ -benzil, S -benzil, a alkil, fenil i benzil grupe su opcijски supstituirane s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$ ili $-OH$;

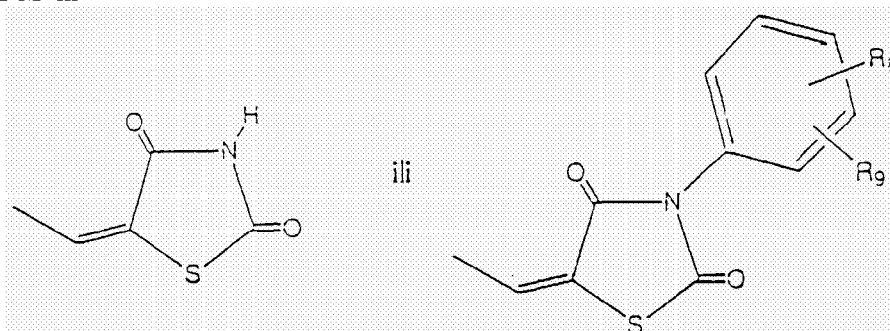
15

R_2 bira između $-H$, halogen, $-CF_3$, $-OH$, $-C_{1-10}$ alkil, poželjno C_{1-6} alkil, C_{1-10} alkoksi, poželjno C_{1-6} alkoksi, $-CHO$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $NH-C_{1-6}$ alkil, $-N(C_{1-6}alkil)_2$, $-N-SO_2-C_{1-6}alkil$ ili $-SO_2-C_{1-6}alkil$;

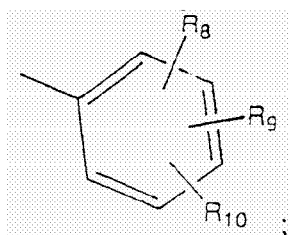
R_3 bira između $-H$, halogen, $-CF_3$, $-OH$, $-C_{1-10}$ alkil, poželjno $-C_{1-6}alkil$, C_{1-10} alkoksi, poželjno C_{1-6} alkoksi, $-CHO$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $NH-C_{1-6}alkil$, $-N(C_{1-6}alkil)_2$, $-N-SO_2-C_{1-6}alkil$, $-SO_2-C_{1-6}alkil$, ili ostatak formule;



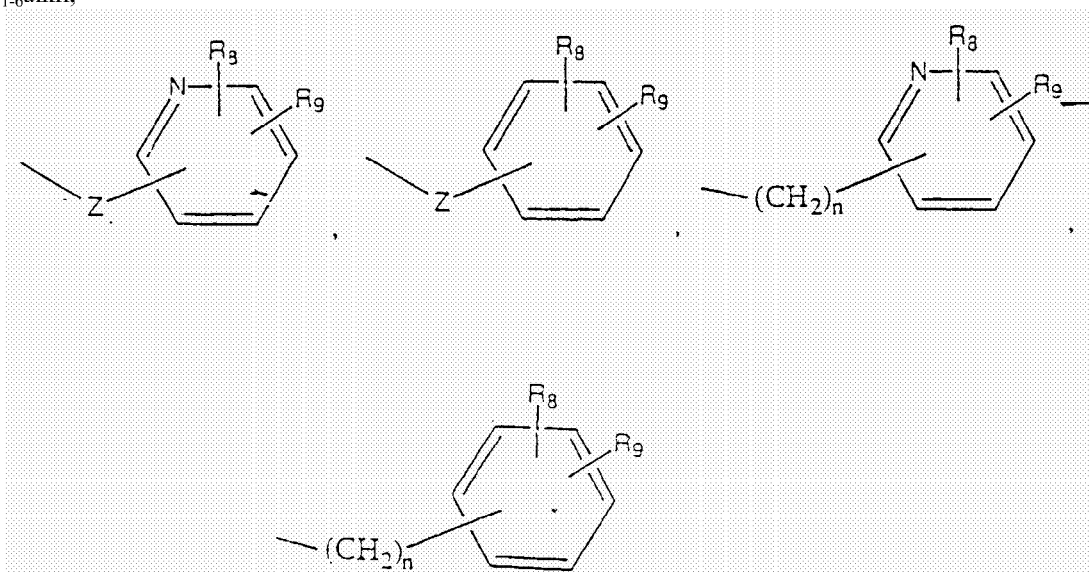
n se pri svakom pojavljivanju neovisno bira između cijelih brojeva između 0 i 3;
 R₈ i R₉ pri svakom pojavljivanju neovisno biraju između -H, -COOH,
 -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -CF₃, -OH,
 5 -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -CF₃, -OH,
 -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -C₁₋₆alkil, -O-C₁₋₆alkil, -NHC₁₋₆alkil ili -N(C₁₋₆alkil)₂,
 R₄ je ostatak -L¹M¹ ili



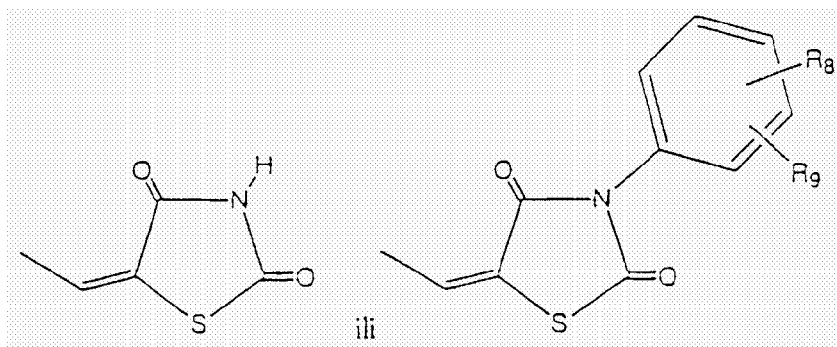
L¹ se bira između kemijske veze ili grupe za premoščivanje koja se bira između -(CH₂)_n-O, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-,
 10 (CH₂)_n-S-(CH₂)_n-, C(O)-O-, -C(O)-(CH₂)_n-O-, -C(O)-N- ili -(CH₂)_n-S-(CH₂)_n-C(O)-N;
 M¹ je ostatak



R₁₀ se bira između -H, -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, CF₃, -OH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -C₁₋₆alkil,
 -O-C₁₋₆alkil,



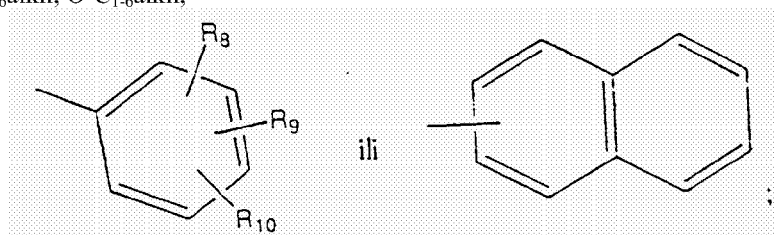
15 pod uvjetom da kombinacija ostataka koji sadrže R₄ sadrži karboksilnu kiselinu ili ostatak formule



R_5 je struktura formule $-L^2-M^2$; gdje se

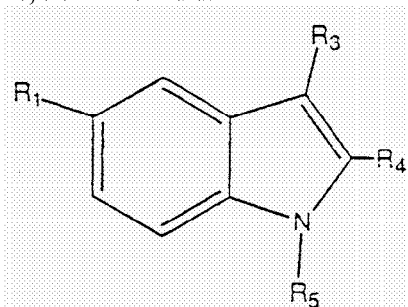
L^2 bira između kemijske veze ili grupe za premošćivanje koja se bira između $-(CH_2)_n-O$, $-(CH_2)_n-S$, $-(CH_2)_n-O-$, $(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-$, $-C(O)-O$, $-C(O)-(CH_2)_n-O-$, $-C(O)-N-$ ili $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-C(O)-N-$,

M^2 bira između $-C_{1-6}$ alkil, $O-C_{1-6}$ alkil,



gdje su R_8 , R_9 i R_{10} definirani kao gore; ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

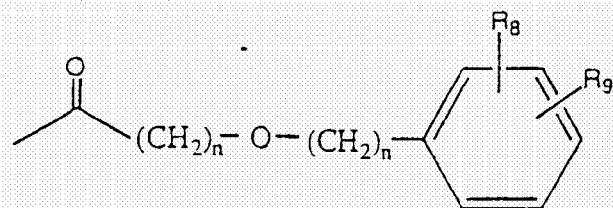
20. Spoj prema Zahtjevu 19. **naznačen time**, što ima formulu:



gdje se

R_1 bira između $-O-C_{1-6}$ alkil, $-S-C_{1-6}$ alkil, O -fenil, $-O$ -benzil, $-S$ -benzil, a alkil, fenil ili benzil grupe su opcijski supstituirane s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, CF_3 ili $-OH$,

R_3 bira između $-H$, halogen, $-CF_3$, $-OH$, $-C_{1-10}$ alkil, poželjno C_{1-10} alkil, C_{1-10} alkoksi, poželjno C_{1-10} alkoksi, $-CHO$, $-CN$, $-NO_2$, NH_2 , $-NH-C_{1-6}$ alkil, $-N(C_{1-6}alkil)_2$, $-N-SO_2-C_{1-6}alkil$, $-SO_2-C_{1-6}alkil$ ili ostatak formule:

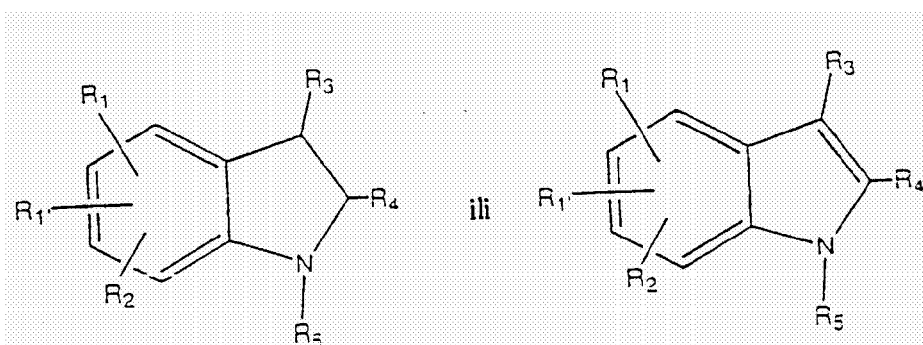


gdje su R_4 , R_5 , R_8 , R_9 i R_{10} definirani u Zahtjevu 19, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

21. Farmaceutski preparat, **naznačen time**, što sadrži farmaceutski učinkovitu količinu spoja prema Zahtjevu 17, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli i farmaceutski prihvatljiv nosač ili dodatak.

22. Farmaceutski preparat, **naznačen time**, što sadrži farmaceutski učinkovitu količinu spoja prema Zahtjevu 19, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli i farmaceutski prihvatljiv nosač ili dodatak.

23. Spoj formule



naznačen time, što se R_1 i R_2 , neovisno biraju između -H, halogen, $-CF_3$, $-OH$, $-C_{1-10}$ alkil, poželjno C_{1-6} alkil, $-S-C_{1-10}$ alkil, poželjno $-S-C_{1-6}$ alkil, $-C_{1-10}$ alkoksi, poželjno C_{1-6} alkoksi. $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, fenil, $-O$ -fenil-, $-S$ -fenil-, benzil, $-O$ -benzil, $-S$ -benzil; ili prstenasti ostatak grupa a), b)

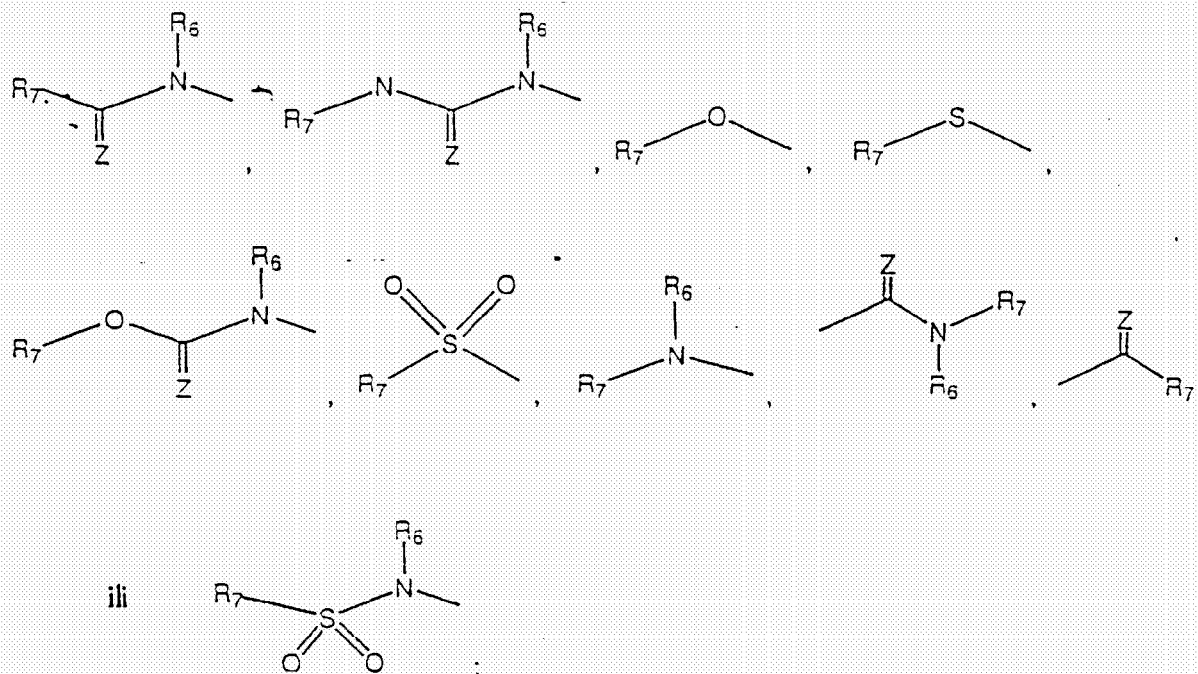
ili c) datih niže, vezan direktno za indolski prsten ili vezan za indolski prsten ili vezan za indolski prsten preko $-S$ -, $-O$ - ili $-(CH_2)_n$ - mosta;

a) petočlani heterociklični prsten koji sadrži jedan ili dva heteroatoma koji se biraju između N, S ili O, koji je, ali se ne ograničava istim, furan, pirol, tiofen, imidazol, pirazol, izotiazol, pirolidin, pirolin, imidazolidin, pirazolidin, pirazol, pirazolin, imidazol, tetrazol, oksatiazol, a peteročlani heterociklični prsten je opcijski supstituiran s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C_{1-10} alkil, poželjno $-C_{1-6}$ alkil, C_{1-10} alkoksi, poželjno C_{1-6} alkoksi, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$, ili

b) šesteročlani heterociklični prsten koji sadrži jedan, dva ili tri heteroatoma u prstenu koji se biraju između N, S ili O, koji je, ali se ne ograničava istim, piran, piridin, pirazin, pirimidin, piridazin, piperidin, piperazin, tetrazin, tiazidin, oksazin ili morfolin, a šesteročlani heterociklični prsten je opcijski supstituiran s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, $-C_{1-10}$ alkil, poželjno $-C_{1-6}$ alkil, C_{1-10} alkoksi, poželjno C_{1-6} alkoksi, $-CHO$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$ ili OH; ili

c) biciklični prstenasti ostatak koji opcijski sadrži 1 do 3 heteroatoma koji se biraju između N, S ili O, koji je, ali se ne ograničava istim, benzofuran, kromen, indol, izoindol, indolin, izoindolin, naftalin, purin, indolizin, indazol, hinolin, izohinolin, hinolizin, hinazolin, cinolin, ftalazin ili naftiridin, a biciklični ostatak može opcijski biti supstituiran s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C_{1-10} alkil, poželjno C_{1-6} alkil, C_{1-10} alkoksi, poželjno $-C_{1-6}$ alkoksi, $-CHO$, NO_2 , $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, ili OH; ili

d) ostatak formule:



Z je O ili S;

R_6 bira između relevantnih članova grupe H, $-CF_3$, $-C_{1-10}$ alkil, poželjno C_{1-6} alkil, C_{1-10} alkoksi, poželjno $-C_{1-6}$ alkoksi, fenil, O -fenil, S -fenil, benzil, O -benzil, $-S$ -benzil, a fenil i benzil prstenovi u ovim grupama su opcijski supstituirani s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, $-C_{1-10}$ alkil, poželjno $-C_{1-6}$ alkil, C_{1-10} alkoksi, poželjno C_{1-6} alkoksi, $-CHO$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$, ili $-OH$;

R_7 bira između relevantnih članova grupe $-OH$, $-CF_3$, C_{1-10} alkil, poželjno $-C_{1-6}$ alkil, $-C_{1-10}$ alkoksi, poželjno C_{1-6} alkoksi,

6alkoksi, $-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{alkil})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alkil})_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}(\text{C}_{1-6}\text{alkil})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}(\text{C}_{1-6}\text{alkil})_2$, fenil, $-\text{O}$ -fenil, benzil ili $-\text{O}$ -benzil; ili

a) peteročlani heterociklični prsten koji sadrži jedan ili dva heteroatoma koji se biraju između N, S ili O, koji je, ali se ne ograničava istim, furan, pirol, tiofen, imidazol, pirazol, izotiazol, izoksazol, pirolidin, pirolin, imidazolidin, pirazolidin, pirazol, pirazolin, imidazol, tetrazol, oksiazol, a peteročlani heterociklični prsten je opcijski supstituiran s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C_{1-10} alkil, poželjno $-\text{C}_{1-6}\text{alkil}$, $-\text{C}_{1-10}$ alkoksi, poželjno $\text{C}_{1-6}\text{alkoksi}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$ ili $-\text{CF}_3$; ili

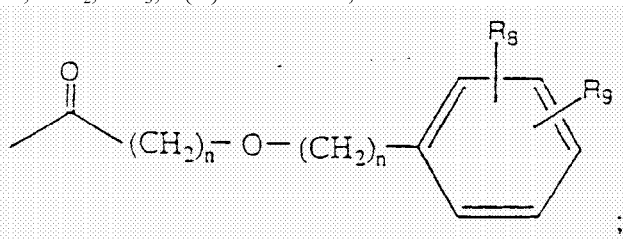
b) šesteročlani heterociklični prsten koji sadrži jedan, dva ili tri heteroatoma u prstenu koji se biraju između N, S ili O, koji je, ali se ne ograničava istim, piran, piridin, pirazin, pirimidin, piridazin, piperidin, piperazin, tetrazin, tiazin, tiazidin, oksazin ili morfolin, a šesteročlani heterociklični prstenje opcijski supstituiran s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, $-\text{C}_{1-10}$ alkil, poželjno $\text{C}_{1-6}\text{alkil}$, C_{1-10} alkoksi, poželjno $-\text{C}_{1-6}\text{alkoksi}$, $-\text{CHO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ ili $-\text{OH}$; ili

c) biciklični prstenasti ostatak koji opcijski sadrži od 8 do 10 atoma u prstenu i opcijski sadrži od 1 do 3 heteroatoma u prstenu, koji se biraju između N, S ili O, kojije, ali se ne ograničava istim, benzofuran, kromen, indol, izoindol, indolin, izoindolin, naftalin, purin, indolizin, indazol, hinolin, izohinolin, hinolizin, hinazolin, cinolin, ftalazin ili naftiridin, a biciklični prstenasti ostatak može opcijski biti supstituiran s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, $-\text{C}_{1-10}$ alkil, poželjno $-\text{C}_{1-6}\text{alkil}$, $-\text{C}_{1-10}$ alkoksi, poželjno $-\text{C}_{1-6}\text{alkoksi}$, $-\text{CHO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ ili $-\text{OH}$;

n je cijeli broj od 0 do 3, poželjno od 1 do 3, a poželjnije od 1 do 2;

R_2 bira između $-\text{H}$, halogen, CN , $-\text{CHO}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_{1-10}$ alkil, poželjno $\text{C}_{1-6}\text{alkil}$, $-\text{C}_{1-10}$ alkoksi, poželjno $-\text{C}_{1-6}\text{alkoksi}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CN}$, NO_2 , $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}\text{alkil}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alkil})_2$, $-\text{N}-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}\text{alkil}$ ili $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}\text{alkil}$,

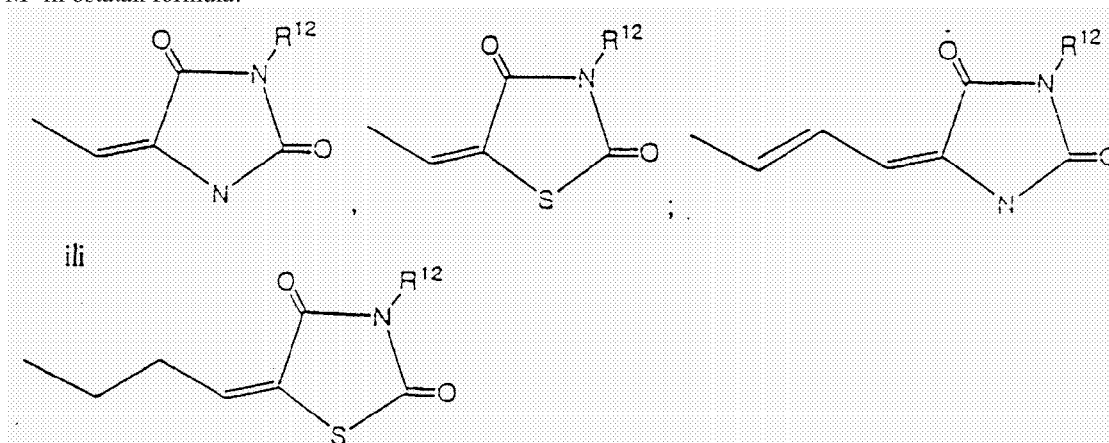
R_3 bira između $-\text{H}$, halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, C_{1-10} alkil, $-\text{C}_{1-10}$ alkoksi, CHO , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $\text{NH}-\text{C}_{1-6}\text{alkil}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alkil})_2$, $-\text{N}-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}\text{alkil}$, $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}\text{alkil}$, fenil, feniloksi, benzil, benziloksi- $\text{C}(\text{O})$ -fenil, $-\text{C}(\text{O})$ -benzil, $\text{CH}_2-(\text{C}_{3-6}\text{cikloalkil})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alkil}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{alkil}$, $\text{C}(\text{O})-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{CH}_2-(\text{C}_{3-5}\text{cikloalkil})$, a prstenovi u relevantnim R_3 grupama su opcijski supstituirani s 1 do 3 grupe koje se biraju između halogen, $\text{C}_{1-6}\text{alkil}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkoksi}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ ili $-\text{OH}$; ili ostatka formule:



n pri svakom pojavljivanju je cijeli broj koji se neovisno bira između 0 i 3,

R_8 i R_9 se neovisno biraju pri svakom pojavljivanju između H , $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{COOH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{COOH}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkil}$, $\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{alkil})$ ili $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alkil})_2$,

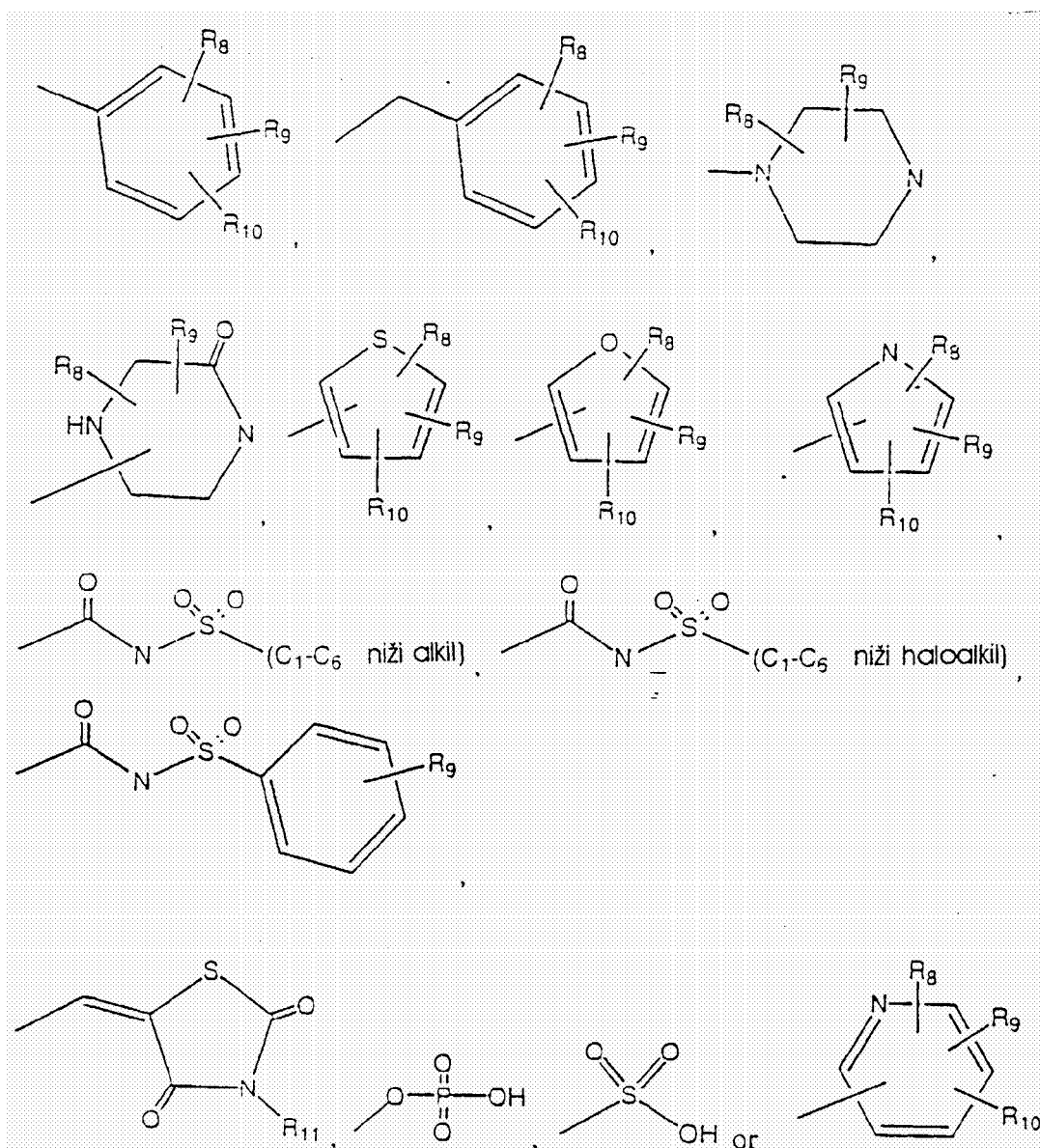
R_4 bira između $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{COOH}$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, tetrazol, $-(\text{CH}_2)_n$ -tetrazol, ostatak $-\text{L}^1-\text{M}^1$ ili ostatak formula:



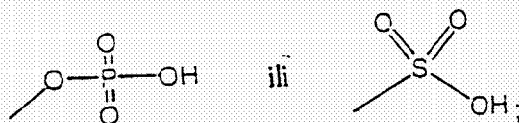
R_{12} se bira između $-\text{H}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_{1-6}\text{alkil}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-8}\text{cikloalkil}$, fenil ili benzil, a cikloalkil, fenil ili benzil grupe su opcijski supstituirane s 1 do 3 grupe koje se biraju između halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{COOH}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkil}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{alkil}$, $\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{alkil})$ ili $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alkil})_2$;

L^1 se bira između $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$, $(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{C}(\text{Z})-\text{N}(\text{R}_6)-$, $-\text{C}(\text{Z})-\text{N}(\text{R}_6)-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{Z})-\text{N}(\text{R}_6)-$, $\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{Z})-\text{N}(\text{R}_6)-(\text{CH}_2)_n-$, $\text{C}(\text{Z})-\text{NH}-\text{SO}_2-$, $\text{C}(\text{Z})-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$, $\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}-$ ili $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-$.

M^1 je $-\text{COOH}$ ili ostatak koji se bira između

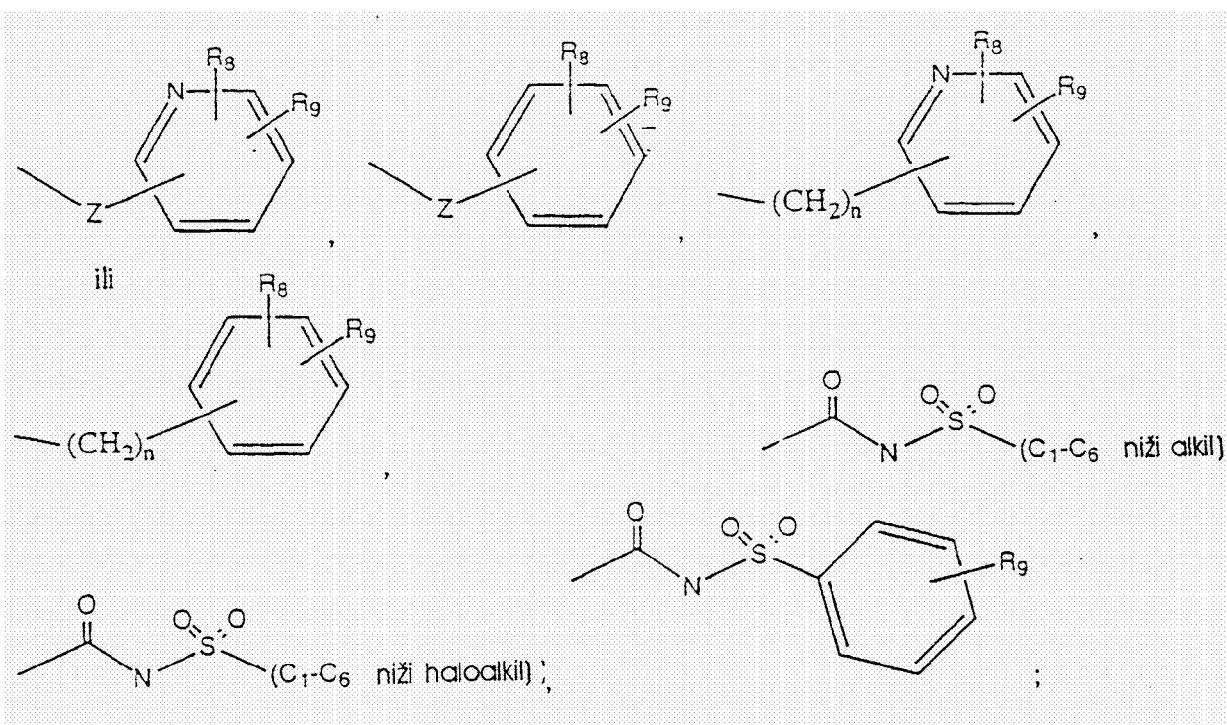


R₈ pri svakom pojavljivanju se neovisno bira između -H, -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, tetrazol,

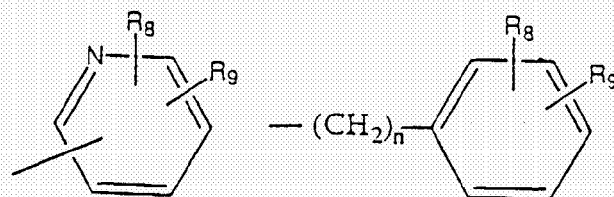


R₉ pri svakom pojavljivanju se neovisno bira između -H, halogen, CF₃, -OH, -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, C₁₋₆alkil, -O-C₁₋₆alkil, -NH(C₁₋₆alkil) ili N(C₁₋₆alkil)₂,

R₁₀ se bira između -H, -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, CF₃, -OH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -C₁₋₆alkil, -O-C₁₋₆alkil,

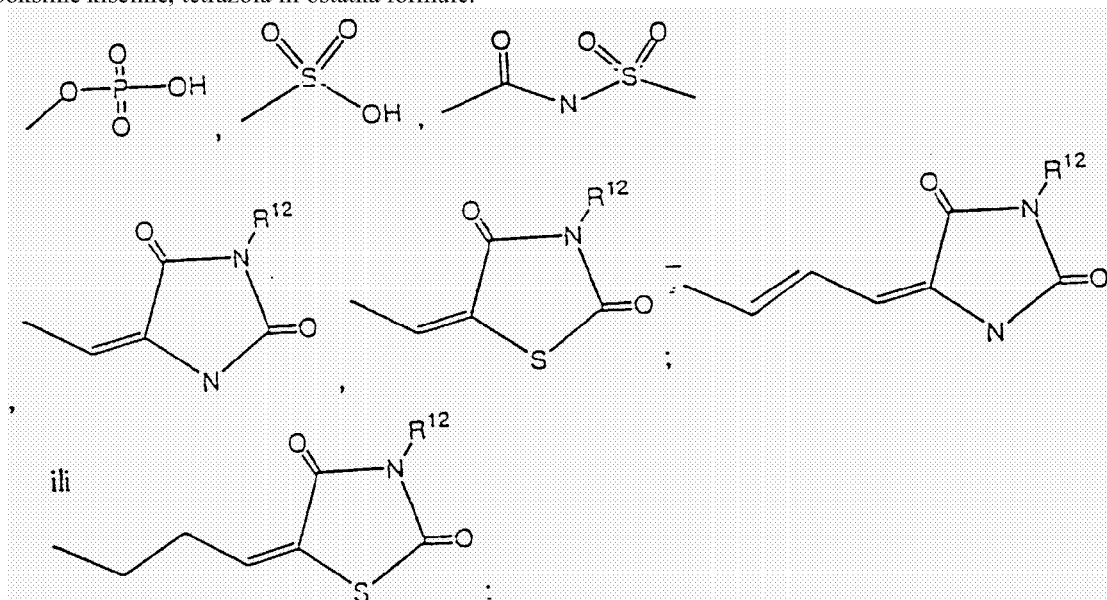


R₁₁ se bira između -H, C₁₋₆ niži alkil, C₁₋₆ cikloalkil, -CF₃, -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH,



pod uvjetom da ostatak ili kombinacija ostataka koji sadrže R₄ sadrži kiselinu grupu, koja se bira između karboksilne kiseline, tetrazola ili ostatka formule:

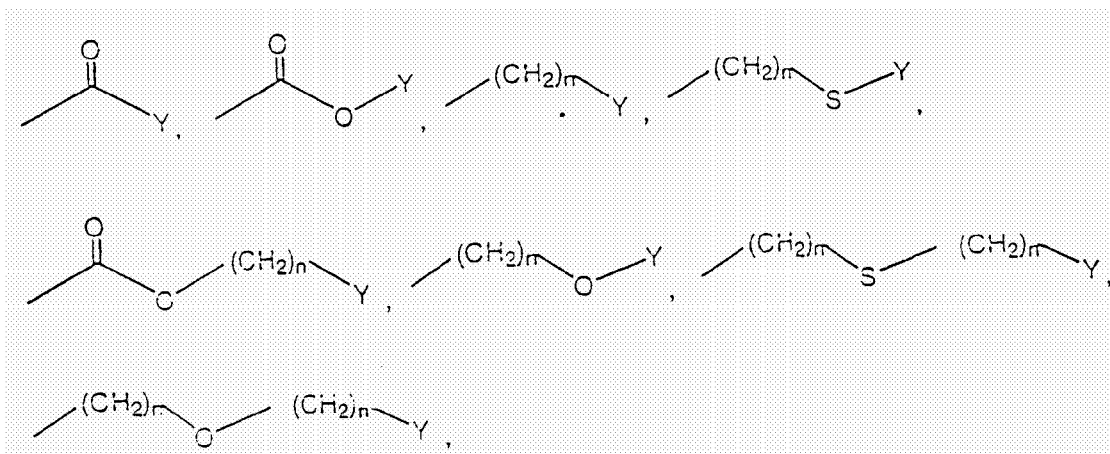
5



R₅ se bira između C₁₋₆ niži alkil, C₁₋₆ niži alkoksi, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ cikloalkil, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_n-C₃₋₁₀ cikloalkil, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-C₃₋₁₀ cikloalkil ili grupe:

a) -(CH₂)_n-fenil-O-fenil, -(CH₂)_n-fenil-CH₂fenil, -(CH₂)_n-O-fenil- -CH₂-fenil; -(CH₂)_n-fenil-(O-CH₂-fenil)₂, -CH₂-fenil-C(O)-benzotiazol ili ostatak formule:

10



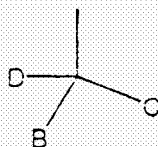
n je cijeli broj od 0 do 3, poželjno od 1 do 3, poželjnije od 1 do 2, Y je C₃₋₅cikloalkil, ili

5 a) peteročlani heterociklični prsten koji sadrži jedan ili dva heteroatoma koji se biraju između N, S ili O, koji su, ali bez ograničavanja istim, furan, pirol, tiofen, imidazol, pirazol, izotiazol, izoksazol, piroolidin, pirolin, imidazolidin, pirazolidin, pirazol, pirazolin, imidazol, tetrazol, oksatiazol, a peteročlani heterociklični prsten je opcijski supstituiran s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C₁₋₁₀ alkil, poželjno C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno C₁₋₆alkoksi, -NO₂, -NH₂, -CN ili -CF₃, ili

10 b) šestočlani heterociklični prsten koji sadrži jedan, dva ili tri heteroatoma u prstenu koji se biraju između N, S ili O, koji je, ali se ne ograničava istim, piran, piridin, pirazin, pirimidin, piridazin, piperidin, piperazin, tetrazin, tiazin, tiazidin, oksazin ili morfolin, a šesteročlani heterociklični prstenje opcijski supstituiran s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, -C₁₋₁₀ alkil, poželjno C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno C₁₋₆alkoksi, -CHO, -NO₂, -NH₂, -CN, -CF₃, ili -OH, ili

15 c) biciklični prstenasti ostatak koji sadrži od 8 do 10 atoma u prstenu i opcijski sadrži od 1 do 3 heteroatoma koji se biraju između N, S ili O, koji je, ali se ne ograničava istim, benzofuran, kromen, indol, izoindol, indolin, izoindolin, naftalin, purin, indolizin; indazol, hinolin, izohinolin, hinolizin, hinazolin, cinolin, ftalazin ili naftiridin, a biciklični ostatak može opcijski biti supstituiran s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, -C₁₋₁₀ alkil, poželjno -C₁₋₆alkil, d-10 alkoksi, poželjno -C₁₋₆alkoksi, -CHO, -NO₂, -NH₂, CN, -CF₃ ili -OH, ili

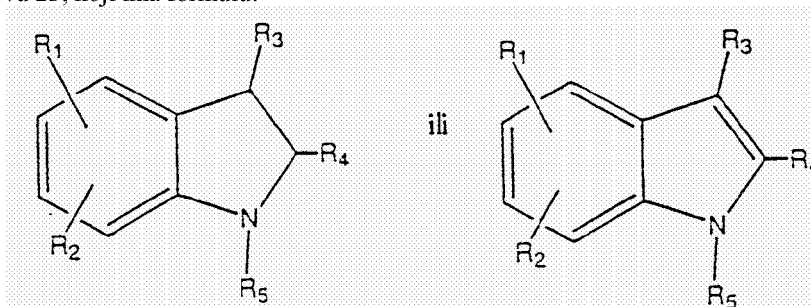
d) ostatak formule -(CH₂)_n-A, -(CH₂)_n-S-A, ili -(CH₂)_n-O-A, gdje je A ostatak



20 gdje su D je H, C₁₋₆ niži alkil, C₁₋₆ niži alkoksi, -CF₃, ili -(CH₂)_n-CF₃,

B i C se neovisno biraju između fenil, piridinil, pirimidinil, furil, tienil ili pirolil grupa, a svaka je opcijski supstituirana s od 1 do 3, poželjno od 1 do 2 supstituenta, koji se biraju između -H, halogen, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkoksi, -NH₂ ili NO₂, ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol.

24. Spoj prema Zahtjevu 23, koji ima formulu:



25 **naznačen time**, što se

R¹ bira između -H, halogen, -CF₃, -OH, -C₁₋₁₀ alkil, poželjno C₁₋₆alkil, S-C₁₋₁₀ alkil, poželjno -S-C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno C₁₋₆alkoksi, -CN, -NO₂, -NH₂, fenil, -O-fenil, -S-fenil, benzil, O-benzil, S-benzil; ili ostatka prstena iz grupa a), b) ili c) u nastavku, vezanih direktno za indolski prsten ili vezanih za indolski prsten preko mosta -S-, -O- ili -(CH₂)_n;

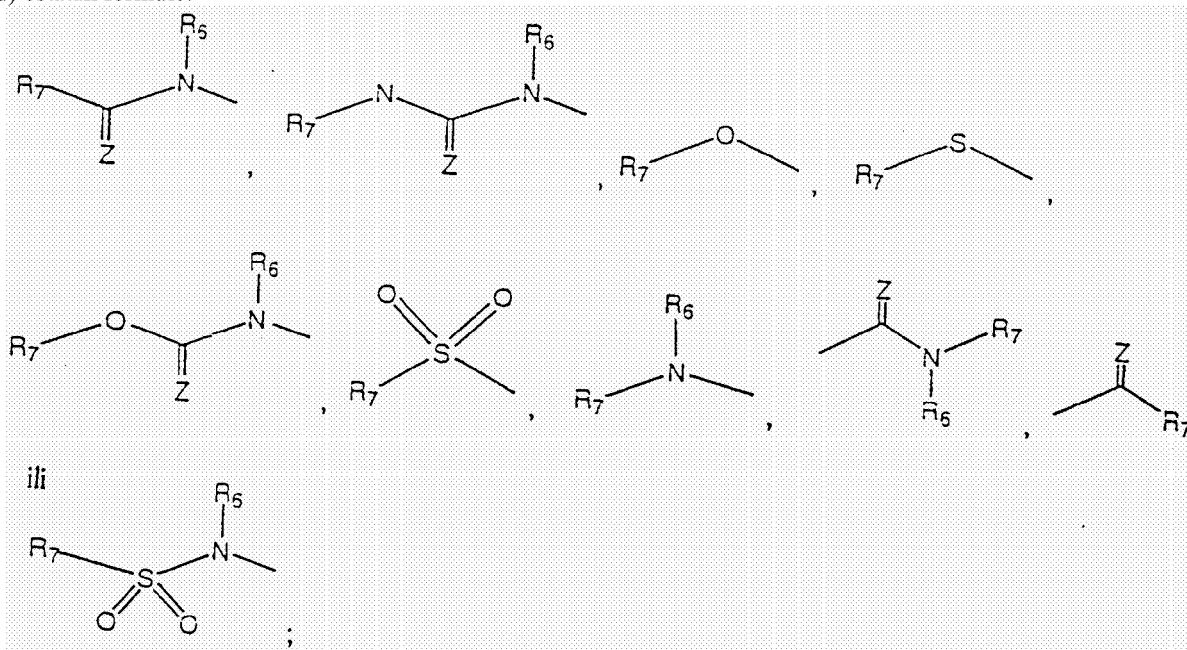
30 a) furan, pirol ili tiofen, koji su opcijski supstituirani s od 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C₁₋₁₀ alkil, poželjno C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno -C₁₋₆alkoksi, -NO₂, -NH₂, -CN, CF₃, ili

b) piridin, pirimidin, piperidin ili morfolin, od kojih je svaki opcijski supstituiran s od 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C₁₋₁₀ alkil, poželjno C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno -C₁₋₆alkoksi, -CHO, -NO₂, -NH₂, -CN,

-CF₃ ili -OH; ili

c) benzofuran, indol, naftalin, purin ili hinolin, od kojih svaki može biti opcijski supstituiran s od 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C₁₋₁₀ alkil, poželjno C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno -C₁₋₆alkoksi, -CHO, -NO₂, -NH₂, -CN, -CF₃ ili -OH; ili

5 d) ostatak formule:



Z je O ili S;

R₆ bira se između relevantnih članova grupe -H, -CF₃, C₁₋₁₀ alkil, poželjno C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno -C₁₋₆alkoksi, fenil, -O-fenil, -S-fenil, benzil, -O-benzil ili -S-benzil, a fenil i benzil prstenovi u ovim grupama mogu biti opcijski supstituirani s od 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C₁₋₁₀ alkil, poželjno C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno -C₁₋₆alkoksi, -CHO, NO₂, -NH₂, -CN, -CF₃, ili OH;

10

R₇ se bira između relevantnih članova grupe -OH, -CF₃, C₁₋₁₀ alkil, poželjno -C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno C₁₋₆alkoksi, -NH₂, (CH₂)_n-NH₂-, NH(C₁₋₆alkil), -N(C₁₋₆alkil)₂, -(CH₂)_n-NH-(C₁₋₆alkil), -(CH₂)_n-N-(C₁₋₆alkil)₂, -O-fenil, benzil, -O-benzil, furan, pirol, tiofen, piridin, pirimidin, tiazol, pirazol ili morfolin, a prstenovi ovih grupa mogu biti opcijski supstituirani s od 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C₁₋₁₀ alkil, poželjno C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno -C₁₋₆alkoksi, -CHO, -NO₂, -NH₂, -CN, -CF₃ ili OH,

15

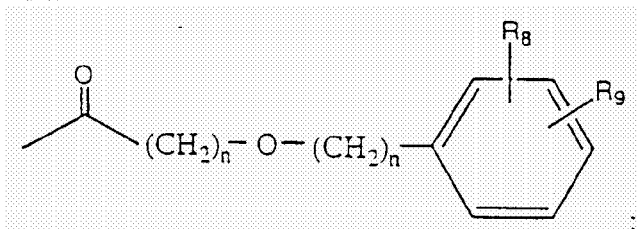
n je cijeli broj od 0 do 3, poželjno od 1 do 3, a poželjnije od 1 do 2;

R₂ se bira između -H, halogen, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, C₁₋₁₀ alkil, poželjno C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno -C₁₋₆alkoksi, -CHO, CN, -NO₂, -NH₂, -NH-NH-C₁₋₆alkil, -N-(C₁₋₆alkil)₂, -N-SO₃-C₁₋₆alkil ili -SO₂-C₁₋₆alkil;

20

R₃ bira se između -H, halogen, -CF₃, -OH, C₁₋₁₀ alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, CHO, -C(O)-CH₃, -C(O)-(CH₂)_n-CF₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH-C₁₋₆alkil, -N(C₁₋₆alkil)₂, -N-SO₂-C₁₋₆alkil, -SO₂-C₁₋₆alkil, fenil, feniloksi, benzil, benziloksi, -C(O)-fenil, -C(O)-benzil, -CH₂- (C₃₋₅cikloalkil), -C(O)-OH, -C(O)-C₁₋₆alkil, -C(O)-C₁₋₆alkil, C(O)-O-C₁₋₆alkil, -C(O)-C₁₋₆alkil, -C(O)-O-C₁₋₆alkil, -C(O)-CF₃ ili -(CH₂)_n-S-CH₂-(C₃₋₅ciklo-alkil), a prstenovi relevantnih R₃ grupa su opcijski supstituirani s od 1 do 3 grupe koje se biraju između halogen, C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkoksi, -NO₂, -CF₃, -C(O)-OH ili -OH; ili ostatak formule:

25

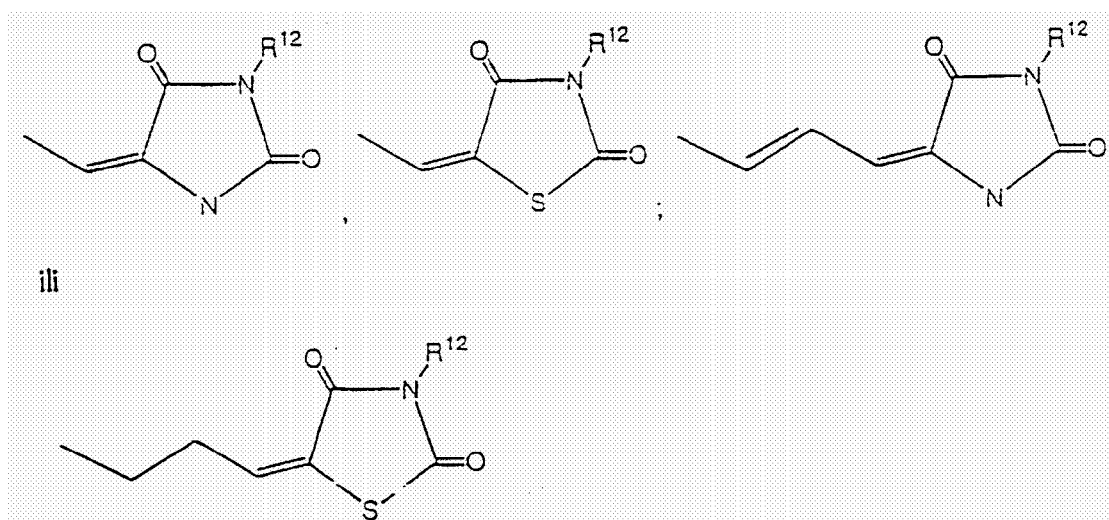


n pri svakom pojavljivanju se neovisno bira kao cijeli broj od 0 do 3;

R₈ i R₉ neovisno biraju pri svakom pojavljivanju između -H, -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -CF₃, -OH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -C₁₋₆alkil, -O-C₁₋₆alkil, NH(C₁₋₆alkil) ili N(C₁₋₆alkil)₂, R₄ bira između -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH,

30

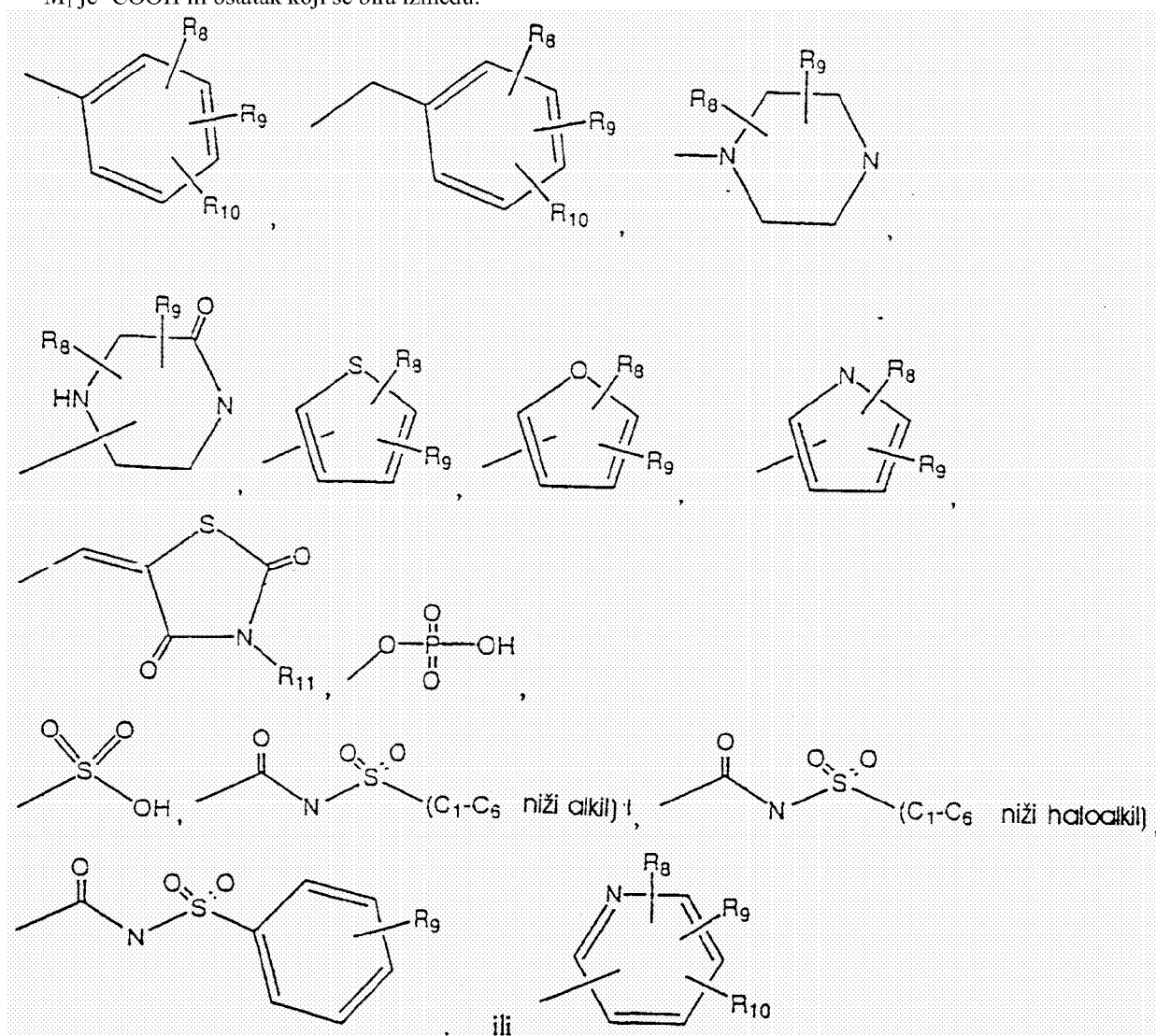
CH=CH-COOH, tetrazol, -(CH₂)_n-tetrazol, ostatak -L¹-M¹ ili ostatak formule:



R^{12} se bira između -H, $-CF_3$, C_{1-6} alkil, $-(CH_2)_n-C_3-6$ cikloalkil, fenil ili benzil, a cikloalkil, fenil ili benzil grupe mogu opejnski biti supstituirane s od 1 do 3 grupe koje se biraju između halogen, $-CF_3$, OH, COOH, $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-C(O)-COOH$, C_{1-6} alkil, $-O-C_{1-6}$ alkil, $NH(C_{1-6}$ alkil) ili $N(C_{1-6}$ alkil) $_2$,

5 L^1 se bira između $-(CH_2)_n-$, S-, -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, $-(CH_2)_n-O-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-$, -C(Z)-N(R_6)-C(Z)-N(R_6)- $(CH_2)_n-$, -C(O)-C(Z)-N(R_6)-, -C(O)-C(Z)-N(R_6)- $(CH_2)_n-$, -C(Z)-NH-SO $_2$ -, C(Z)-NH-SO $_2$ - $(CH_2)_n-$, -C(O)- $(CH_2)_n-O-$, C(O)-N- ili $-(CH_2)_n-(CH_2)_n-C(O)-N-$;

M_1 je -COOH ili ostatak koji se bira između:

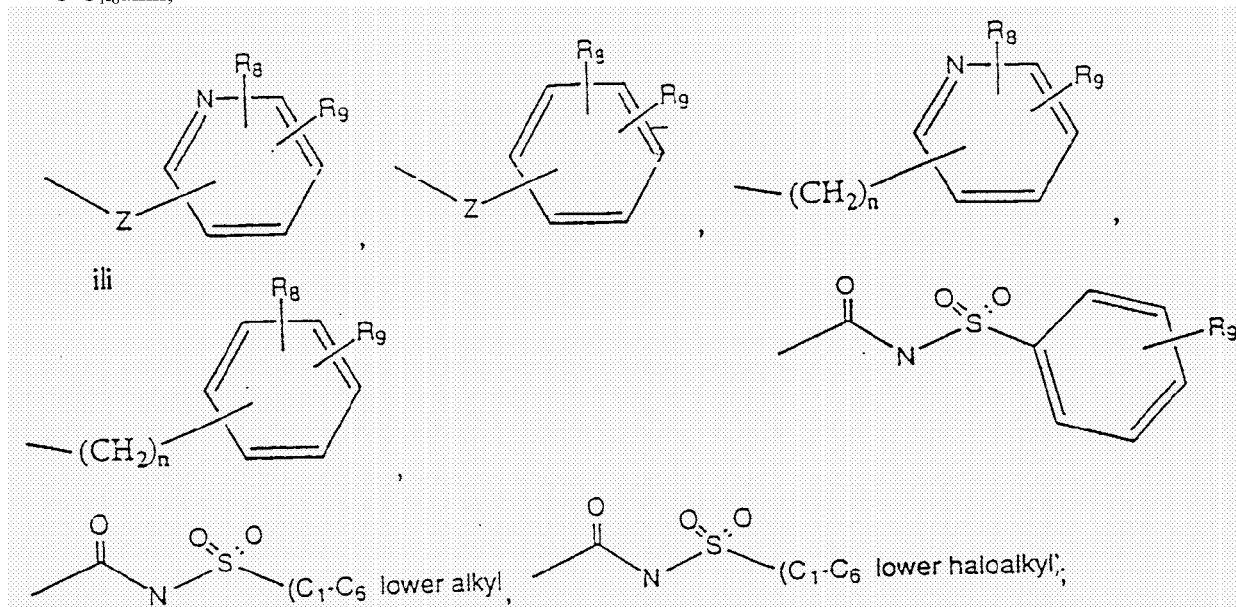


R₈ pri svakom pojavljivanju se neovisno bira između -H, -COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, tetrazol,

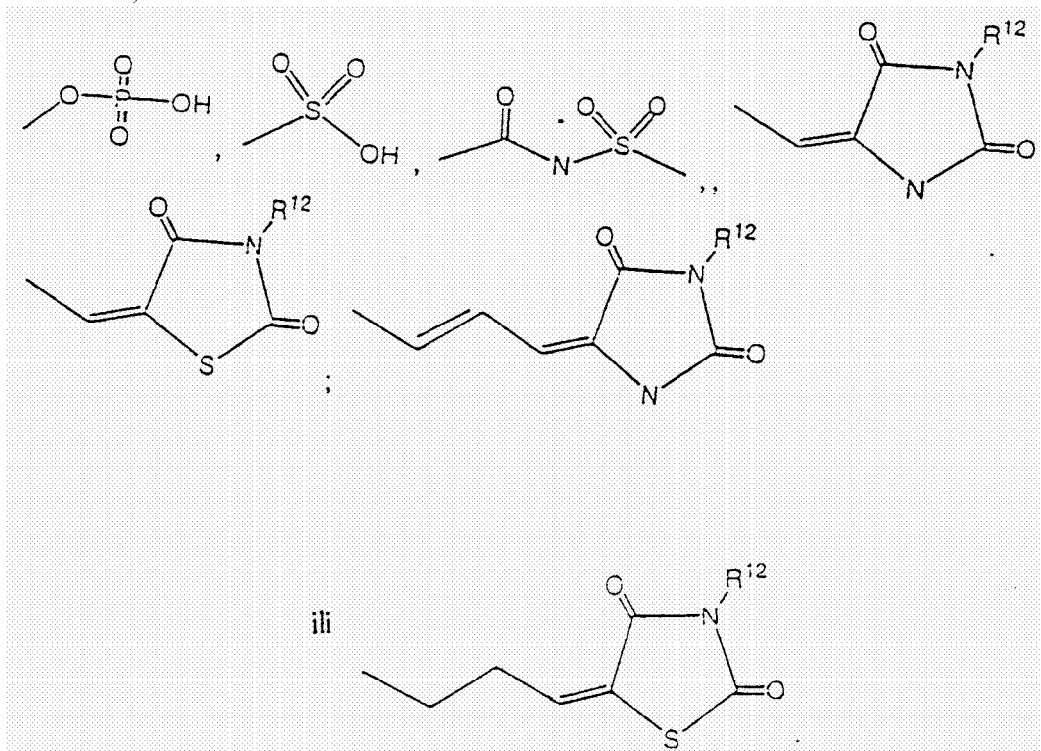


R₉ pri svakom pojavljivanju se neovisno bira između -H, halogen, -CF₃, -OH, -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -C₁₋₆alkil, -O-C₁₋₆alkil, -NH(C₁₋₆alkil) ili -N(C₁₋₆alkil)₂;

5 R₁₀ se bira između -H, -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, CF₃, -OH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, C₁₋₆alkil, -O-C₁₋₆alkil;

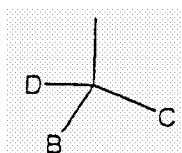


pod uvjetom da ostatak ili kombinacija ostataka koje sadrži R₄ obuhvaća kiselinsku grupu koja se bira između karboksilne kiseline, tetrazola ili ostatka formule:



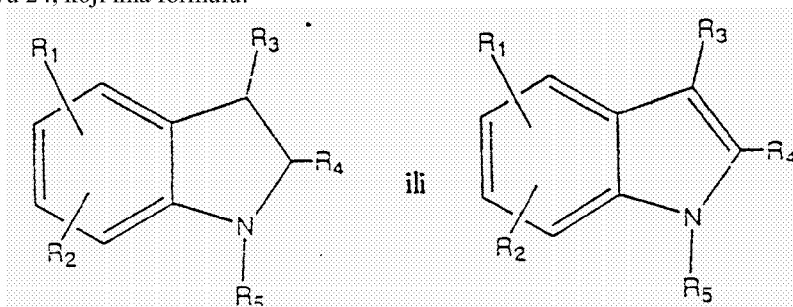
10

R₅ bira između d-niži alkil, C₁₋₆niži alkoksi, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀cikloalkil, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_n-C₃₋₁₀cikloalkil, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-C₃₋₁₀cikloalkil, -(CH₂)_n-fenil-O-fenil, -(CH₂)_n-fenil-CH₂-fenil, -(CH₂)_n-O-fenil-CH₂-fenil, -(CH₂)_n-fenil-(O-CH₂-fenil)₂, CH₂-fenil-C(O)-benzotiazol ili ostatak formule -(CH₂)_n-A, -(CH₂)_n-S-A ili -(CH₂)_n-O-A, gdje je A ostatak:



D je H, C₁₋₆ niži alkil, C₁₋₆ niži alkoksi, -CF₃, ili -(CH₂)_n-CF₃, B i C se neovisno biraju između fenil, piridinil, pirimidinil, furil, tienil ili pirolil grupa, od kojih je svaka opcijski supstituirana s od 1 do 4, poželjno od 1 do 2 supstituenta koji se biraju između H, halogen, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkoksi, -NH₂, ili -NO₂; ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

25. Spoj prema Zahtjevu 24, koji ima formulu:



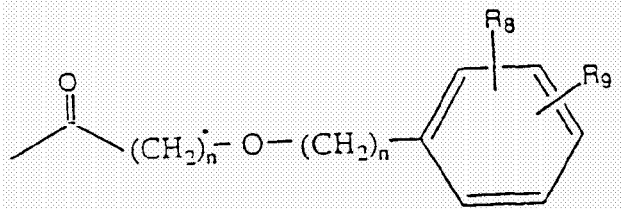
naznačen time, što se

R¹ bira između H, halogen, -CF₃, -OH, -C₁₋₁₀ alkil, poželjno -C₁₋₆alkil, S-C₁₋₁₀ alkil, poželjno -S-C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno d-salkoksi, -CN, -NO₂, -NH₂, fenil, O-fenil, -S-fenil, benzil, -O-benzil; ili su furan, pirol ili tiofen vezani za indolski prsten kemijskom vezom ili preko mosta -S-, -O- ili -(CH₂)_n-, a fenil, benzil, furan, pirol ili tiofen prsteni su opcijski supstituirani s 1 do 3 supstituenta koji se biraju između halogen, C₁₋₁₀ alkil, poželjno C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno C₁₋₆alkoksi, -NO₂, -NH₂, -CN, -CF₃; ili

n je cijeli broj od 0 do 3, poželjno od 1 do 3, poželjnije od 1 do 2;

R₂ bira između H, halogen, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, C₁₋₁₀ alkil, poželjno C₁₋₆alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, poželjno C₁₋₆alkoksi, -CHO, -CN, NO₂, -NH₂, -NH-C₁₋₆alkil, N(d-6alkil)₂, -N-SO₂-C₁₋₆alkil ili SO₂-C₁₋₆alkil;

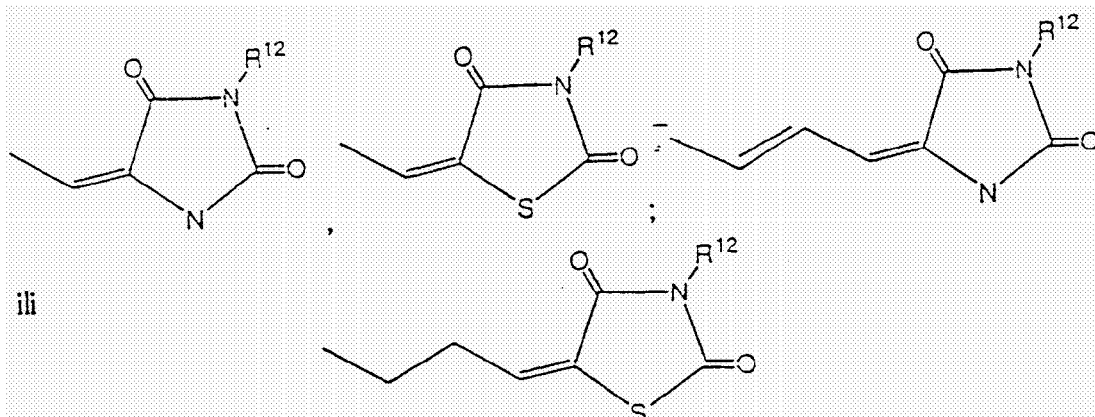
R₃ se bira između H, halogen, -CF₃, -OH, C₁₋₁₀ alkil, C₁₋₁₀ alkoksi, CHO, -C(O)CH₃, -C(O)-(CH₂)_n-CF₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH-C₁₋₆alkil, -N(C₁₋₆alkil)₂, -N-SO₂-C₁₋₆alkil, -SO₂-C₁₋₆alkil, fenil fenoksi, benzil, benziloksi-C(O)-fenil, -C(O)-benzil, -CH₂-(C₃₋₅cikloalkil)), C(O)-OH, -C(O)-C₁₋₆alkil, -C(O)-O-C₁₋₆alkil, C(O)-CF₃, ili -(CH₂)_n-S-CH₂((C₃₋₅cikloalkil), a prstenovi relevantnih R₃ grupa su opcijski supstituirani s od 1 do 3 grupe koje se biraju između halogen, C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkoksi, -NO₂, -CF₃, -C(O)-OH ili OH; ili ostatak formule:



n pri svakom pojavljivanju neovisno bira kao cijeli broj između 0 i 3;

R₈ i R₉ neovisno biraju pri svakom pojavljivanju između H, -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -CF₃, -OH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, -C₁₋₆alkil, -O-C₁₋₆alkil, -NH(C₁₋₆alkil) ili -N(C₁₋₆alkil)₂,

R₄ bira između -COOH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-C(O)-COOH, CH=CH-COOH, tetrazol, -(CH₂)_n-tetrazol, ostatak -L¹-M¹ ili ostatak formule:

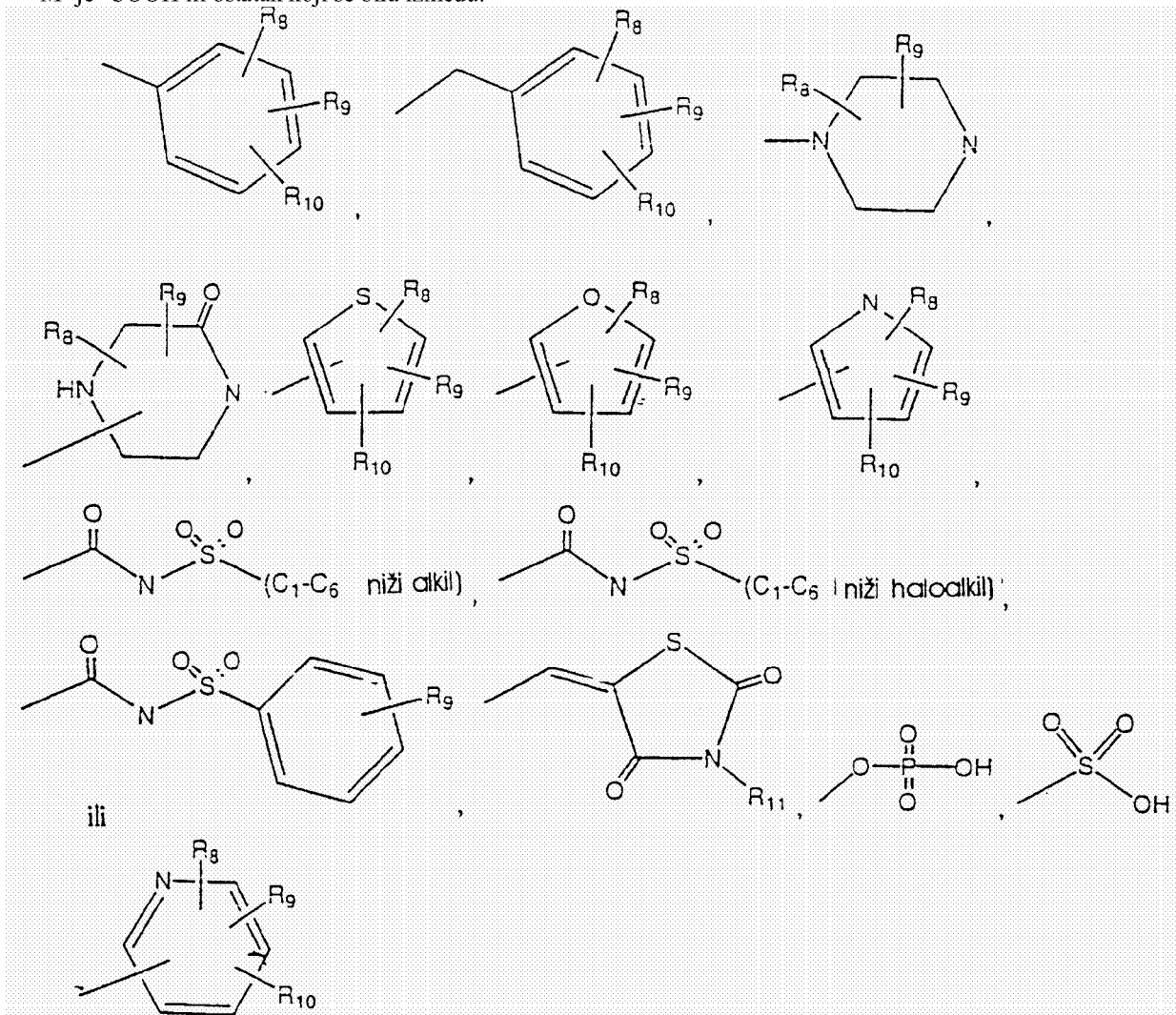


R¹² se bira između H, -CF₃, C₁₋₆alkil, -(CH₂)_n-C₃₋₆dalkoalkil, fenil ili benzil, a cikloalkil, fenil ili benzil grupe su

opcijski supstituirane s od 1 do 3 grupe koje se biraju između halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, COOH , $-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)-COOH}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkil}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{alkil}$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{alkil})$ ili $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alkil})_2$,

L^1 se bira između $-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{S}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C(O)}-$, $-\text{C(O)-O}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S}-(\text{CH}_2)_n-$, $\text{C(Z)-N(R}_6)$, $\text{C(Z)-N(R}_6)\text{-(CH}_2)_n-$, $-\text{C(O)-C(Z)-N(R}_6)-$, $-\text{C(O)-C(Z)-N(R}_6)\text{-(CH}_2)_n-$, $-\text{C(Z)-NH-SO}_2-$, $\text{C(Z)-NH-SO}_2\text{-(CH}_2)_n-$, $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_n\text{-O}$, C(O)-N ili $-(\text{CH}_2)_n\text{-S}-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)-N}$;

M^1 je $-\text{COOH}$ ili ostatak koji se bira između:

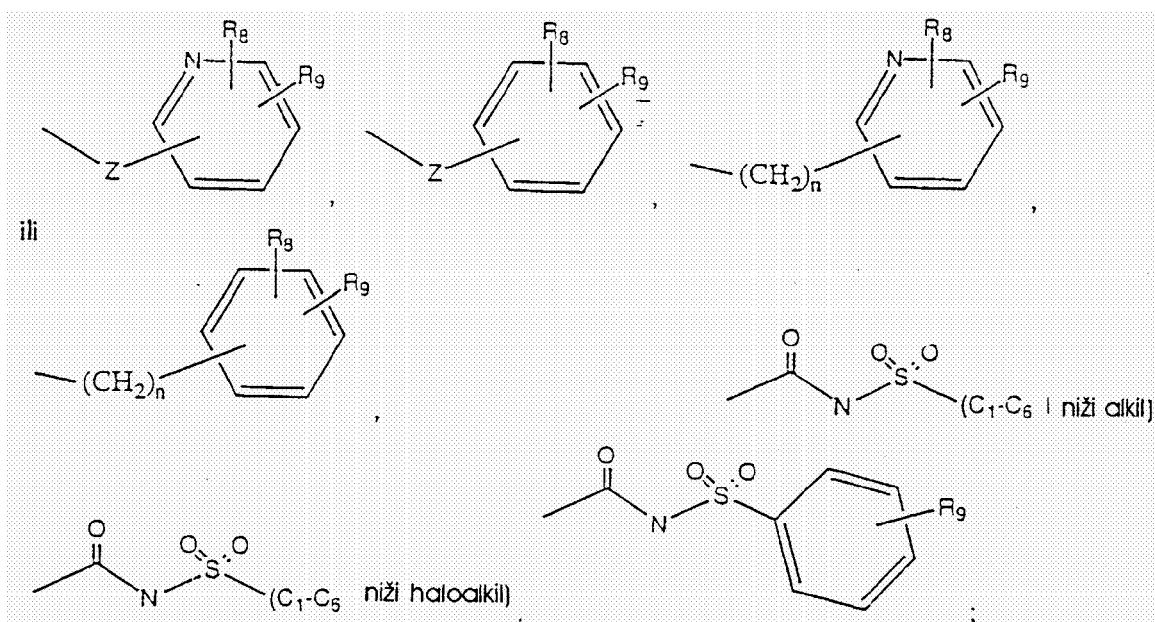


R_8 pri svakom pojavljivanju se neovisno bira između H , $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)-COOH}$, tetrazol

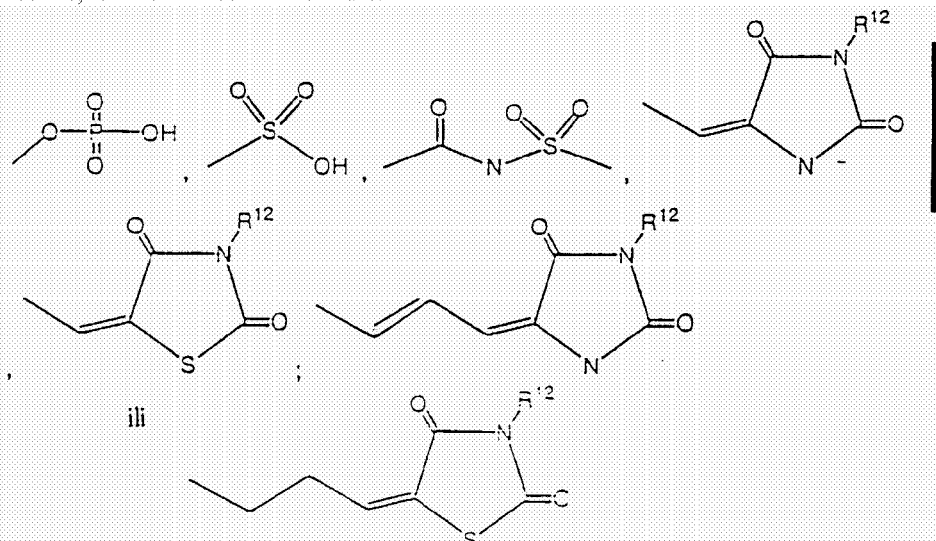


R_9 pri svakom pojavljivanju se neovisno bira između H , halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, COOH , $-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)-COOH}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkil}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{alkil}$, $\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{alkil})$ ili $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alkil})_2$,

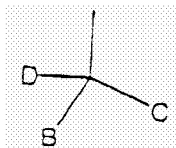
R_{10} se bira između H , $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)-COOH}$, $-\text{CF}_3$, OH , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)-COOH}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkil}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{alkil}$,



pod uvjetom da opstatak ili kombinacija ostataka sadržanih u R_4 obuhvaća kiselinsku grupu koja se bira između karboksilne kiseline, tetrazola ili ostatak formule:



- 5 R_5 se bira između C_{1-6} niži alkil, C_6 niži alkoksi, $-(CH_2)_n$ -Ca-io cikloalkil, $-(CH_2)_n$ -S- $(CH_2)_n$ - C_{3-10} cikloalkil, $-(CH_2)_n$ -O- $(CH_2)_n$ - C_{3-10} cikloalkil, $-(CH_2)_n$ -fenil-O-fenil, $-(CH_2)_n$ -fenil- CH_2 -fenil, $-(CH_2)_n$ -O-fenil- CH_2 -fenil, $-(CH_2)_n$ -fenil(O- CH_2 -fenil) $_2$, $-CH_2$ -fenil-C(O)-benzotiazol ili ostatak formule $-(CH_2)_n$ -A, $-(CH_2)_n$ -S-A ili $-(CH_2)_n$ -O-A, gdje je A ostatak:



- 10 D je H, C_{1-6} niži alkil, C_{1-6} niži alkoksi, $-CF_3$ ili $-(CH_2)_n$ - CF_3 , B i C se neovisno biraju između fenil, piridinil, pirimidinil, furil, tienil ili pirolil grupa, a svaka je opcijski supstituirana s od 1 do 3, poželjno od 1 do 2 supstituenta koji se biraju između H, halogen, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OH$, C_{1-6} alkil, $-C_{1-6}$ alkoksi, $-NH_2$, ili $-NO_2$, ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol.
- 15 26. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to E-[(5-{(E)-[5-(benziloksi)1-(4-{3,5-bis(trifluorometil)fenoksi}metil}benzil)-1H-indol-2-il]metiliden}-2,4-dioksi-1,3-tiazolan-3-il)] $_n$ etil]benzoeva kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
27. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 4-{(E)-[5-(benziloksi-1-{3-[3,5-bis(trifluorometil)fenoksi]propil}-1H-indol-2-il]metiliden]-1,3-tiazolan-2,4-dion ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
28. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 5-((E){5-(benziloksi)-1-[2,4-bis(trifluorometil)benzil]-1H-indol-2-il}metiliden)-1,3-tiazolan-2,4-dion ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
- 20 29. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 5-{(E)-[5-(benziloksi-1-(4-(4-klorobenzil)-1H-indol-2-il]

- metiliden}-1,3-tiazolan-2,4-dion ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
30. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 5-{(E)-[5-(benziloksi)-1-(2-naftilmetil-1H-indol-2-il)]metiliden}-1,3-tiazolan-2,4-dion ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
31. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 5-{(E)-[1-(E-benzilbenzil)-5-(benziloksi)-1H-indol-2-il]metiliden}-1,3-tiazolan-2,4-dion ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
32. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 5-{(E)-[5-(benziloksi)-1-(4-klorobenzil)-1H-indol-2-il]metiliden}-1,3-tiazolan-2,4-dion ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
33. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 5-((E)-{5-(benziloksi)-1-[2,4-bis(trifluorometil)benzil]-1H-indol-2-il}metiliden)-1,3-tiazolan-2,4-dion ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
34. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 2-(5-{(E)-[5-(benziloksi)-1-(4-{[3,5-bis(trifluorometil)fenoksi]metil}benzil)-1H-indol-2-il]metiliden}-2,4-diokso-1,3-tiazolan-3-il)octena kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
35. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 4-[(5-{(E)-[5-(benziloksi)-1-(4-klorobenzil)-1H-indol-2-il]metiliden}-2,4-diokso-1,3-tiazolan-3-il)_metil]benzoeva kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
36. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 2-(5-{(E)-[5-(benziloksi)-1-(2-naftilmetil)-1H-indol-2-il]metiliden}-2,4-diokso-1,3-tiazolan-3-il)octena kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
37. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 4-[(5-{(E)-[5-(benziloksi)-1-(2-naftilmetil)-1H-indol-2-il]metiliden}-2,4-diokso-1,3-tiazolan-3-il)_metil]benzoeva kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
38. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 2-(5-{(E)-[5-(benziloksi)-1-(4-klorobenzil)-1H-indol-2-il]metiliden}-2,4-diokso-1,3-tiazolan-3-il)octena kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
39. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 5-((E)-{5-(benziloksi)-1-[2,4-bis(trifluorometil)benzil]-1H-indol-2-il}metiliden)-2-tiookso-1,3-tiazolan-4-on ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
40. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 5-{(E)-[5-(benziloksi)-1-(2-naftilmetil)-1H-indol-2-il]metiliden}2-tiookso-1,3-tiazolan-4-on ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
41. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 5-[(E)-5-(benziloksi)-1-{3-[3,5-bis(trifluorometil)fenoksi]propil}-1H-indol-2-il)_metiliden]-2-tiookso-1,3-tiazolan-4-on ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
42. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 5-{(E)-[5-(benziloksi)-1-(4-klorobenzil)-1H-indol-2-il]metiliden}-2-tiookso-1,3-tiazolan-4-on ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
43. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 5-{(E)-[1-(4-benzilbenzil)-5-(benziloksi)-1H-indol-2-il]metiliden}2-tiookso-1,3-tiazolan-4-on ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
44. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 5-{(E)-[5-(benziloksi)-1-(4-{[3,5-bis(trifluorometil)fenoksi]metil}benzil)-1H-indol-2-il]metiliden}-2-tiookso-1,3-tiazolan-4-on ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
45. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 4-[[5-(E)-{5-(benziloksi)-1-[2,4-bis(trifluorometil)benzil]-1H-indol-2-il]metiliden]-4-okso-2-tiookso-1,3-tiazolan-3-il]metil]benzoeva kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
46. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 5-((E)-{5-(benziloksi)-1-[2,4-bis(trifluorometil)benzil]-1H-indol-2-il}metiliden)-2-tiooksotetrahidro-4H-1-imidazol-4-on ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
47. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 1-benzil-5-(2-tienil)-1H-indol-2-karboksilna kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
48. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 5-(1-benzofuran-2-il)-1-benzil-1H-indol-2-karboksilna kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
49. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 1-benzil-5-(4-fluorofenil)-1H-indol-2-karboksilna kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
50. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 1-benzil-5-(3-metoksifenil)-1H-indol-2-karboksilna kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
51. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 1-benzil-5-fenil-1H-indol-2-karboksilna kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
52. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 1-benzhidril-5-bromo-1H-indol-2-karboksilna kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
53. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 5-[3-acetilamino)fenil]-1-benzhidril-1H-indol-2-karboksilna kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
54. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 1-benzhidril-5-(2-tienil)-1H-indol-2-karboksilna kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
55. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 5-[(5-(benziloksi)-1-[2,4-bis(trifluorometil)benzil]1H-indol-2-il]karbonilamino]-2-[(5-kloro-3-piridinil)oksi]-benzoeva kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
56. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 5-(benziloksi)-1-[2,4-bis(trifluorometil)benzil]-1H-indol-2-karboksilna kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
57. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 5-(benziloksi)-1-(4-{[3,5-bis(trifluorometil)fenoksi]metil}benzil)-1H-indol-2-karboksilna kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
58. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 5-[(5-(benziloksi)-1-[2,4-bis(trifluorometil)benzil]-1H-indol-2-il]karbonilamino]-2-[(5-kloro-3-piridinil)oksi]-benzoeva kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
59. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 5-(benziloksi)-1-[4-{[3,5-bis(trifluorometil)fenoksi]metil}benzil]-1H-indol-2-karboksilna kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.

60. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 4-([5-(E)-{5-(benziloksi)-1-[2,4-bis(trifluorometil)benzil]-1H-indol-2-il}metiliden)-4-okso-2-tiookso-1,3-tiazolan-3-il]metil}benzoeva kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
61. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 5-((Z,2E)-3-{5-(benziloksi)-1-[2,4-bis(trifluorometil)benzil]-1H-indol-2-il}-2-propiliden)-1,3-tiazolan-2,4-dion ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
- 5 62. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 5-(benziloksi)-1-(4-{[3,5-bis(trifluorometil)fenoksi]metil}benzil)-1H-indol-2-karboksilna kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
63. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 5-([1-benzil-5-(benziloksi)-1H-indol-2-il]karbonil} amino) izohtalna kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
64. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to (E)-3-[5-(benziloksi)-1-(2-naftilmetil)-1H-indol-2-il]-2-propenoinska kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
- 10 65. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to (E)-3-[5-benziloksi)-1-[2,4-bis(trifluorometil)benzil]-1H-indol-2-il]-2-propenoinska kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
66. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to (E)-3-[5-(benziloksi)-1-(4-klorobenzil)-1H-indol-2-il]-2-propenoinska kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
- 15 67. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 1-(4-{[3,5-bis(trifluorometil)fenoksi]metil}benzil)-1H-indol-2-karboksilna kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
68. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 5-([5-(benziloksi)-1-(4-{[3,5-bis(trifluorometil)fenoksi)-1H-indol-2-il]karbonil} amino)-2-[(5-kloro-3-piridinil)oksi]-benzoeva kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
69. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 3-([1-(4-{[3,5-bis(trifluorometil)fenoksi]metil}benzil)-1H-indol-2-il]karbonil} amino)benzoeva kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
- 20 70. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 2-[4-([1-(4-{[3,5-bis(trifluorometil)fenoksi]metil}benzil)-1H-indol-2-il]karbonil} amino)fenil]octena kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
71. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 3-([3-acetil-5-(benziloksi)-1-(2-naftilmetil)-1 H-indol-2-il]metoksi}benzoeva kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
- 25 72. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 4-([5-(benziloksi)-1-(2-naftilmetil)-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-2-il]metoksi}benzoeva kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
73. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 3-([5-(benziloksi)-1-(2,4-bis(trifluorometil)benzil)-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-2-il]metoksi}benzoeva kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
74. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 2-([3-acetil-1-[4-(1,3-benzotiazol-2-ilkarbonil)benzil]-5-(benziloksi)-1H-indol-2-il]metil}sulfanil)octena kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
- 30 75. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 2-([3-acetil-1-[4-(1,3-benzotiazol-2-ilkarbonil)benzil]-5-(benziloksi)-1H-indol-2-il]metil}sulfanil)benzoeva kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
76. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je to 4-([3-acetil-1-[4-(1,3-benzotiazol-2-ilkarbonil)benzil]-5-(benziloksi)-1H-indol-2-il]metoksi}benzoeva kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.

35

SAŽETAK

Opisani su inhibitori aktivnosti cPLA₂ koji imaju kemijsku formulu koja se bira iz grupe koju čine (I), (II) i (III), (IV), (V) ili (VI).

40

