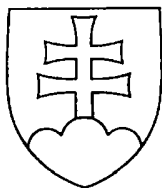


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **18. 1. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/176 484**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **18. 1. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 3. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US01/01477**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/53268**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1005-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**C07D231/56,
C07D403/04,
C07D401/04,
A61K 31/416,
A61K 31/4184,
A61K 31/4439,
A61P 35/00**

(71) Prihlasovateľ: **AGOURON PHARMACEUTICALS, INC., La Jolla, CA, US;**

(72) Pôvodca: **Reich Siegfried Heinz, Solana Beach, CA, US;
Bleckman Ted Michael, La Jolla, CA, US;
Kephart Susan Elizabeth, San Diego, CA, US;
Romines William Henry III, San Diego, CA, US;
Wallace Michael B., San Diego, CA, US;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Indazolové zlúčeniny, farmaceutické kompozície obsahujúce tieto zlúčeniny a spôsoby sprostredkovania alebo zastavenia bunkovej proliferácie**

(57) Anotácia:
Opisujú sa indazolové zlúčeniny, ktoré ovplyvňujú a/alebo inhibujú proliferáciu buniek, napríklad aktivitu proteín-kináz. Tieto zlúčeniny a farmaceutické prostriedky obsahujúce takéto zlúčeniny môžu ovplyvňovať - napríklad - ochorenia závislé na kinázach a/alebo môžu inhibovať nežiaducu proliferáciu buniek. Ďalej sa opisujú terapeutické alebo profylaktické spôsoby použitia farmaceutických prostriedkov obsahujúcich takéto zlúčeniny a spôsobov na liečbu nádorov, rovnako ako iných ochorení, spojených s nežiaducou angiogéziou a/alebo bunkovou proliferáciou, ako je diabetická retinopatia, neovaskulárny glaukom, reumatoidná artritída a psoriáza, prostredníctvom podania účinných množstiev takých zlúčenín.

Indazolové zlúčeniny, farmaceutické prostriedky a spôsoby na ovplyvnenie alebo inhibíciu proliferácie buniek

Predkladaný vynález uplatňuje prioritu z U.S. doterajšej prihlášky poradové č. 60/176,484, podanej 18.1.2000.

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka indazolových zlúčenín, ktoré ovplyvňujú a/alebo inhibujú proliferáciu buniek, napríklad, prostredníctvom inhibície aktivity proteín kináz, ako je VEGF, GHK-1, a cyklín-dependentnej kinázy (CDKs), ako je CDK1, CDK2, CDK4 a CDK6. Vynález sa ďalej týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich takéto zlúčeniny a prostriedky a spôsobov na liečbu nádorov, rovnako ako iných ochorení spojených s nežiadúcou angiogenézou a/alebo bunkovou proliferáciou, prostredníctvom podania účinných množstiev takých zlúčenín.

Doterajší stav techniky

Nekontrolovaná proliferácia buniek je známkou nádorov. Proliferácia buniek v reakcii na rôzne stimuly sa prejavuje dereguláciou bunkového cyklu, čo je proces, ktorým sa bunky delia a množia. Nádorové bunky majú typicky poškodené gény, ktoré priamo alebo nepriamo regulujú progresiu bunkovým cyklom.

Hyperproliferatívne ochorenia, vrátane nádorových ochorení, sú charakterizované bunkami rýchlo a nekontrolované prechádzajúcimi bunkovým cyklom v dôsledku, napríklad, poškodenia génov, ktoré priamo alebo nepriamo regulujú progresiu bunkovým cyklom. Preto môžu byť činidlá, ktoré

modulujú bunkový cyklus, a tak hyperproliferáciu, použité na liečbu rôznych ochorení spojených s nekontrolovanou alebo nežiadúcou proliferáciou buniek. Okrem použitia ako protinádorové chemoterapeutické činidlá sú inhibítory bunkového cyklu tiež navrhnuté ako antiparazitárne činidlá (pozri Gray et al., Curr. Med. Chem. 6, 859-875 (1999)) a novo ako účinné antivirotiká (pozri Schang et al., J. Virol. 74, 2107-2120 (2000)). Ďalej, použitie antiproliferatívnych činidiel môže byť tiež rozšírené na liečbu kardiovaskulárnych ochorení, ako je ateroskleróza alebo restenosa (pozri Braun-Dullaes et al., Circulation, 98, 82-89 (1998)), a na zápalové stavy, ako je artritída (pozri, Taniguchi et al., Nature Med., 5, 760-767(1999)) alebo psoriáza.

Mechanizmy proliferácie buniek sú skúmané na bunkovej a molekulárnej úrovni. Na bunkovej úrovni sa skúma deregulácia signálnych dráh, strata riadenia bunkového cyklu, neriadená angiogenézia alebo stimulácia zápalových pochodov, zatiaľ čo na molekulárnej úrovni sú tieto procesy modulované rôznymi proteínmi, najmä proteín-kinázami. Zastavenie proliferácie môže byť tiež dôsledkom programovanej bunkovej smrti, alebo tiež apoptosii, ktorá je tiež regulovaná rôznymi dráhami, z ktorých niektoré zahŕňajú proteolytické enzýmy.

Z kandidátov na regulačné proteíny sú proteín kinázy rodinou enzýmov, ktoré katalyzujú fosforyláciu hydroxylových skupín špecifických tyrosínových, serínových alebo treonínových zvyškov v proteíne. Obvykle taká fosforylácia dramaticky zmení funkciu proteínu a preto sú proteín kinázy zásadné na reguláciu rôznych bunkových procesov, vrátane metabolizmu, proliferácie buniek, diferenciácie buniek a prežívania buniek. Z mnohých rôznych bunkových funkcií, pre ktoré je nutná aktivita proteín kináz, predstavujú niektoré

procesy atraktívne ciele na terapeutickú intervenciu pri niektorých ochoreniach. Dvoma príkladmi sú riadenie bunkového cyklu a angiogenázie, v ktorých majú proteín kinázy zásadnú úlohu; tieto procesy sú zásadné na rast solidných nádorov, rovnako ako pre iné ochorenia.

CDK tvorí triedu enzýmov, ktoré sú zásadné v riadení prechodu medzi rôznymi fázami bunkového cyklu, ako je progresia zo štádia klúdu do G_1 (fáza medzi mitózou a zahájením replikácie DNA pre nové kolo bunkového delenia), do S fázy (fáza aktívnej syntézy DNA), alebo progresia z G_2 do M fázy, v ktorej dochádza k aktívnej mitóze a bunkovému deleniu (pozri, napríklad, články v Science, zväzok 274 (1996), str. 1643-1677; a Ann. Rev. Cell Dev. Biol, zväzok 13 (1997), str. 261-291, CDK komplexy sa tvoria asociáciou s regulačnou cyklínovou podjednotkou (napríklad, cyklínom A, B1, B2, D1, D2, D3, a E) a katalytickou kinázovou podjednotkou (napríklad, cdc2 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5, a CDK6). Ako naznačuje názov, sú CDK absolútne závislé na cyklín podjednotke pri fosforylácii cieľových substrátov, a rôzne páry kináza/cyklín regulujú progresiu cez jednotlivé fázy bunkového cyklu.

D cyklíny sú citlivé na extracelulárne rastové signály a sú aktivované v reakcii na mitogény počas G_1 fázy bunkového cyklu. CDK4/cyklín D má významnú úlohu v progresii bunkového cyklu v dôsledku fosforylácie, a tým inaktivácie retinoblastomového proteínu (Rb). Hypofosforylovaný Rb sa viaže na rodinu regulátorov transkripcie, ale po hyperfosforylácii Rb komplexom CDK4/cyklín D sa tieto transkripčné faktory uvoľnia a aktivujú gény, ktorých génové produkty sú zodpovedné za progresiu do S fázy. Fosforylácia Rb a inaktivácia CDK4/cyklínu umožňuje priechod buniek restriktívnym bodom G_1 fázy, kde už bunky nie sú citlivé na extracelulárne rastové alebo

inhibičné signály a prebieha bunkové delenie. Počas pozdnej G_1 fázy je Rb tiež fosforylovaný a inaktivovaný komplexom CDK2/cyklín E, a nové dôkazy naznačujú, že CDK2/cyklín E môže tiež regulovať progresiu do S fázy cestou paralelnej dráhy, ktorá je nezávislá na fosforylácii Rb (pozri Lukas et al., "Cyclin E-induced S Phase Without Aktivation of the pRb/E2F Pathway," *Genes a Dev.*, zväzok 11 (1997), str. 1479-1492).

Progresia z G_1 do S fázy, ktorá je sprostredkovaná komplexami CDK4/cyklín D a CDK2/cyklín E, je predmetom rôznych regulačných mechanizmov, ako negatívnych, tak pozitívnych. Rastové stimuly, ako sú mitogény, spôsobujú zvýšenie syntézy cyklínu D1 a tak zvýšenie množstva funkčného CDK4, naopak, rast buniek môže byť "zarazený" v reakcii na poškodenie DNA alebo na negatívne rastové stimuly, indukciou endogénnych inhibičných proteínov. Medzi tieto prirodzené inhibítory patrí $p21^{WAF1/CIP1}$, $p27^{KIP1}$ a $p16^{INK4}$ rodina, kde posledný uvedený proteín inhibuje výlučne CDK4 (pozri Harper, "Cyclin Dependent Kinase Inhibitors", *Cancer Surv.*, zväzok 29 (1997), str. 91-107). Aberácie v tomto kontrolnom systéme, najmä tie, ktoré postihujú funkciu CDK4 a CDK2, sa predpokladajú pri zmene buniek na vysoko proliferatívne bunky charakteristické pre malignity, ako sú familiárne melanómy, karcinómy pažeráka a karcinómy slinivky brušnej (pozri, napríklad, Hall a Peters, "Genetic Alterations of Cyclins, Cyclin-Dependent Kinases, and CDK Inhibitors in Human Cancer," *Adv. Cancer Res.*, zväzok 68 (1996), str.67-108; a Kamb et al., "A Cell Cycle Regulator Potentially Involved in Genesis of Many Tumor Types," *Science*, zväzok 264 (1994), str. 436-440). Nadmerná expresia cyklínu D1 sa spája s karcinómami pažeráka, prsníka a so spinocelulárnymi karcinómami (pozri, napríklad, DelSal et al., "Cell Cycle a Cancec Critical Events at the S, Restriction Point," *Critical*

Rev. Oncogenesis, zväzok 71 (1996), str. 127-142). Gény kódujúce CDK4-špecifické inhibítory p16 rodiny často obsahujú delécie a mutácie pri familiárnom melanóme, gliómoch, leukémiách, sarkómoch, a karcinómoch pankreatu, nemalobunkových karcinómoch pľúc a karcinómoch hlavy a krku (pozri Nobori et al., "Deletions of the Cyclin-Dependent Kinase-4 Inhibitor Gene in Multiple Human Cancers," Nature, zväzok 368(1994), str. 753-756). Amplifikácia a/alebo nadmerná expresia cyklínu E je tiež pozorovaná v mnohých solidných nádoroch, a zvýšená koncentrácia cyklínu E tiež koreluje s nie dobrou prognózou. Ďalej, bunkové hladiny CDK inhibítora p27, ktorý ako substrát, tak ako inhibítor CDK2/cyklínu E, sú abnormálne nízke v karcinóme prsníka, hrubého čreva a prostaty, a expresie p27 inverzne korelujú so štádiom ochorenia (pozri Loda et al., "Increased Proteasome-dependent Degradation of the Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor p27 in Aggressive Colorectal Carcinomas," Nature Medicine, zväzok 3 (1997), str. 231-234). Nedávno boli získané dôkazy o tom, že CDK4/cyklín D môže sekvestrovať p27, ako opisujú Sherr, et al., Genes Dev., zväzok 13 (1999), str. 1501-1512, p21 proteíny tiež prenášajú inhibičné signály pre nádory od p53 k CDK; tak môžu mutácie p53 v približne 50% všetkých ľudských nádoroch nepriamo viesť na dereguláciu aktivity CDK.

Nové dáta poskytujú veľké dôvody na použitie zlúčenín inhibujúcich CDK, najmä CDK4 a CDK2, ako antiproliferatívnych terapeutických činidiel. Na tento účel boli navrhnuté niektoré biomolekuly. Napríklad, U.S. patent č. 5,621,082, Xiong et al., opisuje nukleové kyseliny kódujúce inhibítory CDK6, a WO 99/06540 inhibítory CDK. Peptidy a peptidomimetické inhibítory sú opísané v Európskej patentovúj prihláške č.0666270 A2, Bandara et al., Nature Biotechnology, zväzok 15 (1997), str. 896-901 a Chen, et al., Proceedings of the National Academy of

Science, USA, zväzok 96(1999), str. 4325-4329. Peptidové aptamery boli identifikované zo skríningu v Cohen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, zväzok 95 (1998), str. 14272-14277, Niekoľko malých molekúl bolo identifikovaných ako CDK inhibítory (napríklad pozri Webster, "The Therapeutic Potential of Targeting the Cell Cycle," Exp. Opin. Invest. Drugs, zväzok 7 (1998), str. 865-887, a St. Cez et al., "Recent advances in protein kinase inhibition: current molecular scaffolds used for inhibitor synthesis," Current Opinion in Drug Discovery and Development, zväzok 2(1999), str. 274-285). Flavon flavopiridol vykazuje strednú selektivitu na inhibíciu CDK vzhľadom k iným kinázam, ale inhibuje rovnako silno CDK4, CDK2 a CDK1, s IC_{50} v rozmedzí 0,1-0,3 pM. Flavopiridol je v súčasnosti vo fáze II klinického skúšania ako onkologické chemoterapeutikum (Sedlacek et al., Flavopindol (L86-8275; NSC 649890), A New Kinase Inhibitor počas 2Tumor Therapy," Int. J. Oncol., zväzok 9 (1996), str. 1143-1168). Analógy flavopiridolu sú predmetom iných publikácií, napríklad U.S. Patentu č. 5,733,920, Mansuri et al. (Medzinárodná prihláška č. WO 97/16447) a Medzinárodných prihlášok č. WO 97/42949 a WO 98/17662. Výsledky s derivátmi na báze purínu sú opísané v Schow et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., zväzok 7 (1997), str. 2697-2702; Grant et al., Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., zväzok 39 (1998), Abst. 1207; Legravend et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., zväzok 8 (1998), str. 793-798; Gray et al., Science, zväzok 281 (1998), str. 533-538; Charig, et al., Chemistry & Biology, zväzok 6(1999), str. 361-375, WO 99/02162, WO 99/43675, a WO 99/43676. Ďalej, nasledujúce publikácie opisujú niektoré pyrimidíny, ktoré inhibujú cyklín-dependentné kinázy a kinázy ovplyvňované rastovými faktormi: Medzinárodná prihláška č. WO 98/33798; Ruetz et al., Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., zväzok 39(1998), Abst. 3796; a Meyer

et al, Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., zväzok 39 (1998), Abst. 3794.

Benzénsulfonamidy, ktoré blokujú bunky v G_1 fáze, sú vyvíjané firmou Eisai, pozri Owa, et al., J. Med. Chain., zväzok 42 (1999), str. 3789-3799. Oxindolový CDK inhibítor je vyvíjaný firmou Glaxo-Wellcome, pozri Luzzio, et al., Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., zväzok (1999), Abst. 4102 a W0 99/15500. Paullony boli objavené v spolupráci s NCI, Schultz, et al., J. Med. Chain., zväzok (1999), str. 2909-2919. Indenopyrazoly sú opísané vo W0 99/17769 a v Seitz et al., 218. ACS Natl. Mtg. (Aug. 22-26, 1999, New Orleans), Abst MEDI 316. Amínotiazoly sú použité vo W0 99/24416 a W0 99/21845.

CHK1 je inou proteín kinázou. CHK1 má významnú úlohu ako kontrolný bod v progresii bunkového cyklu. Kontrolné body sú kontrolné systémy, ktoré koordinujú bunkový cyklus tým, že ovplyvňujú tvorbu, aktiváciu a následnú inaktiváciu cyklín-dependentných kináz. Kontrolné body bránia progresiu bunkového cyklu v nevhodnú dobu, udržujú metabolickú rovnováhu buniek v prípade rastového arestu a v niektorých prípadoch môžu indukovať apoptózu (programovanú bunkovú smrť), keď by požiadavky kontrolného bodu neboli splnené. Pozri napríklad O'Connor, Cancer Surveys, 29, 151-182 (1997); Nurse, Cell, 91,865-867 (1997); Hartwell et al., Science, 266, 1821-1828 (1994); Hartwell et al., Science, 246, 629-634 (1989).

Jedna séria kontrolných bodov sleduje integritu genómu a po rozpoznaní poškodenia DNA tieto "kontrolné body poškodenia DNA" blokujú progresiu bunkového cyklu v G_1 a G_2 fázach a spomaľujú progresiu cez S fázu. O'Connor, Cancer Surveys, 29, 151-182 (1997); Hartwell et al., Science, 266, 1821-1828 (1994). Tento účinok umožňuje dokončenie procesov reparácie DNA pred

replikáciou genómu a následnou separáciou tohto genetického materiálu do dcériných buniek. Významné je, že najčastejšie mutovaný gén v ľudských nádoroch, p53 tumor supresorový gén, produkuje proteín kontrolného bodu poškodenia DNA, ktorý blokuje progresiu bunkového cyklu v G₁ fáze a/alebo indukuje apoptózu (programovanú bunkovú smrť) po poškodení DNA. Hartwell et al., Science, 266, 1821-1828 (1994). p53 tumor supresor tiež zosilňuje účinnosť kontrolného bodu poškodenia DNA v G₂ fáze bunkového cyklu. Pozri napríklad Bunz at al., Science, 28, 1497-1501 (1998); Winters at al., Oncogene, 17, 673-684 (1998); Thompson, Oncogene, 15, 3025-3035 (1997).

Pri znalosti zásadnej úlohy dráhy p53 tumor supresoru v ľudských nádoroch sa aktívne skúmajú možnosti využitia tejto dráhy v p53-defektných nádoroch. Jednou možnosťou je využitie G₂ kontrolného bodu v p53 defektných nádorových bunkách. Nádorové bunky sú v dôsledku toho, že nemajú G₁ kontrolný bod, citlivé na zrušenie poslednej prekážky brániacej ich proti protinádorovým účinkom činidiel poškodzujúcich DNA, ktorou je G₂ kontrolný bod. G₂ kontrolný bod je regulovaný kontrolným systémom, ktorý je konzervovaný od kvasiniek k človeku. Dôležitým prvkom v tomto konzervovanom systéme je kináza CHK1, ktorá prenáša signály z komplexu rozpoznávajúceho poškodenie DNA a inhibuje aktiváciu komplexu cyklínu B/Cdc2 kinázy, ktorý podporuje vstup do mitózy. Pozri napríklad Pang at al., Science, 277, 1501-1505 (1997); Sanchez at al., Science, 277, 1497-1501 (1997). Bolo preukázané, že inaktivácia CHK1 ruší ako G₂ arest indukovaný poškodením DNA spôsobeným protinádorovými činidlami alebo endogénnymi vplyvmi, rovnako ako vedie k prednostnému usmrcovaniu buniek defektných v tomto kontrolnom bode. Pozri napríklad Nurse, Cell, 91, 865-867 (1997); Weinert, Science, 277, 1450-1451 (1997); Walworth at

al., Nature, 363, 368-371 (1993); a Al-Khodairy et al., Molec. Biol. Cell, 5, 147-160 (1994).

Selektívna manipulácia s kontrolným bodom v nádorových bunkách môže byť využitá v protinádorových chemoterapeutických a rádioterapeutických režimoch, a ďalej umožňuje využitie všeobecného rysu nádorových buniek, "genetickej nestability", ako základu pre selektívnu deštrukciu nádorových buniek. Mnoho faktorov činí z CHK1 základný cieľ v kontrolnom bode poškodenia DNA. Hodnotenie inhibítorov tejto a ďalších funkčne príbuzných kináz, ako je CDS1/CHK2, a kináz, o ktorých bolo novo zistené, že kooperujú s CHK1 v regulácii progresie S fázy (pozri Zeng et al., Nature, 395, 507-510 (1998); Matsuoka, Science, 282, 1893-1897 (1998)), môže viesť na získanie nových terapeutických entít na liečbu nádorových ochorení.

Inou skupinou kináz sú tyrosín kinázy. Tyrosín kinázy môžu byť receptorové (majúce extracelulárne, transmembránovú a intracelulárnu doménu) alebo non-receptorové (celé lokalizované intracelulárne). Aspoň jedna z non-receptorových proteín-tyrosín kináz, konkrétne LCK, sa zrejme podieľa v T-lymfocytoch na prenose signálu z interakcie proteínu na bunkovom povrchu (Cd4) so zosietenou anti-Cd4 protilátkou. Podrobnejší opis non-receptorových tyrosín kináz je uvedený v Bosni, Oncogene, 8, 2025-2031 (1993), ktorá je tu uvedená ako odkaz.

Okrem svojej úlohy v kontrole bunkového cyklu majú proteín-kinázy tiež zásadnú úlohu v angiogenézi, čo je mechanizmus, ktorým sa tvoria nové kapiláry z existujúcich ciev. Keď je to nutné, môže cievny systém generovať nové kapilárne siete zásobujúce tkanivá a orgány. Pre dospelých je ale angiogenéza veľmi obmedzená a vyskytuje sa len pri hojení rán a

neovaskularizácii endometria počas menštruácie. Pozri Merenmies, J., Paracia, L. F., Henkemeyer, M., Cell Growth & Differentiation, 8, 3-10 (1997). Na druhú stranu, nežiadúca angiogenézia je známkou niekoľkých ochorení, ako je retinopatia, psoriáza, reumatoidná artritída, makulárna degenenerácia súvisiaca s vekom a nádory (solidné nádory). Folkman, Nature Med., 1, 27-31 (1995). Medzi proteín kinázy, ktoré sa podieľajú na angiogénnom procese, patria tri kinázy prislúchajúce do rodiny tyrosín kináz receptora pre rastový faktor: VEGF-R2 (receptor 2 pre vaskulárny endotelový rastový faktor, tiež známy ako KDR (kinázová inzertná doména receptora) a ako FLK-1); FGF-R (receptor pre fibroblastový rastový faktor); a TEK (tiež známy ako Tie-2).

VEGF-R2, ktorý je exprimovaný len na endotelových bunkách, viaže účinný angiogénny faktor VEGF a sprostredkuje následný prenos signálu prostredníctvom aktivácie intracelulárnej kinázovej aktivity. Preto sa predpokladá, že priama inhibícia kinázovej aktivity VEGF-R2 povedie na inhibíciu angiogenézie aj za prítomnosti exogénneho VEGF (pozri Strawn et al., Cancer Research, 56, 3540-3545 (1996)), ako bolo preukázané s mutantami VEGF-R2, ktoré zlyhávali v sprostredkovaní prenosu signálu. Millauer et al., Cancer Research, 56, 1615-1620 (1996). Ďalej sa zdá, že VEGF-R2 nemá pre dospelých žiadnu inú funkciu ako sprostredkovanie angiogénnej aktivity VEGF. Preto sa predpokladá, že selektívny inhibítor kinázovej aktivity VEGF-R2 bude mať nízku toxicitu.

Podobne, FGF-R sa viaže na angiogénne rastové faktory aFGF a bFGF a sprostredkuje následný intracelulárny prenos signálu. Nedávno sa objavili správy, že rastové faktory ako je bFGF, môžu mať zásadnú úlohu v indukcii angiogenézie v solidných nádoroch, ktoré dosiahli určitú veľkosť. Yoshiji et al.,

Cancer Research, 57, 3924-3928 (1997). Oproti VEGF-R2 je ale FGF-R exprimovaný v mnohých rôznych typoch buniek v tele a môže a nemusí mať významné úlohy v normálnych fyziologických procesoch pre dospelého. Ale systémové podanie malých molekúl inhibujúcich kinázovú aktivitu FGF-R blokovalo bFGF-indukovanú angiogenéziu myší bez zreteľnej toxicity. Mohammad et al., EMBO Journal, 17, 5996-5904 (1998).

TEK (tiež známy ako Tie-2) je inou receptorovou tyrosín kinázou exprimovanou len na endotelových bunkách, ktorá má preukázanú úlohu v angiogenézi. Väzba angiopoietínu-1 vedie na autofosforyláciu kinázovej domény TEK a vedie na prenos signálu, ktorý zrejme sprostredkuje interakciu endotelových buniek s peri-endotelovými podpornými bunkami, čo zjednodušuje zrenie novo vytvorených krvných ciev. Angiopoietín-2, na druhú stranu, zrejme antagonizuje pôsobenie angiopoietínu-1 na TEK a narušuje angiogenéziu. Maisonpierre et al., Science, 277, 55-60 (1997).

V dôsledku vyššie uvedených objavov bolo navrhnuté liečenie angiogenézie za použitia zlúčenín inhibujúcich kinázovú aktivitu VEGF-R2, FGF-R, a/alebo TEK. Napríklad, WIPO medzinárodná prihláška č. WO 97/34876 opisuje niektoré cinnolínové deriváty, ktoré sú inhibítormi VEGF-R2, ktoré môžu byť použité na liečbu ochorení asociovaných s abnormálnou angiogenézou a/alebo zvýšenou permeabilitou ciev, ako sú nádory, diabetes, psoriáza, reumatoidná artritída, Kaposiho sarkóm, haemangióm, akútne a chronické nefropatie, aterómy, arteriálne restenózy, autoimunitné ochorenia, akútne zápaly a očné ochorenia s proliferáciou ciev sietnice. Okrem proteín kináz uvedených vyššie sa mnoho ďalších proteín kináz považuje za terapeutické ciele a mnoho publikácií opisuje inhibítory kinázovej aktivity, napríklad: McMahon et al., Current Opinion

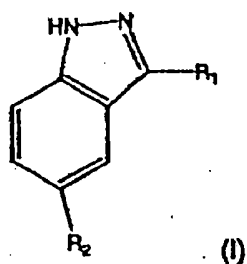
in Drug Discpresy & Development, 1, 131-146 (1998); Strawn at at., Exp. Opin. Invest. Drugs, 7, 553-573 (1998).

Ale stále existuje potreba zlúčenín s malou molekulou, ktoré môžu byť jednoducho syntetizované a ktoré sú účinnými inhibítormi bunkovej proliferácie, napríklad inhibítormi jednej alebo viacerých proteín kináz, ako je CHK1, VEGF, CDK alebo CDK/cyklínové komplexy. Pretože CDK4 môže slúžiť ako všeobecný aktivátor bunkového delenia vo väčšine buniek, a pretože komplexy CDK4/cyklín D a CDK2/cyklín E riadia časnú G₁ fázu bunkového cyklu, existuje potreba účinných a špecifických inhibítorov CDK4 a/alebo CDK2 na liečbu jedného alebo viacerých typov nádorov.

Podstata vynálezu

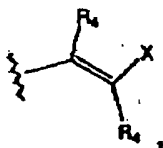
Predmetom vynálezu sú účinné anti-proliferatívne činidlá. Preto sú jedným predmetom vynálezu zlúčeniny a prostriedky, ktoré inhibujú aktivitu jednej alebo viacerých kináz, ako je CDK, VEGF, a CHK-1, alebo komplexov s cyklínami. Ďalším predmetom vynálezu je účinný spôsob liečby nádorov prostredníctvom inhibície kináz, ako je inhibícia VEGF, CHK-1, komplexov CDK4 alebo CDK4/cyklín D a/alebo CDK2 alebo CDK2/cyklín E. Iným predmetom vynálezu sú farmaceutické prostriedky obsahujúce zlúčeniny účinné v blokovaní prechodu nádorových buniek do proliferatívnej fázy. Tieto a ďalšie predmety vynálezu, ktoré budú zrejmé z nasledujúceho podrobného opisu, sú dosiahnuté za použitia činidiel kontrolujúcich bunkový cyklus, ktoré sú opísané ďalej.

V súlade s tým predkladaný vynález poskytuje zlúčeninu všeobecného vzorca (I)



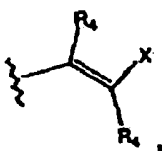
kde:

R_1 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus, alebo



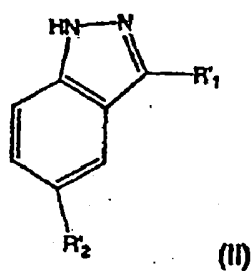
kde R_4 je H alebo nižší alkyl a X je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus; a

R_2 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus alebo

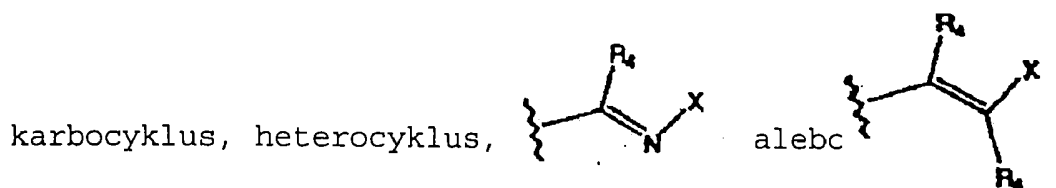


kde R_4 je H alebo nižší alkyl a X je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus, alebo

farmaceuticky prijateľnú soľ zlúčeniny vzorca I; alebo preliečivo alebo farmaceuticky aktívny metabolit zlúčeniny vzorca I, alebo farmaceuticky prijateľnú soľ preliečiva alebo metabolitu. V súlade s tým vynález tiež poskytuje zlúčeninu vzorca II:

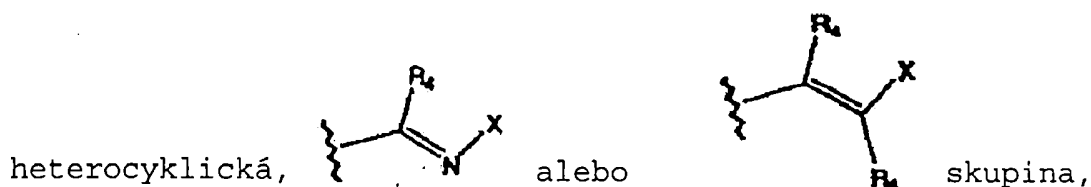


kde R₁ je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl,



kde každý R₄ je individuálne H alebo nižší alkyl a X je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus; a

R₂ je substituovaná alebo nesubstituovaná amíno, nitro, alkenylová, alkylová, arylová, heteroarylová, karbocyklická,



kde R₄ je nezávisle H alebo nižší alkyl, a X je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, heteroaryl, karbocyklus, alebo heterocyklus; alebo farmaceuticky prijateľnú soľ zloženia vzorca II; alebo preliečivo alebo farmaceuticky aktívny metabolit zloženia vzorca II, alebo farmaceuticky prijateľnú soľ preliečiva alebo metabolitu.

Vynález tiež poskytuje farmaceutický prostriedok obsahujúci:

(a) činidlo ovplyvňujúce bunkový cyklus vybrané zo skupiny zahŕňajúcej:

- (i) zlúčeniny vzorca I alebo II,
- (ii) farmaceuticky prijateľné soli zlúčeniny vzorca I alebo II; alebo
- (iii) preliečivo alebo farmaceuticky aktívny metabolit zlúčeniny vzorca I alebo II, alebo farmaceuticky prijateľné soli preliečiva alebo metabolitu; a
- (b) farmaceuticky prijateľný nosič.

Vynález tiež poskytuje spôsoby prípravy zlúčeniny vzorca I a II.

Ďalej predkladaný vynález poskytuje spôsob použitia zlúčeniny ako činidla ovplyvňujúceho bunkový cyklus na liečbu ochorení pomocou inhibície kináz, ktorý zahŕňa podanie zlúčeniny vzorca I alebo II, alebo farmaceuticky prijateľné soli zlúčeniny vzorca I alebo II; alebo preliečiva alebo farmaceuticky aktívneho metabolitu zlúčeniny vzorca I alebo II, alebo farmaceuticky prijateľné soli metabolitu alebo preliečiva, pacientovi.

Vynález ďalej poskytuje spôsob liečby mykotických infekcií, malignít alebo nádorov, rovnako ako iných ochorení asociovaných s nežiadúcou angiogénaziou a/alebo bunkovou proliferáciou, ktorý zahŕňa podanie účinných množstiev zlúčeniny vzorca I alebo II alebo farmaceuticky prijateľnej soli zlúčeniny vzorca I alebo II; alebo preliečiva alebo farmaceuticky aktívneho metabolitu zlúčeniny vzorca I alebo II, alebo farmaceuticky prijateľnej soli metabolitu alebo preliečiva, pacientovi, ktorý potrebuje takú liečbu.

Vynález tiež poskytuje spôsob na modulovanie a/alebo inhibíciu kinázovej aktivity pomocou podania zlúčeniny vzorca I alebo II alebo farmaceuticky prijateľnej soli zlúčeniny

vzorca I alebo II; alebo preliečiva alebo farmaceuticky aktívneho metabolitu zlúčeniny vzorca I alebo II, alebo farmaceuticky prijateľnej soli metabolitu alebo preliečiva, pacientovi, ktorý potrebuje takú liečbu.

Vynález tiež poskytuje farmaceutický prostriedok obsahujúci zlúčeniny vzorca I alebo II alebo farmaceuticky prijateľné soli zlúčeniny vzorca I alebo II; alebo preliečivá alebo farmaceuticky aktívne metabolity zlúčeniny vzorca I alebo II, alebo farmaceuticky prijateľné soli metabolitu alebo preliečivá, a terapeutické použitie prostriedku pri liečbe ochorenia sprostredkovaného kinázovou aktivitou, ako sú nádory, rovnako ako iné ochorenia asociované s nežiadúcou angiogenezou a/alebo bunkovou proliferáciou, ako je diabetická retinopatia, neovaskulárny glaukom, reumatoidná artritída a psoriáza.

Pre farmaceutické prostriedky a spôsoby podľa predkladaného vynálezu môže byť vo vzorci I a II R_1 tiež vodík.

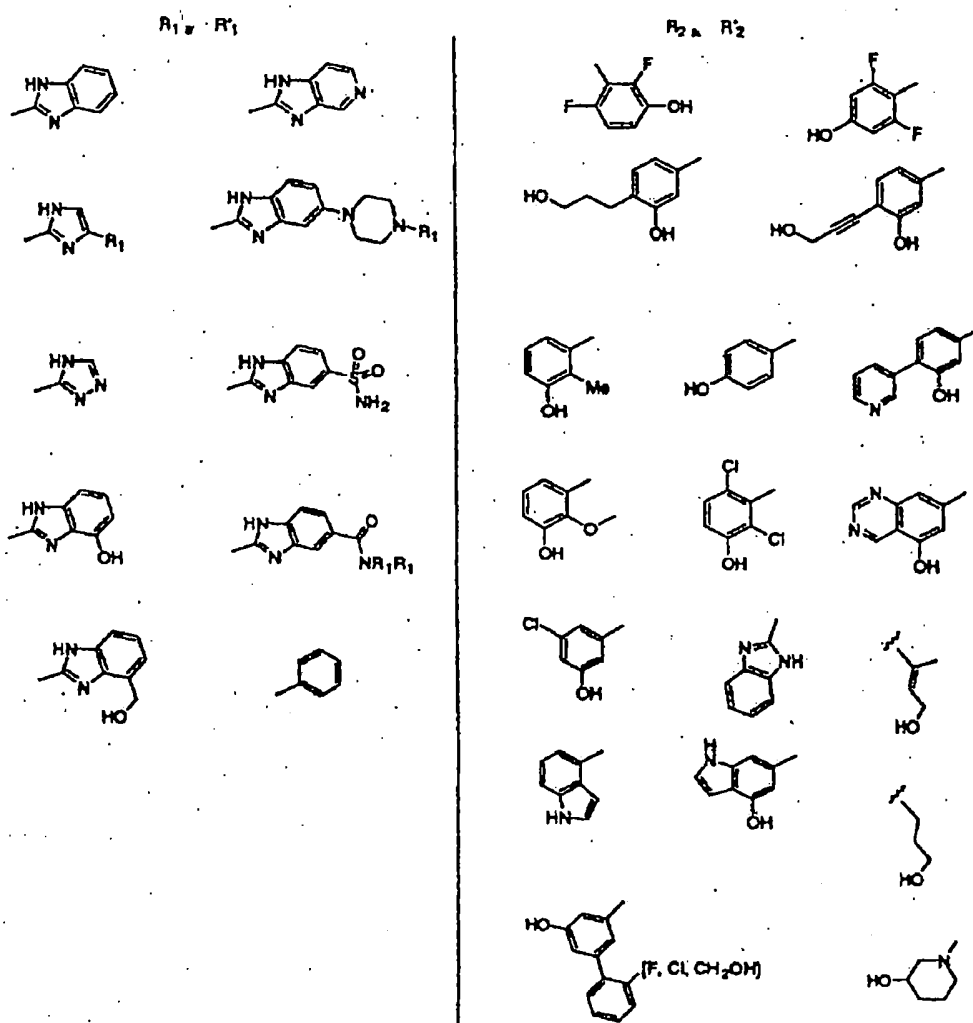
Činidlá podľa predkladaného vynálezu a prostriedky obsahujúce také činidlá môžu byť použité pri liečbe rôznych ochorení alebo stavov spojených s nekontrolovanou alebo nežiadúcou proliferáciou buniek, ako sú nádory, autoimunitné ochorenia, vírusové ochorenia, mykotická ochorenia, neurodegeneratívne ochorenia a kardiovaskulárne ochorenia. Preto sa vynález tiež týka spôsobov liečby takých ochorení pomocou podania účinného množstva činidiel podľa predkladaného vynálezu.

Ďalšie aspekty, výhody a charakteristiky predkladaného vynálezu budú jasné z nasledujúceho podrobného opisu.

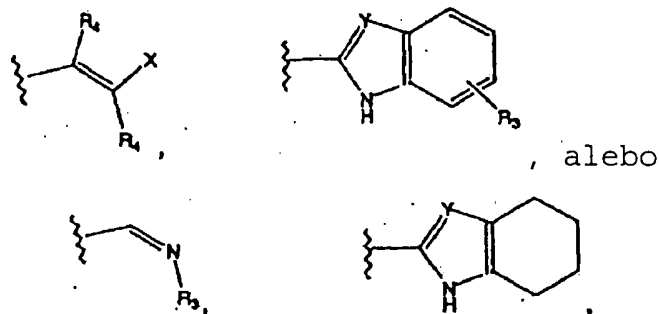
Podrobný opis vynálezu

Zlúčeniny a prostriedky podľa predkladaného vynálezu sú použiteľné ako anti-proliferatívne činidlá a ako inhibítory cicavčích kinázových komplexov, hmyzích kináz a mykotických kinázových komplexov. Napríklad môžu byť inhibované VEGF, CHK-1, a/alebo CDK komplexami. Takéto zlúčeniny a prostriedky sú tiež použiteľné na ovplyvnenie proliferácie, diferenciácie a/alebo apoptosiu.

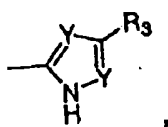
Príklady výhodných významov pre R_1 , R_2 , R'_1 a R'_2 pre zlúčeniny vzorca I alebo II sú uvedené ďalej:



Výhodné R_1 a R'_1 sú:



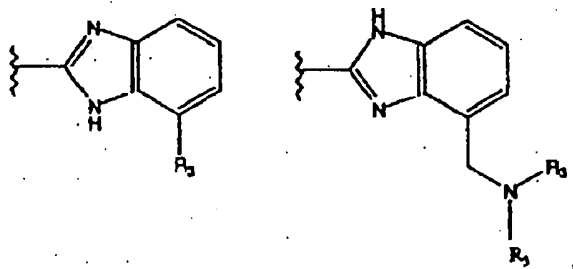
kde Y je CH alebo N alebo CR_3 , X je rovnaký, ako bol definovaný vyššie a R_3 je H, alebo jeden alebo viacej substituentov umiestnených na kruhu, ako je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus, heterocyklus, hydroxy, halogén, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, tioalkyl, tioaryl, tioacyl, tioheteroaryl alebo amíno; alebo



kde dva Y môžu byť rovnaké alebo rôzne.

V tých uskutočneniach, kde R_1 alebo R'_1 je , môže byť na fenylovom kruhu jeden alebo viacej R_3 substituentov.

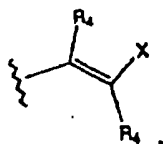
Výhodnejšie sú R_1 a R'_1 substituovaný alebo nesubstituovaný



alebo

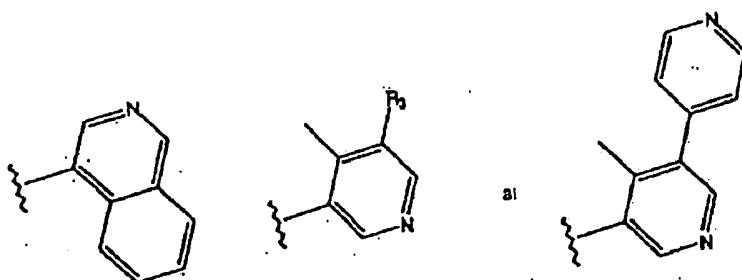
kde R_3 skupiny sú rovnaké, ako boli definované vyššie. Tiež môžu dva R_3 spolu so susedným atómom dusíka tvoriť heteroarylový alebo heterocyklický kruh.

Výhodne sú R_2 a R'_2 nesubstituovaný alebo substituovaný fenyl alebo

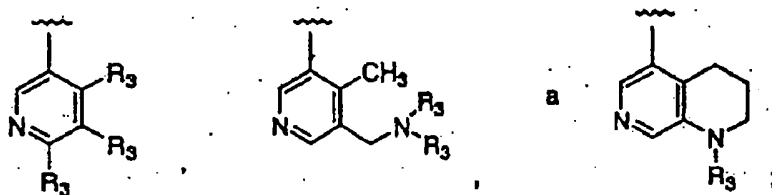


kde R_4 je H alebo nižší alkyl, a X je substituovaná alebo nesubstituovaná skupina vybraná zo skupiny zahŕňajúcej alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus.

inými výhodnými R_2 a R'_2 skupinami sú substituované alebo nesubstituované heteroaryly, ako je



Iné výhodné R_2 a R'_2 skupiny sú



kde R_3 je rovnaký, ako bol definovaný vyššie.

Najmä výhodné substituenty pre fenyl R_2 sú fluór, chlór, hydroxylová alebo alkoxylová skupina, ako je metoxy skupina. Príklady výhodných R skupín, X a Y skupín sú uvedené v príkladoch zlúčenín, ktoré nasledujú.

Y je výhodne dusík.

X je výhodne aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus, najlepšie fenyl.

R_2 a R'_2 môžu byť amíno ($-NR'R''$), kde R' a R'' sú nezávisle rovnaké, ako bolo definované vyššie pre R_3 , a dohromady so susedným dusíkom môžu tvoriť kruh.

R_4 je výhodne vodík, alebo môže byť nižší alkyl obsahujúci 1-6 atómov uhlíka, ktorý môže byť substituovaný alebo nesubstituovaný. Dva R_4' môžu byť rovnaké alebo rôzne.

Ďalšie výhodné R_1 , R_2 , R'_1 a R'_2 skupiny sú uvedené v príkladoch zlúčenín, ktoré nasledujú.

Môže byť použitá akákoľvek alkylová skupina, napríklad pre R_1 alebo R_2 alebo R'_1 alebo R'_2 alebo R_3 alebo X. Alkylová skupina môže byť alkylová skupina s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúca jeden až dvanásť atómov uhlíka. Príklady alkylových skupín sú metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, sek.butyl, terc.butyl, pentyl, izopentyl, terc.pentyl, hexyl, izohexyl a podobne. Alkyl môže byť substituovaný alebo nesubstituovaný. Medzi výhodné substituované alkyly patrí fluórmetyl, difluórmetyl, trifluórmetyl, 2-fluóretyl, 3-fluórpropyl, hydroxymetyl, 2-hydroxyetyl, 3-hydroxypropyl a podobne.

Ako R_1 alebo R_2 alebo R'_1 alebo R'_2 alebo R_3 alebo X môže byť použitá akákoľvek arylová, heteroarylová, karbocyklická alebo heterocyklická skupina. Skupiny môžu byť fúzované alebo nefúzované, monocyklické alebo polycyklické.

Medzi výhodné arylové a heteroarylové skupiny patria monocyklické a polycyklické nenasýtené alebo aromatické kruhové štruktúry, kde "aryl" označuje tie, ktoré sú karbocyklické, a "heteroaryl" tie, ktoré sú heterocyklické. Príklady kruhových skupín zahŕňajú fenyl, naftyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, furyl, tienyl, pyrrol, pyridyl, pyridinyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1-H-tetrazol-5-yl, indolyl, chinolyl, benzotiofenyl (tionaftenyl), furanyl, tiofenyl, imidazolyl, oxazolyl, izoxazolyl, tiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, izochinolyl, akridinyl, pyrimidinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl a podobne.

Medzi výhodné karbocyklické skupiny patria tie, ktoré obsahujú od troch do dvanástich atómov uhlíka, vrátane bicyklických a tricyklických cykloalkylových zlúčenín. Medzi výhodné karbocyklické skupiny patrí cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a podobne.

Medzi výhodné heterocyklické skupiny patria nasýtené kruhy obsahujúce 4 alebo 5 atómov v kruhu a aspoň jeden heteroatóm vybraný zo skupiny zahŕňajúcej dusík, kyslík a síru, ktoré neobsahujú nenasýtenú väzbu. Medzi výhodné heterocyklické skupiny patrí pyrrolidinyl, piperidinyl, tiazinyl a morfolinyl.

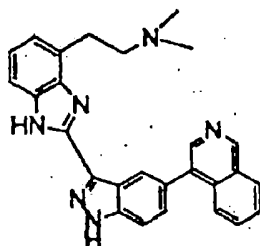
R_1 , R_2 , R_3 , Y, X a ďalšie R skupiny môžu byť nesubstituované alebo substituované akýmkoľvek vybranými substituentami alebo substituentami, ktoré neovplyvňujú nežiadúcim spôsobom požadovanú aktivitu zlúčeniny. Príklady výhodných substituentov sú uvedené v príkladoch zlúčenín, ktoré nasledujú, a okrem iného medzi ne patria halogény (chlór, jód, bróm alebo fluór); C_{1-6} -alkyl; C_{1-6} -alkenyl; C_{1-6} -alkinyl;

hydroxyl; C₁₋₆ alkoxy; amíno; nitro; tiol; tioéter; imín; kyan; amid; fosfonat; fosfín; karboxyl; tiokarbonyl; sulfonyl; sulfonamid; ketón; aldehyd; ester; kyslík (=O); halogénalkyl (napr. trifluórmetyl); karbocyklický cykloalkyl, ktorý môže byť monocyklický alebo fúzovaný alebo nefúzovaný polycyklický (napr. cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl alebo cyklohexyl), alebo heterocycloalkyl, ktorý môže byť monocyklický alebo fúzovaný alebo nefúzovaný polycyklický (napr. pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morfoliny alebo tiaziny); karbocyklický alebo heterocyklický, monocyklický alebo fúzovaný alebo nefúzovaný polycyklický aryl (napr. fenyl, naftyl, pyrrolyl, indolyl, furanyl, tiofenyl, imidazolyl, oxazolyl, izoxazolyl, tiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrazolyl, pyridiny, chinolyl, izochinolyl, akridiny, pyraziny, pyridaziny, pyrimidiny, benzimidazolyl, benzotiofenyl alebo benzofuranyl); amíno (primárny, sekundárny alebo terciárny); nitro; tiol; tioéter, O-nižší alkyl; O-aryl, aryl; aryl-nižší alkyl; CO₂CH₃; CONH₂; OCH₂OOH₂; NH₂; SO₂NH₂; OCHF₂; OF₃; OCF₃; a podobne.

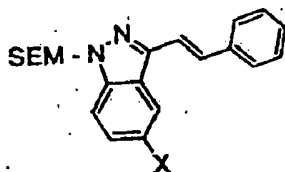
Takéto skupiny môžu byť tiež substituované fúzovaným kruhom alebo mostíkom, napríklad OCH₂-O.

Tieto substituenty môžu byť voliteľne ďalej substituované substituentom vybraným z takých skupín.

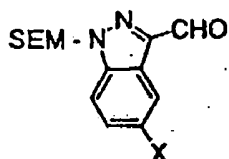
Výhodnými zlúčeninami sú zlúčeniny uvedené v príkladoch, rovnako ako nasledujúca zlúčenina:



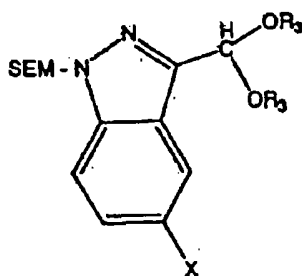
Predkladaný vynález tiež poskytuje medziprodukty použiteľné pri príprave zlúčeniny vzorca I alebo II. Najmä výhodný medziprodukt má vzorec



Iný výhodný medziprodukt má vzorec:



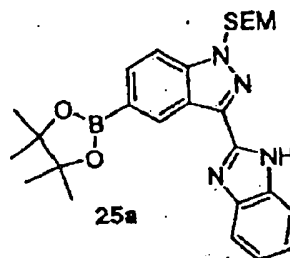
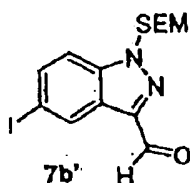
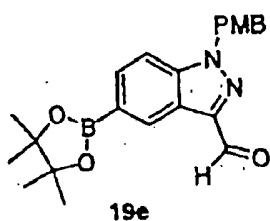
Iný výhodný medziprodukt má vzorec:

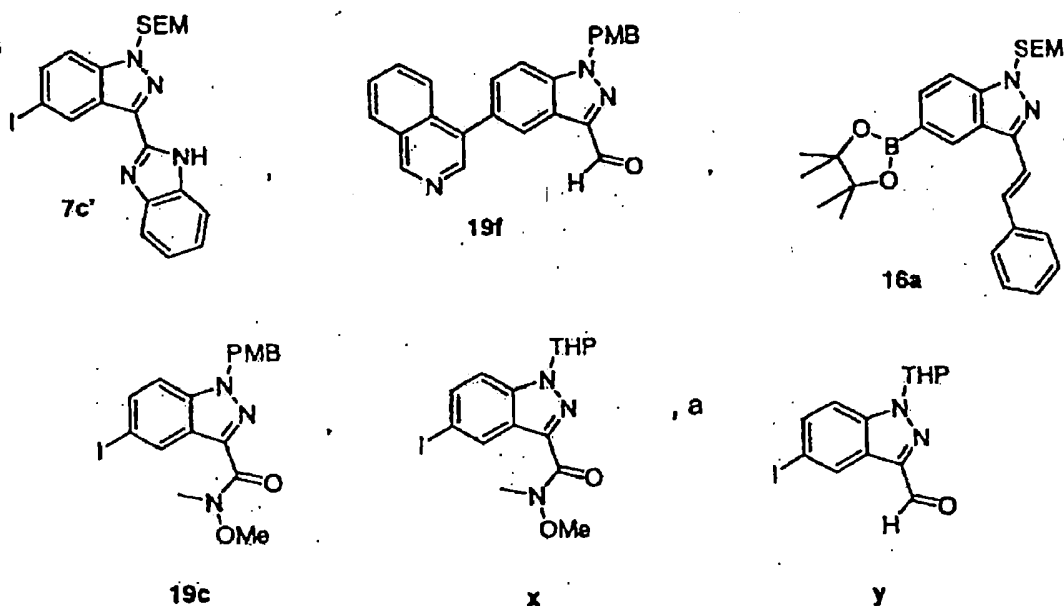


X = halogén, NO₂

vo vyššie uvedených troch medziproduktoch môžu byť miesto SEM použité iné známe chrániace skupiny, ako je benzyloxykarbonyl (CBZ), terc.butoxykarbonyl (BOC), tetrahydropyranyl (THP) a fluóren-9-metyloxykarbonyl (FMOC).

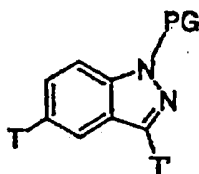
Medzi ďalšie výhodné medziprodukty patrí:





Skratky "SEM" a "PMB" označujú (trimetylsilyl)-etoxymetyl a p-metoxybenzyl, v príslušnom poradí.

Výhodný medziprodukt má vzorec



kde PG je chrániaca skupina, T je reaktívna skupina, ako je substituovaný alebo nesubstituovaný bór, halogén, NO_2 alebo NH_2 skupina, a T' je reaktívna skupina, ako je CHO , CO_2H , CO_2R_3 , CONR_3R_3 , kde R_3 skupiny sú rovnaké, ako boli definované vyššie.

Farmaceutické prostriedky podľa predkladaného vynálezu môžu, alternatívne alebo spoločne so zlúčeninou vzorca I alebo II, obsahovať ako aktívnu zložku farmaceuticky prijateľnú soľ zlúčeniny vzorca I alebo II, alebo preliečivo alebo farmaceuticky aktívny metabolit takejto zlúčeniny, alebo soľ preliečiva alebo metabolitu. Takéto zlúčeniny, soli,

preliečivá a metabolity sú tu niekedy dohromady označované ako "čínidlá ovplyvňujúce bunkový cyklus".

Termín "preliečivo" označuje metabolický prekurzor zlúčeniny vzorca I alebo II (alebo jej soli), ktorý je farmaceuticky prijateľný. Preliečivo môže byť inaktívne pri podaní jedincovi, ale in vivo je konvertované na aktívnu zlúčeninu vzorca I alebo II. Termín "aktívny metabolit" označuje metabolický produkt zlúčeniny vzorca I alebo II, ktorý je farmaceuticky prijateľný a účinný. Preliečivá a aktívne metabolity zlúčeniny vzorca I alebo II môžu byť určené za použitia techník známych v odbore.

Preliečivá a aktívne metabolity zlúčeniny môžu byť identifikované za použitia bežných techník známych v odbore. Pozri napríklad Bertolini et al., J. Med. Chem., 40, 2011-2016 (1997); Shan, et al., J. Pharm. Sci., 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Day. Res., 34, 220-230 (1995); Bodor, Advances in Drug Res., 13, 224-331 (1984); Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985); a Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design a Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

V celom vynáleze je treba si uvedomiť, že zlúčenina vzorca I alebo II môže vykazovať tautomerizmus a že uvedené vzorce predstavujú len jednu z možných tautomérnych foriem. Je treba si uvedomiť, že vynález zahŕňa všetky tautomérne formy, ktoré modulujú a/alebo inhibujú kinázovú aktivitu a nie je obmedzený len na jednu tautomérnu formu uvedenú vo vzorci.

Niektoré zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu môžu existovať ako jediné stereoizoméry (to je v podstate bez iných stereoizomérov), racemáty a/alebo zmesi enantiomérov a/alebo

diastereomérov. Všetky takéto jednotlivé stereoizoméry, racemáty a ich zmesi spadajú do rozsahu predkladaného vynálezu. Výhodne sú zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu, ktoré sú opticky aktívne, použité v opticky čistej forme.

Ako je v odbore všeobecne známe, opticky čistá zlúčenina majúca jedno centrum chiralít (to je jeden asymetrický atóm uhlíka) je takéto zlúčenina, ktorá sa skladá len z jedného z dvoch možných enantiomérov (to je enantiomerycky čistá), a opticky čistá zlúčenina majúca viac ako jedno centrum chiralít je takéto zlúčenina, ktorá je ako diastereomerycky čistá, tak enantiomerycky čistá. Výhodne sú zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu použité vo forme, ktorá je aspoň z 90% opticky čistá, to znamená, ktorá obsahuje aspoň 90% jediného izoméru (80% enantiomerycký nadbytok ("e.e.") alebo diastereomerycký nadbytok ("d.e.")), výhodnejšie aspoň 95% (90% e.e. Alebo d.e.), ešte výhodnejšie aspoň 97,5% (95% e.e. Alebo d.e.), a najvýhodnejšie aspoň 99% (98% e.e. Alebo d.e.).

Ďalej, vzorce I a II zahŕňajú solvátované rovnako ako nesolvátované formy daných zlúčenín. Napríklad, vzorce I a II zahŕňajú zlúčeniny uvedených vzorcov v hydratovanej a non-hydratovanej forme. Iné príklady solvátov sú uvedené zlúčeniny v kombinácii s izopropanolom, etanolom, metanolom, DMSO, etylacetátom, kyselinou octovou alebo etanolamínom.

"Farmaceuticky prijateľná soľ" je soľ, ktorá si zachováva biologickú účinnosť voľných kyselín a bázu danej zlúčeniny a ktorá nie je biologicky alebo inak nevhodná. Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu môžu obsahovať dostatok kyslých, bázičných alebo oboch funkčných skupín a tak môžu reagovať s mnohými anorganickými alebo organickými bázami a anorganickými alebo organickými kyselinami za vzniku

farmaceuticky prijateľných solí. Príklady farmaceuticky prijateľných solí sú soli pripravené reakciou zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu s organickou alebo anorganickou kyselinou alebo organickou alebo anorganickou bázou, ako sú sulfáty, pyrosulfáty, bisulfáty, siričitany, kyslé siričitany, fosforečnany, monohydrogénfosforečnany, dihydrogénfosforečnany, metafosforečnany, pyrofosforečnany, chloridy, bromidy, jodidy, acetáty, propionáty, dekanóáty, kapryláty, akryláty, formiáty, izobutyryáty, kaproáty, heptanoáty, propionáty, oxaláty, malonáty, sukcináty, suberáty, sebakáty, fumaráty, maleáty, butin-1,4-dioáty, hexyn-1,6-dioáty, benzoáty, chlórbenzoáty, metylbenzoáty, dinitrobenzoáty, hydroxybenzoáty, metoxybenzoáty, ftaláty, sulfonáty, xylenesulfonáty, fenylacetáty, fenylpropionáty, fenylbutyryáty, citráty, laktáty, γ -hydroxybutyryáty, glykolláty, vínany, metansulfonáty, propansulfonáty, naftalén-1-sulfonáty, naftalén-2-sulfonáty a mandlany.

Pokiaľ je zlúčenina podľa predkladaného vynálezu báza, tak môže byť požadovaná farmaceuticky prijateľná soľ pripravená akoukoľvek metódou známou v odbore, napríklad reakciou voľnej bázy s anorganickou kyselinou, ako je kyselina chlórvodíková, kyselina brómovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná a podobne, alebo s organickou kyselinou, ako je kyselina octová, kyselina maleinová, kyselina jantarová, kyselina mandľová, kyselina fumarová, kyselina jablčná, kyselina pyrohroznová, kyselina šťavelová, kyselina glykolová, kyselina salicylová, kyselina a kyselina pyranosidylová, ako je kyselina glukuronová alebo galakturonová, α -hydroxy kyselina, ako je kyselina citrónová alebo kyselina vínna, aminokyselina, ako je kyselina asparágová alebo glutamová, aromatická kyselina, ako je kyselina benzoová alebo škoricová, sulfonová kyselina, ako je

kyselina p-toluénsulfonová alebo etansulfonová a podobne. Pokiaľ je zlúčenina podľa predkladaného vynálezu kyselina, tak môže byť požadovaná farmaceuticky prijateľná soľ pripravená akýmkoľvek vhodným spôsobom, napríklad reakciou voľnej kyseliny s anorganickou alebo organickou bázou, ako je amín (primárny, sekundárny alebo terciárny), hydroxidom alkalického kovu alebo hydroxidom kovu alkalických zemín; a podobne. Ilustratívne príklady vhodných solí sú organické soli odvodené od aminokyselín, ako je glycín a arginín, amoniak, primárne, sekundárne a terciárne amíny, cyklické amíny, ako je piperidín, morfolín a piperazín, a anorganické soli odvodené od sodíka, vápnika, draslíka, horčíku, mangánu, železa, medi, zinku, hliníka a lítia.

V prípade činidiel, ktoré sú v pevnej forme, bude odborníkom v odbore jasné, že zlúčeniny a soli podľa predkladaného vynálezu môžu existovať v rôznych kryštalických alebo polymorfných formách, ktoré všetky spadajú do rozsahu predkladaného vynálezu.

Činidlá podľa predkladaného vynálezu ovplyvňujúce bunkový cyklus sú použiteľné ako farmaceutické činidlá na liečbu proliferatívnych ochorení cicavcov, najmä človeka, ktoré sú charakterizované nežiadúcou proliferáciou endogénneho tkaniva. Zlúčeniny vzorca I alebo II môžu byť použité na liečbu jedincov majúcich ochorenie asociované s nadmernou proliferáciou buniek, napríklad nádorové ochorenia, psoriáza, imunologické ochorenie spojené s nežiadúcou proliferáciou leukocytov, restenóza a iné ochorenia hladkého svala. Ďalej môžu byť takéto zlúčeniny použité na prevenciu dediferenciácie tkaniva alebo buniek po mitóze.

Medzi ochorenia alebo poruchy asociované s nekontrolovanou alebo abnormálnou proliferáciou buniek patria napríklad:

- rôzne nádorové ochorenia, vrátane, napríklad, karcinómov, hematopoetických nádorov lymfoidnej línie, hematopoetických nádorov myeloidnej línie, nádorov mesenchymového pôvodu, nádorov centrálného a periférneho nervového systému, a iných nádorov vrátane melanómu, seminómu a Kaposiho sarkómu, a podobne;

- ochorenia charakterizované abnormálnou bunkovou proliferáciou, napríklad, benigná hyperplasia prostaty, familiárna adenomatózna polypóza, neurofibrómatoza, ateroskleróza, pľúcna fibróza, artritída, psoriáza, glomerulonefritída, restenóza po angioplastike alebo cievnom chirurgickom zákroku, tvorba hypertrofických jaziev, zápalové ochorenia čriev, rejekcia transplantátu, endotoxický šok a mykotické infekcie;

- stavy spojené s defektnou apoptózou, ako sú nádory (vrátane napríklad typov uvedených vyššie), vírusové infekcie (vrátane infekcie herpesvírusmi, poxvírusmi, vírusom Epstein-Barrovej, Sindbis vírusom a adenovírusom), prevencia vzniku AIDS osôb infikovaných HIV, autoimunitné ochorenie (vrátane systémového lupus erythematosus, reumatoidnej artritídy, psoriázy, autoimunitnej glomerulonefritídy, zápalových ochorení čriev a autoimunitného diabetes mellitus), neurodegeneratívne ochorenia (vrátane Alzheimerovej choroby, amyotrofické laterálnej sklerózy, retinitis pigmentóza, Parkinsonova choroba, demencia súvisiaca s AIDS, spinálne svalové atrofie a cerebellárna degenerácia), myelodysplastický syndróm, aplastická anémia, ischemické poškodenie spojené s infarktom myokardu, mŕtvicou a reperfúznym poškodením, arytmia, ateroskleróza, pečenné poruchy indukované toxínmi alebo alkoholom, hematologické ochorenia (vrátane chronickej anémie a aplastickej anémie), degeneratívne ochorenia

musculoskeletálneho systému (vrátane osteroporózy a artritídy), aspirín-senzitívny rinosinusitis, cystická fibróza, roztrúsená skleróza, ochorenie ľadvín a bolesť spojená s nádormi.

Aktívne činidlá podľa predkladaného vynálezu môžu byť tiež použité na inhibíciu vývoja invazívnych nádorov, angiogenézie v nádoroch a metastáz.

Ďalej, aktívne činidlá podľa predkladaného vynálezu, napríklad ako inhibítory CDK, môžu modulovať úroveň bunkovej syntézy RNA a DNA a preto sa predpokladá, že budú účinné v liečbe vírusových infekcií spôsobených vírusmi ako je HIV, ľudský papilloma vírus, herpes vírus, vírus Epstein-Barrovej, adenovírus, Sindbis vírus, pox vírus a podobne.

Zlúčeniny a prostriedky podľa predkladaného vynálezu inhibujú kinázovú aktivitu napríklad komplexov CDK/cyklín, ako sú tie, ktoré sú aktívne v G_0 alebo G_1 fáze bunkového cyklu, napr., CDK2, CDK4, a/alebo CDK6 komplexy.

Špecifické dávky činidla ovplyvňujúceho bunkový cyklus podané na dosiahnutie terapeutického alebo inhibičného účinku môžu byť určené spôsobom známym v odbore podľa konkrétnych okolností prípadu, napríklad podľa konkrétneho podaného činidla, spôsobu podania, liečeného stavu a liečeného subjektu. Príkladom celkovej dennej dávky činidla ovplyvňujúceho bunkový cyklus, ktorá môže byť podaná v jednej alebo viacerých dávkach, je dávka od približne 0,01 mg/kg telesnej hmotnosti do približne 50 mg/kg telesnej hmotnosti.

Činidlá ovplyvňujúce bunkový cyklus podľa predkladaného vynálezu môžu byť podané rôznymi vhodnými spôsobmi, ako

napríklad orálne, rektálne, transdermálne, podkožne, intravenózne, intramuskulárne alebo intranasálne. Činidlá ovplyvňujúce bunkový cyklus sú výhodne pred podaním formulované do prostriedkov vhodných pre požadovaný spôsob podania.

Farmaceutický prostriedok alebo prípravok podľa predkladaného vynálezu obsahuje účinné množstvo činidla ovplyvňujúceho bunkový cyklus, voliteľne jedno alebo viacero ďalších aktívnych činidiel, a farmaceuticky prijateľný nosič, ako je riedidlo alebo prísada pre činidlo; kde keď nosič slúži ako riedidlo, môže byť solidný, semisolidný alebo kvapalný a pôsobí ako vehikulum, prísada alebo médium pre aktívnu zložku. Prostriedky podľa predkladaného vynálezu môžu byť pripravené zmiešaním aktívnej zložky s nosičom, alebo nariedením s nosičom, alebo uzavrením alebo enkapsuláciou v nosiči, ktorý môže byť vo forme kapsule, vāčku, papierového zásobníka, a podobne. Príklady ďalších zložiek k jednému alebo viacero činidlám ovplyvňujúcim bunkový cyklus a akýmkoľvek ďalším aktívnym zložkám, zahŕňajú Avicel (mikrokryštalickú celulózu), škrob laktózu, dihydrát síranu vápenatého, terra alba, sacharózu, mastenec, želatínu, agar, pektín, arabskú želatínu, magnézium-stearát, kyselinu stearovú, podzemnicový olej, olivový olej, glyceryl-monostearát, Tween 80 (polysorbát 80), 1,3-butanediol, kakaové maslo, včelí vosk, polyetylénglykol, propylénglykol, sorbitan-monostearát, polysorbát 60, 2-oktyldodekanol, benzylalkohol, glycín, kyselinu sorbovú, kalium-sorbát, hydrogénfosforečnan sodný, chlorid sodný a vodu.

Prostriedky môžu byť pripravené v akejkoľvek z mnohých foriem vhodných na požadovaný spôsob podania. Napríklad môžu byť farmaceutické prostriedky pripravené vo forme tabliet,

piluliek, práškov, pastiliek, vrecúšok s práškom, medicínálnych oblátok, elixírov, suspenzií, emulzií, roztokov, sirupov, aerosolov (v pevnom alebo v kvapalnom médiu), mastí (napríklad obsahujúcich až 10% hmotnostných činidla ovplyvňujúceho bunkový cyklus), kapsulí z mäkkej alebo tuhej želatíny, čapíkov, sterilných injekčných roztokov, sterilne balených práškov a podobne.

Podobne nosič alebo riedidlo môže obsahovať materiál oddiaľujúci uvoľňovanie známy v odbore, ako je glyceryl-monostearát alebo glyceryl-distearát, samostatne alebo s voskom, etylcelulózou, hydroxypropylmetylcelulózou, metylmetakrylátom a podobne.

Môžu byť použité rôzne farmaceutické formy. Pokiaľ je použitý pevný nosič, tak môže byť prípravok tabletovaný, vložený do kapsule z tuhej želatíny vo forme prášku alebo pelety alebo môže byť vo forme pastilky alebo medicínálneho bonbónu. Množstvo pevného nosiča môže byť rôzne, ale obvykle je od približne 25 mg do približne 1 g. Pokiaľ je použitý kvapalný nosič, tak môže byť prípravok vo forme sirupu, emulzie, kapsule z mäkkej želatíny, sterilného injekčného roztoku alebo suspenzie v ampuli alebo fiole alebo vo forme sterilnej non-vodnej kvapalnej suspenzie.

Na získanie stabilnej dávkovej formy rozpustnej vo vode sa farmaceuticky prijateľná soľ činidla podľa predkladaného vynálezu rozpustí vo vodnom roztoku organickej alebo anorganickej kyseliny, ako je 0,3 M roztok kyseliny jantarovej alebo citrónovej. Pokiaľ nie je vhodná soľ dostupná, tak sa činidlo môže rozpustiť vo vhodnom korozpúšťadle alebo kombinácii rozpúšťadiel. Príklady vhodných korozpúšťadiel sú, napríklad, alkohol, propylénglykol, polyetylénglykol 300,

polysorbát 80, glycerín a podobne, v koncentráciách v rozmedzí od 0-60% celkového objemu. Zlúčenina vzorca I alebo II môže byť rozpustená v DMSO a nariedená vodou. Prostriedok môže byť tiež vo forme roztoku soli aktívnej zložky vo vhodnom vodnom vehikule, ako je voda alebo izotonický salinický roztok alebo roztok dextrózy.

Prostriedky podľa predkladaného vynálezu môžu byť vyrobené spôsobmi všeobecne známymi na výrobu farmaceutických prostriedkov, napríklad za použitia bežných techník, ako je zmiešanie, rozpúšťanie, granulovanie, výroba dražé, rozmliažďovanie, emulzifikovanie, enkapsulácia, obaľovanie alebo lyofilizácia. Farmaceutické prostriedky môžu byť pripravené bežným spôsobom za použitia jedného alebo viacerých fyziologicky prijateľných nosičov, ktoré môžu byť vybrané z prísad a pomocných činidiel, ktoré zjednodušujú spracovanie aktívnej zlúčeniny do prípravkov, ktoré môžu byť použité farmaceuticky.

Konkrétna príprava je závislá na vybranom spôsobe podania. Pre injekcie môžu byť činidlá podľa predkladaného vynálezu formulované do vodných roztokov, výhodne vo fyziologicky prijateľných pufroch, ako je Hanksov roztok, Ringerov roztok alebo fyziologický salinický roztok. Na transslizničné podanie môžu prostriedky obsahovať činidlá zlepšujúce priepustnosť cez membránu. Také činidlá sú známe v odbore.

Na orálne podanie môžu byť zlúčeniny formulované zmiešaním aktívnej zlúčeniny s farmaceuticky prijateľnými nosičmi známymi v odbore. Takéto nosiče umožňujú formulovanie zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu do formy tabliet, piluliek, dražé, kapsulí, kvapalín, gélov, sirupov, kaší, suspenzií a podobne, na orálnu aplikáciu liečenému pacientovi.

Farmaceutické prostriedky na orálne podanie môžu byť získané za použitia pevných prísad v zmesi s aktívnou zložkou (čínidlom), voliteľne rozomletím vzniknutej zmesi a spracovaním zmesi granulí po pridaní vhodných pomocných činidiel za zisku tabliet alebo jadier dražé. Vhodnými prísadami sú: plnidlá ako sú cukry, vrátane laktózy, sacharózy, manitolu alebo sorbitolu; a celulóзовé prípravky, napríklad, kukuričný škrob, pšeničný škrob, zemiakový škrob, želatína, hydroxypropylmetylcelulóza, karboxymetylcelulóza sodná, metylcelulóza alebo polyvinylpyrrolidón (PVP). Pokiaľ je to žiadúce, môže byť pridané činidlo podporujúce rozpadavosť, ako je zosietený polyvinylpyrrolidón, agar alebo kyselina alginová alebo jej soľ, ako je natrium-alginát.

Jadrá pre dražé sú vybavené vhodnými poťahmi. Na tento účel môžu byť použité koncentrované roztoky sacharidov, ktoré môžu voliteľne obsahovať arabskú želatínu, polyvinylpyrrolidón, Karbopol gél, polyetylén glykol a/alebo oxid titaničitý, roztoky lakov a vhodné organické rozpúšťadlá a alebo zmesi rozpúšťadiel. Farbivá alebo pigmenty môžu byť pridané do poťahov tabliet alebo dražé na identifikáciu alebo na charakterizáciu rôznych kombinácií aktívnych činidiel.

Medzi farmaceutické prostriedky, ktoré môžu byť podané orálne, patria vytlačateľné kapsule vyrobené zo želatíny a zmäkčovacieho činidla, rovnako ako mäkké, uzavreté kapsule vyrobené z želatíny a zmäkčovacieho činidla, ako je glycerol alebo sorbitol. Vytlačateľné kapsule môžu obsahovať aktívne zložky v zmesi s plnivami ako je laktóza, pojivami ako sú škroby, a/alebo klznými činidlami ako je mastenec alebo magnézium-stearát, a voliteľne so stabilizačnými činidlami. V mäkkých kapsuliach môžu byť aktívne činidlá rozpustené alebo suspendované vo vhodných kvapalinách, ako sú masťné oleje,

kvapalný parafín alebo kvapalné polyetylénglykoly. Tiež môže byť pridané stabilizačné činidlo. Všetky prostriedky na orálne podanie by mali byť v dávkach vhodných na takéto podanie. Na bukálne podanie môžu byť prostriedky vo forme tabliet alebo medicínálnych bonbónov vyrobených bežným spôsobom.

Na intranasálne alebo inhalačné podanie sú zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu výhodne podané vo forme aerosolového spreja z tlakovaného zásobníka alebo nebulizátora, za použitia vhodného hnacieho plynu, ako je napríklad dichlórdifluórmétan, trichlórflluórmétan, dichlórtetrafluóretan, oxid uhličitý alebo iný vhodný plyn. V prípade tlakovaného aerosolu môže byť dávková jednotka určená chlopňou odmeriavacou dávkou. Kapsule a patróny vyrobené zo želatíny na použitie v inhalátore alebo insuflátore a podobne môžu byť pripravené tak, aby obsahovali práškovú zmes zlúčeniny vhodného práškového základu, ako je laktóza alebo škrob.

Zlúčeniny môžu byť formulované na parenterálne podanie injekciou, napríklad bolusovou injekciou alebo kontinuálnou infúziou. Prostriedky pre injekcie môžu byť pripravené vo forme dávkových jednotiek, napríklad ampulí, alebo vo forme zásobníkov obsahujúcich viacej dávok, do ktorých je pridané konzervačné činidlo. Prostriedky môžu byť vo forme suspenzií, roztokov, emulzií v olejovom alebo vodnom vehikule, a môžu obsahovať formulačné činidlá ako sú suspendačné, stabilizačné a/alebo disperzné činidlá.

Medzi farmaceutické prostriedky na parenterálne podanie patria vodné roztoky aktívnej zlúčeniny vo forme rozpustnej vo vode. Ďalej, suspenzie aktívnych činidiel môžu byť pripravené ako vhodné olejové suspenzie. Medzi vhodné lipofilné rozpúšťadlá alebo vehikulá patria mastné oleje, ako je

sezamový olej, alebo syntetické estery mastných kyselín, ako je etyloleát alebo triglyceridy, alebo lipozómy. Vodné injekčné suspenzie môžu obsahovať substancie, ktoré zvyšujú viskozitu suspenzie, ako je karboxymetylcelulóza sodná, sorbitol alebo dextran. Voliteľne môže suspenzia tiež obsahovať stabilizačné činidlá alebo činidlá, ktoré zvyšujú rozpustnosť zlúčeniny a umožňujú prípravu vysoko koncentrovaných roztokov.

Na podanie do oka je aktívne činidlo podané vo farmaceuticky prijateľnom očnom vehikule tak, že zlúčenina je udržiavaná v kontakte s povrchom oka počas dostatočne dlhú dobu na penetráciu do rohovky a vnútorných regiónov oka, vrátane, napríklad, prednej komory, zadnej komory, sklovca, vnútroočného moku, rohovky, dúhovky/corpus ciliare, šošovky, cievnatky/sietnice a skléry. Farmaceuticky prijateľné očné vehikulum môže byť masť, rastlinný olej alebo enkapsulačný materiál. Zlúčenina podľa predkladaného vynálezu môže byť injikovaná priamo do sklovca a vnútroočnej kvapaliny.

Alternatívne môže byť aktívna zložka vo forme prášku na rekonštitúciu vo vhodnom vehikule, napríklad sterilnej apyrogénnej vode, pred použitím. Zlúčeniny môžu byť tiež pripravené vo forme rektálnych prostriedkov ako sú čapíky alebo rektálne nálevy, ktoré obsahujú, napríklad, bežné čapíkové základy, ako je kakaové maslo alebo iné glyceridy.

Zlúčeniny môžu byť tiež pripravené ako depotné prostriedky. Takéto dlhodobé pôsobiace prostriedky môžu byť aplikované implantáciou (napríklad podkožne alebo intramuskulárne) alebo intramuskulárnou injekciou. Tak môžu byť zlúčeniny pripravené za použitia vhodných polymérnych alebo hydrofóbných materiálov (napríklad vo forme emulzií v prijateľnom oleji) alebo vo

forme iónomeničových živíc, alebo vo forme nie dobre rozpustných derivátov, ako sú napríklad nie dobre rozpustné soli.

Farmaceutický nosič pre hydrofóbne zlúčeniny je systém korozpúšťadiel obsahujúci benzylalkohol, nepolárny surfaktant, organický polymér zmiešateľný s vodou a vodnú fázu. Systémom korozpúšťadiel môže byť VPD systém korozpúšťadiel. VPD je roztok 3% hmot./obj. benzylalkoholu, 8% hmot./obj. nepolárneho surfaktantu polysorbátu 80 a 65% hmot./obj. polyetylén glykolu 300, ktorý sa pripraví v objeme absolútneho etanolu. VPD systém korozpúšťadiel (VPD:5W) obsahuje VPD v riedení 1:1 s 5% dextrózou vo vode. Tento systém korozpúšťadiel rozpúšťa hydrofóbne zlúčeniny, a má malú toxicitu pri systémovom podaní. Prirodzene, že sa pomery v systéme korozpúšťadiel môžu líšiť bez narušenia charakteristík rozpustnosti a toxicity. Ďalej sa môže líšiť identita zložiek korozpúšťacieho systému: napríklad môže byť iný nepolárny surfaktant s nízkou toxicitou použitý miesto polysorbátu 80; veľkosť frakcie polyetylén glykolu môže byť iná; iné bio kompatibilné polyméry môžu byť použité miesto polyetylén glykolu, napríklad polyvinylpyrrolidón; a iné sacharidy polysacharidy môžu byť použité miesto dextrózy.

Alternatívne môžu byť použité iné systémy na podanie hydrofóbných farmaceutických zlúčenín. Lipozómy a emulzie sú známe príklady transportných vehikul alebo nosičov pre hydrofóbne liečivá. Môžu byť použité niektoré organické rozpúšťadlá, ako je dimetylsulfoxid, aj keď obvykle za cenu vyššej toxicity. Ďalej môžu byť zlúčeniny podané za použitia systému so spomaleným uvoľňovaním, ako je semipermeabilná matrica zo solidných hydrofóbných polymérov obsahujúcich terapeutické činidlo. Používajú sa rôzne materiály so

spomaleným uvoľňovaním a tieto materiály sú známe odborníkom v odbore. Kapsule so spomaleným uvoľňovaním môžu, podľa svojho chemického charakteru, uvoľňovať zlúčeninu počas niekoľkých týždňov až 100 dní. Podľa chemického charakteru a biologickej stability terapeutického činidla môžu byť použité ďalšie stratégie na stabilizáciu proteínu.

Farmaceutické prostriedky môžu tiež obsahovať solidné alebo gélové nosiče alebo prísady. Príklady takých nosičov alebo prísad sú uhličitán vápenatý, fosforečnan vápenatý, sacharidy, škroby, deriváty celulózy, želatína a polyméry, ako sú polyetylén glykoly.

Niektoré zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu môžu byť pripravené ako soli s farmaceuticky prijateľnými protiónmi. Farmaceuticky kompatibilné soli môžu byť pripravené s mnohými kyselinami, vrátane kyseliny chlórovodíkovej, sírovej, octovej, mliečnej, vínnej, jablčnej, jantarovej atď. Soli majú tendenciu byť viacej rozpustné vo vodných alebo iných protonických rozpúšťadlách ako príslušné voľné bázy.

Farmaceutický prostriedok podľa predkladaného vynálezu obsahuje činidlo ovplyvňujúce bunkový cyklus a prípadne jedno alebo viacej ďalších aktívnych činidiel, ako sú známe antiproliferatívne činidlá, ktoré sú kompatibilné s činidlom ovplyvňujúcim bunkový cyklus a ktoré sú vhodné pre danú liečnú indikáciu.

Zlúčeniny sú použiteľné ako anti-angiogénne činidlá a ako činidlá na modulovanie a/alebo inhibíciu aktivity proteín kináz, čo umožňuje liečbu nádorov alebo iných ochorení asociovaných s bunkovou proliferáciou sprostredkovanou proteín kinázami.

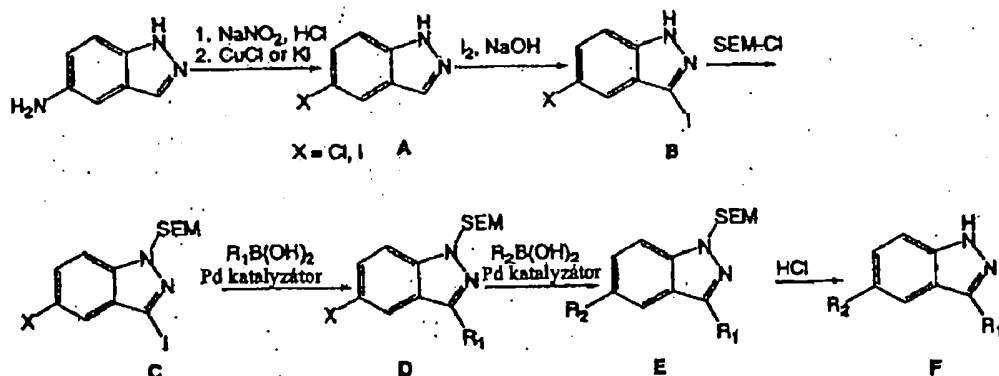
Terapeuticky účinné množstvo činidiel podľa predkladaného vynálezu môže byť použité na liečbu ochorení sprostredkovaných moduláciou alebo reguláciou proteín kináz. "Účinné množstvo" je množstvo činidla, ktoré je po podaní cicavcovi ktorý potrebuje takú liečbu, dostatočné na účinnú liečbu ochorení sprostredkovaného aktivitou jednej alebo viacerých kináz. Tak je terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny vzorca I alebo II, jej soli, aktívneho metabolitu alebo preliečiva množstvo dostatočné na modulovanie, regulovanie alebo inhibíciu aktivity jednej alebo viacerých kináz, čo vedie na zlepšenie alebo zmiernenie ochorenia, ktoré je ovplyvnené touto aktivitou.

"Liečba" označuje aspoň zmiernenie ochorenia cicavca, ako je človek, ktorý je postihnutý - aspoň čiastočne - v dôsledku aktivity jednej alebo viacerých kináz, a zahŕňa: prevenciu vzniku ochorení cicavca, najmä vtedy, keď je cicavec predisponovaný k ochoreniu, ale ešte nebolo toto ochorenie diagnostikované; moduláciu a/alebo inhibíciu ochorenia; a/alebo zmiernenie ochorenia.

Činidlá podľa predkladaného vynálezu môžu byť pripravené reakciami uvedenými ďalej, za použitia techník známych v odbore a za použitia východných materiálov, ktoré sú jednoducho dostupné.

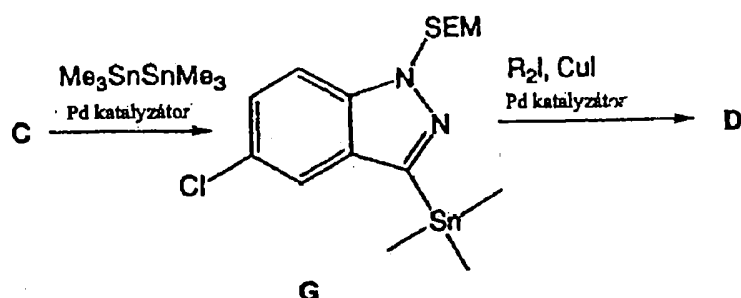
Všeobecné schémy 1-6, uvedené ďalej, môžu byť použité na výrobu zlúčenín podľa predkladaného vynálezu.

Spôsob 1



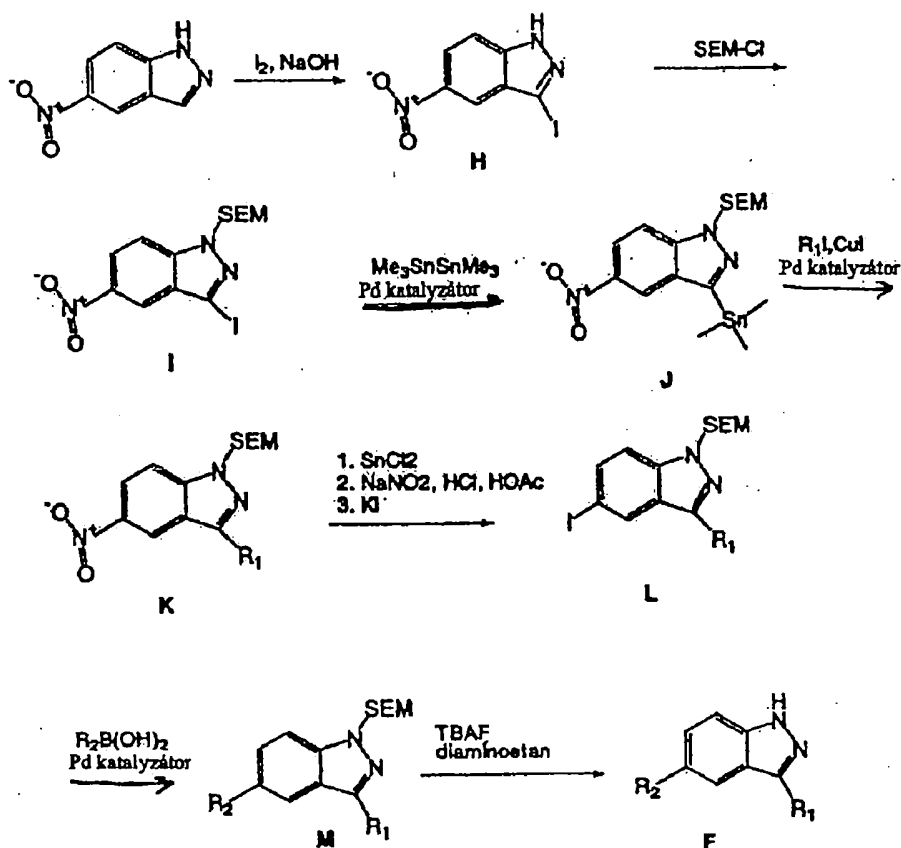
Halogenovaný medziprodukt A môže byť získaný štandardnou diatozáciou 5-aminoindazolu a reakciou získanej diazoniovej soli s vhodnou soľou halogenidu, ako je CuCl alebo KI. Ďalšia halogenizácia vedúca na zisk 3-haloindazolu B je uskutočnená reakciou s vhodnou bázou, ako je hydroxid sodný alebo hydroxid draselný, a halogénom, ako je jód. Medziprodukt B je chránený za použitia akéhokolvek počtu chrániacich skupín a reaguje s (výhodne stoichiometrickou) alkyl- alebo aryl-boritou kyselinou alebo esterom a vhodným Pd katalyzátorom, napríklad, Pd(PPh₃)₄, na uskutočnenie selektívnej reakcie v C-3 pozícii. Ďalšia reakcia s druhou alkyl- alebo aryl- boritou kyselinou alebo esterom a vhodným Pd katalyzátorom vedie na zisk požadovaného 3,5-disubstituovaného medziproduktu E, ktorý je potom zbavený chrániacich skupín za zisku finálnej zlúčeniny F. Podmienky odstránenia chrániacich skupín závisia na použitých chrániacich skupinách, napríklad, acidické podmienky sa použijú na odstránenie THP chrániacich skupín. R₁ a R₂ sú rovnaké, ako boli definované vyššie, a môžu byť R'₁ a R'₂.

Variant spôsobu 1



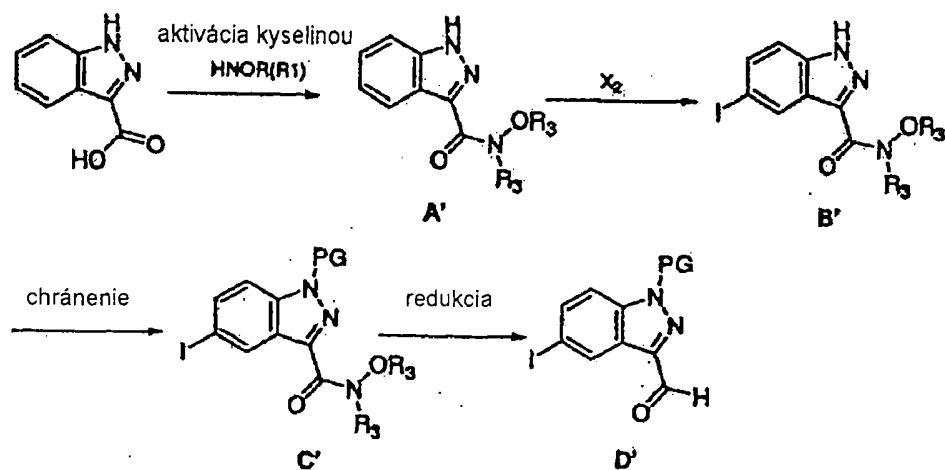
Vyššie uvedený variant syntézy podľa spôsobu 1 zahŕňa reakciu medziproduktu C, kde X je Cl, s alkyldicínom, ako je hexametyldicín, a vhodným Pd katalyzátorom, za zisku medziproduktu G. Reakcia medziproduktu G s alkyl- alebo aryl-halogenidom a vhodným Pd katalyzátorom vedie na zisk požadovaného medziproduktu D, ktorý môže byť ďalej spracovaný spôsobom opísaným vyššie.

Spôsob 2



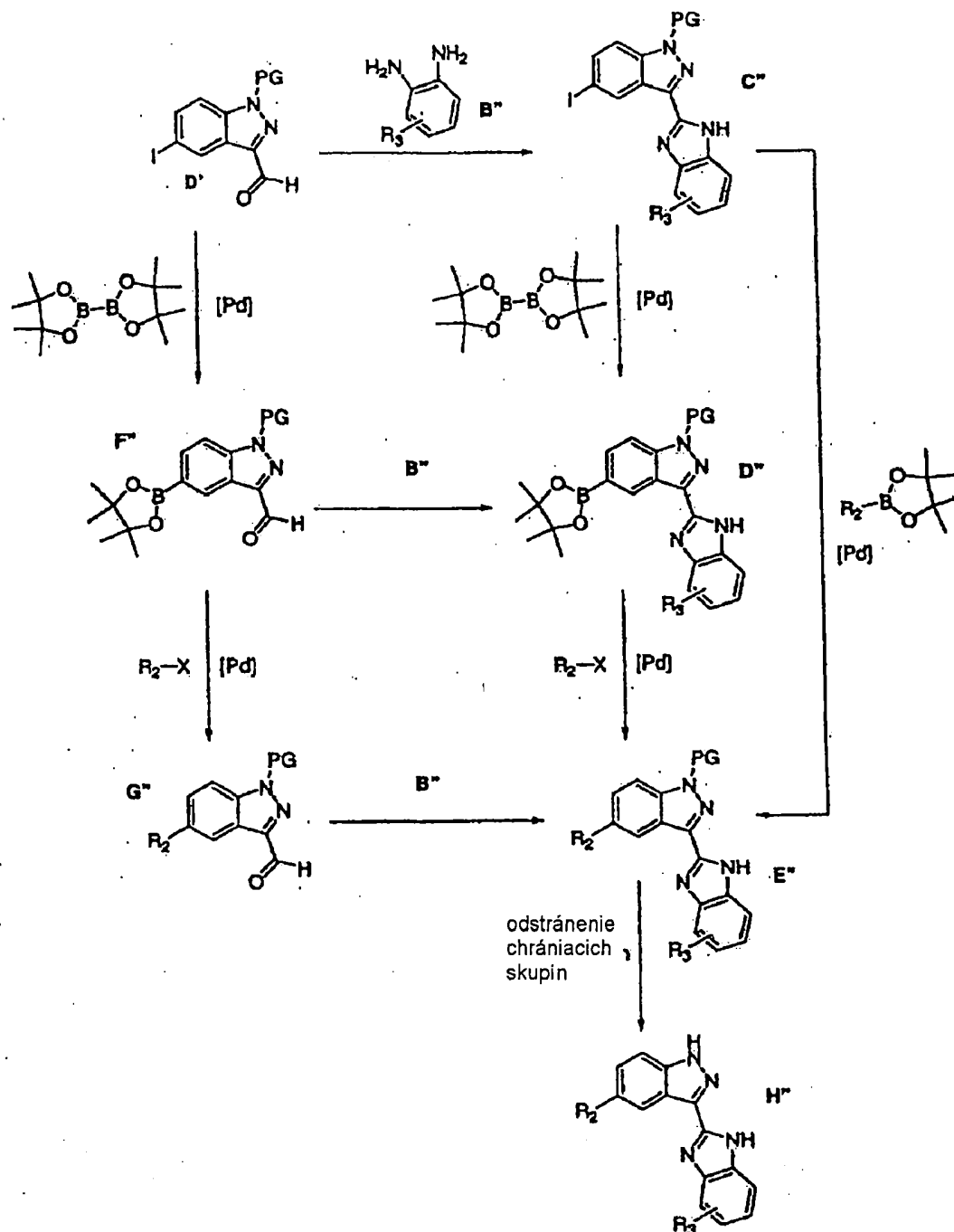
Alternatívne môže byť, ako je uvedené v schéme 2, 5-nitroindazol halogénovaný ako je opísané vyššie pre medziprodukt A, za zisku nitro zlúčeniny H, za použitia reakcie s vhodnou bázou, ako je hydroxid sodný alebo hydroxid draselný, a halogénom, ako je jód, za zisku medziproduktu I, ktorý sa získa po štandardnom chránení vhodnou chrániacou skupinou. Reakcia medziproduktu I s typmi alkyldicínu, ako je hexametyldicín, a vhodným Pd katalyzátorom, môže viesť na zisk medziproduktu J. Ďalšia reakcia nitro zlúčeniny J s alkyl- alebo aryl- boritou kyselinou alebo esterom a vhodným Pd katalyzátorom vedie na zisk 3-substituovaného indazolu K. Redukcia K s vhodným redukčným činidlom, ako je vodík s palladiovým katalyzátorom alebo SnCl_2 , vedie na zisk amínu. Diazotizácia získaného 5-amínoindazolu a reakcia získanej diazoniovej soli s vhodnou halogenidovou soľou, ako je CuCl alebo KI vedie na zisk medziproduktovej halogénovej zlúčeniny l. Reakcia zlúčeniny L s alkyl- alebo aryl- boritou kyselinou alebo esterom a vhodným Pd katalyzátorom vedie na zisk medziproduktu M, z ktorého sa spôsobom uvedeným vyššie odstráni chrániace skupiny za zisku konečnej zlúčeniny F. R_1 a R_2 sú rovnaké, ako boli definované vyššie, a môžu byť R'_1 a R'_2 .

Spôsob 3



V spôsobe 3 je 3-karboxyindazol aktivovaný za zisku aktívnej acylačnej zlúčeniny, napríklad pomocou karbonyldiimidazolu, ktorá potom reaguje s vhodným alkoxyalkylamínom, ako je N,N-dimetylhydroxylamín, za zisku amidu A'. Selektívna halogenácia medziproduktu A' s halogénom ako je bróm alebo jód a výhodne s katalyzátorom, ako je bis(trifluóracetoxy)jódbenzén alebo bis(acetoxy)-jodsobenzén, vedie na zisk 5-halogén-indazolu B'. Chránenie medziproduktu B' za štandardných podmienok s vhodnou chrániacou skupinou, ako je PMB alebo THP, vedie na zisk chráneného amidu C'. Redukcia C' vhodným redukčným činidlom, ako je hydrid litnohlinitý alebo ekvivalentné hydridové redukčné činidlo, vedie na zisk kľúčového medziproduktu, ktorým je aldehyd D'. R₃ je rovnaký, ako bol definovaný vyššie, a je ním výhodne substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, výhodne nižší alkyl.

Spôsob 4



V spôsobe 4 uvedenom vyššie reaguje medziprodukt D' so substituovaným diamínom B'' a vhodným oxidačným činidlom, ako je síra, za zisku benzimidazolu C''. Konverzia zlúčeniny C'' na príslušný boritanový ester D'' je uskutočnená reakciou s vhodným druhom dibóru, ako je dipinacolatodibór, alebo iným elektrofilným zdrojom bóru, s vhodným palladiovým katalyzátorom. Medziprodukt D'' potom ďalej reaguje

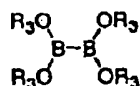
s halogénovaným arylom alebo alkylhalogenidom za katalýzy palládiom za zisku 5-substituovaného indazolového medziproduktu E'', z ktorého sa po vhodnom odstránení chrániacich skupín získa konečná zlúčenina H''.

Alternatívne východzia zlúčenina D' reaguje s vhodným druhom dibóru, ako je bis(pinakolato)dibór, alebo iným elektrofilným zdrojom bóru, s vhodným palladiovým katalyzátorom, za zisku esteru bóru F''. Premena zlúčeniny F'' na medziprodukt D'' je uskutočnená spôsobom opísaným vyššie pre medziprodukt D'.

Iná alternatívna konverzia môže byť uskutočnená reakciou aldehydového medziproduktu F'' so substituovaným aryl- alebo alkylhalogenidom na dodanie R₂ s palladiovým katalyzátorom za zisku G'', ktorá potom ďalej reaguje so substituovaným diamínom B'' a vhodným oxidačným činidlom, ako je síra, za zisku benzimidazolu E'. Odstránenie chrániacich skupín spôsobom opísaným vyššie vedie na zisk konečnej zlúčeniny H''. R₂ je rovnaký, ako bol definovaný vyššie a môže byť R'₂, R₃ je rovnaký, ako bol definovaný vyššie.

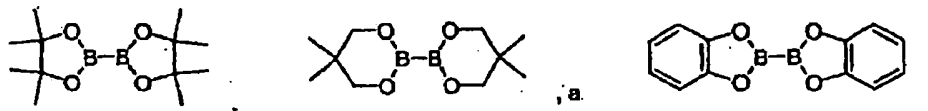
Ešte iná príprava medziproduktu E'' môže byť uskutočnená reakciou zlúčeniny, ako je C'', priamo s vhodnou alkylboritou kyselinou alebo esterom, za vhodnej katalýzy palládiom.

Ďalšie elektrofilné zdroje bóru, ktoré môžu byť použité, majú vzorec:

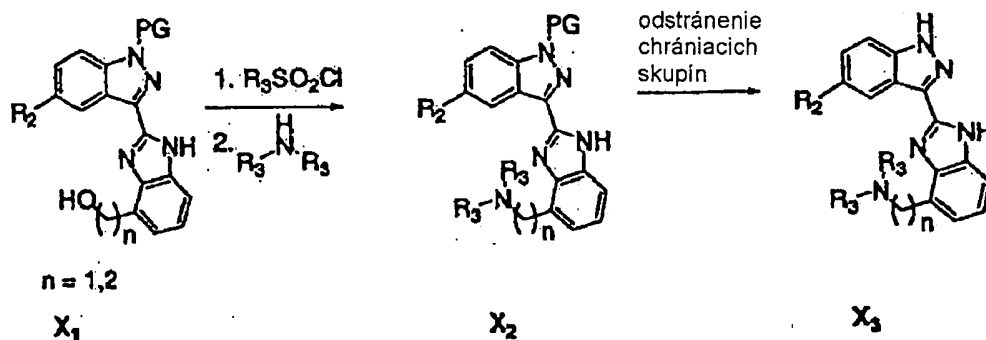


kde R₃ je rovnaký, ako bol definovaný vyššie a dve R₃ skupiny môžu tvoriť kruh.

Špecifické príklady sú:

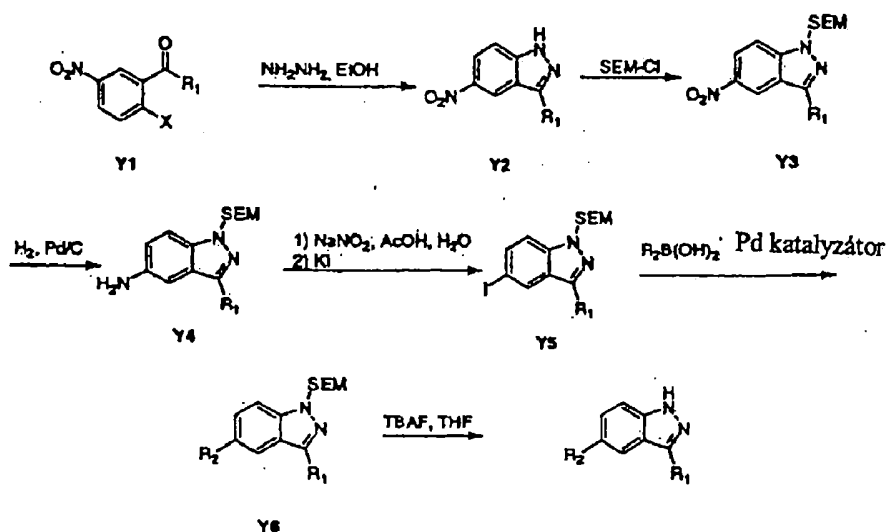


Spôsob 5



V spôsobe 5 môže byť alkoholový medziprodukt X_1 aktivovaný napríklad reakciou so sulfonylhalogenidom, ako je metansulfonylchlorid, a s vhodnou bázou, ako je trietylamín, a táto elektrofilná zlúčenina môže potom reagovať s nukleofilným činidlom, ako je substituovaný amín, za zisku medziproduktu X_2 , z ktorého sú potom za vhodných podmienok odstránené chrániace skupiny. R_2 je rovnaký, ako bol definovaný vyššie, a môže byť R'_2 , R_3 je rovnaký, ako bol definovaný vyššie.

Spôsob 6



V spôsobe 6 sa indazolové jadro vytvorí anuláciou 2-halo-5-nitrofenylarylketónu Y1 hydrazínom za zisku požadovaného 3-aryl-5-nitroindazolu Y2. Následné chránenie a redukcia vedú na zisk amínu Y4. Ako je opísané pre spôsob 2, diazotizácia, reakcia diazoniovej soli s KI, po ktorej nasleduje Pd katalyzovaná kondenzácia jódového medziproduktu s arylboritou kyselinou, vedie na zisk chráneného 3,5-bisarylindazolového medziproduktu Y6. Štandardné odstránenie chrániacich skupín potom vedie na zisk konečných produktov. R_1 a R_2 sú rovnaké, ako boli definované vyššie, a môžu byť R'_1 a R'_2 .

Príprava špecifických výhodných zlúčenín podľa predkladaného vynálezu je podrobne opísaná v nasledujúcich príkladoch. Odborníkom v odbore bude jasné, že opísané chemické reakcie môžu byť jednoducho upravené na prípravu iných inhibítorov kináz podľa predkladaného vynálezu. Napríklad, syntéza neuvedenej zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu môže byť jednoducho uskutočnená za použitia modifikácií jasných odborníkom v odbore, napríklad vhodným chránením interferujúcich skupín, zmenou niektorých činidiel alebo zmenou reakčných podmienok. Alternatívne môžu byť na prípravu zlúčenín podľa predkladaného vynálezu použité iné reakcie známe v odbore.

V nasledujúcich príkladoch sú - pokiaľ nie je uvedené inak - všetky teploty uvedené v stupňoch Celsia a všetky podiely a percentá sú hmotnostné. Reakčné činidlá boli zakúpené od komerčných dodávateľov, ako je Aldrich Chemical Company alebo Lancaster Synthesis Ltd., a boli použité bez ďalšieho prečistenia, pokiaľ nie je uvedené inak. Tetrahydrofuran (THF) destilovaný z hydridu vápenatého a N,N-dimetylformamidu (DMF), bol zakúpený od Aldrich v Sure seal nádobách a bol použitý

tak, ako bol zakúpený. Všetky rozpúšťadlá boli prečistené za použitia štandardných spôsobov známych odborníkom v odbore, pokiaľ nie je uvedené inak.

Reakcie opisované ďalej boli obvykle uskutočnené za pozitívneho tlaku argónu alebo v sušiacej skúmavke, pri teplote miestnosti (pokiaľ nie je uvedené inak), v bezvodých rozpúšťadlách, a reakčné banky boli opatrené gumeným septom pre prívod substrátov a reakčných činidiel pomocou injekčnej striekačky. Sklenené nástroje boli sušené v piecke a/alebo teplom. Analytická chromatografia na tenkej vrstve (TLC) bola uskutočnená na sklenených silikagélových 60 F 254 doskách Analtech (0,25 mm) a elúcia bola uskutočnená vhodným pomerom rozpúšťadiel (obj./obj.), a keď je to nutné, je elúcia opísaná. Reakcie boli hodnotené TLC a boli skončené po vyčerpaní východzieho materiálu.

Vizualizácia TLC dosiek bola uskutočnená za použitia p-anisaldehydového postrekového činidla alebo kyseliny fosfomolybdenovej (Aldrich Chemical 20 % hmot. v etanole) a aktivácie teplom. Spracovanie bolo obvykle uskutočnené zdvojením reakčného objemu reakčným rozpúšťadlom alebo extrakčným rozpúšťadlom a potom premytím uvedeného vodného roztoku za použitia 25% objemu extrakčného objemu, pokiaľ nie je uvedené inak. Roztoky produktov sa sušili cez bezvodý Na_2SO_4 alebo MgSO_4 pred filtráciou a odparením rozpúšťadiel za redukovaného tlaku na rotačnej odparke a toto sa označuje ako odstránenie rozpúšťadiel vo vákuu. Rýchla chromatografia na kolóne (Still et al, J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)) sa uskutočnila za použitia Baker silikagélu pre rýchlu chromatografiu (47-61 μm) a pomeru silikagélu:surového materiálu približne 20:1 až 50:1, pokiaľ nie je uvedené inak.

Hydrogenácia sa uskutočnila pri tlaku uvedenom v príkladoch alebo pri atmosferickom tlaku.

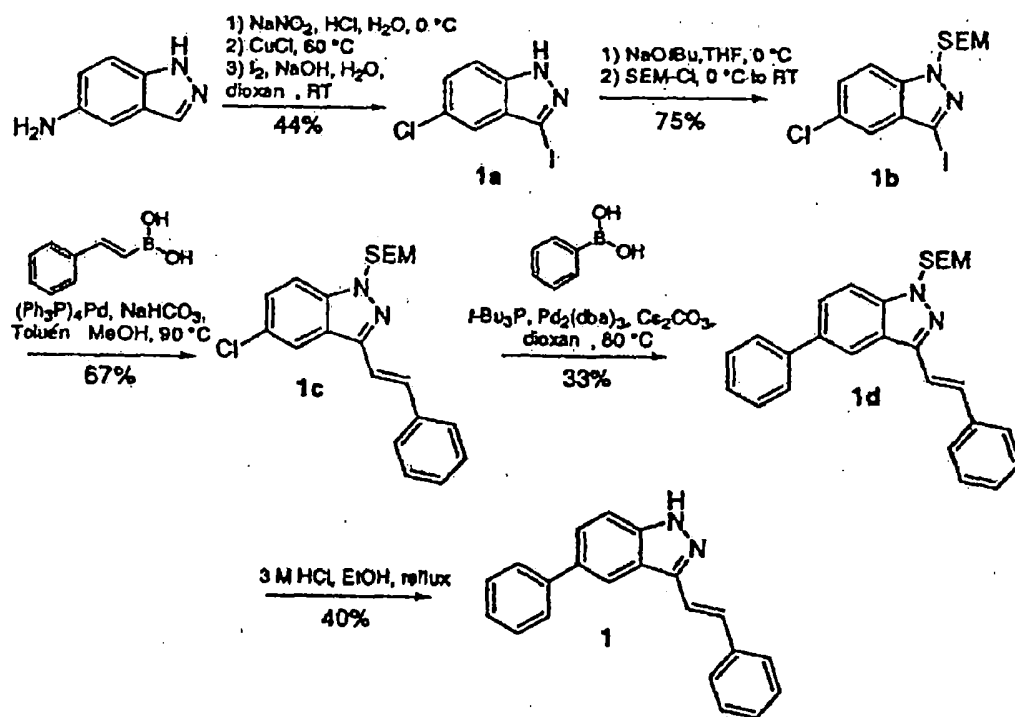
^1H -NMR spektrá sa stanovili na Bruker prístroji pracujúcim pri 300 MHz alebo 500 MHz a ^{13}C -NMR spektrá sa stanovili pri 75 MHz. NMR spektrá bola získané v CDCl_3 roztokoch (v ppm), za použitia chlórformu referenčného štandardu (7,25 ppm a 77,00 ppm) alebo CD_3OD (3,4 ppm a 4,8 ppm a 49,3 ppm), alebo interného tetrametylsilanu (0,00 ppm), pokiaľ to bolo vhodné. Iné NMR rozpúšťadlá boli použité podľa potreby. Keď sú opísané multiplicity, tak sú použité nasledujúce skratky: s (singlet), d (dublet), t (triplet), m (multiplet), br (široký), dd (dublet dubletov), dt (dublet tripletov). Kopulačné konštanty, pokiaľ sú uvedené, sú v Hertzoch (Hz).

Infračervené (IR) spektrá boli zaznamenané na Perkin-Elmer FT-IR Spectrometer ako čisté oleje alebo ako KBr pelety, a sú uvedené vo vlnovej dĺžke (cm^{-1}). Hmotnostné spektrá boli získané za použitia LS/MS alebo elektrospreja. Všetky teploty tavenia (t.t.) sú nekorigované.

Východzie materiály použité v príkladoch sú komerčne dostupné a/alebo môžu byť pripravené spôsobmi známymi v odbore.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1: 5-fenyl-3-styryl-1H-indazol



(a) Medziprodukt 1a: 5-chlór-3-jód-1H-indazol:

5-amíno-1H-indazol (15,41 g, 116 mmol) sa suspenduje v zmesi vody (250 ml), ľadu (250 ml) a koncentrovanej HCl (100 ml). Zmes sa ochladí v kúpeli ľad-sol' na vnútornú teplotu -5 °C. Do tejto zmesi sa pridá roztok dusitanu sodného (8,78 g, 127 mmol) vo vode (75 ml), ktorý sa ochladil na 0 °C. Vzniknutý diazoniový roztok sa mieša počas 15 minút pri teplote -5 °C. Roztok chloridu meďného (14,9 g, 151 mmol) v koncentrovanej HCl (150 ml) sa ochladí na 0 °C a potom sa po kvapkách pridá do diazoniového roztoku, za vzniku oranžovej zrazeniny. Chladiaci kúpeľ sa odstráni a reakčná zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti. Vývoj plynu začne pri vnútornej teplote 10 °C. Po zmiešaní pri teplote miestnosti počas 1,5 hodiny vývoj plynu skončí. Banka sa potom zahrieva pri teplote 60 °C počas 30 minút a potom sa ochladí na -15 °C. Vznikne

hnedá zrazenina. Zrazenina sa odoberie filtráciou pomocou sania a suší sa vo vákuovej sušičke cez NaOH počas 16 hodín za zisku surového 5-chlór-1H-indazolu (25,6 g) vo forme svetlo hnedého prášku.

Tento surový medziprodukt sa rozpustí v 1,4-dioxane (400 ml). Do roztoku sa pridá 3 M vodný NaOH (400 ml) a jódové vločky (35,3 g, 139 mmol). Po zmiešaní pri teplote miestnosti počas 2 hodín sa reakčná zmes neutralizuje na pH=6 20% vodným roztokom kyseliny citrónovej, čo spôsobí zmenu tmavej farvy na svetlo zelenú. Do roztoku sa pridá nasýtený vodný roztok tiosíranu sodného (400 ml), čo spôsobí zmenu farby zo zelenej na žltú, a roztok sa extrahuje etylacetátom (3 x 1000 ml). Kombinované organické extrakty sa sušia cez síran sodný, prefiltrujú sa odsatím cez vrstvu Celitu a zahustia sa na zelenú kašu, ktorá sa potom znova rozpustí v etylacetáte (500 ml), prefiltruje sa cez vrstvu Celitu a zahustí sa na zelenú pevnú látku. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (25 % etylacetát v hexanoch) vedie na zisk 5-chlór-3-jód-1H-indazolu 1a (14,18 g, 44% z 5-amíno-1H-indazolu) vo forme špinavo bielej pevnej látky: t.t. = 198-199 °C; R_f = 0,53 (50% etylacetát/hexany); ¹H NMR (DMSO-d₆) 57,44 (m, 2H), 7,60 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 13,68 (s, 1H). Anal. (C₇H₄ClI₂) C, H, N.

(b) Medziprodukt 1b – 5-chlór-3-jód-1-[2-(trimetylsilanyl)-etoxymetyl]-1H-indazol

5-chlór-3-jód-1H-indazol 1a (8,86 g, 31,8 mmol) sa rozpustí v THF (100 ml) a ochladí sa v kúpeli ľad-soľ na 0 °C. Pridá sa pevný terc.butoxid sodný (3,67 g, 382 mmol) a zmes sa mieša pri 0 °C počas 1 hodiny. Potom sa pridá 2-(trimetylsilyl)etoxymetylchlorid (7,96 g, 38,2 mmol) a miešanie pokračuje pri 0 °C počas 1 hodiny. Roztok sa nariedi

etylacetátom (200 ml), premyje sa vodou (100 ml) a solankou (100 ml). Organická vrstva sa suší cez síran horečnatý, prefiltruje sa, a zahustí sa. Chromatografiou na silikagéli (5 až 20% etylacetát v hexanoch) sa získa zlúčenina lb (9,75 g, 75%) vo forme žltého oleja: $R_t = 0,39$

(5% etylacetát/hexany); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0,06 (s, 9H), 0,87 (t, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,55 (t, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$), 5,70 (s, 2H), 7,43 (dd, 1H, $J = 8,9, 1,7\text{ Hz}$), 7,49 (m, 2H).

Anal. ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{H}_2\text{OSi}$) C, H, N.

(c) Medziprodukt 10 – 5-chlór-3-styryl-1-[2-(trimetylsilanyl)-etoxymetyl]-1H-indazol:

5-chlór-3-jód-2-SEM-indazol lb (553 mg, 1,35 mmol), kyselina styrylboritá (300 mg, 2,03 mmol), a tetrakis-(trifenylfosfín)palládium (78,2 mg, 0,068 mmol) sa rozpustí v toluéne (10 ml) a metanole (1,4 ml). Pridá sa nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného (1,7 ml) a zmes sa zahrieva v olejovom kúpeli pri teplote 90°C počas 3 hodín. Pozoruje sa mierny spätný tok. Po ochladení na teplotu miestnosti sa roztok nariedi vodou (15 ml) a extrahuje sa etylacetátom (4 x 50 ml). Kombinované organické extrakty sa sušia cez síran horečnatý, prefiltrujú sa a zahustia sa. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (toluén) vedie na zisk čistej zlúčeniny lc (350,7 mg, 67%) vo forme žltého oleja: $R_t = 0,20$ (toluén); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ -0,09 (s, 9H), 0,86 (t, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,55 (t, 2H, $J = 8,3\text{ Hz}$), 5,65 (s, 2H), 7,2-7,4 (m, 7H), 7,54 (d, 2H, $J = 7,6\text{ Hz}$), 7,93 (d, 1H, $J = 1,6\text{ Hz}$). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 1,5, 17,7, 66,5, 77,9, 111,0, 119,2, 120,3, 123,6, 126,5, 127,3, 127,4, 128,0, 128,7, 131,6, 136,9, 139,4, 142,5. Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{OSi} \cdot 0,02\text{ CHCl}_3$) C, H, N, Cl.

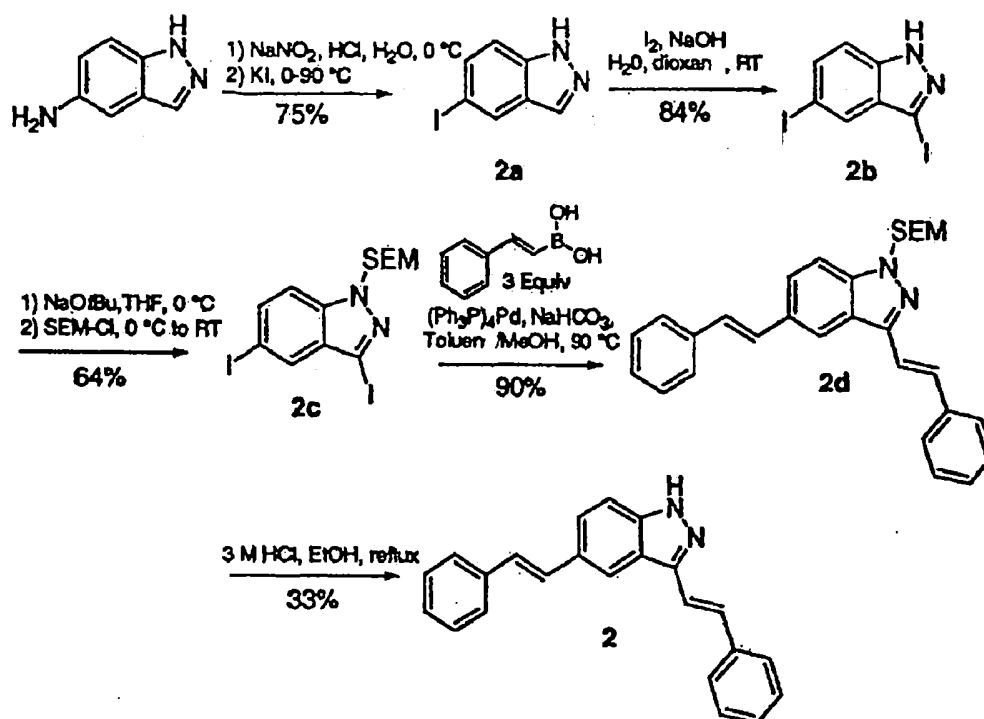
(d) Medziprodukt 1d - 5-fenyl-3-styryl-1-[2-(trimetylsilanyl)-etoxymetyl]-1H-indazol:

Do roztoku 5-chlór-3-styryl-2-SEM-indazolu 1c (209,4 mg, 0,544 mmol) v suchom 1,4-dioxane (0,5 ml) sa pridá kyselina fenylboritá (69,6 mg, 0,571 mmol), uhličitan cesný (213 mg, 0,653 mmol), a tris(dibenzylidínacetón)dipalládium (10,0 mg, 0,0108 mmol). Pridá sa roztok tri-terc.butylfosfínu v 1,4-dioxane (0,1 M, 0,217 ml) a zmes sa zahrieva pri 80 °C počas 6 hodín. Po ochladení na teplotu miestnosti sa roztok nariedi etyléterom (20 ml) a prefiltruje sa cez vrstvu Celitu na odstránenie čiernej pallódiovej zrazeniny. Filtrát sa suší cez síran horečnatý, prefiltruje sa, zahustí sa a prečistí sa chromatografiou na silikagéli (toluén) za zisku zlúčeniny 1d (77,2 mg, 33%) vo forme bezfarebného oleja: $R_f = 0,09$ (toluén); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0,04 (s, 9H), 0,93 (t, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,62 (t, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$), 5,76 (s, 2H, J), 7,3-7,7 (m, 14H) 8,17 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{OSi} \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(e) Príklad 1- 5-fenyl-3-styryl-1H-indazol:

Medziprodukt 1d (68,1 mg, 0,16 mmol) sa rozpustí v absolútnom etanole (2,0 ml) a 3 M HCl (2,0 ml). Roztok sa zahrieva pri teplote spätného toku počas 20 hodín, ochladí sa na teplotu miestnosti a extrahuje sa etylacetátom (3 x 30 ml). Kombinované organické extrakty sa sušia cez síran horečnatý, prefiltrujú sa, zahustia sa a prečistia sa chromatografiou na silikagéli (25 až 50% etylacetát v hexanoch), za zisku titulnej zlúčeniny (19,2 mg, 40%) vo forme bielej pevnej látky: $R_f = 0,14$ (25% etylacetát/hexany); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 5,692 (d, 1H, $J = 6,3 \text{ Hz}$), 7,3-7,7 (m, 13H), 8,20 (s, 1H), 10,3 (br s, 1H). HRMS vypočítané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2$ 297,1392 (MH^+), zistené 297,1398 Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot 0,7 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Príklad 2: 3,5-distyryl-1H-indazol



(a) Medziprodukt 2a – 5-jód-1H-indazol:

5-Amíno-1H-indazol (10,21 g, 76,7 mmol) sa suspenduje v zmesi vody (100 ml), ľadu (100 ml) a koncentrovanej HCl (35 ml). Zmes sa ochladí v kúpeli ľad-soľ na vnútornú teplotu $-5\text{ }^\circ\text{C}$. Do tejto zmesi sa pridá roztok dusitanu sodného (5,82 g, 84,4 mmol) vo vode (30 ml), ktorý bol ochladený na $0\text{ }^\circ\text{C}$. Získaný diazoniový roztok sa mieša počas 10 minút pri $-5\text{ }^\circ\text{C}$ a potom sa pomaly po kvapkách pridá roztok jodidu draselného (15,3 g, 92 mmol) vo vode (50 ml). Pri prvých kvapkách roztoku KI vznikne pena a potom vznikne dechtovitá živica. Po dokončení adície sa zmes zahrieva pri teplote $90\text{ }^\circ\text{C}$ počas 1 hodiny. Dechtovitá zrazenina sa rozpustí a počas zahrievania vzniká fialová para. Reakčná zmes sa potom ochladí na teplotu miestnosti, čo spôsobí vznik jemnej hnedej zrazeniny. Táto zrazenina sa odoberie filtráciou pomocou odsatia a suší sa vo vákuu za zisku 5-jódindazolu 2a (14,12 g, 75%) vo forme

hnedeého prášku: $R_t = 0,28$ (50% etylacetát/hexany); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7,40 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,56 (dd, 1H, $J = 8,5, 1,5$ Hz), 6,01 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 13,23 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_7\text{H}_5\text{IN}$) C, H, I, N.

(b) Medziprodukt 2b – 3,5-dijód-1H-indazol:

Medziprodukt 2b sa pripraví spôsobom syntézy analogickým k syntéze medziproduktu 1a. Reakcia medziproduktu 2a s jódom a hydroxidom sodným vedie na zisk 3,5-dijód-1H-indazolu 2b (84%) vo forme žltej pevnej látky: $R_t = 0,39$ (30% etylacetát/hexany); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7,41 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,66 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5$ Hz), 7,77 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz), 13,65 (s, 1H).

(c) Medziprodukt 2c – 3,5-dijód-1-[2-(trimetylsilanyl)-etoxymetyl]-1H-indazol:

Spôsobom podobným syntéze medziproduktu 1b, sa reakciou 3,5-dijóddindazolu 2b s terc.butoxidom sodným a 2-(trimetylsilyl)etoxymetylchloridom získa zlúčenina 2c (64%) vo forme žltého oleja: $R_t = 0,53$ (30% etylacetát/hexany); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ – 0,05 (s, 9H), 0,86 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 3,54 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 5,69 (s, 2H), 7,34 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,69 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5$ Hz), 7,87 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz).

(d) Medziprodukt 2d – 3,5-distyryl-1-[2-(trimetylsilanyl)-etoxymetyl]-1H-indazol:

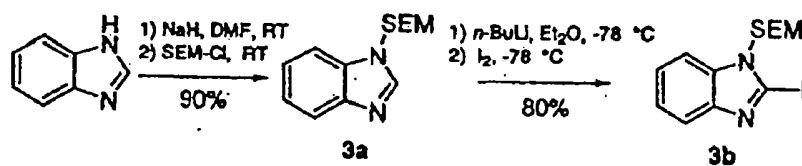
Kyselina styrylboritá (186 mg, 1,26 mmol) sa pridá do roztoku zlúčeniny 2c (210,0 mg, 0,42 mmol) a tetrakis-(trifenylfosfín)palládia (48,5 mg, 0,042 mmol) v toluéne (3,5 ml) a metanole (0,5 ml). Pridá sa nasýtený vodný roztok

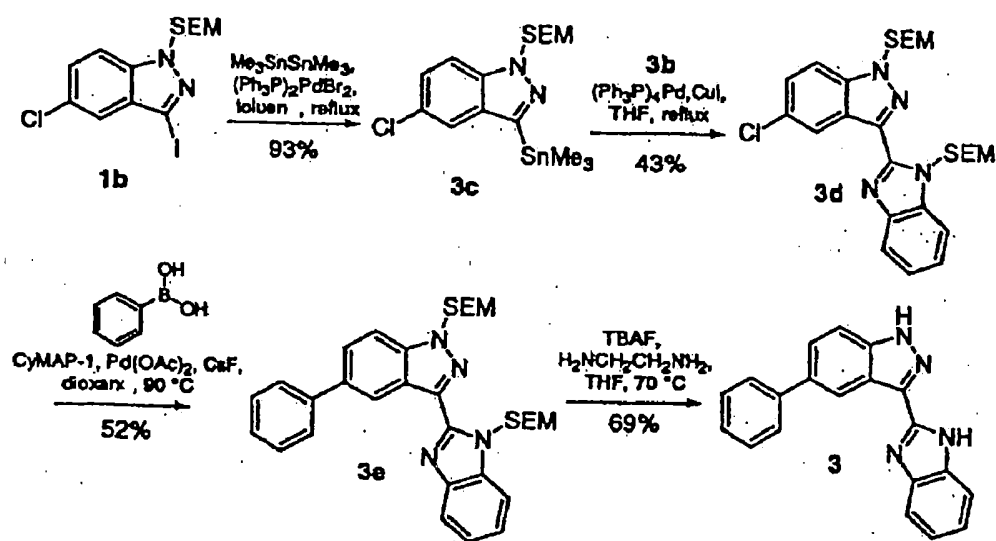
hydrogenuhličitanu sodného (1,05 ml) a zmes sa zahrieva v olejovom kúpeli s teplotou 90 °C (mierny spätný tok) počas 4 hodín. Po ochladení na teplotu miestnosti sa reakčná zmes naleje do vody (15 ml) a extrahuje sa etylacetátom (4 x 50 ml). Kombinované organické extrakty sa sušia cez síran horečnatý, prefiltrujú sa, zahustia sa a prečistia sa chromatografiou na silikagéli (toluén), za zisku zlúčeniny 2d (170,9 mg, 90%) vo forme žltého oleja: $R_t = 0,10$ (toluén); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0,01 (s, 9H), 0,98 (t, 2H, $J = 8,5$ Hz), 3,67 (t, 2H, $J = 8,5$ Hz), 5,73 (s, 2H), 7,17 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 7,3-7,7 (m, 15H), 8,05 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ - 1,5, 17,6, 66,4, 77,7, 110,1, 119,4, 119,8, 123,3, 125,1, 126,3, 126,5, 127,8, 128,6, 128,7, 128,9, 131,3, 137,1, 137,3, 140,6, 143,3. Anal. ($\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{OSi} \cdot 0,1 \text{ CHCl}_3$) C, H, N.

(e) Príklad 2 - 3,5-distyryl-1H-indazol:

Zlúčenina príkladu 2 sa pripraví spôsobom analogickým k príkladu 1, reakciou zlúčeniny 2d s 3M HCl, ktorou sa získa 3,5-distyryl-1H-indazol (33%) vo forme svetlo žltej pevnej látky: $R_t = 0,11$ (25% etylacetát/hexany); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,2-7,7 (m, 16H) 8,076 (s, 1H), 10,05 (br s, 1H). HRMS vypočítané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2$ 323,1548 (MH^+), zistené 323,1552. Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

Príklad 3: 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-fenyl-1H-indazol





(a) Medziprodukt 3a – 1-[2-(trimetylsilanyl)-etoxymetyl]-1H-benzimidazol:

(pozri Whitten et. al., *J. Org. Chem.* 51, 1891 (1986) ktorý je tu uvedený ako odkaz a kde je uvedený podobný spôsob): Pevný 1H-benzimidazol (30 g, 254 mmol) sa pridá po malých podieloch do suspenzie hydridu sodného (10,2 g 60% disperzia v minerálnom oleji, 254 mmol) v DMF (350 ml) pri teplote miestnosti. Zmes sa mieša počas 3 hodín a potom sa ochladí na 0 °C v ľadovom kúpeli. Po kvapkách sa pridá počas 10 minút 2-(trimetylsilyl)etoxymetylchlorid (46,57 g, 279 mmol). Reakčná zmes sa mieša počas 16 hodín, zahreje sa na teplotu miestnosti tak, že sa ľadová kúpeľ nechá rozpustiť, potom sa naleje do vody (1 l) a extrahuje sa etylacetátom. Organická vrstva sa premyje solankou, suší sa cez síran sodný, prefiltruje sa, zahustí sa a prečistí sa chromatografiou na silikagéli (50 až 85% etylacetát v hexanoch) za zisku zlúčeniny 3a (56,63 g, 90%) vo forme jantarového oleja: $R_t = 0,40$ (50% etylacetát/hexany); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ – 0,04 (s, 9H), 0,90 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 3,50 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 5,53 (s, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,96 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OSi} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Medziprodukt 3b – 2-jód-1-[2-(trimetylsilanyl)-etoxy-metyl]-1H-benzimidazol:

Roztok N-SEM-benzimidazolu (medziproduktu 3a) (19,19 g, 77,25 mmol) v suchom etyléteri (150 ml) a ochladený na -78°C v kúpeli suchý ľad/acetón, sa pridá po kvapkách kanylou do roztoku n-butyllítia (46 ml 2,5 M v hexanoch, 116 mmol) v suchom etylétere (150 ml), ktorý bol tiež ochladený -78°C v kúpeli suchý ľad/acetón. Pridávanie benzimidazolového roztoku trvá 10 minút. Miešanie pokračuje ďalších 15 minút a počas tejto doby vznikne tmavo červené zafarbenie. Výsledný roztok aryllítia sa pridá po kvapkách kanylou do roztoku jódoých vložiek (49 g, 193 mmol) v suchom éteri (500 ml), roztok sa ochladí na -78°C v kúpeli suchý ľad/acetón. Po dokončení adície (10 minút) sa chladiaci kúpeľ odstráni a reakčná zmes sa nechá zahriať počas 30 minút na vnútornú teplotu -10°C . Pridá sa voda (250 ml) a zmes sa premyje nasýteným vodným roztokom kyslého siričitanu sodného (2 x 200 ml). Organická vrstva sa suší cez síran sodný, prefiltruje sa, zahustí sa a prečistí sa chromatografiou na silikagéli za zisku 3-jód-n-SEM-benzimidazolu 3b (22,84 g, 80%) vo forme žltej pevnej látky: t.t. = $60-63^{\circ}\text{C}$; $R_f = 0,70$ (etylacetát); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ – 0,04 (s, 9H), 0,92 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 3,58 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 5,53 (s, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,73 (m, 1H). HRMS vypočítané pre $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{I}_2\text{OSiNa}$ 397,0209 (M^+), zistené 397,0204. Anal. ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{I}_2\text{OSi}$) C, H, I, N.

(c) Medziprodukt 3c – 5-chlór-1-[2-(trimetylsilanyl)-etoxy-metyl]-3-(trimetylstannyl)-1H-indazol:

Zmes medziproduktu 1b (6,25 g, 15,3 mmol), hexametyldicínu (10,2 g, 30,5 mmol) a bis(trifenylfosfín)-

palládium(II)dibromidu (242 mg, 0,306 mmol) v toluéne (50 ml) sa zahrieva pri teplote spätného toku počas 30 minút, potom sa ochladí, prefiltruje sa a zahustí sa. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (5 až 50% etylacetát v hexanoch) vedie na zisk zlúčeniny 3c (6,34 g, 93%) vo forme svetlo žltého oleja: $R_t = 0,21$ (5% etylacetát/hexany), $R_t = 0,23$ (toluén); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_2) δ - 0,06 (s, 9H), 0,56 (s malým vedľajším pásikom, 9H), 0,87 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 3,54 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 5,75 (s, 2H), 7,34 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,8$ Hz), 7,51 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz). Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{ClH}_2\text{OSiSn}$) C, H, Cl, N.

(d) Medziprodukt 3d - 5-chlór-1-[2-(trimetylsilanyl)-etoxymetyl]-3-{1-[2-(trimetylsilanyl)-etoxymetyl]-1H-benzimidazol-2-yl}-1H-indazol:

Zmes zlúčeniny 3c (4,47 g, 10,03 mmol), 3b (4,12 g, 11,03 mmol), tetrakis(trifenylfosfíne)palládium(0) (579 mg, 0,50 mmol) a jodidu meďného (190 mg, 1,00 mmol) v THF (100 ml) sa zahrieva pri teplote spätného toku počas 1 hodiny. Pridá sa ďalší katalyzátor (580 mg, 0,50 mmol) a CuI (200 mg, 1,05 mmol) a zahrievanie pri teplote spätného toku pokračuje počas 20 hodín. Po ochladení na teplotu miestnosti sa čierna zrazenina odfiltruje, filtrát sa zahustí a zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli (toluén) za zisku čistej zlúčeniny 3d (2,29 g, 43%) vo forme bezfarebného oleja, ktorý kryštalizuje pri státi: t.t. = 80-82 °C; $R_f = 0,12$ (10% etylacetát/hexany), $R_f = 0,13$ (toluén); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ - 0,15 (s, 9H), -0,06 (s, 9H), 0,85 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 0,91 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 3,60 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 3,61 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 5,80 (s, 2H), 6,24 (s, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H, $J = 9,0, 2,1$ Hz), 7,57 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz),

7,62 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,73 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz). Anal. ($C_{26}H_{37}ClN_4O_2Si_2$) C, H, Cl, N.

(e) Medziprodukt 3e – 5-fenyl-1-[2-(trimetylsilanyl)-etoxymetyl]-3-{1-[2-(trimetylsilanyl)-etoxymetyl]-1H-benzimidazol-2-yl}-1H-indazol:

Zmes zlúčeniny 3d (192,0 mg, 0,363 mmol), kyseliny fenylboritej (66,4 mg, 0,544 mmol), palládium(II)acetátu (3,3 mg, 0,0146 mmol), CyMAP-1 (pre podobný postup pozri Old et. ml., *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 9722 (1998)) (5,7 mg, 0,0145 mmol) fluoridu cesného (165 mg, 1,09 mmol) v 1,4-dioxane (3,6 ml) sa zahrieva v olejovom kúpeli s teplotou 100 °C počas 1 hodiny. Po ochladení na teplotu miestnosti sa zmes nariedi etylacetátom (20 ml) a prefiltruje sa na odstránenie čiernej zrazeniny. Filtrát sa premyje 1 M vodným roztokom hydroxidu sodného (20 ml), suší sa cez síran horečnatý, zahustí sa a prečistí sa chromatografiou na silikagéli (0 až 4% metanol v dichlórmetane) za zisku zlúčeniny 3e (107,0 mg, 52%) vo forme mierne žltého oleja: $R_f = 0,26$ (dichlórmetan); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ – 0,15 (s, 9H), -0,04 (s, 9H), 0,86 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 0,95 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 3,61 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 3,66 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 5,85 (s, 2H), 6,28 (s, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,49 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 7,63-7,80 (m, 5H), 7,91 (m, 1H), 8,88 (s, 1H). Anal. ($C_{32}H_{42}N_4O_2Si_2 \cdot 0,4 H_2O$) C, H, N.

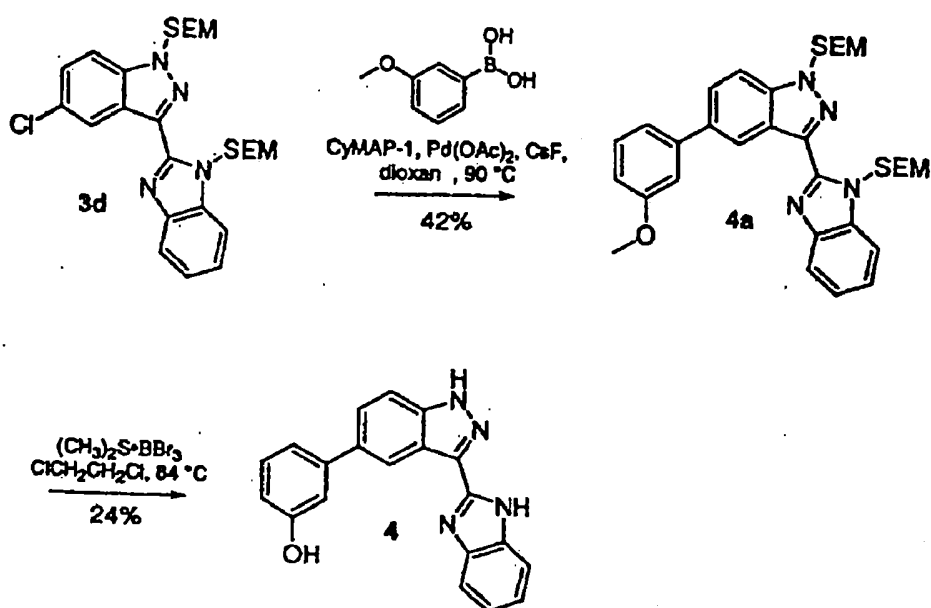
Príklad 3 - 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-fenyl-1H-indazol:

Tetrabutylammóniumfluorid (1,0 M v THF, 3,16 ml) a 1,2-diaminoetan (95 mg, 1,58 mmol) sa pridajú k medziproduktu 3 (90,2 mg, 0,158 mmol). Roztok sa zahrieva v olejovom kúpeli s teplotou 70 °C počas 20 hodín a potom sa zahrieva ďalších 24 hodín pri teplote spätného toku. Po ochladení na teplotu

miestnosti sa roztok nariedi etylacetátom (30 ml) a premyje sa nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (20 ml). Organická vrstva sa suší cez síran horečnatý, prefiltruje sa, zahustí sa a prečistí sa chromatografiou na silikagéli (25 až 50% etylacetát v hexanoch) za zisku 3-

(1H-benzimidazol-2-yl)-5-fenyl-1H-indazolu 3 (33,9 mg, 69%) vo forme bielej pevnej látky: $R_f = 0,30$ (50% etylacetát/ hexany): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,21 (kvintet d, 2H, $J = 5,7, 1,5$ Hz), 7,39 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 7,53 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 7,76 (m, 5H), 8,71 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 13,70 (s, 1H). HRMS vypočítané pre $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4$ 311,1297 (MH^+), zistené 311,1283.

Príklad 4: 3-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-fenol



(a) Medziprodukt 4a – 5-(3-metoxifyfenyl)-1-[2-(trimetylsilanyl)-etoxymetyl]-3-{1-[2-(trimetylsilanyl)-etoxymetyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-indazol:

Zmes medziproduktu 3d (371,5 mg, 0,702 mmol), kyseliny 3-metoxifyfenylboritej (160 mg, 1,05 mmol), palládium(II)acetátu (7,9 mg, 0,0355 mmol), CyMAP-1 (pozri Old et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 9722 (1998)) (14 mg, 0,0355 mmol) a fluoridu

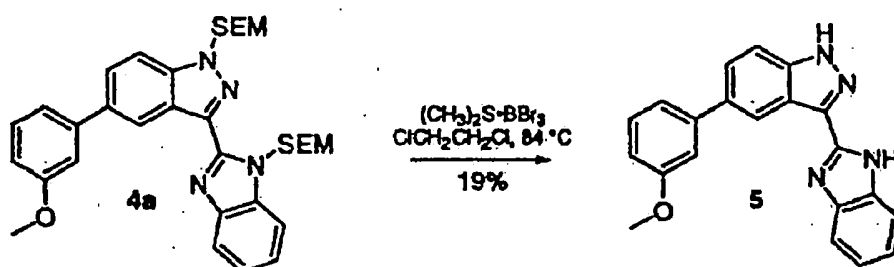
cesného (320 mg, 2,11 mmol) v 1,4-dioxane (7,1 ml) sa zahrieva v olejovom kúpeli s teplotou 90 °C počas 22 hodín. Po ochladení na teplotu miestnosti sa zmes nariedi etylacetátom (50 ml) a prefiltruje sa na odstránenie čiernej zrazeniny. Filtrát sa suší cez síran horečnatý, zahustí sa a prečistí sa chromatografiou na silikagéli (10% etylacetát v hexanoch) za zisku zlúčeniny 4a (178,3 mg, 42%) vo frome svetlo žltého oleja: $R_f = 0,20$ (10% etylacetát/hexany); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ - 0,14 (s, 9H), -0,03 (s, 9H), 0,86 (t, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$), 0,95 (t, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,61 (t, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,66 (t, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,91 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 6,27 (s, 2H), 6,93 (ddd, 1H, $J = 1,1, 2,5, 8,1\text{Hz}$), 7,27-7,40 (m, 5H), 7,63-7,70 (m, 2H), 7,77 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,7\text{ Hz}$), 7,93 (m, 1H) 8,87 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si}_2$) C, H, N.

(b) Príklad 4 - 3-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-fenol:

Roztok medziproduktu 4a (88,3 mg, 0,147 mmol) v 1,2-dichlóretane (3,0 ml) reaguje s komplexom bromidu boritého - metylsulfidu (1,0 M v dichlórmethane, 0,588 ml) a zmes sa zahrieva pri teplote spätného toku počas 1 hodiny. Miešanie pokračuje pri teplote miestnosti počas 16 hodín. Pridá sa voda (5,0 ml) a miešanie pokračuje počas 30 minút pri teplote miestnosti. Zmes sa nariedi dietyléterom (30 ml) a premyje sa nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (20 ml). Organická vrstva sa premyje 1M NaOH (3 x 30 ml). Kombinované vodné výplachy sa okyslia na pH = 1 pomocou 6 M HCl a extrahujú sa postupne éterom (30 ml), etylacetátom (30 ml) a dichlórmethanom (2 x 20 ml). Tieto organické extrakty sa kombinujú, sušia sa cez síran horečnatý, prefiltrujú sa, zahustia sa a prečistia sa chromatografiou na silikagéli (50 až 75% etylacetát v hexanoch) za zisku fenolu 4 (11,6 mg, 24%)

vo forme bieleho prášku: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6,78 (dd, 1H, J = 1,9, 7,7 Hz), 7,12-7,27 (m, 4H), 7,31 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,52 (dd, 1H, J = 2,1,6,6 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 1,1 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 1,5, 6,8 Hz), 8,67 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 13,68 (s, 1H). HRMS vypočítané pre $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$ 327,1246 (MH^+), zistené 327,1231.

Príklad 5: 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(3-metoxyfenyl)-1H-indazol



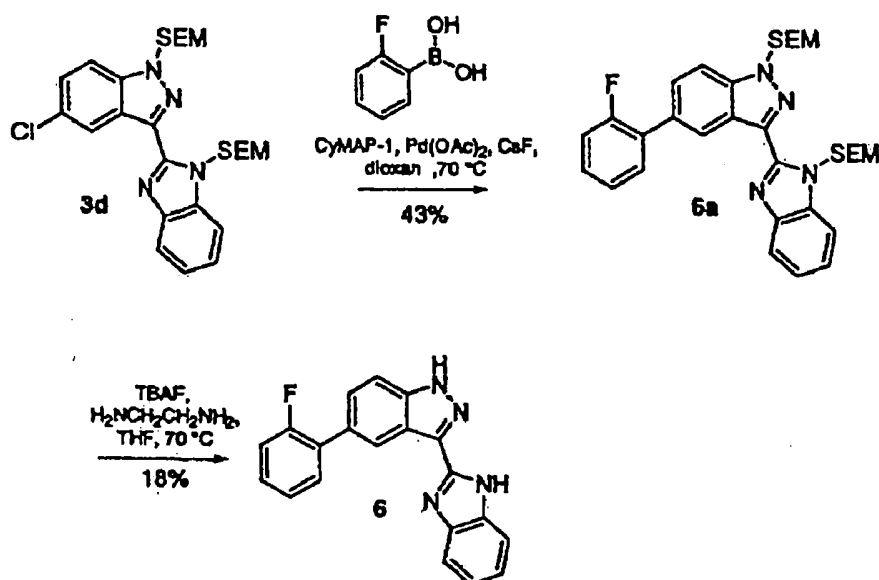
(a) Príklad 5- 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(3-metoxyfenyl)-1H-indazol:

Rovnaká surová reakčná zmes, z ktorej bola získaná zlúčenina príkladu 4, sa použije tiež na získanie metoxyfenylového analógu 5, za použitia nasledujúceho spôsobu:

Roztok medziproduktu 4a (88,3 mg, 0,147 mmol) v 1,2-dichlóretane (3,0 ml) reaguje s komplexom bromidu boritého-metylsulfidu (1,0 M v dichlórmétane, 0,588 ml) a zahrieva sa pri teplote spätného toku počas 1 hodiny. Miešanie potom pokračuje pri teplote miestnosti počas 16 hodín. Pridá sa voda (5,0 ml) a miešanie pokračuje počas 30 minút pri teplote miestnosti. Zmes sa nariedi dietyléterom (30 ml) a premyje sa nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (20 ml). Organická vrstva sa premyje 1 M NaOH (3 x 30 ml). Organická vrstva sa potom suší, prefiltruje sa, zahustí sa a prečistí sa

chromatografiou na silikagéli (50 až 75% etylacetát v hexanoch) za zisku zlúčeniny 5 (9,3 mg, 19%) vo forme bieleho prášku. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,86 (s, 3H), 6,98 (dd, 1H, $J = 2,1, 7,8$ Hz), 7,19-7,23 (m, 3H), 7,30 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,52 (dd, 1H, $J = 1,8, 5,7$ Hz), 7,75 (m, 3H), 8,70 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 13,70 (s, 1H). HRMS vypočítané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$ 363,1222 (MNa^+), zistené 363,1225.

Príklad 6: 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(2-fluórfenyl)-1H-indazol



(a) Medziprodukt 5a – 5-(2-fluórfenyl)-1-[2-(trimetylsilanyl)-etoxymetyl]-3-{1-[2-(trimetylsilanyl)-etoxymetyl]-1H-benzimidazol-2-yl}-1H-indazol:

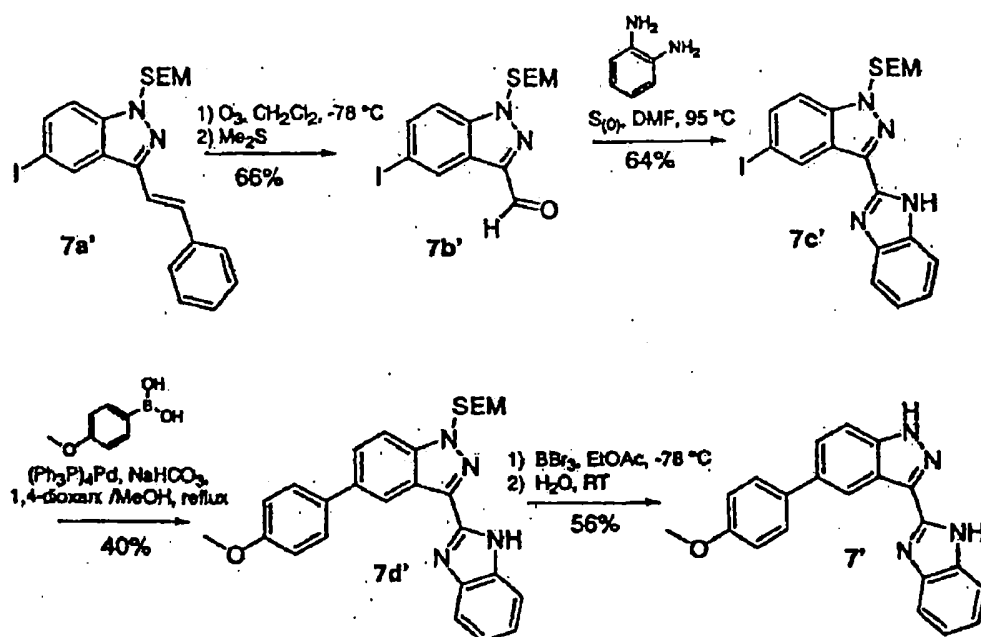
Zmes medziproduktu 3d (419,0 mg, 0,792 mmol), kyseliny 2-fluórfenylboritej (166 mg, 1,19 mmol), palládium(II)acetátu (9,0 mg, 0,04 mmol), CyMAP-1 (pozri Old et. at., *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 9722 (1998), ktorý je tu uvedený ako odkaz a ktorý opisuje podobný spôsob) (16 mg, 0,04 mmol) fluoridu cesného (361 mg, 2,38 mmol) v 1,4-dioxane (8,0 ml) sa zahrieva v olejovom kúpeli s teplotou 70°C počas 1 hodiny. Pretože sa

pozoruje len parciálna konverzia, pridá sa palládium(II)acetát (12 mg, 0,05 mmol) a CyMAP-1 (14 mg, 0,035 mmol) a miešanie pokračuje pri teplote 70 °C počas 16 hodín. Po ochladení na teplotu miestnosti sa zmes nariedi etylacetátom (50 ml) a prefiltruje sa na odstránenie čiernej zrazeniny. Filtrát sa suší cez síran horečnatý, zahustí sa a prečistí sa chromatografiou na silikagéli (10% etylacetát v hexanoch) za zisku zlúčeniny 6a (155,6 mg, 43%) vo forme bezfarebného oleja: ^1H NMR (CDCl_3) δ - 0,14 (s, 9H), -0,03 (s, 9H), 0,86 (t, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$), 0,95 (t, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,61 (t, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,66 (t, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$), 5,86 (s, 2H), 6,27 (s, 2H), 7,15-7,39 (m, 5H), 7,57-7,75 (m, 4H), 7,88 (m, 1H), 8,82 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{FN}_4\text{O}_2\text{Si}_2 \cdot 0,4 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Príklad 6 – 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(2-fluórfenyl)-1H-indazol:

Zlúčenina príkladu 6 sa pripraví spôsobom syntézy analogickým na prípravu zlúčeniny príkladu 3. Reakciou medziproduktu 6a s tetrabutylammóniumfluoridom sa získa zlúčenina 6 (212 mg, 18%) vo forme bieleho prášku: $R_f = 0,35$ (50% etylacetát/hexany); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,20 (m, 2H), 7,33-7,52 (m, 4H), 7,62 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 13,75 (s, 1H). HRMS vypočítané pre $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{FN}_4$ 329,1202 (MH^+), zistené 329,1212. Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{FN}_4 \cdot 1,1 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Príklad 7': 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(4-metoxifyenyl)-1H-indazol



(a) Medziprodukt 7a' – 5-jód-3-((E)-styryl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxyetyl)-1H-indazol:

Medziprodukt 7a' sa pripraví z 5-nitroindazolu (Acres organics, divízia Fisher Scientific, Pittsburg, PA) v piatich stupňoch za použitia spôsobu použitého na prípravu 6-jód-3-((E)-styryl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxyetyl)-1H-indazolu z 6-nitroindazolu (pozri Kania, Braganza, at al., Patentová prihláška "Compounds and Pharmaceutical Compositions počas 2Inhibiting Proteín Kinases, and methods for Their Use, str. 52, riadok 10, až str. 53, riadok 26; a str. 59, riadok 16 až str. 60, riadok 4, U.S. doterajšie poradové č. 60/142130, podaná 2.7.1999, ktorá je tu uvedená ako odkaz vo svojej úplnosti: ^1H NMR (CDCl_3) δ – 0,06 (s, 9H), 0,89 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 3,57 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 5,70 (s, 2H), 7,29-7,44 (m, 6H), 7,59 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 7,67 (dd, 1H, J = 8,7, 1,5 Hz), 8,36 (s, 1H).

(b) Medziprodukt 7b' – 5-jód-1-(2-trimetylsilanyl-etoxyetyl)-1H-indazol-3-karbaldehyd:

Ozón sa nechá prebublávať roztokom 5-jód-3-styryl-2-SEM-indazolu 7a' (4,93 g, 10,35 mmol) v dichlórmetane (500 ml) pri teplote -78°C . Po 20 minútach sa farba roztoku zmení z oranžovej na tmavo modrú. Zmes sa nechá prebublať argónom počas 30 minút na odstránenie nadbytku ozónu a potom sa pridá dimetylsulfid (1,29 g, 20,7 mmol). Chladiaci kúpeľ sa odstráni a miešanie pokračuje do tej doby, ako vnútorná teplota dosiahne 15°C , to je približne 2 hodiny. Roztok sa premyje vodou (2 x 200 ml), suší sa cez síran horečnatý, prefiltruje sa a zahustí sa. Prečistením chromatografiou na silikagéli (10% etylacetát v hexanoch) sa získa aldehyd 7b' (2,74 g, 66%) vo forme žltého oleja: ^1H NMR (CDCl_3) δ – 0,05 (s, 9H), 0,89 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 3,56 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 5,79 (s, 2H), 7,43 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J = 8,8, 1,5$ Hz), 8,71 (s, 1H), 10,22 (s, 1H).

(C) Medziprodukt 7c' – 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-jód-1-(2-trimetylsilanyl-etoxyetyl)-1H-indazol:

Do roztoku aldehydu 7b' (2,74 g, 6,81 mmol) v DMF (130 ml) sa pridá 1,2-fenylendiamín (0,74 g, 6,81 mmol) a séra (0,26 g, 82 mmol). Zmes zahrieva v olejovom kúpeli s teplotou 95°C počas 14,5 hodín, ochladí sa na teplotu miestnosti a nariedi sa etylacetátom (500 ml). Roztok sa premyje zmesou nasýteného vodného roztoku chloridu sodného (100 ml) a vodou (100 ml). Organická vrstva sa potom premyje nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (100 ml) a potom vodou (100 ml), suší sa cez síran horečnatý, prefiltruje sa, zahustí sa a prečistí sa chromatografiou na silikagéli (20 % etylacetát v hexanoch) za zisku nečistej zlúčeniny 7c' vo forme svetlo

žltej pevnej látky. Vyzrážaním z chlórformu/hexanov sa získa čistá zlúčenina 7c' (2,15 g, 64%) vo forme bieleho prášku: R_f = 0,23 (20% etylacetát/ hexany); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ - 0,12 (s, 9H), 0,82 (t, 2H, $J=7,9$ Hz), 3,59 (t, 2H, $J= 7,9$ Hz), 5,87 (s, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,52 (d, 1H, $J= 7,2$ Hz), 7,73-7,84 (m, 3H), 8,94 (s, 1H), 13,13 (s, 1H). HRMS vypočítané pre $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{OSi}$ 491,0759 (MH^+), zistené 491,0738.

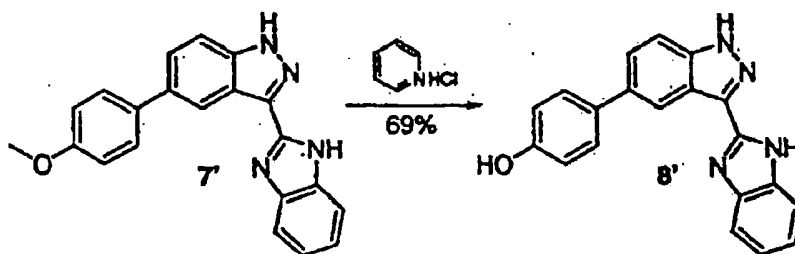
(d) Medziprodukt 7d' - 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(4-metoxymetyl)-1H-indazol:

2M vodný roztok uhličitanu sodného (6,4 ml) sa pridá do roztoku zlúčeniny 7c' (2,50 g, 5,10 mmol), kyseliny 4-metoxymetylboritej (1,01 g, 6,63 mmol) a tetrakis-(trifenylofosfín)palládium (0,59 g, 0,51 mmol) v 1,4-dioxane (35 ml) a metanolu (15 ml). Zmes sa zahrieva pri teplote spätného toku počas 5 hodín, potom sa ochladí a rozdelí sa medzi etylacetát (300 ml) a zmes nasýteného vodného roztoku chloridu sodného (100 ml) a vody (100 ml). Organická vrstva sa suší cez síran horečnatý, prefiltruje sa, zahustí sa a prečistí sa chromatografiou na silikagéli (20% etylacetát v hexanoch) za zisku tmavo hnedej pevnej látky. Vyzrážaním z dichlórmetanu/hexanov sa získa čistá zlúčenina 7d' (948,6 mg, 40%) vo forme bieleho prášku: R_f = 0,13 (20% etylacetát/hexany); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ - 0,10 (s, 9H), 0,85 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 3,63 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 3,82 (s, 3H), 5,91 (s, 2H), 7,10 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,23 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,54 (d, 1H, $J= 6,8$ Hz), 7,69 (d, 2H, $J= 8,7$ Hz), 7,80 (m, 1H), 7,92 (d, 1H, $J= 8,9$ Hz), 8,70 (s, 1H), 13,08 (s, 1H).

(e) Príklad 7' - 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(4-metoxymetyl)-1H-indazol:

Roztok medziproduktu 7d (148,4 mg, 0,315 mmol) v etylacetáte (15 ml) pri teplote -78°C reaguje s bromidom boritým (1,0 M v dichlórmetane, 4,73 ml). Roztok sa mieša počas 17 hodín a zmes sa nechá postupne ohriať na teplotu miestnosti. Pridá sa voda (10 ml) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 6 dní. Roztok reaguje s 3M roztokom hydroxidu sodného na úpravu pH na 10 a potom sa extrahuje etylacetátom (3 x 20 ml). Kombinované organické extrakty sa sušia cez síran horečnatý, prefiltrujú sa a zahustia sa. Prečistením chromatografiou na silikagéli (50% etylacetát v hexanoch) sa získa zlúčenina 7' (60,5 mg, 56%) vo forme bielej pevnej látky: $R_f = 0,21$ (50% etylacetát/hexany); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,82 (s, 3H), 7,08 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 7,21 (m, 2H), 7,53-7,78 (m, 6H), 8,66 (s, 1H-1), 12,96 (s, 1H), 13,63 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O} \cdot 0,25 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

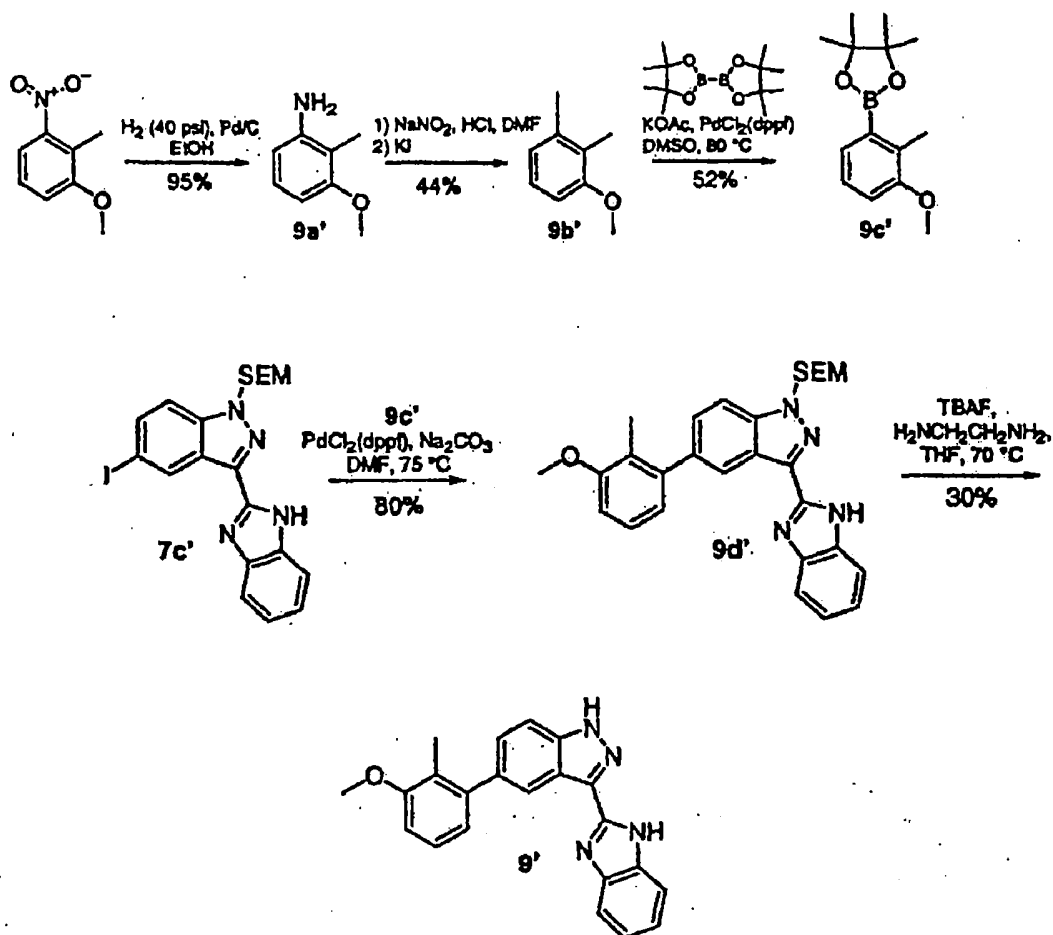
Príklad 8': 4-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-fenol



Zmes anisolu 7' (44,6 mg, 0,131 mmol) a pyridín-hydrochloridu (912 mg, 7,9 mmol) sa zahrieva v olejovom kúpeli s teplotou 180°C počas 3 hodín. Pyridínová soľ je pri tejto teplote kvapalná. Po ochladení na teplotu miestnosti sa zmes rozdelí medzi etylacetát (20 ml) a nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného (15 ml). Vodná vrstva sa ďalej extrahuje etylacetátom (3 x 20 ml). Kombinované organické extrakty sa sušia cez síran horečnatý, prefiltrujú sa, zahustia sa a prečistia sa chromatografiou na silikagéli (50% etylacetát/hexany) za zisku čistého fenolu 8' (29,4 mg, 69%)

vo forme svetlo žltej pevnej látky: $R_f = 0,23$ (60% etylacetát/hexany); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6,91 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,21 (m, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,68 (s, 2H), 7,75 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 8,61 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 12,98 (s, 1H), 13,63 (s, 1H). HRMS vypočítané pre $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ 327,1246 (MH^+), zistené 327,1253,. Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O} \cdot 0,8$ DMSO) C, H, N.

Príklad 9': 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(3-metoxy-2-metyl-fenyl)-1H-indazol



(a) Medziprodukt 9a' – 3-metoxy-2-metyl-fenylamín:

Suspenzia 2-metyl-3-nitroanisol (Aldrich Chemicals) (8,87 g, 53 mmol) a 10% palládia na uhlíku (800 mg) v etanole (400 ml) sa pretrepáva pri 40 psi vodíka počas 1 hodiny. Po

prefitrovaní cez vrstvu Celitu sa roztok zahustí a prečistí sa chromatografiou na silikagéli (30% etylacetát v hexanoch) za zisku anilínu 9a (6,94 g, 95%) vo forme mierne oranžového oleja: $R_f = 0,20$ (25% etylacetát/hexany); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,88 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,74 (br s, 2H), 6,17 (d, 1H, $J = 8,1\text{Hz}$), 6,26 (d, 1H, $J = 8,1\text{Hz}$), 6,81 (t, 1H, $J = 8,1\text{Hz}$). Anal. ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$) C, H, N.

(b) Medziprodukt 9b' - 1-jód-3-metoxi-2-metyl-benzén:

3-metoxi-2-metyl-fenylamín (5,28 g, 38,5 mmol) sa diazotizuje spôsobom uvedeným v DeGraw, et al. [De Graw, J.I.; Brown, V.H.; Colwell, W.T.; Morrison, N.E., *J. Med. Chem.*, 17, 762 (1974)], za zisku aryljodidu 9b' (4,17 g, 44%) vo forme žltého oleja: $R_f = 0,53$ (10% etylacetát/ hexany); ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,36 (s, 3H), 3,80 (s, 3M), 6,81 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H, $J=7,5, 1,5\text{ Hz}$).

(c) Medziprodukt 9c' - 2-(3-metoxi-2-metyl-fenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]-dioxaborolan:

1-jód-3-metoxi-2-metyl-benzén (3,80 g, 15,3 mmol), bis(pinacolato)dibór (4,28 g, 16,8 mmol), octan draselný (4,51 g, 46,0 mmol) a 1,1'-bis(difenylfosfíno)ferrocen-dichlórpaládium(II) (625 mg, 0,766 mmol) sa rozpustí v DMSO (70 ml) a zmes sa zahrieva pri vnútornej teplote $80\text{ }^\circ\text{C}$ počas 1 hodiny. Po ochladení sa zmes nariedi toluénom (400 ml), premyje sa vodou (2 x 100 ml), suší sa cez síran horečnatý, prefiltruje sa a zahustí sa. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (5 až 20% etylacetát v hexanoch) vedie na zisk esteru kyseliny boritej 9c' (19,6 g, 52%) vo forme bielej, kryštalickej pevnej látky: $R_f = 0,27$ (5% etylacetát/hexany); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,34 (s, 12H), 2,42 (s, 3M), 3,81 (s, 3H), 6,91

(d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,14 (1, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz). Anal. ($C_{14}H_{21}BO_3$) C, H.

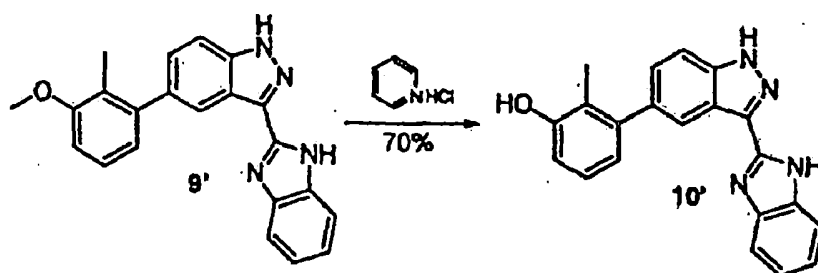
(d) Medziprodukt 9d'-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(3-metoxy-2-metyl-fenyl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol:

Vodný roztok uhličitanu sodného (2M, 2,65 ml) sa pridá do roztoku zlúčeniny 7c' (519,4 mg, 1,06 mmol), esteru kyseliny boritej 9c (262,8 mg, 1,06 mmol) a 1,1,-bis(difenylfosfíno)ferrocendichlórpaládia(II) (43,2 mg, 0,053 mmol) v DMF (12 ml). Zmes sa zahrieva v olejovom kúpeli s teplotou 75 °C počas 4,5 hodiny, potom sa ochladí a rozdelí sa medzi etylacetát (100 ml) a zmes nasýteného vodného roztoku chloridu sodného (50 ml) a vody (50 ml). Organická vrstva sa suší cez síran horečnatý, prefiltruje sa, zahustí sa, ale ^1H NMR tohto surového materiálu ukáže len 60% konverziu. Surová zmes sa opäť rozpustí v DMF (12 ml) a pridá sa ďalší ester kyseliny boritej (253 mg, 1,01 mmol), katalyzátor (140 mg, 0,17 mmol) a roztok uhličitanu sodného. (2,65 ml). Miešanie pokračuje pri 80 °C počas 15,5 hodín. O rovnakom spracovaní ako vyššie ukáže ^1H NMR, že zostáva menej ako 5% zlúčeniny 7c'. Prečistením chromatografiou na silikagéli (10 až 30% etylacetát v hexanoch) sa získa zlúčenina 9d' (410,7 mg, 80%) vo forme bielej peny: $R_f = 0,37$ (30% etylacetát/hexany, rovnaké ako pre zlúčeninu 7c); ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ - 0,10 (s, 9H), 0,85 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 2,06 (s, 3H), 3,64 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 3,85 (s, 3M), 5,92 (s, 2H), 6,92 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,02 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,17-7,30 (m, 3H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,70 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,90 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 8,45 (s, 1H), 13,09 (s, 1H). Anal. ($C_{28}H_{32}N_4O_2Si \cdot 0,3 H_2O$) C, H, N.

(e) Príklad 9' - 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(3-metoxy-2-metyl-fenyl)-1H-indazol:

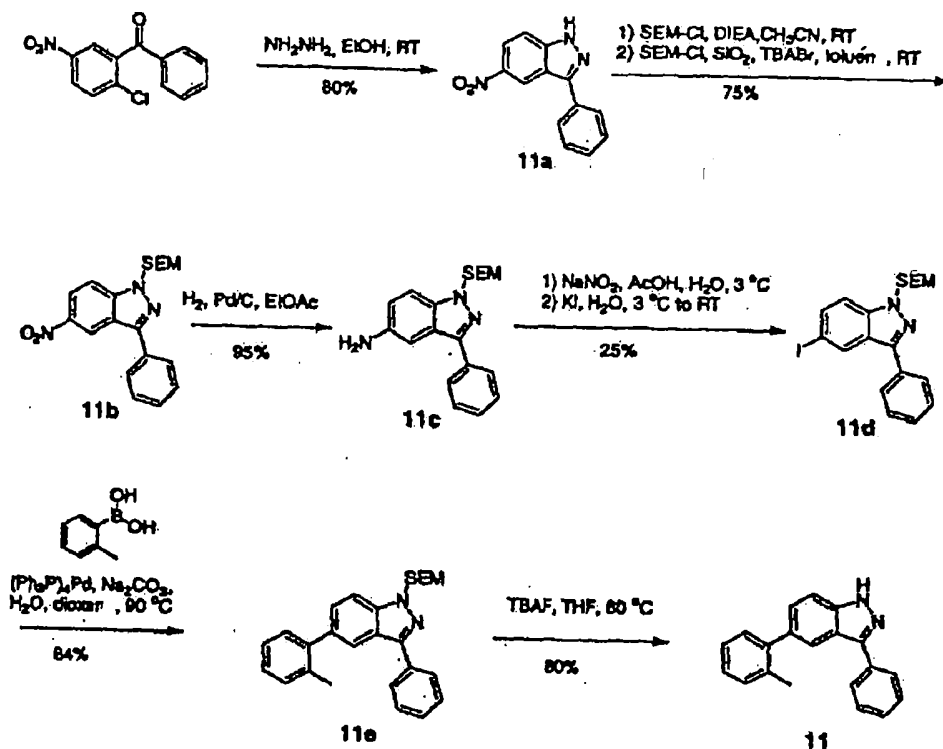
Spôsobom analogickým k spôsobu podľa príkladu 3 sa reakciou medziproduktu 9d s tetrabutylammóniumfluoridom získa zlúčenina 9' (47,2 mg, 30%) vo forme bieleho prášku. $R_f = 0,23$ (5% metanol/dichlórmetan); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2,07 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,91 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,24 (m, 3H), 7,39 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5$ Hz), 7,50 (m, 1H), 7,68 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 8,40 (s, 1H), 12,96 (s, 1H), 13,66 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O} \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

Príklad 10': 3-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-metyl-fenol



Fenol 10' sa pripraví spôsobom syntézy analogickým k syntéze fenolu 8', reakciou zlúčeniny 9' (31,6 mg, 0,089 mmol) s pyridínhydrochloridom, ktorá vedie na zisk fenolu 10' (20,8 mg, 70%) vo forme špinavo bielej pevnej látky: $R_f = 0,21$ (60% etylacetát/hexany); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2,04 (s, 3H), 6,75 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 6,85 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,19 (kvintet, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,39 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,68 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 12,95 (s, 1H), 13,64 (s, 1H). HRMS vypočítané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ 341,1402 (MH^+), zistené 341,1410. Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O} \cdot 1,0 \text{ MeOH}$) C, H, N.

Príklad 11: 5-(2-metylfenyl)-3-fenyl-1H-indazol



(b) Medziprodukt 11a - 5-nitro-3-fenyl-1H-indazol:

Do roztoku 2-chlór-5-nitrobenzofenónu (159,57 mmol) v etanole (300 ml) sa pridá hydrazínmonohydrát (50 ml, 1 mol). Získaný roztok sa mieša cez noc (16 hodín) pri teplote miestnosti, potom sa naleje do vody (2 l) a mieša sa počas ďalších 2 hodín. Zrazenina, ktorá vznikne, sa odoberie filtráciou, premyje sa vodou (2 x 100 ml) a suší sa vzduchom za zisku 5-nitro-3-fenyl-1H-indazolu 11a (13,1 g, 80%) vo forme žltej pevnej látky: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,48 (tt, 1H, J = 1,3, 7,4 Hz), 7,58 (dd, 2H, J = 7,1, 7,4 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 8,01 (dd, 2H, J = 1,3, 7,1 Hz), 8,25 (dd, 1H, J = 2,1, 9,2 Hz), 8,91 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 13,88 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$) C, H, N.

(b) Medziprodukt 11b - 5-nitro-3-fenyl-1-[2-(trimetylsilanyl)etoxymetyl]-1H-indazol:

Diizopropyletylamín (15 ml, 86,1 mmol) sa pridá, po kvapkách, do roztoku 5-nitro-3-fenyl-1H-indazolu 11a (13 g, 54,3 mmol) a 2-(trimetylsilyl)etoxymetylchloridu (15 g, 90 mmol) v acetonitrile (400 ml). Získaná reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 22 hodín, potom sa naleje do vody (1 l) a extrahuje sa etylacetátom (3 x 300 ml). Kombinované organické extrakty sa sušia cez síran sodný a zahustia sa. Získaný zvyšok sa rozpustí v toluéne (40 ml). Do tohto roztoku sa pridá 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl-chlorid (3 ml, 17 mmol), tetrabutylammóniumbromid (500 mg) a oxid kremičitý (40 g). Táto zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti a potom sa prefiltruje. Filtrát sa potom zahustí. Chromatografiou na silikagéli (5% etylacetát/ hexany) sa získa zlúčenina 11b (15 g, 75%) vo forme žltej pevnej látky: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ - 0,11 (s, 9H), 0,83 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,62 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 5,91 (s, 2H), 7,52 (tt, 1H, J = 0,7,7,4 Hz), 7,60 (dd, 2H, J = 7,1,7,4 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 92 Hz), 8,02 (dd, 2H, J = 0,7, 7,1Hz), 8,35 (dd, 1H, J = 2,1,9,2 Hz), 8,91 (d, 1H, J = 2,1Hz).

(c) Medziprodukt 11c – 5-amíno-3-fenyl-1-[2-(trimetylsilanyl)etoxymetyl]-1H-indazol:

Zmes 5-nitro-3-fenyl-1-[2-(trimetylsilanyl)-etoxymetyl]-1H-indazolu 11b (14 g, 37,9 mmol) a 10% palládia na uhlíku (1 g) v etylacetáte (500 ml) sa mieša v atmosfére vodíka cez noc. Reakčná zmes sa prefiltruje cez celit, potom sa zahustí za zisku zlúčeniny 11c (12,2 g, 95%) vo forme bielej pevnej látky: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ - 0,12 (s, 9H), 0,80 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 3,54 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 5,01 (br s, 2H), 5,67 (s, 2H), 6,89 (dd, 1H, J = 1,8,8,8 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 1,8 Hz) 7,37

(tt, 1H, $J = 0,5, 7,4$ Hz), 7,47 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,50 (dd, 2H, $J = 7,2, 7,4$ Hz), 7,87 (dd, 2H, $J = 0,5, 7,2$ Hz).

(d) Medziprodukt 11d – 5-jód-3-fenyl-1-[2-(trimetylsilanyl)-etoxymetyl]-1H-indazol:

Medziprodukt 11c (12 g, 35,3 mmol) sa rozpustí v zmesi kyseliny octovej (300 ml) a vody (50 ml). Zmes sa ochladí v kúpeli ľad-soľ na teplotu -5°C . Do tejto zmesi sa pomaly pridá roztok dusitanu sodného (4,5 g, 65,2 mmol) vo vode (10 ml) takou rýchlosťou, aby sa udržala reakčná teplota pod 3°C . Získaný diazoniový roztok sa mieša pri 0°C počas 20 minút. Potom sa do reakčnej zmesi pomaly pridá roztok jodidu draselného (6,5 g, 39,2 mmol) vo vode (10 ml), opäť takou rýchlosťou, aby sa udržala reakčná teplota pod 3°C . Reakčná zmes sa mieša cez noc a postupne sa zahreje na teplotu miestnosti. Surová reakčná zmes sa naleje do vody (300 ml) a extrahuje sa etylacetátom (2 x 500 ml). Kombinované organické extrakty sa sušia cez síran sodný a zahustia sa. Chromatografiou na silikagéli (5% etylacetát/hexany) sa získa zlúčenina 11d (4g, 25%) vo forme žltého oleja: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ - 0,12 (s, 9H), 0,83 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 3,57 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 5,80 (s, 2H), 7,45 (tt, 1H, $J = 1,3, 7,5$ Hz), 7,54 (dd, 2H, $J = 7,1, 7,5$ Hz), 7,67 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,75 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,8$ Hz), 7,94 (dd, 2H, $J = 1,3, 7,1$ Hz), 8,40 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz).

(e) Medziprodukt 11e – 5-(2-metylfenyl)-3-fenyl-1-[2-(trimetylsilanyl)etoxymetyl]-1H-indazol:

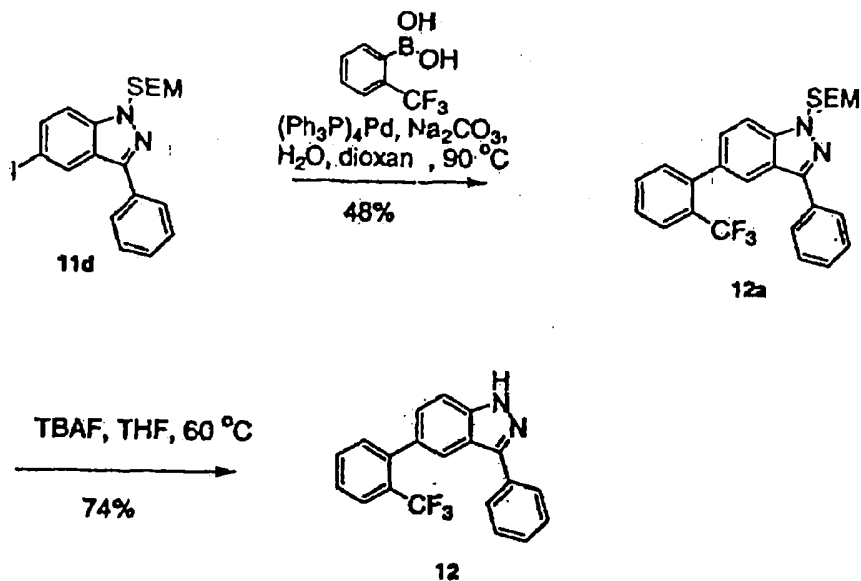
Vodný nasýtený roztok hydrogénuhličitanu sodného (2 ml) sa pridá do zmesi medziproduktu 11d (130 mg, 0,3 mmol), kyseliny 2-metylfenylboritej (120 mg, 0,9 mmol) a

tetrakis(trifenylfosfín)palládia(0) (25 mg, 0,02 mmol) v 1,4-dioxane (10 ml). Získaná reakčná zmes sa zahrieva v olejovom kúpeli s teplotou 90 °C počas 18 hodín. Po ochladení na teplotu miestnosti sa surová reakčná zmes naleje do vody (50 ml) a extrahuje sa etylacetátom (2 x 25 ml). Kombinované organické extrakty sa sušia cez síran sodný a zahustia sa. Chromatografiou na silikagéli (10% etylacetát/hexany) sa získa zlúčenina 11e (100 mg, 84%) vo forme špinavo bielej pevnej látky: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ - 0,10 (s, 9H), 0,85 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 2,24 (s, 3H), 3,62 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 5,85 (s, 2H), 7,29 (m, 4H), 7,42 (tt, 1H, J = 1,4, 7,4 Hz), 7,47 (dd, 1H, J = 1,5, 8,3 Hz), 7,52 (dd, 2H, J = 7,1, 7,4 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,99 (dd, 2H, J = 1,4, 7,1 Hz).

(f) Príklad 11 – 5-(2-metylfenyl)-3-fenyl-1H-indazol:

Tetrabutylammóniumfluorid (1,0 M v THF, 2 ml) sa pridá do roztoku medziproduktu 11, (100 mg, 0,24 mmol) v tetrahydrofurane (5 ml). Tento roztok sa zahrieva v olejovom kúpeli s teplotou 60 °C počas 18 hodín, potom sa naleje do vody (25 ml) a extrahuje sa etylacetátom (2 x 25 ml). Kombinované organické extrakty sa sušia cez síran sodný a zahustia sa. Chromatografiou na silikagéli (20% etylacetát/hexany) sa získa 5-(2-metylfenyl)-3-fenyl-1H-indazol 11 (55 mg, 80%) vo forme špinavo bielej pevnej látky: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,24 (s, 3H), 7,28 (m, 4H), 7,37 (dd, 1H, J = 1,5, 8,6 Hz), 7,38 (tt, 1H, J = 1,4, 7,5 Hz), 7,50 (dd, 2H, J = 7,1, 7,5 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,99 (dd, 2H, J = 1,4, 7,1 Hz), 13,30 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Príklad 12: 3-fenyl-5-[2-(trifluórmetyl)fenyl]-1H-indazol



(a) Medziprodukt 12a – 3-fenyl 5-[2-(trifluórmetyl)fenyl]-1-[2-(trimetylsilanyl)etoxymetyl]-1H-indazol:

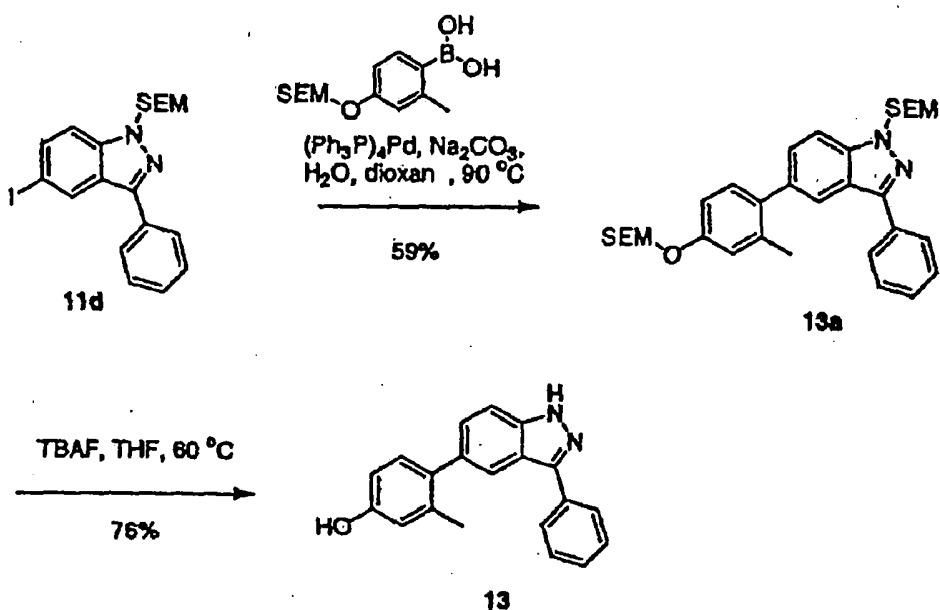
Zlúčenina 12a sa pripraví spôsobom syntézy analogickým k spôsobu syntézy medziproduktu 11e.

Palládiom katalyzovaná kondenzácia medziproduktu 11d s kyselinou 2-(trifluórmetyl)fenylboritou vedie na získanie zlúčeniny 12a (48%) vo forme bielej pevnej látky: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ - 0,12 (s, 9H), 0,87 (t, 2H, $J=8,1\text{Hz}$), 3,72 (t, 2H, $J=8,1\text{Hz}$), 5,62 (s, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,38 (tt, 1H, $J=0,8, 7,4\text{Hz}$), 7,48 (dd, 2H, $J=7,1, 7,4\text{Hz}$), 7,51 (m, 1H), 7,63 (dd, 1H, $J=7,2, 7,7\text{Hz}$), 7,66 (dd, 1H, $J=1,6, 8,6\text{Hz}$), 7,75 (m, 1H), 7,82 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$), 7,91 (d, 1H, $J=1,6\text{Hz}$), 7,96 (dd, 2H, $J=0,8, 7,1\text{Hz}$).

(b) Príklad 12 – 3-fenyl 5-[2-(trifluórmetyl)fenyl]-1H-indazol:

Zlúčenina 12 sa pripraví podobne ako zlúčenina príkladu 11. Reakciou zlúčeniny 12a s tetrabutylammónium-fluoridom sa získa 3-fenyl-5-[2-(trifluórmetyl)fenyl]-1Hindazol 12 (74%) vo forme bielej pevnej látky: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,34 (m, 1H), 7,38 (tt, 1H, $J = 1,3,7,3$ Hz), 7,49 (dd, 2H, $J = 7,1,7,3$ Hz), 7,52 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H, $J = 7,4, 7,7$ Hz), 7,65 (dd, 1H, $J = 1,9, 8,6$ Hz), 7,73 (dd, $J = 7,2, 7,5$ Hz), 7,85 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,94 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz), 7,96 (dd, 2H, $J = 1,3, 7,1$ Hz). Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{F}_3 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

Príklad 13: 5-(4-hydroxy-2-metylfenyl)-3-fenyl-1H-indazol



(a) Medziprodukt 13a – 5-(2-metyl-4-[2-(trimetylsilanyl)-etoxymetoxi]fenyl)-3-fenyl-1-[2-(trimetylsilenyl)-etoxymetyl]-1H-indazol:

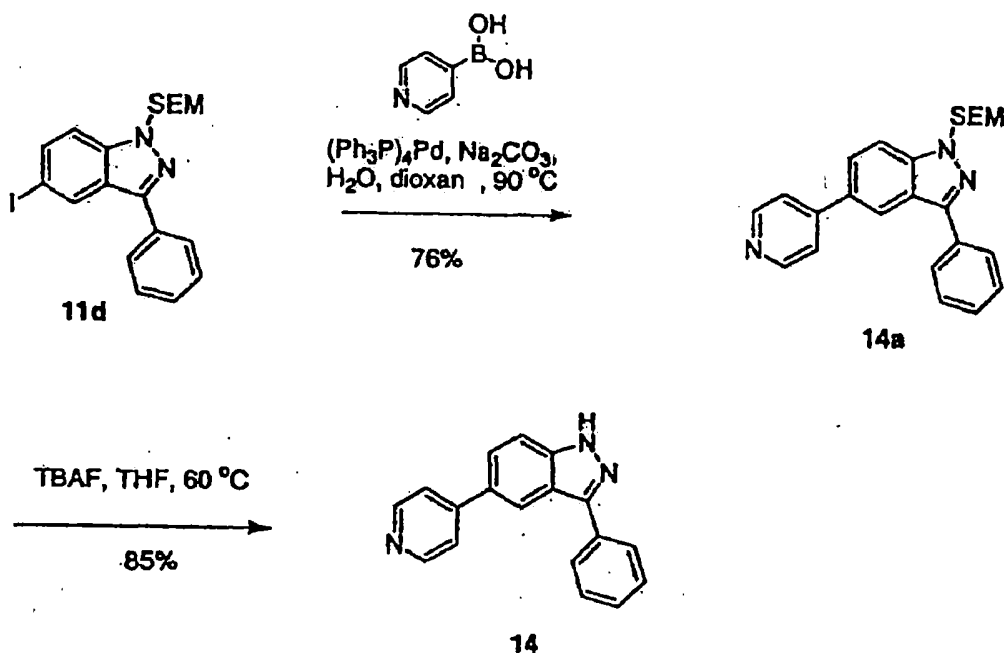
Zlúčenina 13a sa pripraví podobne ako medziprodukt 11e. palládium katalyzovaná kondenzácia medziproduktu 11d s kyselinou (2-metyl-4-[2-(trimetylsilanyl)etoxymetoxi]-fenyl)boritou vedie na zisk zlúčeniny 13a (59%) vo forme svetlo žltej peny: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ - 0,09 (s, 9H), 0,00 (s,

9H), 0,85 (t, 2H, J= 8,0 Hz), 0,92 (t, 2H, J=8,1 Hz), 2,22 (s, 3H), 3,62 (t, 2H, J= 8,0 Hz), 3,73 (t, 2H, J=8,1 Hz), 5,25 (s, 2H), 5,85 (s, 2H), 6,93 (dd, 1H, J=2,6, 8,3 Hz), 6,98 (d, 1H, J=2,6 Hz), 7,22 (d, 1H, J=8,3 Hz), 7,43 (tt, 1H, J=0,9, 7,7 Hz), 7,45 (dd, 1H, J= 1,3, 8,6 Hz), 7,52 (dd, 2H, J=7,2, 7,7 Hz), 7,82 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,89 (d, 1H, J=1,3 Hz), 7,99 (dd, 2H, J= 0,9, 7,2 Hz).

(b) Príklad 13 – 5-(4-hydroxy-2-metylfenyl)-3-fenyl-1H-indazol:

Zlúčenina 13 sa pripraví podobne ako zlúčenina príkladu 11. Reakciou zlúčeniny 13a s tetrabutylammónium-fluoridom sa získa 5-(4-hydroxy-2-metylfenyl)-3-fenyl-1Hindazol 13 (75%) vo forme svetlo žltej pevnej látky: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,17 (s, 3H), 6,66 (dd, 1H, J= 2,3, 8,2 Hz), 6,70 (d, 1H, J=2,3 Hz), 7,08 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 7,32 (dd, 1H, J = 1,5, 8,6 Hz), 7,39 (tt, 1H, J= 1,4,7,7 Hz), 7,50 (dd, 2H, J= 7,2, 7,7 Hz), 7,59 (d, 1H, J= 8,6 Hz), 7,83 (d, 1H, J= 1,5 Hz), 7,97 (dd, 2H, J= 1,4, 7,2 Hz) 9,28 (s, 1H), 13,22 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O} \cdot 0,8 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

Príklad 14: 3-fenyl-5-(pyrid-4-yl)-1H-indazol



(a) Medziprodukt 14a – 3-fenyl-5-(pyrid-4-yl)-1-[2-trimetylsilanyl)etoxymetyl]-1H-indazol:

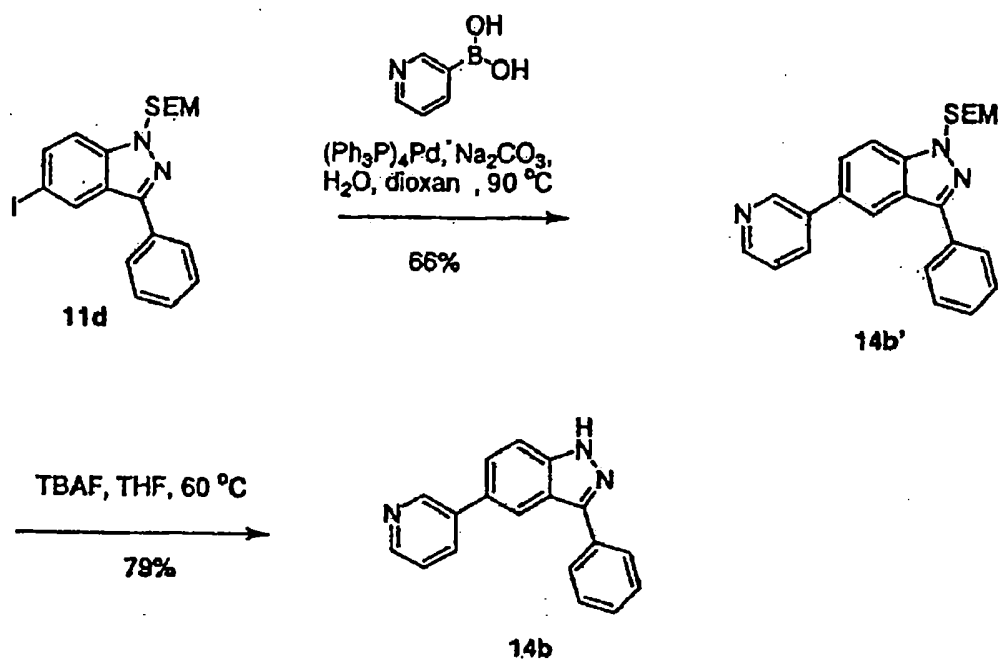
Zlúčenina 14a sa pripraví podobne ako zlúčenina príkladu 11e. Palládiom katalyzovaná kondenzácia medziproduktu 11d s kyselinou pyridín-4-boritou vedie na zisk zlúčeniny 14a (76%) vo forme bielej pevnej látky: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ - 0,11 (s, 9H), 0,84 (t, 2H, $J=7,9$ Hz), 3,62 (l, 2H, $J=7,9$ Hz), 5,86 (s, 2H), 7,46 (tt, 1H, $J=1,1, 7,4$ Hz), 7,51 (d, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,56 (dd, 2H, $J=7,1, 7,4$ Hz), 7,80 (dd, 1H, $J=1,4, 8,3$ Hz), 7,85 (dd, 2H, $J=1,6, 4,5$ Hz), 8,07 (dd, 2H, $J=1,1, 7,1$ Hz), 8,41 (d, 1H, $J=1,4$ Hz), 8,64 (dd, 2H, $J=1,6, 4,5$ Hz).

(b) Príklad 14 – 3-fenyl 5-(pyrid-4-yl)-1H-indazol:

Zlúčenina 14 sa pripraví podobne ako zlúčenina príkladu 11. Reakciou zlúčeniny 14a s tetrabutylammónium-fluoridom sa získa 3-fenyl-5-(pyrid-4-yl)-1H-indazol 14 (85%) vo forme bielej pevnej látky: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,43 (tt, 1H, $J=1,2, 7,6\text{Hz}$),

7,54 (dd, 2H, J= 7,1, 7,6 Hz), 7,72 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,83 (dd, 2H, J= 1,6, 4,5 Hz), 7,84 (dd, 1H, J=1,5, 8,8 Hz), 8,07 (dd, 2H, J= 1,2, 7,1 Hz), 8,40 (d, 1H, J=1,5 Hz), 8,63 (dd, 2H, J= 1,6, 4,5 Hz) 13,39 (s, 1H). Anal. ($C_{18}H_{13}N_3 \cdot 0,2H_2O$) C, H, N.

Príklad 14b – 3-fenyl-5(pyrid-3-yl)-1H-indazol



(a) Medziprodukt 14b' –3-fenyl-5-(pyrid-3-yl)-1-[2-(trimetylsilanyl)etoxymetyl]-1H-indazol:

Zlúčenina 14b' sa pripraví podobne ako medziprodukt 11e, palládium katalyzovaná kondenzácia medziproduktu 11d s kyselinou pyridin-3-boritou vedie na zisk zlúčeniny 14b' (66%) vo forme bielej pevnej látky. ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ - 0,10 (s, 9H), 0,83 (t, 2H, J=7,9 Hz), 3,63 (t, 2H, J=7,9 Hz), 5,86 (s, 2H), 7,43 (tt, 1H, J= 1,2, 7,5 Hz), 7,51 (dd, 1H, J=4,7, 8,0 Hz), 7,54 (dd, 2H, J=7,1, 7,5 Hz), 7,65 (d, 1H, J= 8,6 Hz), 7,73 (dd, 1H, J= 1,5, 8,6 Hz), 8,07 (dd, 2H,

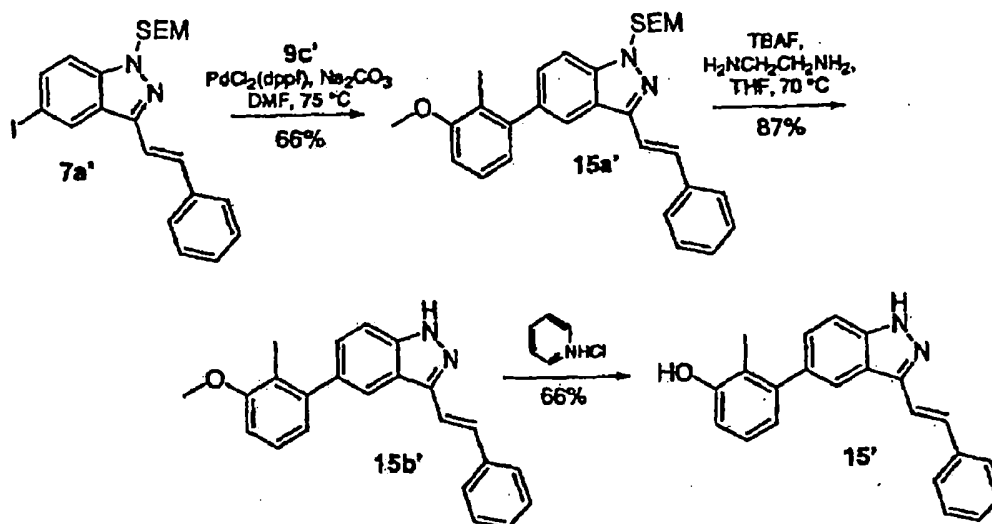
$J=1,2, 7,1 \text{ Hz}$), $8,18 \text{ (ddd, 1H, } J=1,6, 2,3, 8,0 \text{ Hz)}$, $8,32 \text{ (d, 1H, } J=1,5 \text{ Hz)}$, $8,56 \text{ (dd, 1H, } J=1,6, 4,7 \text{ Hz)}$, $8,90 \text{ (d, 1H, } J=2,3 \text{ Hz)}$.

(b) Príklad 14b – 3-fenyl-5-(pyrid-3-yl)-1H-indazol:

Podobne ako v príklade 11 sa reakciou zlúčeniny 14b' s tetrabutyltammóniumfluoridom získa 3-fenyl-5-(pyrid-3-yl)-1H-indazol 14b (79%) vo forme bielej pevnej látky. $^1\text{H NMR}$

(DMSO- d_6) δ 7,41 (tt, 1H, $J=1,3, 7,4 \text{ Hz}$), 7,49 (dd, 1H, $J=4,7, 7,9 \text{ Hz}$), 7,53 (dd, 2H, $J=7,1, 7,4 \text{ Hz}$), 7,70 (d, 1H, $J=8,7 \text{ Hz}$), 7,76 (dd, 1H, $J=1,5, 8,7 \text{ Hz}$), 8,08 (dd, 2H, $J=1,3, 7,1 \text{ Hz}$), 8,17 (ddd, 1H, $J=1,7, 2,0, 7,9 \text{ Hz}$), 8,31 (d, 1H, $J=1,5 \text{ Hz}$), 8,56 (dd, 1H, $J=1,7, 4,7 \text{ Hz}$), 8,99 (d, 1H, $J=2,0 \text{ Hz}$), 13,35 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3$) C, H, N.

Príklad 15: 2-metyl-3-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]-fenol



(a) Medziprodukt 15a' – 5-(3-metoxi-2-metyl-fenyl)-3-((E)-styryl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxyetyl)-1H-indazol:

Medziprodukt 15a' sa pripraví zo zlúčeniny 7a' (571,8 mg, 1,42 mmol) spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny 9d', za

zisku styrylového analógu 15a' (442,5 mmol, 66%) vo forme žltého oleja: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ – 0,10 (s, 9H), 0,83 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 2,07 (s, 3H), 3,58 (t, 2H, $J=7,9$ Hz), 3,84 (s, 3H), 5,79 (s, 2H), 6,91 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,22-7,41 (m, 5H), 7,56 (d, 2H, $J=5,1$ Hz), 7,70-7,78 (m, 3H), 8,09 (s, 1H).

(b) Medziprodukt 15b' – 5-(3-metoxý-2-metyl-fenyl)-3-((E)-styryl)-1H-indazol:

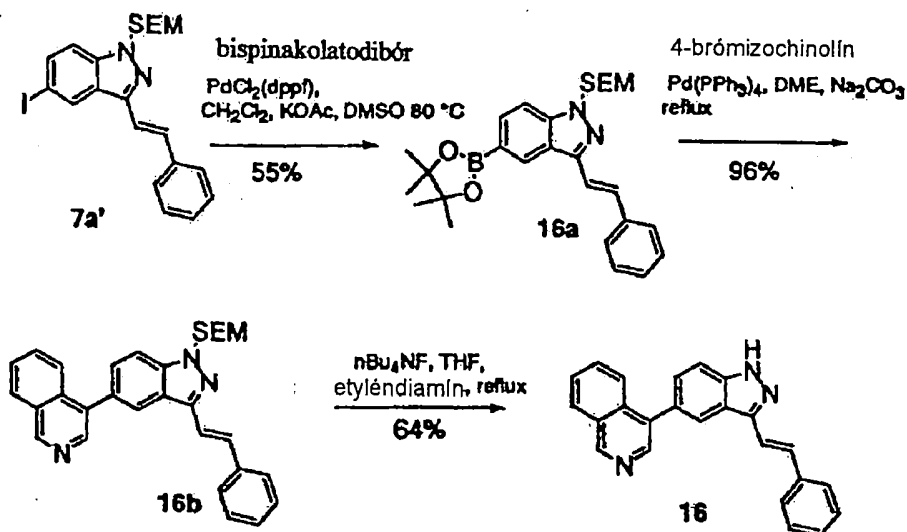
Zlúčenina 15b' sa pripraví podobne ako zlúčenina príkladu 3. Reakcia zlúčeniny 15a (211,4 mg, 0,449 mmol) vedie na zisk zlúčeniny 15b' (132,7 mg, 87%) vo forme bielej peny: $R_f = 0,38$ (50% etylacetát/hexany); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,98 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,91 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J=8,1$ Hz), 7,21-7,61 (m, 8H), 7,70 (d, 2H, $J=7,4$ Hz), 8,05 (s, 1H), 13,18 (s, 1H). HRMS vypočítané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ 341,1648 (MH^+), zistené 341,1638. Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(c) Príklad 15 – 2-metyl-3-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]-fenol:

Fenol 15' sa pripraví podobne ako fenol 8. Reakcia medziproduktu 15b' (63,1 mg, 0,185 mmol) s pyridín-hydrochloridom vedie na zisk fenolu 15' (39,7 mg, 66%) vo forme špinavo bielej pevnej látky: $R_f = 0,24$ (50% etylacetát/hexany); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,05 (s, 3H), 6,74 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 6,83 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 7,05 (t, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,25-7,62 (m, 7H), 7,70 (d, 2H, $J=7,2$ Hz), 8,03 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 13,16 (s, 1H). HRMS vypočítané pre $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ 327,1497 (MH), zistené 327,1487. Anal.

($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

Príklad 16: 4-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín



(a) Medziprodukt 16a - 3-((E)-styryl)-5-(4,4,5,5,tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxy-metyl)-1H-indazol:

Zmes zlučieniny 7a' (2,0 g, 4,2 mmol), bis(pinakolato)-dibóru (1,17 g, 4,6 mmol), octanu draselného (124 g, 12,6 mmol) a DMSO (25 ml) sa zbaví plynu vo vákuu s tromi výmenami argónu. Pridá sa 1,1-bis(difenylfosfín)ferrocen-dichlórpalládium(II)-CH₂Cl₂ (0,172 g, 0,21 mmol) a odplynovanie sa zopakuje. Reakčná zmes sa zahrieva pri teplote 80 °C počas 1 hodiny a zmes sa naleje do vody a extrahuje sa etylacetátom-hexanmi (2:1), premyje sa solankou, suší sa cez MgSO₄ a zahustí sa. Chromatografiou na oxide kremičitom s elúciou zmesí 6:1 hexany-Et₂O sa získa 1,09 g zlučieniny 16a (55%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,51 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,64 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,58 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 3,59 (t, 2H, J=7,3 Hz), 1,41 (s, 12H), 0,91 (t, 2H, J=8,3 Hz), -0,06 (s, 9H). Anal. (C₂₇H₃₇N₂O₃SiB) C, H, N.

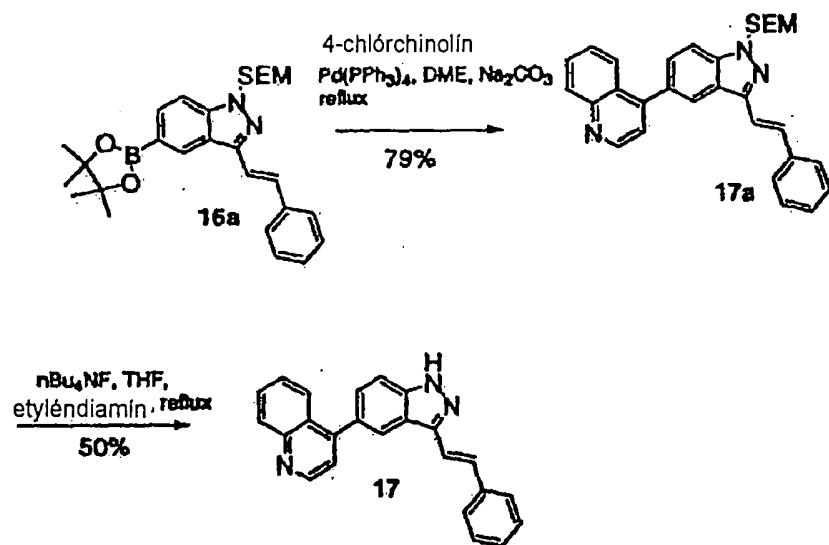
(b) Medziprodukt 16b- 4-[3-((E)-styryl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxy-metyl)-1H-indazol-5-yl]-2-(2-trimetylsilanyl-etoxy-metyl)-1H-izochinolín:

Medziprodukt 16a (0,218 g, 0,47 mmol), 4-brómoizochinolín (0,082 g, 0,39 mmol) a Na_2CO_3 (0,1 g, 0,95 mol) sa zmieša s 3 ml DME a 0,5 ml vody a zmes sa odplynuje a prebublá sa argónom. Pridá sa tetrakis(trifenylfosfín)palládium(0) (0,023 g, 0,02 mmol) a zmes sa znovu odplynuje a potom sa zahrieva pri teplote spätného toku pod argónom počas 15 hodín. Po spracovaní vodou ako pre zlúčeninu 16a a chromatografiu na oxide kremičitom (4:1 hexany-etylacetát) vedie na zisk 0,181 g (96%) zlúčeniny 16b. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,59 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,97 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,73 (m, 3H), 7,58 (m, 3H), 7,50 (d, 2H, $J = 9,5$ Hz), 7,26 (m, 4H), 5,82 (s, 2H), 3,68 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 0,97 (t, 2H, $J = 8,3$ Hz), -0,03 (s, 9H). Anal. ($\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{OSi} \cdot 0,75 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(c) Príklad 16 - 4-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín:

Roztok zlúčeniny 16b (0,17 g, 0,35 mmol) v 3,6 ml 1M tetrabutylammóniumfluoridu v THF a etylénediamínu (0,475 μl , 0,427 g, 7,1 mmol) sa zahrieva pri teplote spätného toku počas 1 hodiny. Reakčná zmes sa nariedi etylacetátom a pH sa upraví na 7 pomocou 0,4 M KCl, premyje sa solankou, suší sa cez MgSO_4 a zahustí sa. Chromatografia na oxide kremičitom (1:1 hexany-etylacetát) vedie na zisk 0,079 g (64%) zlúčeniny 16 vo forme bielej pevnej látky. ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,20 (br s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, $J = 72$ Hz), 7,93 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,20-7,75 (m, 11H). Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3 \cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

Príklad 17: 4-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]-chinolín



(a) Medziprodukt 17a-4-[3-((E)-styryl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxyetyl)-1H-indazol-5-yl]-chinolín

Zlúčenina 17a sa pripraví spôsobom syntézy analogickým k syntéze medziproduktu 16b.

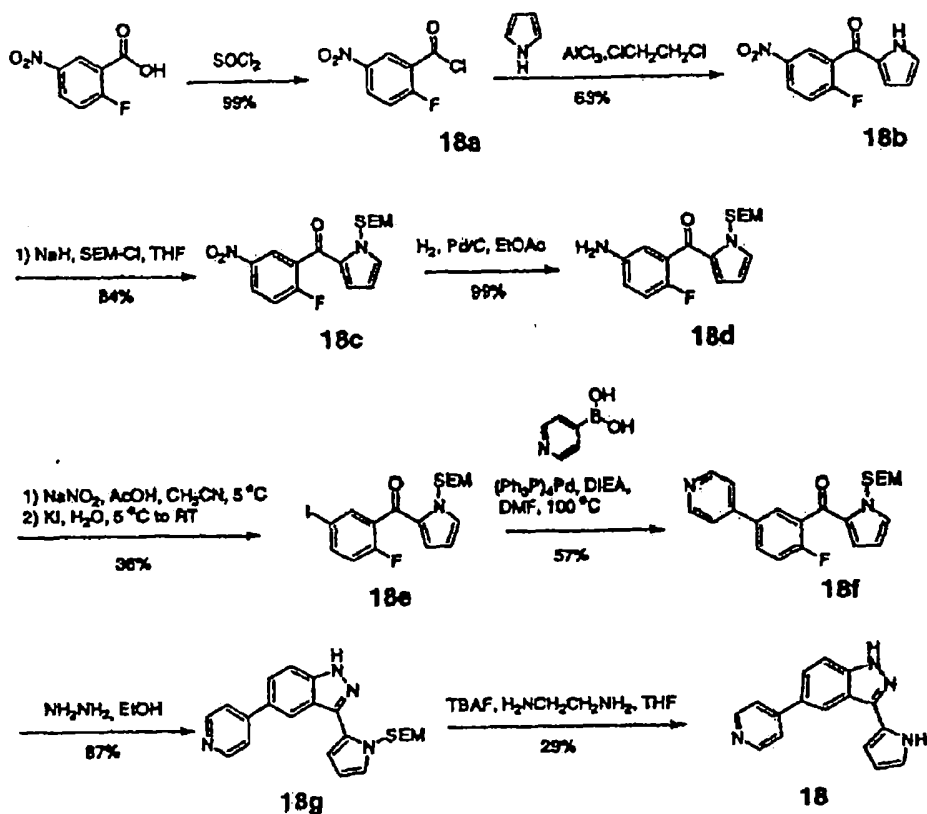
Za použitia 4-chlórchinolínu sa zlúčenina 17a pripraví s výťažkom 79%. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,99 (d, 1H, $J=4,4$ Hz), 8,21 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 8,15 (s, 1H,), 7,95 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,72 (m, 2H), 7,42-7,62 (m, 10H), 5,82 (s, 2H), 3,67 (t, 2H, $J=9,3$ Hz), 0,97 (t, 2H, $J=8,3$ Hz), -0,02 (s, 9H). Anal. ($\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{OSi}\cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Príklad 17 - 4-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]-chinolín

Zlúčenina príkladu 17 sa pripraví podobne ako medziprodukt 16. Zlúčenina 17a sa zbaví chrániacich skupín za zisku zlúčeniny 17 s výťažkom 50% vo forme bielej pevnej látky. ^1H NMR (CDCl_3) δ 13,10 (br s, 1H), 8,98 (d, 1H, $J=4,4$ Hz), 8,37 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,54-

7,79 (m, 9H), 7,37 (m, 2H), 7,26 (m, 1H). Anal. ($C_{24}H_{17}N_3 \cdot 1,0 H_2O$) C, H, N.

Príklad 18: 5-(4-pyridyl)-3-(2-pyrrolyl)-1H-indazol



(a) Medziprodukt 18 – 2-fluór-5-nitrobenzoylchlorid:

Roztok kyseliny 2-chlór-5-nitrobenzoovej (10,3 g, 56 mmol) v tionylchloride (90 ml, 1,2 mol) sa zahrieva pri teplote spätného toku počas 22 hodín. Nadbytok tionylchloridu sa odstráni zahustením vo vákuu. Získaný zvyšok sa rozpustí v éteri (150 ml), potom sa zahustí za zisku 2-fluór-5-nitrobenzoylchloridu 18a (11,21 g, 99%) vo forme špinavo bielej pevnej látky: ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 7,62 (dd, 1H, $J=9,1, 9,6$ Hz), 8,48 (ddd, 1H, $J=3,0, 6,9, 9,1$ Hz), 8,60 (dd, 1H, $J=3,0, 6,3$ Hz). Anal. ($C_7H_3NO_3ClF$) C, H, N, Cl.

(b) Medziprodukt 18b – 1-(2-fluór-5-nitrofenyl)-1-(1H-pyrrol-2-yl)metanón:

Roztok 2-chlór-5-nitrobenzoylchloridu 18a (10,04 g, 49 mmol) a pyrrolu (3,4 ml, 329 g, 49 mmol) v 1,2-dichlóretane (110 ml) sa ochladí na 0°C pred pridaním AlCl₃ (6,61 g, 49,6 mmol) vo forme pevnej látky. Získaná reakčná zmes sa mieša cez noc a postupne sa zahreje na teplotu miestnosti. Surová reakčná zmes sa potom naleje do zmesi koncentrovanej HCl (20 ml) a ľade/vody (200 ml). Po miešaní počas ďalších 90 minút sa vrstvy separujú a vodná fáza sa extrahuje s CH₂Cl₂ (2 x 200 ml). Kombinované organické extrakty sa premyjú vodou (200 ml) a nasýteným NaHCO₃ (200 ml), sušia sa cez síran sodný a zahustia sa. Chromatografiou na silikagéli (25% etylacetát/hexany) sa získa zlúčenina 18b (7,23 g, 63%) vo forme svetlo žltej pevnej látky: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6,28 (ddd, 1H, J= 2,1, 2,3, 3,6 Hz), 6,74 (ddd, 1H, J= 1,3, 2,3, 2,5 Hz), 7,32 (ddd, 1H, J= 1,3, 2,4, 3,6 Hz), 7,65 (dd, 1H, J=9,0, 9,1 Hz), 8,39 (dd, 1H, J= 3,0, 5,8 Hz), 8,45 (ddd, 1H, J=3,0, 4,4, 9,1 Hz), 12,33 (široký, 1H). Anal. (C₁₁H₇N₂O₃F•0,1 HCl) C, H, N.

(c) Medziprodukt 18c – 1-(2-fluór-5-nitrofenyl)-1-(1-[2-(trimetylsilanyl)etoxymetyl]-1H-pyrrol-2-yl)metanón:

Roztok 1-(2-fluór-5-nitrofenyl)-1-(1H-pyrrol-2-yl)metanónu 18b (1,72 g, 7,3 mmol) v THF (30 ml) sa pridá po kvapkách, pod atmosférou argónu, do miešanej suspenzie NaH (350 mg, 8,75 mmol) v THF (15 ml) pri teplote 0 °C. Táto zmes sa mieša pri 0 °C počas 45 minút pred pridaním 2-(trimetylsilyl)etoxymetylchloridu (1,70 g, 10,2 mmol) v jednom podiele vo forme kvapaliny. Získaná reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti cez noc, potom sa naleje do nasýteného NaHCO₃ (80 ml). Vrstvy sa separujú a vodná fáza sa extrahuje

etylacetátom (2 x 50 ml). Kombinované organické extrakty sa premyjú solankou (60 ml), sušia sa cez síran sodný a zahustia sa. Chromatografiou na silikagéli (10% etylacetát/hexany) sa získa zlúčenina 18c (2,24 g, 84%) vo forme žltého sirupu: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ -0,07 (s, 9H), 0,83 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,53 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 5,74 (s, 2H), 6,27 (dd, 1H, J =2,5, 4,0 Hz), 6,75 (dd, 1H, J = 1,4, 4,0 Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 1,4, 2,5 Hz), 7,64 (dd, 1H, J =9,0, 9,1 Hz), 8,29 (dd, 1H, J =3,0, 5,8 Hz), 8,45 (ddd, 1H, J =3,0, 4,6, 9,1 Hz). Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{FSi}$) C, H, N.

(d) Medziprodukt 18d – 1-(5-amíno-2-fluórfenyl)-1-(1-[2-(trimetylsilanyl)etoxymetyl]-1H-pyrrol-2-yl)metanón:

Zmes 1-(2-fluór-5-nitrofenyl)-1-(1-[2-(trimetylsilanyl)-etoxymetyl]-1H-pyrrol-2-yl)metanónu 18c (3,63 g, 10 mmol) a 10% palládia na uhlíku (365 mg) v etylacetáte (90 ml) sa mieša v atmosfére vodíka cez noc. Reakčná zmes sa prefiltruje cez celit, potom sa zahustí za zisku zlúčeniny 18d (3,30 g, 99%) vo forme jantarového sirupu: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ - 0,07 (s, 9H), 0,82 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 3,50 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 5,12 (br s, 2H), 5,71 (s, 2H), 6,20 (dd, 1H, J = 2,5, 3,9 Hz), 6,59 (dd, 1H, J = 2,9,5,6 Hz), 6,60 (dd, 1H, J = 1,8,3,9 Hz), 6,66 (ddd, 1H, J = 2,9,4,3, 8,8 Hz), 6,93 (dd, 1H, J = 8,8, 9,7 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 1,8, 2,5 Hz). Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{FSi}$) C, H, N.

(e) Medziprodukt 18e – 1-(2-fluór-5-jódfenyl)-1-(1-[2-(trimetylsilanyl)etoxymetyl]-1H-pyrrol-2-yl)metanón:

Medziprodukt 18d (332 mg, 1,0 mmol) sa rozpustí v zmesi kyseliny octovej (10 ml) a acetonitrilu (10 ml). Tento dôkladne zmiešaný roztok sa ochladí v kúpeli ľad-soľ na -5°C predtým, ako sa pridá roztok dusitanu sodného (83 mg, 1,2

mmol) vo vode (10 ml). Získaný diazoniový roztok sa mieša počas 45 minút, postupne sa zahreje na 5 °C. Reakčná zmes sa opäť ochladí na -5 °C pred pridaním roztoku jodidu draselného (232 mg, 1,4 mmol) vo vode (3 ml). Získaná zmes sa mieša počas ďalších 2 hodín, zahreje sa na teplotu 15 °C, potom sa naleje do zmesi K₂CO₃ (30 g) a ľadu/vody (100 ml). Táto vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (2 x 50 ml). Kombinované organické extrakty sa premyjú 10% vodným roztokom Na₂S₂O₃ (50 ml), sušia sa cez síran sodný a zahustia sa. Chromatografiou na silikagéli (5% etylacetát/hexany) sa získa zlúčenina 18e (160 mg, 36%) vo forme bezfarebného oleja: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ - 0,08 (s, 9H), 0,81 (t, 2H, J= 7,9 Hz), 3,50 (t, 2H, J=7,9 Hz), 5,71 (s, 2H), 6,24 (dd, 1H, J= 2,6, 4,0 Hz), 6,63 (dd, 1H, J= 1,7, 4,0 Hz), 7,18 (dd, 1H, J=8,7, 9,7 Hz), 7,51 (dd, 1H, J= 1,7, 2,6 Hz), 7,74 (dd, 1H, J=2,3, 6,4 Hz), 7,90 (ddd, 1H, J=2,3, 4,9, 8,7 Hz). Anal. (C₁₇H₂₁NO₂FSi) C, H, N, I.

(1) Medziprodukt 18f – 1-[2-fluór-5-(4-pyridyl)fenyl]-1-(1-[2-(trimetylsilenyl)etoxymetyl]-1H-pyrrol-2-yl)metanón:

Diizopropyletylamín (1,3 ml, 7,5 mmol) sa pridá do zmesi 1-(2-fluór-5-jódofenyl)-1-(1-[2-(trimetylsilanyl)-etoxymetyl]-1H-pyrrol-2-yl)metanónu 18e (798 mg, 1,8 mmol), tetrakis(trifenylfosfín)palládia(0) (65 mg, 0,06 mmol) a kyseliny pyridín-4-boritej (323 mg, 2,6 mmol) v DMF (20 ml). Získaná reakčná zmes sa zahrieva v olejovom kúpeli pri 90 °C počas 18 hodín, v atmosfére argónu. Po ochladení na teplotu miestnosti sa surová reakčná zmes naleje do vody (100 ml) a extrahuje sa etylacetátom (2 x 75 ml). Kombinované organické extrakty sa premyjú vodou (6 x 75 ml), sušia sa cez síran sodný a zahustia sa. Chromatografiou na silikagéli (20% etylacetát/CH₂Cl₂) sa získa zlúčenina 18f (407 mg, 57%) vo forme svetlo žltého oleja: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ - 0,06 (s, 9H),

0,84 (1,2H, J= 7,9 Hz), 3,54 (t, 2H, J=7,9 Hz), 5,76 (s, 2H), 6,24 (dd, 1H, J=2,6, 4,0 Hz), 6,68 (dd, 1H, J = 1,8, 4,0 Hz), 7,49 (dd, 1H, J= 8,7, 9,3 Hz), 7,51 (dd, 1H, J= 1,8, 2,6 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 7,87 (dd, 1H, J= 2,4, 6,5 Hz), 8,02 (ddd, 1H, J= 2,4, 4,9, 8,7 Hz), 8,63 (d, 2H, J= 6,2 Hz). Anal. (C₂₂H₂₅N₂O₂FSi) C, H, N.

(g) Medziprodukt 18g – 5-(4-pyridyl)-3-(1-[2-(trimetylsilanyl)etoxymetyl]-1H-pyrrol-2-yl)-1H-imidazol:

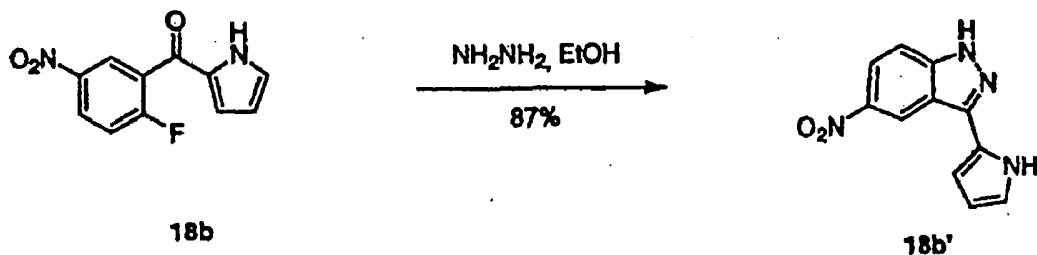
Roztok 1-(2-fluór-5-(4-pyridyl)fenyl)-1-(1-[2-(trimetylsilanyl)etoxymetyl]-1H-pyrrol-2-yl)metanónu 18f (504 mg, 1,3 mmol) a hydrazínu monohydrátu (1,7 ml, 35 mmol) v etanole (35 ml) sa zahrieva pri teplote spätného toku počas 42 hodín. Etanol sa potom odstráni zahustením vo vákuu. Získaný zvyšok sa rozdelí medzi vodu (25 ml) a etylacetát (25 ml). Vrstvy sa separujú a vodná fáza sa extrahuje etylacetátom (25 ml). Kombinované organické extrakty sa premyjú nasýteným NaHCO₃ (30 ml), sušia sa cez síran sodný a zahustia sa. Chromatografiou na silikagéli (3% CH₃OH/CH₂Cl₂) sa získa zlúčenina 18g (430 mg, 87%) vo forme špinavo bielej pevnej látky: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ - 0,28 (s, 9H), 0,63 (t, 2H, J=8,0 Hz), 3,28 (1, 2H, J=8,0 Hz), 5,72 (s, 2H), 6,26 (dd, 1H, J= 2,8, 3,5 Hz), 6,79 (dd, 1H, J= 1,7, 3,5 Hz), 7,10 (dd, 1H, J= 1,7, 2,8 Hz), 7,67 (d, 1H, J=8,9 Hz), 7,77 (d, 2H, J=6,2 Hz), 7,81 (dd, 1H, J=1,6, 8,9 Hz), 8,19 (d, 1H, J=1,6 Hz), 8,61 (d, 2H, J=6,2 Hz), 13,25 (s, 1H). Anal. (C₂₂H₂₆N₄O₂Si) C, H, N.

(h) Príklad 18– 5-(4-pyridyl)-3-(2-pyrrolyl)-1H-indazol:

Tetrabutylammóniumfluorid (1,0 M v THF, 5 ml) sa pridá do roztoku medziproduktu 18g (366 mg, 0,9 mmol) a 1,2-diamínoetanu (150 mg, 2,5 mmol) v tetrahydrofurane (20 ml).

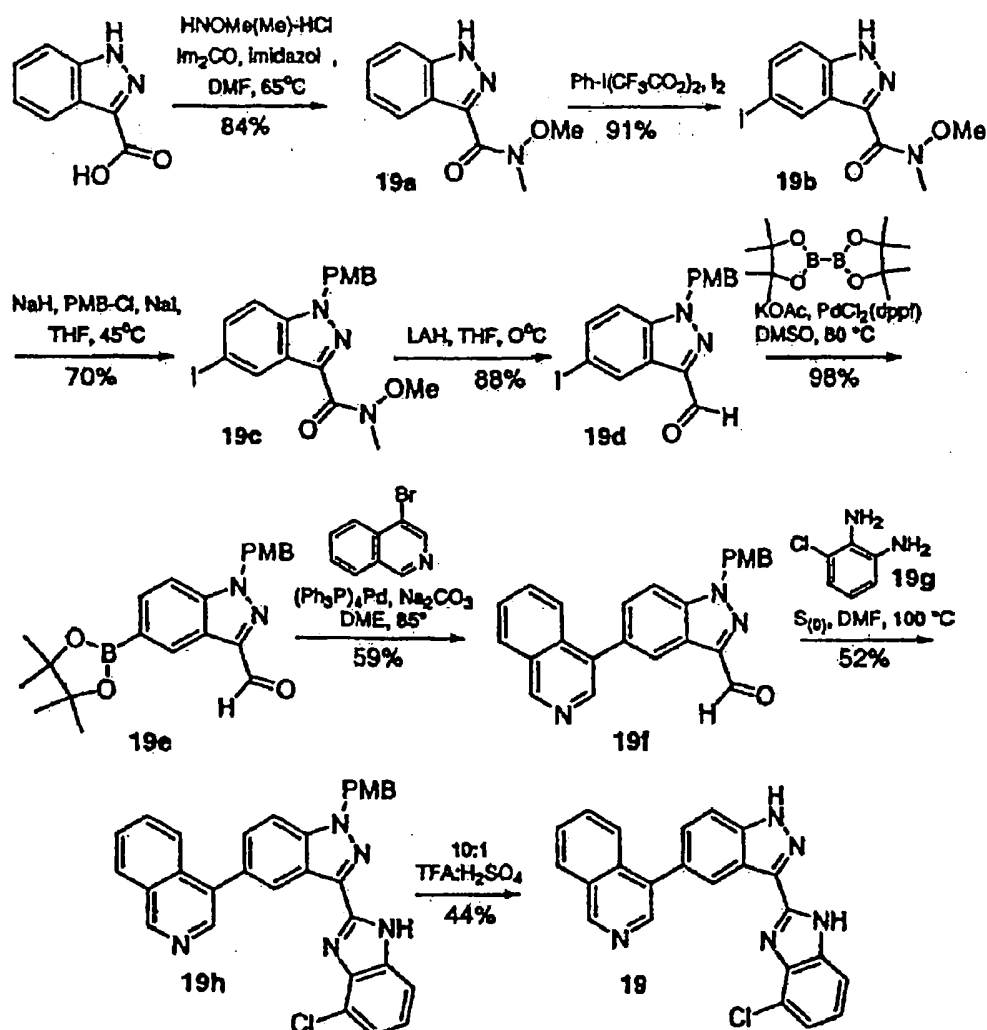
Tento roztok sa zahrieva pri teplote spätného toku počas 42 hodín, potom sa naleje do nasýteného roztoku NaHCO_3 (30 ml) a extrahuje sa etylacetátom (2x 25 ml). Kombinované organické extrakty sa sušia cez síran sodný a zahustia sa. Chromatografiou na silikagéli (3% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) sa získa 5-(4-pyridyl)-3-(2-pyrrolyl)-1H-indazol 18 (71 mg, 29%) vo forme špinavo bielej pevnej látky: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6,20 (dd, 1H, $J=2,6, 5,6$ Hz), 6,82-6,92 (m, 2H), 7,64 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,81 (dd, 1H, $J=1,4, 8,7$ Hz), 7,83 (d, 2H, $J=6,1$ Hz), 8,37 (d, 1H, $J=1,4$ Hz), 8,62 (d, 2H, $J=6,1$ Hz), 11,37 (s, 1H), 13,09 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4 \cdot 0,05 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

Príklad 18b' - 5-nitro-3-(2-pyrrolyl)-1H-indazol



Zlúčenina 18b' sa pripraví podobne ako medziprodukt 11a. Reakciou 1-(2-fluór-5-nitrofenyl)-1-(1H-pyrrol-2-yl)-metanónu 18b s hydrátom hydrazínu sa získa 5-nitro-3-(2-pyrrolyl)-1H-indazol 18b' (75%) vo forme oranžovo červenej pevnej látky: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6,23 (ddd, 1H, $J=2,4, 2,6, 3,6$ Hz), 6,81 (ddd, 1H, $J=1,5, 2,5, 3,6$ Hz), 6,93 (ddd, 1H, $J=1,5, 2,1, 2,6$ Hz), 7,70 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 8,21 (dd, 1H, $J=2,0, 9,2$ Hz), 8,90 (d, 1H, $J=2,0$ Hz), 11,57 (široký, 1H), 13,62 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$) C, H, N.

Príklad 19: 4-[3-(4-chlór-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín



(a) Medziprodukt 19a –metoxy-metylamid kyseliny 1H-indazol-3-karboxylovej:

3-karboxyindazol (100 g, 617 mmol) v 1 l DMF reaguje s karbonyldiimidazolom (110 g, 678 mmol) pri teplote 25°C s evolúciou plynu počas 15 minút. Reakčná zmes sa zahrieva pri teplote $60\text{--}65^\circ\text{C}$ počas 22 hodín a potom sa nechá vychladnúť na 25°C . Pridá sa N,O-dDimetylhydroxylamín-HCl (66,2 g, 678 mmol) vo forme pevnej látky a zmes sa zahrieva pri teplote 65°C počas 23 hodín. Reakčná zmes sa zahustí na pastu a odoberú sa 2 l CH_2Cl_2 , premyje sa vodou a potom 2N HCl. Produkt sa viditeľne

zráža z roztoku. Pevný materiál sa prefiltruje prepláchne sa etylacetátom. Etylacetátová a CH_2Cl_2 vrstvy sa samostatne premyjú NaHCO_3 a solankou, sušia sa cez MgSO_4 a zahustia sa. Získané pevné látky sa kombinujú, triturujú sa s 1:1 zmesou CH_2Cl_2 -éterom, prefiltrujú sa a sušia sa za zisku 106 g (84%) medziproduktu

19a vo forme bielej pevnej látky: $R_f = 0,38$ (75% etylacetát v hexanoch); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,60 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, $J=8,2$ Hz), 7,60 (d, 1H, $J=8,2$ Hz), 7,41 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,22 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 3,77 (s, 3H), 3,44 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$) C, H, N.

(b) Medziprodukt 19b – Metoxymetyl-amid kyseliny 5-jód-1H-indazol-3-karboxylovej:

Do amidu 19a (20 g, 97,4 mmol) v 1l CH_2Cl_2 sa pridá bis(trifluóracetoxy)jódbenzén (46 g, 107 mmol) potom po podieloch jód (14,849, 58,5 mmol) pri teplote 25°C . Po 1 hodine sa pridá 600 ml nasýteného Na_2HSO_3 a pevné látky vytvárajú zrazeninu, ktorá sa prefiltruje a prepláchne sa nadbytkom CH_2Cl_2 . Filtrát sa premyje solankou, suší sa cez MgSO_4 , zahustí sa a zostávajúce pevné látky sa triturujú s minimálnym množstvom CH_2Cl_2 . Kombinované pevné látky sa sušia vo vákuu cez KOH za zisku 29,26 g (91%) jodidu 19b vo forme svetlo bielej pevnej látky: $R_f = 0,31$ (50% etylacetát v hexanoch); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,79 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,48 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 3,76 (s, 3H), 3,44 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2$) C, H.

(c) Medziprodukt 19c – Metoxymetyl-amid kyseliny 5-jód-1-(4-metoxy-benzyl)-1H-indazol-3-karboxylovej:

Do jodidu 19b (15 g, 45,3 mmol) v 200 ml THF sa pridá NaH (1,9 g 60% disperzia v minerálnom oleji, 1,14 g, 47,6 mmol), po častiach, za evolúcie plynu. Po 15 minútach sa reakčná zmes ochladí na teplotu 0 °C a pridá sa p-metoxybenzylchlorid (8,51 g, 54,4 mmol) a potom NaI (679 mg, 4,5 mmol). Zmes sa zahrieva pri teplote 45 °C počas 29 hodín a ochladí sa na teplotu 25°C. Roztok sa nariedi etylacetátom, premyje sa nasýteným vodným roztokom NH₄Cl, solankou a suší sa cez MgSO₄ a zahustí sa na viskózný olej. Do oleja sa pridá éter a vznikne pevná látka, ktorá sa prefiltruje a prepláchne sa éterom za zisku 14,18 g (70%) zlúčeniny 19c vo forme žltej pevnej látky.: R_f = 0,42 (50% etylacetát v hexanoch): ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,60 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H, J=8,8, 1,6 Hz), 7,11 (m, 3H), 6,80 (dd, 2H, J=6,7, 2,1Hz), 5,52 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,61 (s, 3H). Anal. (C₁₈H₁₈N₃O₃I) C, H, N, I.

(d) Medziprodukt 19d – 5-jód-1-(4-metoxy-benzyl)-1H-indazol-3-karbaldehyd:

Amid 19c (12,8 g, 28,3 mmol) v 300 ml THF sa ochladí na teplotu -5°C a po častiach sa počas 10 minút pridá LiAlH₄ (1,29 g, 34 mmol). Po 30 minútach sa reakcia tlmí pomalým pridaním etylacetátu pri teplote -5°C a celá zmes sa naleje do 0,4 N NaHSO₄. Organická vrstva sa premyje solankou, suší sa cez MgSO₄ a zahustí sa za zisku a mierne špinavo bielej pevnej látky, ktorá sa triture s minimálnym množstvom éteru, prefiltruje sa, premyje sa éterom a suší sa za zisku 9,79 g (88%) aldehydu 19d vo forme bielej pevnej látky: R_f = 0,57 (50% etylacetát v hexanoch); ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,20 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J=8,8, 1,6 Hz), 7,18 (m, 3H), 6,83 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 5,57 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). Anal. (C₁₆H₁₃N₂O₂I•0,1 etylacetát) C, H, N, I.

(e) Medziprodukt 19e – 1-(4-metoxy-benzyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-karbaldehyd:

Bis(pinakolato)dibór (Aldrich Chemicals) (7,05 g, 27,8 mmol), jodid 19d (9,90 g, 25,24 mmol), octan draselný (12,4 g, 126 mmol), a 1,1'-bis(difenyl-fosfín)ferrocen-dichlórpalládium(II) (515 mg, 0,631 mmol) sa rozpustí v dimetysulfoxide (150 ml), zmes sa odplynuje a zahrieva sa v olejovom kúpeli s teplotou 80 °C počas 1 hodiny. Po ochladení na teplotu miestnosti sa zmes rozdelí medzi etylacetát (200 ml) a vodu (150 ml). Organická vrstva sa suší cez síran horečnatý, prefiltruje sa, zahusť sa a prečistí sa chromatografiou na silikagéli (25% etylacetát v hexanoch) za zisku esteru kyseliny boritej 19e (9,75 g, 98%) vo forme špinavo bielej pevnej látky: $R_f = 0,37$ (25% etylacetát v hexanoch); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,31 (s, 12H), 3,69 (s, 3H), 5,75 (s, 2H), 6,87 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,27 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,74 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,91 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,52 (s, 1H), 10,17 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{O}_4$) C, H, N.

(f) Medziprodukt 19f – 5-izochinolin-4-yl-1-(4-metoxy-benzyl)-1H-indazol-3-karbaldehyd:

Do odplynovaného roztoku esteru kyseliny boritej 19e (6,00 g, 15,30 mmol) a 4-brómizochinolínu (5,17 g, 24,8 mmol) v etylénglykoldimetyléteri (DME, 76 ml) sa pridá vodný roztok uhličitanu sodného (2,0 M, 38,2 ml, 76,4 mmol) a potom tetrakis(trifenylfosfín)palládium(0) (883 mg, 0,76 mmol). Zmes sa zahrieva v olejovom kúpeli s teplotou 80 °C počas 5 hodín, za udržiavania maximálnej vnútornej teploty 78 °C. Po ochladení na teplotu miestnosti sa zmes nariedi etylacetátom (200 ml), premyje sa vodou (100 ml) a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (50 ml). Organické extrakty sa sušia cez síran

horečnatý, prefiltrujú sa, zahustia sa a spracujú sa na kolóne (silikagél, 30 až 70% etylacetát v hexanoch), za zisku zlúčeniny 19f (3,56 g, 59%) vo forme špinavo bielej pevnej látky: $R_f = 0,16$ (50% etylacetát v hexanoch); $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 3,71 (s, 3H), 5,83 (s, 2H), 6,92 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,38 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,74 (m, 4H), 8,10 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 8,22 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 10,21 (s, 1H).

(g) Medziprodukt 19g – 3-chlór-benzén-1,2-diamín:

Roztok bórohydridu sodného (1,90 g, 50,2 mmol) vo vode (40 ml) sa pridá do suspenzie 10% palládia na uhlíku (250 mg) vo vode (50 ml) za prebublávania argónu roztokom prostredníctvom pipety. Do tejto zmesi sa po kvapkách lievikom pridá roztok 3-chlór-2-nitroanilínu (Astatech Chemicals) (4,33 g, 25,1 mmol) v 2N vodnom roztoku hydroxidu sodného (125 ml), dostatočne pomalou rýchlosťou, aby bola kontrolovaná evolúcia plynu. Zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 10 minút, prefiltruje sa cez vrstvu Celitu, okyslí sa 3N vodným roztokom kyseliny chlór vodíkovej a extrahuje sa dichlórmetanom (3 x 200 ml). Kombinované organické vrstvy sa sušia cez síran horečnatý, prefiltrujú sa, zahustia sa a prečistia sa chromatografiou na silikagéli (1 až 20% etylacetát v dichlórmetane) za zisku diamínu 19g (2,13 g, 60%) vo forme žltého oleja: $R_f = 0,30$ (dichlórmetan); $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 4,60 (br s, 2H), 4,80 (br s, 2H), 6,37 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 6,48 (m, 2H). Anal. ($\text{C}_6\text{H}_7\text{ClN}$) C, H, Cl, N.

(h) Medziprodukt 19h – 4-[3-(4-chlór-1H-benzimidazol-2-yl)-1-(4-metoxý-benzyl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín:

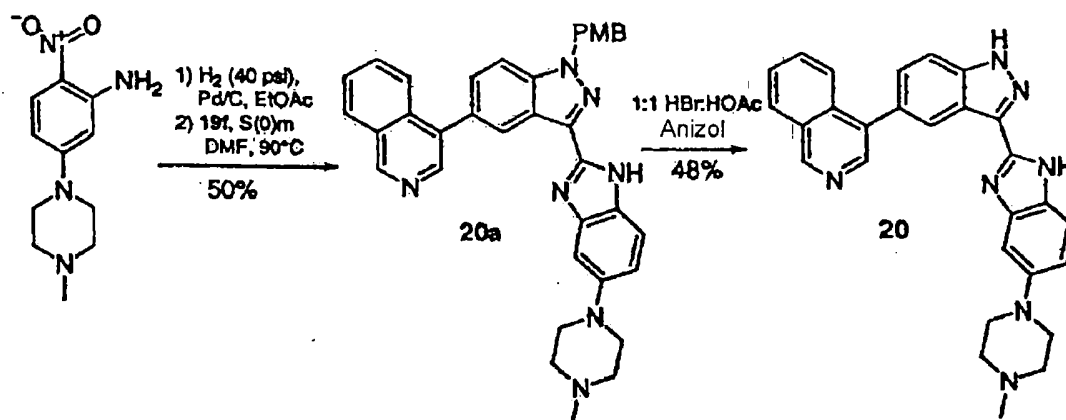
Aldehyd 19f (405,6 mg, 1,03 mmol) a diamín 19g (147 mg, 1,03 mmol) sa kondenzujú za prítomnosti prvkovej síry (50 mg,

1,55 mmol) spôsobom analogickým k syntéze medziproduktu 7c', za zisku medziproduktu 19h (275,5 mg, 52%) vo forme svetlo žltej pevnej látky: $R_f = 0,12$ (50% etylacetát v hexanoch); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,74 (s, 3H), 5,83 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,22 (m, 2H), 7,38 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,48 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,67 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5$ Hz), 7,76 (m, 3H), 8,04 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 8,26 (dd, 1H, $J = 7,4, 1,5$ Hz), 8,54 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 13,41 (s, 1H).

(i) Príklad 19– 4-[3-(4-chlór-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín:

Koncentrovaná kyselina sírová (0,3 ml) sa pridá do roztoku zlúčeniny 19h (121,6 mg, 0,236 mmol) v kyseline trifluóroctovej (3,0 ml) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 19 hodín. Zmes sa potom nariedi vodou (50 ml), reaguje s koncentrovaným vodným roztokom hydroxidu amónneho do dosiahnutia $\text{pH} = 8$, a extrahuje sa etylacetátom (3 x 50 ml). Kombinované organické extrakty sa sušia cez síran horečnatý, prefiltrujú sa, zahustia sa a prečistia sa chromatografiou na silikagéli za zisku zlúčeniny 19 (41,5 mg, 44%) vo forme bielej pevnej látky: $R_f = 0,40$ (75% etylacetát v hexanoch); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) [niektoré píky sú dvojité v dôsledku tautomérnej izomerizácie] δ 7,22 (m, 2H), 7,48 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,64 (d, 1H, $J = 8,7$), 7,79 (m, 4H), 8,27 (d, 1H, $J = 7,5$), 8,55 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 13,39 a 13,56 (2s, 1H spoločne), 13,94 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{ClN}_5 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$) C, H, Cl, N.

Príklad 20: 4-{3-[5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-indazol-5-yl}-izochinolín



(a) Medziprodukt 20a – 4-{1-(4-metoxi-benzyl)-3-[5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-indazol-5-yl}-izochinolín:

Suspenzia 5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-2-nitro-fenylamínu (513,0 mg, 2,17 mmol) [pozri Kim, Jung Sun; et al.; J. Med. Chem.; 39; 992 (1996), kde je uvedený spôsob syntézy tejto zlúčeniny] a 10% palládia na uhlíku (200,8 mg) v etylacetáte (50 ml) sa pretrepe pri 40 psi H₂ počas 17 hodín. Katalyzátor sa odstráni filtráciou cez vrstvu celitu a zmes sa zahustí za zisku surového 4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-benzén-1,2-diamínu (522 mg) vo forme žltej peny. Tento surový diamín sa pridá do roztoku aldehydu 19f (853,7 mg, 2,17 mmol) a prvkovej síry (83 mg, 2,60 mmol) v bezvodom dimetylformamide (40 ml) a roztok sa zahrieva v olejovom kúpeli s teplotou 80 °C počas 6 hodín. Po ochladení na teplotu miestnosti sa roztok nariedi etylacetátom (150 ml) a premyje sa vodou (50 ml) a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (50 ml). Organická vrstva sa suší cez síran horečnatý, prefiltruje sa, zahustí sa a prečistí sa chromatografiou na silikagéli (1:20:400 koncentrovaný vodný roztok NH₄OH:EtOH:CH₂Cl₂), za zisku zlúčeniny 20a (623 mg, 50%) vo forme oranžovo-hnedej peny: R_f = 0,20 (10% etanol v dichlórmetane); ¹H NMR (DMSO-d₆)

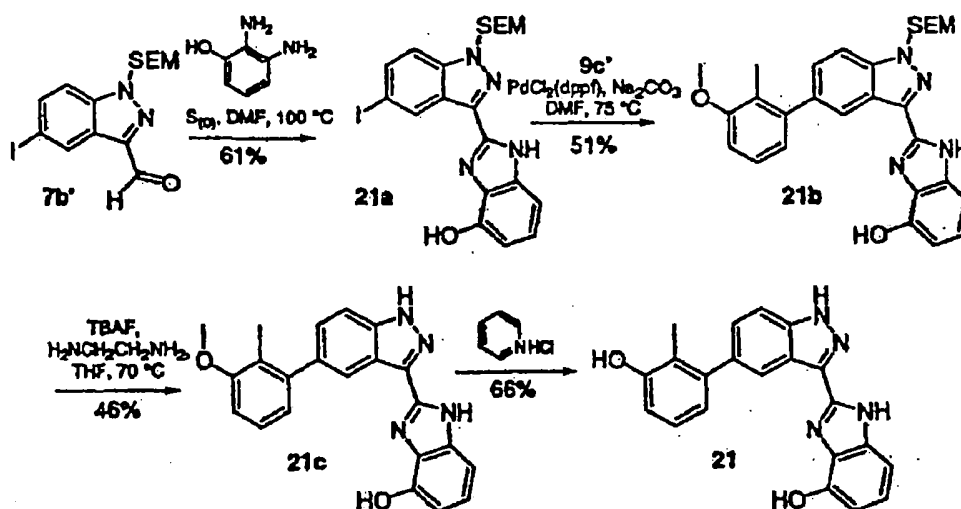
[niektoré píky sú dvojité v dôsledku tautomérnej izomerizácie]
 δ 2,23 (s, 3H), 2,49 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 5,80 (s, 2H), 6,91 (m, 4H), 7,36 a 7,47 (2 d, 3H spoločne, $J=8,3$, 8,7 Hz), 7,64 (d, 1H, $J=8,9$ Hz), 7,77 (m, 3H), 7,99 (m, 1H), 8,25 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 8,53 (s, 1H), 8,62 a 8,64 (2s, 1H spoločne), 9,39 (s, 1H), 12,78 a 12,83 (2 s, 1H spoločne).
Anal. ($C_{36}H_{33}N_7O \cdot 0,9 H_2O$) C, H, N.

(b) Príklad 20 – 4-(3-[5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-indazol-5-yl)-izochinolín:

Anisol (229,4 mg, 2,12 mmol) sa pridá do roztoku zlúčeniny 20a (123,0 mg, 0,21 mmol) v ľadovej kyseline octovej (2,12 ml). Pridá sa koncentrovaný vodný roztok kyseliny brómovodíkovej (2,12 ml) a zmes sa zahrieva pri teplote spätného toku počas 21 hodín. Po ochladení sa reakčná zmes pridá po kvapkách do rýchlo zmiešanej zmesi dichlórmetanu (50 ml), tetrahydrofuranu (20 ml) a nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného (30 ml). Vrstvy sa separujú a organická vrstva sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (20 ml) a potom vodou (20 ml). Organická vrstva sa suší cez síran horečnatý, prefiltruje sa, zahustí sa a prečistí sa chromatografiou na silikagéli (1:20:100 koncentrovaný vodný roztok $NH_4OH:EtOH:CH_2Cl_2$), za zisku mierne nečistej zlúčeniny 20 (76,0 mg, 78%) vo forme červenej peny. Ďalšie prečistenie zrážaním z dichlórmetanu/hexanov sa získa čistá zlúčenina 20 (47,1 mg, 48%) vo forme ružovej pevnej látky: $R_f = 0,20$ (1:20:50 koncentrovaný vodný roztok $NH_4OH:EtOH:CH_2Cl_2$); ^1H NMR ($DMSO-d_6$) [niektoré píky sú dvojité v dôsledku tautomérnej izomerizácie]
 δ 2,23 (s, 3H), 2,49 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 6,91 (m, 2H), 7,35 a 7,47 (2 d, 1H spoločne, $J= 9,0$, 8,9 Hz), 7,61 (d, 1H, $J= 8,9$ Hz), 7,80 (m, 4H), 8,26 (d, 1H, $J= 7,7$ Hz), 8,54 (s, 1H), 8,59

a 8,62 (2s, 1H spoločne), 9,39 (s, 1H), 12,74 a 12,79 (2 s, 1H spoločne), 13,73 a 13,76 (2 s, 1H spoločne). Anal. ($C_{23}H_{25}N_7 \cdot 0,7 H_2O$) C, H, N.

Príklad 21: 2-[5-(3-hydroxy-2-metyl-fenyl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-ol



(a) Medziprodukt 21a- 2-[5-jód-1-(2-trimetylsilyl-etoxy-metyl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-ol

Aldehyd 7b' (2,66 g, 6,62 mmol) a 2,3-diamínofenol (Aldrich Chemicals) (822 mg, 6,62 mmol) sa kondenzujú za prítomnosti prvkovej síry spôsobom analogickým k syntéze medziproduktu 7c', za zisku zlúčeniny 21a (2,04 g, 61%) vo forme žltej pevnej látky: $R_f = 0,15$ (25% etylacetát v hexanoch); ^1H NMR (DMSO- d_6) [niektoré píky sú dvojité v dôsledku tautomérnej izomerizácie] δ - 0,13 (s, 9H), 0,82 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 3,59 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 5,85 (s, 2H), 6,59 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,01 (m, 2H), 7,71 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,81 (dd, 1H, $J = 8,8, 1,5$ Hz), 8,90 a 9,04 (2 s, 1H spoločne), 9,49 a 9,74 (2 s, 1H spoločne), 12,69 a 12,96 (2 s, 1H spoločne). Anal. ($C_{20}H_{23}N_4O_2Si$) C, H, N.

(b) Medziprodukt 21b – 2-[5-(3-metoxi-2-metyl-fenyl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-ol:

Ester kyseliny boritej 9c' (250 mg, 1,01 mmol) a jodid 21a (510,6 mg, 1,01 mmol) sa kondenzujú spôsobom analogickým k syntéze medziproduktu 9d, za zisku zlúčeniny 21b (256,7 mg, 51%) vo forme žltej peny: $R_f = 0,22$ (30% etylacetát v hexanoch, súčasne s 21a); ^1H NMR (DMSO- d_6) [niektoré píky sú dvojité v dôsledku tautomérskej izomerizácie] δ – 0,11 (s, 9H), 0,85 (t, 2H, $J=8,1\text{ Hz}$), 2,06 (s, 3H), 3,64 (t, 2H, $J=7,7\text{ Hz}$), 3,85 (s, 3H), 5,90 (s, 2H), 6,55 (dd, 1H, $J=7,2, 1,1\text{ Hz}$), 6,96 (m, 4H), 7,26 (t, 1H, $J=7,9\text{ Hz}$), 7,46 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5\text{ Hz}$), 7,87 (d, 1H, $J=8,7\text{ Hz}$), 8,40 a 8,55 (2s, 1H spoločne), 9,45 a 9,61 (2s, 1H spoločne), 12,62 a 12,91 (2s, 1H spoločne). Anal. ($\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si}\cdot 0,4\text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

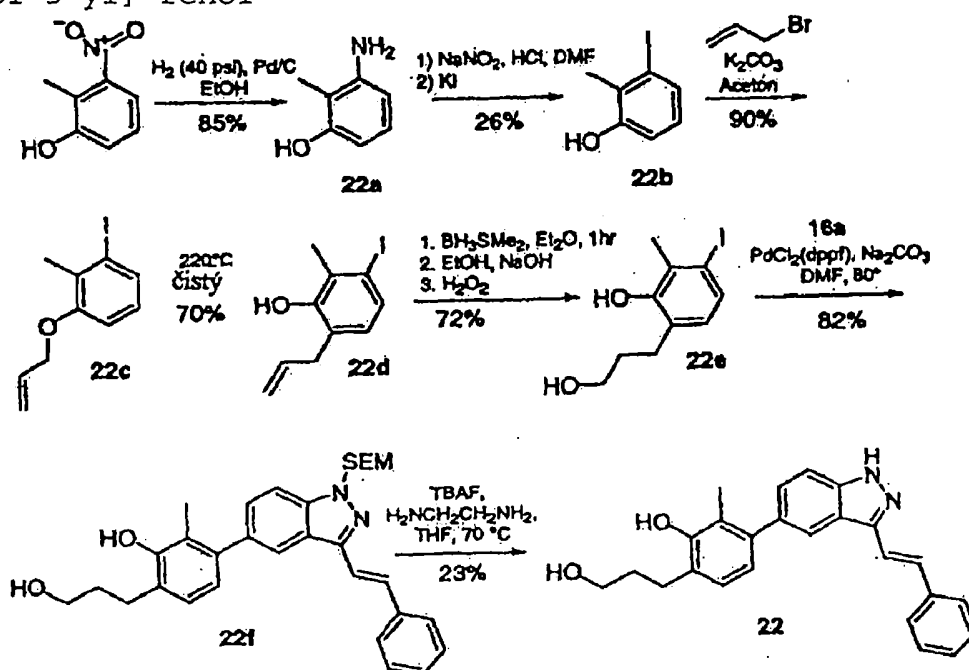
(c) Medziprodukt 21c – 2-[5-(3-metoxi-2-metyl-fenyl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-ol:

Spôsobom analogickým k spôsobu podľa príkladu 3, reakciou zlúčeniny 21b (174,5 mg, 0,349 mmol) s tetrabutylamónium-fluoridom sa získa zlúčenina 21c (59,8 mg, 46%) vo forme špinavo bielej pevnej látky: $R_f = 0,26$ (5% metanol v dichlórmetane); ^1H NMR (DMSO- d_6) [niektoré píky sú dvojité v dôsledku tautomérskej izomerizácie] δ 2,07 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,53 a 6,62 (2 d, 1H spoločne, $J=7,4, 7,7\text{ Hz}$), 6,96 (m, 4H), 7,26 (t, 1H, $J=7,9\text{ Hz}$), 7,37 (d, 1H, $J=8,5\text{ Hz}$), 7,66 (d, 1H, $J=8,5\text{ Hz}$), 8,35 a 8,49 (2s, 1H spoločne), 9,45 a 9,55 (2 s, 1H spoločne), 12,53 a 12,78 (2 s, 1H spoločne), 13,57 a 13,62 (2 s, 1H spoločne). HRMS vypočítané pre $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$ 371,1508 (MH^+), zistené 371,1523.

(d) Príklad 21 – 2-[5-(3-hydroxy-2-metyl-fenyl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-ol:

Postupom analogickým k syntéze fenolu 8' sa reakciou zlúčeniny 21c (45,9 mg, 0,124 mmol) s pyridín-hydrochloridom získa zlúčenina 21 (29,0 mg, 66%) vo forme svetlo hnedého prášku. $R_f = 0,28$ (10% metanol v dichlórmetane); ^1H NMR (DMSO- d_6) [niektoré píky sú dvojité v dôsledku tautomérskej izomerizácie] δ 2,04 (s, 3H), 6,54 a 6,62 (dd a d, 1H spoločne, $J = 7,2, 1,3$ a $7,7$ Hz), 6,75 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 6,85 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz) 7,01 (m, 3H), 7,37 a 7,38 (dd a dd, 1H spoločne, $J = 8,5, 1,5$ Hz pre každý), 7,65 a 7,66 (2 d, 1H spoločne, $J = 8,7$ Hz pre každý), 8,35 a 8,48 (2 s, 1H spoločne), 9,38 a 9,39 (2s, 1H spoločne), 9,46 a 9,56 (2 s, 1H spoločne), 12,52 a 12,77 (2 s, 1H spoločne), 13,55 a 13,60 (2 s, 1H spoločne). HRMS vypočítané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$ 357,1351 (MH^+), zistené 357,1360. Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,8 \text{ CH}_3\text{OH}$) C, H, N.

Príklad 22: 6-(3-hydroxy-propyl)-2-metyl-3-[3-((E)-styryl-1H-indazol-5-yl)]-fenol



(a) Medziprodukt 22a – 3-amíno-2-metyl-fenol:

Suspenzia 2-metyl-3-nitro-fenolu (Aldrich Chemicals) (29,89,194,6 mmol) a 10% palládia na uhlíku (3,01 g) v etanole (350 ml) sa pretrepáva pri 40 psi vodíka počas 3,5 hodiny. Po filtrácii cez vrstvu celitu sa roztok zahustí a prečistí sa chromatografiou na silikagéli (50% etylacetát v hexanoch) za zisku anilínu 22a (20,32 g, 85%) vo forme bezfarebnej pevnej látky: $R_f = 0,50$ (50% etylacetát/hexany); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,87 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 6,08 (dd, 2H, $J = 7,9, 10,5$ Hz), 6,64 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz), 8,76 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}$) C, H, N.

(b) Medziprodukt 22b – 3-jód-2-metyl-fenol:

3-amíno-2-metyl-fenol 22a (18,35 g, 149 mmol) sa diazotizuje spôsobom podľa DeGraw, et al. [DeGraw, J.I.; Brown, V.H.; Colwell, W.T.; Morrison, N.E., J. Med. Chem., 17,762(1974)]. Po chromatografii na kolóne (10-50% etylacetát v hexanoch) sa aryljodid 22b (9,06 g, 26%) izoluje vo forme oranžovej pevnej látky. Ďalším prečistením rekryštalizáciou z hexanov sa získa 5,63 g svetlo oranžových ihličiek: $R_f = 0,35$ (20% etylacetát/hexany); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,22 (s, 3H), 6,80 (m, 2H), 7,24 (dd, 1H, $J = 7,5, 1,5$ Hz), 9,75 (s, 1H).

(c) medziprodukt 22c – 1-allyloxy-3-jód-2-metyl-benzén:

Allylbromid (1,57 g, 13,0 mmol) sa pridá do roztoku 3-jód-2-metylfenolu (2,026 g, 8,66 mmol) v acetóne (18 ml). Roztok zahrieva pri teplote spätného toku počas 22 hodín, potom sa ochladí na teplotu miestnosti, nariedi sa etylacetátom (50 ml) a okyslí sa 1 N vodným roztokom kyseliny chlór vodíkovej na pH = 2. Vrstvy sa separujú a vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom (2 x 10 ml). Kombinované organické extrakty sa

sušia cez síran horečnatý, prefiltrujú sa, zahustia sa a prečistia sa chromatografiou na silikagéli (5% etylacetát v hexanoch) za zisku allyléteru 22c (2,1353 g, 90%) vo forme žltého oleja: $R_f = 0,60$ (20% etylacetát/hexany); ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,40 (s, 3H), 4,53 (d t, 2H, $J = 5,1, 1,5$ Hz), 5,28 (d q, 1H, $J = 10,6, 1,5$ Hz), 5,42 (d q, 1H, $J = 17,3, 1,5$ Hz), 6,05 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H, $J = 7,2, 1,9$ Hz).

(d) Medziprodukt 22d – 6-allyl-3-jód-2-metyl-fenol:

Medziprodukt 22c (1,0954 g, 3,996 mmol) sa zahrieva v uzavrenej banke v olejovom kúpeli s teplotou 200°C počas 2 hodín. Po ochladení a chromatografii na kolóne sa získa fenol 22d (767,2 mg, 70%) vo forme jantarového oleja: $R_f = 0,31$ (10% etylacetát/hexany). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,30 (s, 3H), 3,28 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz), 5,02 (m, 2H), 5,90 (m, 1H), 6,66 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,26 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,63 (s, 1H).

(e) Medziprodukt 22e – 6-(3-hydroxy-propyl)-3-jód-2-metyl-fenol:

Komplex boran-dimetylsulfid (0,159 ml, 1,68 mmol boranu) sa pridá po kvapkách do chladeného roztoku (0°C) medziproduktu 22d (459,8 mg, 1,677 mmol) v suchom éteri (5,0 ml). Chladiaci kúpeľ sa odstráni a miešanie pokračuje počas 1 hodiny. Pridá sa absolútny etanol (2,5 ml) a potom vodný roztok hydroxidu sodného (2,5 N, 3,35 ml). Zmes sa opäť ochladí na 0°C , pridá sa peroxid vodíka (30 % hmot. V H_2O , 0,27 ml). Po miešaní pri teplote 0°C počas 15 minút sa chladiaci kúpeľ odstráni a zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti počas 1 hodiny. Roztok sa rozdelí medzi éter (50 ml) a 1 N vodný roztok kyseliny chlór vodíkovej (finálne pH -2-3). Organická vrstva sa suší cez síran horečnatý, prefiltruje sa a zahustí sa na oranžový

olej. Prečistenie chromatografiou na silikagéli vedie na získanie alkoholu 22, (353,1 mg, 72%) vo forme žltého oleja. $R_f = 0,11$ (20% etylacetát/hexany); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,64 (kvintet, 2H, $J = 7,0$ Hz), 2,29 (s, 3H), 2,54 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,39 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 4,54 (br s, 1H), 6,68 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,58 (s, 1H).

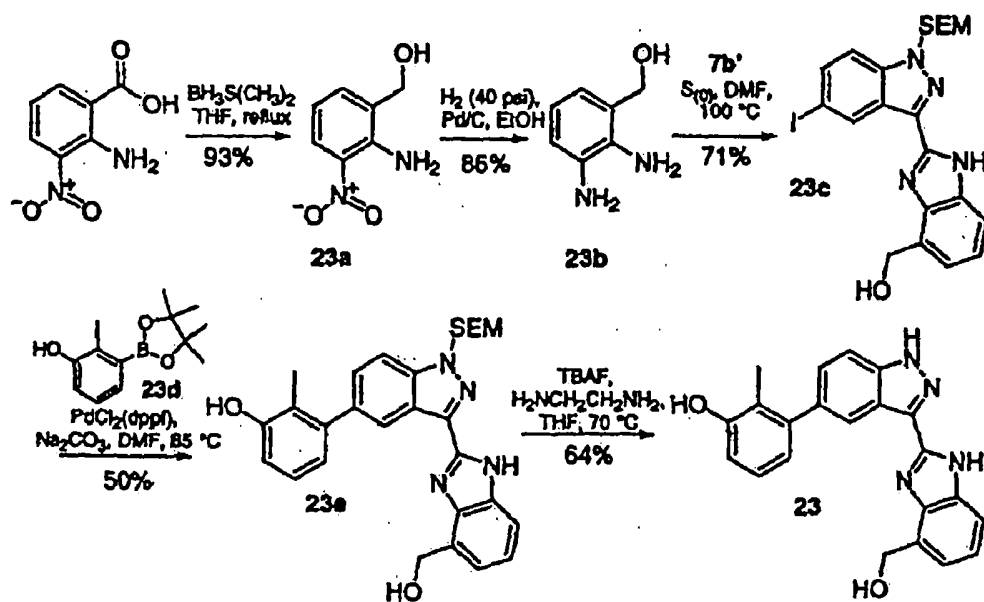
(f) Medziprodukt 22f – 6-(3-hydroxy-propyl)-2-metyl-3-[3-((E)-styryl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxy-metyl)-1H-indazol-5-yl]-fenol:

Vodný roztok uhličitanu sodného (2M, 1,79 ml) sa pridá do odplynovaného roztoku esteru kyseliny boritej 16a (534,1 mg, 1,12 mmol), aryljodidu 22e (209,1 mg, 0,716 mmol) a 1,1'-bis(difenylfosfíno)ferrocendichlórpaládia(II) (29 mg, 0,036 mmol) v DMF (3,2 ml). Zmes zahrieva v olejovom kúpeli s teplotou 80 °C počas 1,5 hodiny, potom sa ochladí a rozdelí sa medzi etylacetát (50 ml) a vodu (10 ml). Organická vrstva sa suší cez síran horečnatý, prefiltruje sa a zahusť sa. Prečistením chromatografiou na silikagéli (20 až 50% etylacetát v hexanoch) sa získajú 22i (301,9 mg, 82%) vo forme žltej peny: $R_f = 0,07$ (20% etylacetát/hexany); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ - 0,09 (s, 9H), 0,83 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 1,73 (kvintet, 2H, $J = 7,5$ Hz), 2,09 (s, 3H), 2,65 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,46 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 3,58 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz), 5,78 (s, 2H), 6,74 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,27 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,56 (m, 2H), 7,73 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 8,25 (br s, 1H). Anal. ($\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si} \cdot 0,5 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

(g) Medziprodukt 22 – 6-(3-hydroxy-propyl)-2-metyl-3-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]-fenol:

Zlúčenina 22 sa pripraví podobne ako zlúčenina príkladu 3, reakciou medziproduktu 22f (202, 9 mg, 0,394 mmol) s tetrabutylammóniumfluoridom za zisku zlúčeniny 22 (34,3 mg, 23%) vo forme bieleho prášku: $R_f = 0,19$ (50% etylacetát/hexany); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,72 (kvintet, 2H, $J=7,4$ Hz) 2,10 (s, 3H), 2,64 (t, 2H, $J=7,4$ Hz), 3,45 (t, 2H, $J=6,2$ Hz), 4,59 (br s, 1H), 6,74 (d, 1H, $J=7,7$ Hz), 6,97 (d, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,33 (m, 4H), 7,45 (m, 5H), 8,02 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 13,18 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

Príklad 23: 3-[3-(4-hydroxymetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-metyl-fenol



(a) Medziprodukt 23a – (2-amíno-3-nitro-fenyl)-metanol:

Kyselina 3-nitroantranilová [pozri Chapman, E. a Stephen, H. 4, *Chem. Soc.*, 127, 1791, (1925), kde je uvedená syntéza tohto činidla) (5,00 g, 27,45 mmol) sa redukuje s komplexom boran-dimetylsulfid spôsobom podľa Mikelson, et al. [Mickelson, John W.; et al. *J. Med. Chem.*; 39; 4654 (1996)], za zisku benzylalkoholu 23a (4,27 g, 93%) vo forme oranžovej kryštalickej pevnej látky: $R_f = 0,22$ (75% etylacetát v

hexanoch); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 4,50 (d, 2H, $J=5,4$ Hz), 5,43 (t, 1H, $J=5,4$ Hz), 6,65 (dd, 1H, $J = 8,7, 7,2$ Hz), 7,10 (br s, 2H), 7,47 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,94 (dd, 1H, $J= 8,8, 1,5$ Hz). Anal. ($\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$) C, H, N.

(b) Medziprodukt 23b – (2,3-diamíno-fenyl)-metanol:

Spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny 9a' sa medziprodukt 23a (3,16 g, 18,8 mmol) hydrogenuje v etanole (300 ml) za zisku zlúčeniny 23b (223g, 86%) vo forme žltó-hnedej pevnej látky. Ďalším prečistením rekryštalizáciou z etanolu sa získa zlúčenina 23b (1,04 g, 40%) vo forme žltých ihličiek: $R_f = 0,17$ (75% etylacetát v hexanoch); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 4,36 (br s, 6H), 4,90 (br s, 1H), 6,42 (m, 3H). Anal. ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$) C, N, N.

(c) Medziprodukt 23c – {2-[5-jód-1-(2-trimetylsilanyl-etoxyetyl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-yl}-metanol:

Zlúčenina 23c sa pripraví podobne ako zlúčenina 7c'. Kondenzácia diamínu 23b (587,3 mg, 4,25 mmol) s aldehydom 7b' (1,71 g, 425 mmol) za prítomnosti prvkovej síry sa získa zlúčenina 23c (1,57 g, 71%) vo forme žltej pevnej látky: ^1H NMR (DMSO- d_6) [niektoré píky sú dvojité v dôsledku tautomérnej izomerizácie] δ – 0,13 (s, 9H), 0,82 (t, 2H, $J= 7,7$ Hz), 3,58 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 4,87 (br s, 1H), 5,04 (br s, 1H), 5,22 (br s, 1H), 5,87 (s, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,39 a 7,67 (m a br s, 1H spoločne), 7,75 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,83 (dd, 1H, $J=8,8, 1,5$ Hz), 8,95 (d, 1H, $J=1,1$ Hz), 12,97 a 13,13 (2s, 1H spoločne). Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{IN}_4\text{O}_2\text{Si}$) C, H, I, N.

(d) Medziprodukt 23d – 2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-fenol:

Spôsobom syntézy analogickým k syntéze zlúčeniny 9c' sa jodid 22b (1,21 g, 5,17 mmol) premení na ester kyseliny boritej 23d (1,15 g, 95%), bielu, kryštalickú pevnú látku: R_f = 0,18 (10% etylacetát v hexanoch); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,35 (s, 12H), 2,46 (s, 3H), 6,87 (dd, 1H, J = 7,9, 1,0 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 7,4, 1,1 Hz). Anal. ($\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{BO}_3 \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$) C, H.

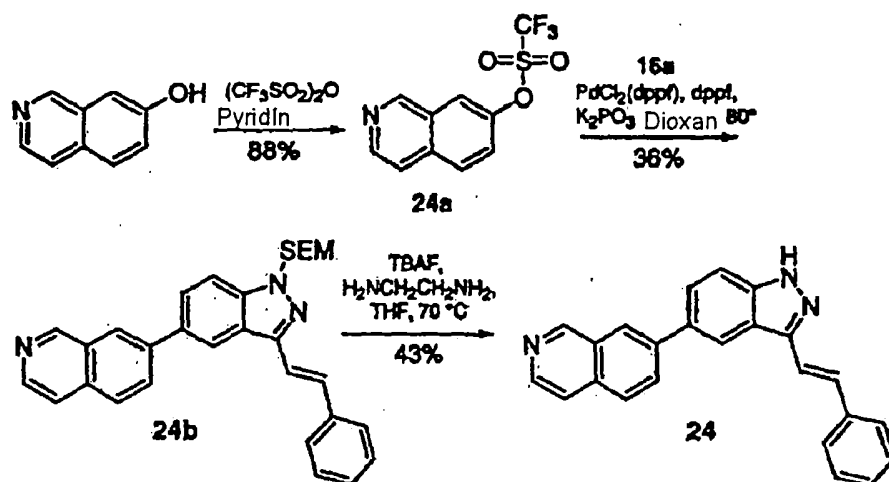
(e) Medziprodukt 23e – 3-[3-(4-hydroxymetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol-5-yl]-2-metyl-fenol:

Zlúčenina 23e sa pripraví podobne ako zlúčenina 9d'. Jodid 23c (276,3 mg, 0,514 mmol) a ester kyseliny boritej 23d (300 mg, 1,28 mmol) sa kondenzuje za zisku zlúčeniny 23e (128,2 mg, 50%) vo forme žltej pevnej látky: R_f = 0,16 (40% etylacetát v hexanoch); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) [niektoré píky sú dvojité v dôsledku tautomérskej izomerizácie] δ - 0,11 (s, 9H), 0,85 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 2,03 a 2,07 (2 s, 3H spoločne), 3,63 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 4,87 a 4,97 (2 d, 2H spoločne, J = 5,8 a 5,5 Hz), 5,11 a 5,25 (2 t, 1H spoločne, J = 5,6 a 6,1 Hz), 5,92 a 5,93 (2 s, 2H spoločne), 6,76 (dd, 1H, J = 7,5, 3,4 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,17 (m, 3H), 7,39 a 7,60 (dd a d, 1H spoločne, J = 6,8, 2,1 a 7,9 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 8,44 a 8,47 (2s, 1H spoločne), 9,46 a 9,48 (2s, 1H spoločne), 12,91 a 13,09 (2 s, 1H spoločne). Anal. ($\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si} \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(f) Príklad 23 – 3-[3-(4-hydroxymetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-metyl-fenol:

Zlúčenina 23 sa pripraví podobne ako zlúčenina príkladu 3. Reakciou zlúčeniny 23e (130,7 mg, 0,261 mmol) s tetrabutylammóniumfluoridom sa získa zlúčenina 23 (61,6 mg, 64%) vo forme bielej pevnej látky: R_f = 0,22 (70% etylacetát v hexanoch); ^1H NMR (DMSO- d_6) [niektoré píky sú dvojité v dôsledku tautomérnej izomerizácie] δ 2,04 a 2,07 (2 s, 3H spoločne), 4,86 a 4,97 (2 d, 2H spoločne, $J=6,0$ a $5,7$ Hz), 5,10 a 5,23 (2 t, 1H spoločne, $J=5,6$ a $6,0$ Hz), 6,76 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 6,85 (d, 1H, $J=8,1$ Hz), 7,14 (m, 3H), 7,37 a 7,58 (dd a d, 1H spoločne, $J=7,2$, $1,9$ a $7,7$ Hz), 7,40 (dd, 1H, $J=8,5$, $1,5$ Hz), 7,67 (d, 1H, $J=8,1$ Hz), 8,39 a 8,42 (2 s, 1H spoločne), 9,43 a 9,45 (2 s, 1H spoločne), 12,81 a 12,96 (2 s, 1H spoločne), 13,65 a 13,70 (2 s, 1H spoločne). Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1,0 \text{ CH}_3\text{OH}$) C, H, N.

Príklad 24: 7-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín



(a) Medziprodukt 24a – izochinolín-7-yl-ester kyseliny 1,1,1-trifluór-metansulfónovej:

Anhydrid kyseliny trifluórmetansulfónovej (4,54 g, 16,10 mmol) sa pridá po kvapkách do chladenej (0°C) zmesi 7-hydroxyizochinolínu (1,9477 g, 13,24 mmol, Lancaster

Chemicals) v pyridíne (14 ml). Miešanie pokračuje pri teplote 0 °C počas 1 hodiny, potom pri teplote miestnosti počas 24 hodín. Roztok sa rozdelí medzi dichlórmetan a nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného. Organická vrstva sa suší cez síran horečnatý, prefiltruje sa, zahustí sa a prečistí sa chromatografiou na silikagéli (50% etylacetát v hexanoch) za zisku triflátu 24a (3,27 g, 88%) vo forme svetlo žltého oleja: $R_f = 0,23$ (50% etylacetát/hexany); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,72 (dd, 1H, $J = 9,0, 2,5$ Hz), 7,80 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz), 8,06 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 8,23 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 8,55 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 9,39 (s, 1H). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 118,33 (q, $J = 320$ Hz), 119,35, 119,99, 124,17, 128,03, 129,9, 134,31, 144,09, 147,02, 152,46. Anal. ($\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_3\text{S} \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N, S.

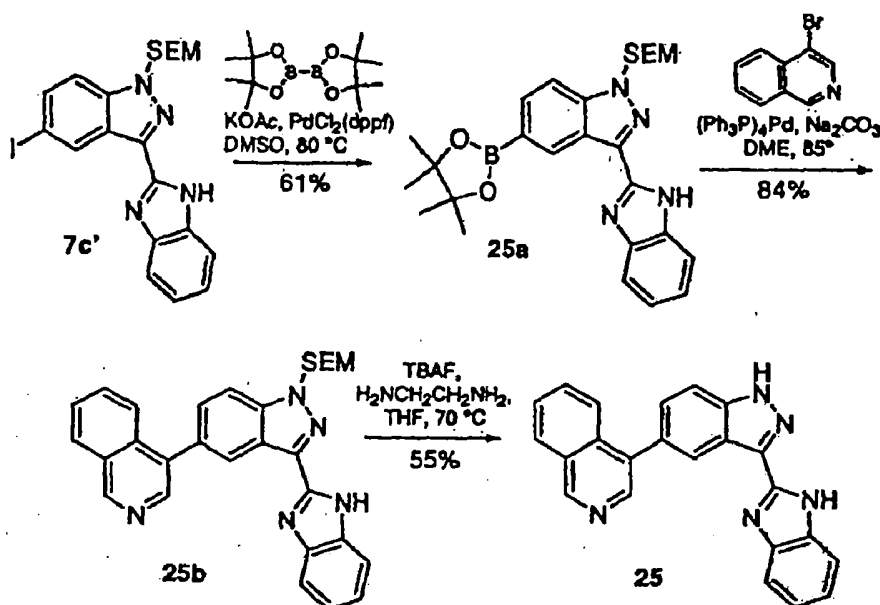
(b) Medziprodukt 24b – 7-[3-((E)-styryl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxyetyl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín:

Izochinolín-triflát 24a (150 mg, 0,540 mmol) sa pridá do odplynovaného roztoku esteru kyseliny boritej 16a (282,9 mg, 0,594 mmol), práškoveho fosforečnanu draselného (344 mg, 1,62 mmol), 1,1'-bis(difenylfosfíno)ferrocen- dichlórpaládia(II) (13 mg, 0,016 mmol) a 1,1'-bis(difenylfosfíno)ferrocenu (9 mg, 0,016 mmol) v 1,4-dioxane (10 ml). Zmes zahrieva v olejovom kúpeli s teplotou 80 °C počas 26 hodín a potom sa ochladí a rozdelí sa medzi etylacetát (50 ml) a nasýtený vodný roztok chloridu sodného (25 ml). Organická vrstva sa suší cez síran horečnatý, prefiltruje sa a zahustí sa. Prečistením chromatografiou na silikagéli (10 až 75% etylacetát v hexanoch) sa získa zlúčenina 24b (92,7 mg, 36%) vo forme fluórescentného ružového gélu: $R_f = 0,06$ (20% etylacetát/hexany); ^1H NMR (CDCl_3) δ - 0,04 (s, 9H), 0,94 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 3,64 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 5,79 (s, 2H), 7,30-8,09 (m, 14H), 8,26 (d, 2H, $J = 12,9$ Hz).

(c) Príklad 24 – 7-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]-
izochinolín:

Podobne ako v príklade 3 sa reakciou medziproduktu 24b (86 mg, 0,18 mmol) s tetrabutylammóniumfluoridom získa zlúčenina 24 (27,2 mg, 43%) vo forme bielej pevnej látky: $R_f = 0,11$ (70% etylacetát v hexanoch); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,29 (t, 1H, $J=72$ Hz), 7,41 (t, 2H, $J=7,2$ Hz), 7,66 (m, 2H), 7,88 (t, 2H, $J=5,7$ Hz), 8,09 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 8,29 (dd, 1H, $J=8,4, 1,8$ Hz), 8,51 (m, 3H), 9,41 (s, 1H), 13,28 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3 \cdot 0,6 \text{CH}_2\text{OH}$) C, H, N.

Príklad 25: 4-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-
izochinolín



(a) Medziprodukt 25a – 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxy-metyl)-1H-indazol:

Postupom analogickým k syntéze esteru kyseliny boritej 19e sa jodid 7c' (2,36 g, 4,81 mmol) premení na ester kyseliny

boritej 25a (1,43g, 61%), bielu, kryštalickú pevnú látku: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ – 0,13 (s, 9H), 0,82 (t, 2H, $J=7,7$ Hz), 1,35 (s, 12H), 3,59 (t, 2H, $J=7,9$ Hz), 5,89 (s, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,83 (m, 3H), 8,95 (s, 1H), 13,15 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{BN}_4\text{O}_3\text{Si}$) C, H, N.

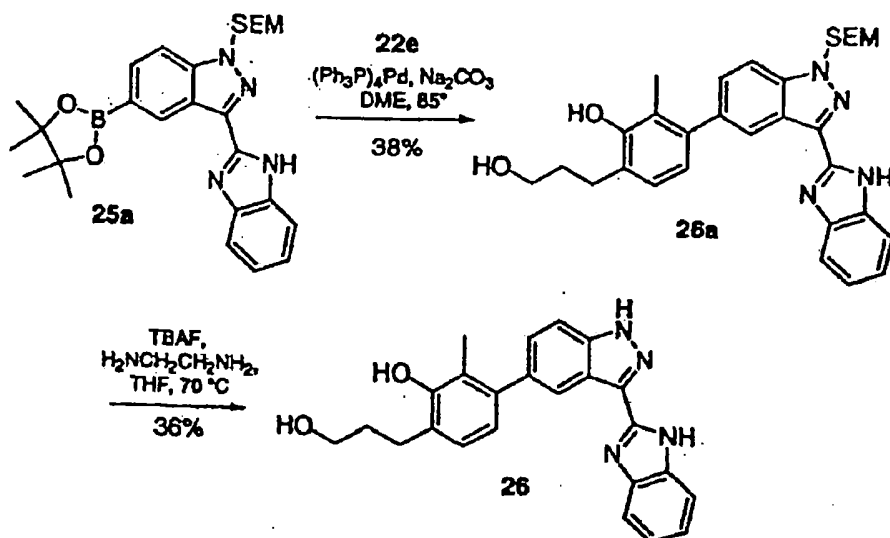
(b) Medziprodukt 25b – 4-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín:

Postupom analogickým k syntéze zlúčeniny 19f sa 4-brómizochinolín (238 mg, 1,14 mmol) kondenzuje s esterom kyseliny boritej 25a (280,4 mg, 0,572 mmol) za zisku zlúčeniny 25b (237,5 mg, 84%) vo forme bielej pevnej látky: R_f = 0,20 (50% etylacetát v hexanoch); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ – 0,07 (s, 9H), 0,86 (m, 2H), 3,67 (t, 2H, $J=7,9$ Hz), 5,98 (s, 2H), 7,20 (br m, 2H), 7,55 (br m, 1H), 7,65 (br m, 1H), 7,71 (m, 4H), 8,07 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 8,27 (dd, 1H, $J=7,2, 1,7$ Hz), 8,56 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, $J=0,8$ Hz), 9,41 (s, 1H), 13,17 (s, 1H).

(c) Príklad 25 – 4-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín:

Zlúčenina 25 sa pripraví podobne ako zlúčenina príkladu 3. Medziprodukt 25b (152,4 mg, 0,310 mmol) reaguje s tetrabutylammoniumfluoridom za zisku zlúčeniny 25 (61,9 mg, 55%) vo forme bielej peny: R_f = 0,16 (70% etylacetát v hexanoch); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,18 (br m, 2H), 7,56 (br m, 2H), 7,63 (dd, 1H, $J=8,5, 1,7$ Hz), 7,81 (m, 4H), 8,27 (dd, 1H, $J=7,4, 1,2$ Hz), 8,55 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 13,05 (br s, 1H), 13,84 (s, 1H).

Príklad 26: 3-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-6-(3-hydroxy-propyl)-2-metyl-fenol



(a) Medziprodukt 26a – 3-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol-5-yl]-6-(3-hydroxy-propyl)-2-metyl-fenol:

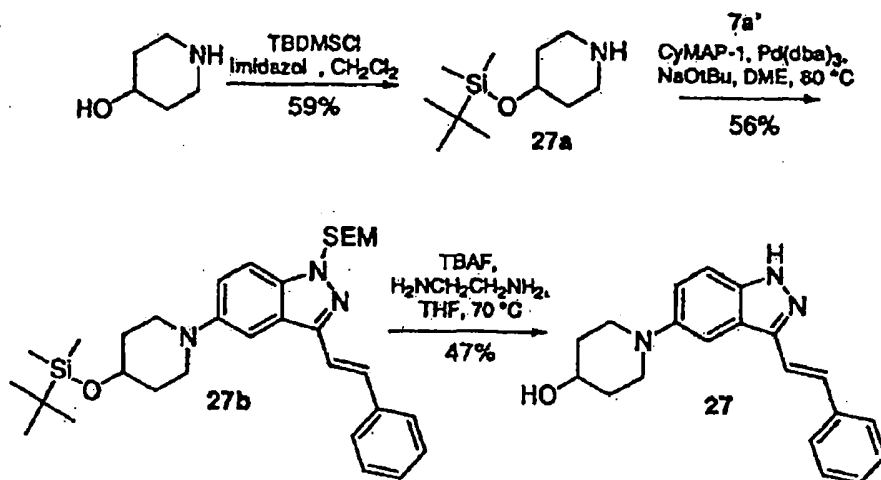
Postupom analogickým k syntéze zlúčeniny 25b sa ester kyseliny boritej 25a (303 mg, 0,618 mmol) kondenzuje s jodidom 22, (180,5 mg, 0,618 mmol), za zisku zlúčeniny 26a (124,4 mg, 38%) vo forme bielej pevnej látky: $R_f = 0,30$ (50% etylacetát v hexanoch); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ - 0,11 (s, 9H), 0,85 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 1,74 (kvintet, 2H, $J = 7,0$ Hz), 2,08 (s, 3H), 2,66 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 3,47 (q, 2H, $J = 5,3$ Hz), 3,63 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 4,60 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz), 5,91 (s, 2H), 6,75 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,20

(kvintet, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,49 (m, 2H), 7,71 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,88 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 8,33 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 13,11 (s, 1 K). Anal. ($\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si} \cdot 0,6$ etylacetát) C, H, N.

(b) Príklad 26 – 3-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-6-(3-hydroxy-propyl)-2-metyl-fenol:

Postupom analogickým k príkladu 3, sa po odstránení chrániacich skupín zo zlúčeniny 26 (99,4 mg, 0,188 mmol) za použitia tetrabutytammóniumfluoridu získa zlúčenina 26 (26,9 mg, 36%) vo forme bielej pevnej látky: $R_f = 0,19$ (70% etylacetát v hexanoch); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,74 (kvintet, 2H, $J=7,4$ Hz), 2,08 (s, 3H), 2,66 (t, 2H, $J=7,4$ Hz), 3,47 (q, 2H, $J=5,1$ Hz), 4,59 (t, 1H, $J=5,1$ Hz), 6,74 (d, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,19 (kvintet, 2H, $J=7,9$ Hz), 7,38 (dd, 1H $J=8,5, 1,5$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J=7,4$ Hz), 7,67 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 12,96 (s, 1H), 13,66 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,4$ etylacetát) C, H, N.

Príklad 27: 1-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]-piperidin-4-ol



(a) Medziprodukt 27a – 4-(terc.butyl-dimetyl-silanyloxy)-piperidín:

Imidazol (4,18 g, 61,4 mmol), 4-hydroxypiperidín (2,07 g, 20,46 mmol) a terc.butyldimetylsilylchlorid (4,63 g, 30,7 mmol) sa rozpustia v dichlórmetane (50 ml) a zmes sa mieša pri teplote 23°C počas 24 hodín. Zmes sa potom premyje nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (3 x 50 ml) a vodou (50 ml), suší sa cez síran horečnatý, prefiltruje sa a zahustí sa vo vysokom vákuu za zisku zlúčeniny 27a (2,60 g, 59%) vo

forme žltého oleja, ktorý kryštalizuje pri státi: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,05 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,46 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 3,09 (m, 3H), 3,77 (septet, 1H, $J = 3,9$ Hz). Anal. ($\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{NOSi} \cdot 0,2 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

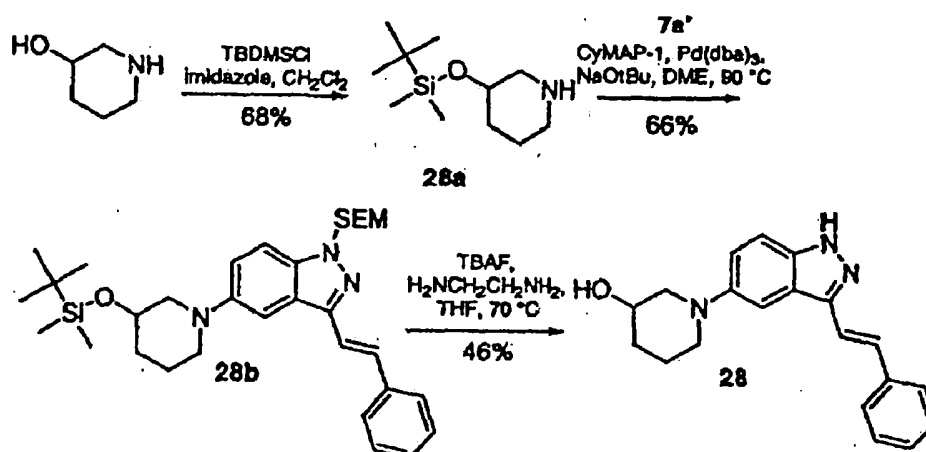
(b) Medziprodukt 27b – 5-{4-[(dimetyl-etyl)-dimetyl-silanyloxy]-piperidin-1-yl}-3-((E)-styryl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol:

Terc.butoxid sodný (163 mg, 1,70 mmol), tris(dibenzylidínacetón)dipalládium(0) (26 mg, 0,03 mmol), a CyMAP-1 (pozri Old et. al., J. Am. Chem. Soc., 120, 9722 (1998), kde je uvedená štruktúra tohto ligandu) (33 mg, 0,085 mmol) sa pridá do odplynovaného roztoku zlúčeniny 27, (241,1 mg, 1,12 mmol) a jodidu 7, (269,3 mg, 0,565 mmol) v etylénglykoldimetyléteri (DME, 2,0 ml). Zmes sa zahrieva v olejovom kúpeli s teplotou 80°C počas 17 hodín. Po ochladení na teplotu miestnosti sa zmes nariedi etylacetátom (50 ml) a prefiltruje sa na odstránenie čiernej zrazeniny. Filtrát sa premyje vodou (10 ml) a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (10 ml), suší sa cez síran horečnatý, prefiltruje sa, zahustí sa a prečistí sa chromatografiou na silikagéli (10 až 50% etylacetát v hexanoch) za zisku zlúčeniny 27b (177,7 mg, 56%) vo forme oranžového oleja: $R_f = 0,28$ (20% etylacetát v hexanoch); ^1H NMR (CDCl_3) δ – 0,06 (s, 9H), 0,09 (s, 6H), 0,90 (m, 2H), 0,92 (s, 9H), 1,80 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,58 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 3,92 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,41 (m, 6H), 7,61 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz).

(c) Príklad 27 – 1-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]-piperidin-4-ol:

Postupom analogickým k príkladu 3 sa reakciou medziproduktu 27b (121,4 mg, 0,22 mmol) s tetrabutylammóniumfluoridom získa zlúčenina 27 (33,1 mg, 47%) vo forme žltej peny: $R_f = 0,15$ (70% etylacetát/hexany); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,55 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 4,68 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz), 7,22 (m, 2H), 7,37 (m, 5H), 7,55 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 7,69 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 12,89 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot 0,4 \text{H}_2\text{O} \cdot 0,4$ etylacetát) C, H, N.

Príklad 28: 1-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]-piperidin-3-ol



(a) Medziprodukt 28a – 3-(terc.butyl-dimetyl-silanyloxy)-piperidín:

Postupom analogickým k syntéze zlúčeniny 27a sa 3-hydroxypiperidín, hydrochlorid (2,76 g, 20,06 mmol) premení na zlúčeninu 28a (2,929, 68%), žltý olej, ktorý kryštalizuje pri státi: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,05 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,46 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,39 (br s, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H, $J = 12,3, 2,7$ Hz), 3,66 (septet, 1H, $J = 3,6$ Hz). Anal. ($\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{NOSi} \cdot 0,2 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

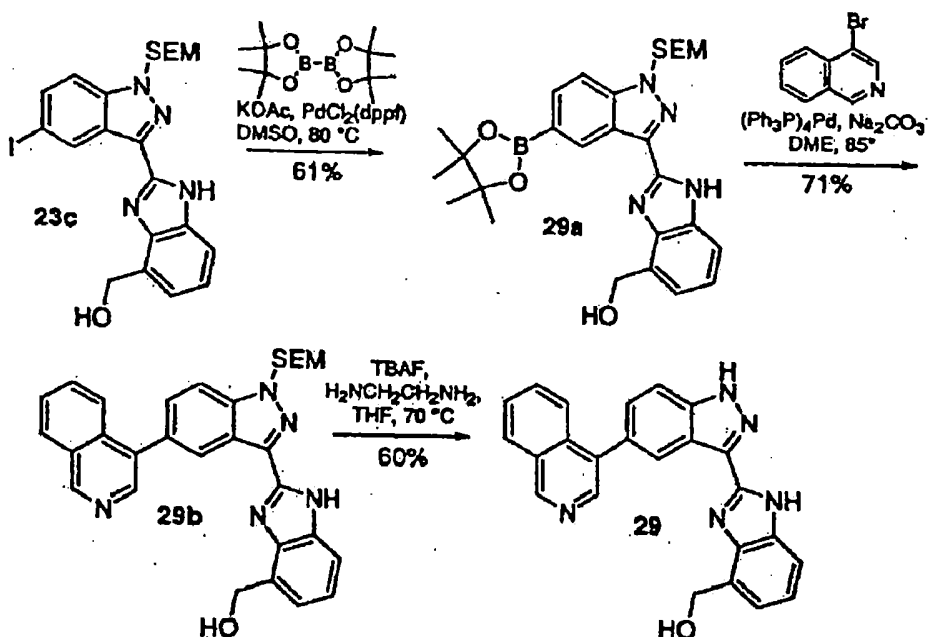
(b) Medziprodukt 28b – 5-{3-[(dimetyl-etyl)-dimetyl-silanyloxy]-piperidin-1-yl}-3-((E)-styryl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxyetyl)-1H-indazol:

Zlúčenina 28b sa pripraví postupom analogickým k syntéze zlúčeniny 27b. Medziprodukty 7a' (269,3 mg, 0,565 mmol) a 28a (244 mg, 1,13 mmol) sa použijú na prípravu zlúčeniny 28b (212,0 mg, 66%) vo forme hnedého oleja: $R_f = 0,17$ (10% etylacetát v hexanoch); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ – 0,05 (s, 9H), 0,09 (s, 6H), 0,92 (m, 2H), 0,96 (s, 9H), 1,44 (m, 1H), 1,65–2,05 (m, 3H), 2,69 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,92 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,40 (m, 6H), 7,60 (d, 2H, $J=8,4$ Hz). Anal. ($\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}_2 \cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(C) Príklad 28 – 1-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]-piperidin-3-ol:

Postupom analogickým k príkladu 3 sa reakciou medziproduktu 28b (181,5 mg, 0,322 mmol) s tetrabutylammóniumfluoridom získa zlúčenina 28 (47,6 mg, 46%) vo forme žltej peny: $R_f = 0,19$ (70% etylacetát/hexany); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,34 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 4,88 (d, 1H, $J=4,5$ Hz), 7,24 (dd, 1H, $J=9,0, 1,8$ Hz), 7,33 (t, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,42 (m, 5H), 7,63 (d, 1H, $J=16,5$ Hz), 7,76 (d, 2H, $J=7,2$ Hz), 12,97 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

Príklad 29: [2-(5-izochinolin-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzolimidazol-4-yl]-metanol



(a) Medziprodukt 29a – {2-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxy-metyl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-yl}-metanol:

Postupom podobným ako pri syntéze esteru kyseliny boritej 19 sa jodid 23c (512,8 mg, 0,985 mmol) premení na ester kyseliny boritej 29a (312,0 mg, 61%) vo forme bielej peny:
 $R_f = 0,28$ (5% metanol v dichlórmétane); ^1H NMR (DMSO- d_6) [niektoré píky sú dvojité v dôsledku tautomérskej izomerizácie] δ - 0,13 (s, 9H), 0,83 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 1,35 (s, 12H), 3,60 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 4,87 (br s, 1H), 5,06 (br s, 1H), 5,24 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,40 a 7,71 (2 d, 1H spoločne, $J = 7,2$ a 7,9 Hz), 7,82 (m, 2H), 8,95 (s, 1H), 12,93 a 13,10 (2s, 1H spoločne). Anal. ($\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{BN}_4\text{O}_4\text{Si} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

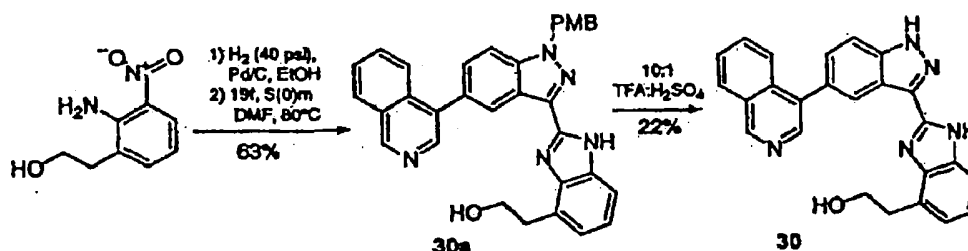
(b) Medziprodukt 29b – {2-[5-izochinolin-4-yl-1-(2-trimetylsilanyl-etoxy-metyl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-yl}-metanol:

Postupom podobným ako pri syntéze zlúčeniny 19f sa 4-brómizochinolín (193 mg, 0,927 mmol) kondenzuje s esterom kyseliny boritej 29a (241,2 mg, 0,463 mmol) za zisku zlúčeniny 29b (171,1 mg, 71%) vo forme bielej peny: $R_f = 0,22$ (75% etylacetát v hexanoch); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) [niektoré píky sú dvojité v dôsledku tautomérskej izomerizácie] δ – 0,08 (s, 9H), 0,88 (t, 2H, $J=7,7$ Hz), 3,68 (t, 2H, $J=7,9$ Hz), 4,88 (d, 2H, $J=5,3$ Hz), 5,05 a 5,25 (2 br s, 1H spoločne), 5,98 (s, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,40 a 7,57 (2m, 1H spoločne), 7,77 (m, 4H), 8,07 (d, 1H, $J=8,5$ Hz), 8,27 (dd, 1H, $J=7,2, 1,5$ Hz), 8,57 (s, 1H), 8,70 (br s, 1H), 9,41 (s, 1H), 12,97 a 13,14 (2s, 1H spoločne). Anal. ($\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{Si}\cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(c) Príklad 29 – [2-(5-izochinolín-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzimidazol-4-yl]-metanol:

Zlúčenina 29 sa pripraví podobne ako zlúčenina príkladu 3. Reakciou medziproduktu 29b (129,0 mg, 0,247 mmol) s tetrabutylammóniumfluoridom sa získa zlúčenina 29 (58,3 mg, 60%) vo forme bieleho prášku: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) [niektoré píky sú dvojité v dôsledku tautomérskej izomerizácie] δ 4,88 (t, 2H, $J=6,2$ Hz), 5,03 a 5,23 (2 t, 1H spoločne, $J= 5,6$ a $6,2$ Hz), 7,20 (m, 2H), 7,38 a 7,53 (m a d, 1H spoločne, $J= 7,4$ Hz pro dublet), 7,63 (dd, 1H, $J=8,7, 1,3$ Hz), 7,82 (m, 4H), 8,27 (d, 1H, $J=7,4$ Hz), 8,55 (s, 1H), 8,63 a 8,66 (2 s, 1H spoločne), 9,40 (s, 1H), 12,87 a 13,02 (2s, 1H spoločne), 13,81 a 13,86 (2 s, 1H spoločne). Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}\cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}\cdot 0,3 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

Príklad 30: 2-[2-(5-izochinolin-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzimidazol-4-yl]-etanol



(a) Medziprodukt 30a – 2-{2-[5-izochinolin-4-yl-1-(4-metoxymethyl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-yl}-etanol:

Suspenzia 10% palládia na uhlíku (66 mg) a 2-(2-amino-3-nitrofenyl)etanolu [pozri Seno, Kaoru; Hagishita, Sanji; Sate, Tomohiro; Kunyama, Kaoru; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1; 2012 (1984), kde je uvedená syntéza tohto činidla] (531,5 mg, 2,92 mmol) v absolútnom etanole (50 ml) sa pretrepáva pri 40 psi vodíka počas 23 hodín. Po filtrácii a zahustení sa získa surový 2-(2,3-diamínofenyl)etanol (474,4 mg) vo forme červeného oleja, ktorý kryštalizuje pri státi: $R_f = 0,08$ (75% etylacetát v hexanoch); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,58 (t, 2H, $J=6,9$ Hz), 3,53 (t, 2H, $J=7,2$ Hz), 4,32 (br s, 5H), 6,29 (m, 2H), 6,40 (dd, 1H, $J=6,9, 2,1$ Hz).

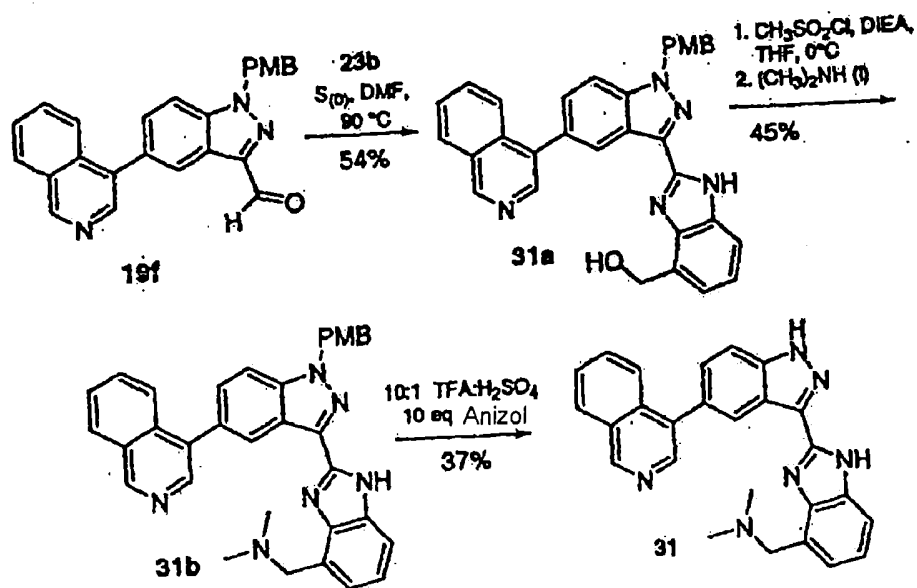
Bez ďalšieho prečistenia sa tento surový diamín kondenzuje s aldehydom 19f (1,10 g, 2,81 mmol) za prítomnosti síry, podobne ako pri syntéze medziproduktu 7c', za zisku zlúčeniny 30a (930,8 mg, 63%) vo forme žltej peny: $R_f = 0,19$ (etylacetát); ^1H NMR (DMSO- d_6) [niektoré píky sú dvojité v dôsledku tautomérskej izomerizácie] δ 3,10 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 4,66 a 4,80 (2 br s, 1H spoločne), 5,82 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,05 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,65 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,81 (m, 3H), 8,00 (m, 1H), 8,26 (dd, 1H,

$J = 7,2, 2, 1 \text{ Hz}$), 8,54 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 12,96 a 13,02 (2H, 1H spoločne).

(b) Príklad 30– 2-[2-(5-izochinolin-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzimidazol-4-yl]-etanol

Medziprodukt 30, (169,1 mg, 0,322 mmol) sa zbaví chrániacich skupín spôsobom analogickým k príkladu 19, za zisku zlúčeniny 30 (28,2 mg, 22%) vo forme bieleho prášku. $R_f = 0,33$ (etylacetát); ^1H NMR (DMSO- d_6) [niektoré píky sú dvojité v dôsledku tautomérnej izomerizácie] δ 3,11 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 4,68 a 4,85 (2 t, 1H spoločne, $J = 5,2$ a $5,5$ Hz), 7,04 (m, 2H), 7,35 a 7,47 (2 d, 1H spoločne, $J = 7,9$ a $7,2$ Hz), 7,63 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,83 (m, 4H), 8,26 (d, 1H, $J = 7,5$), 8,55 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 12,97 a 13,01 (2 s, 1H spoločne), 13,86 a 13,87 (2 s, 1H spoločne). Anal. ($\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O} \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,4$ etylacetát $\cdot 0,06 \text{ S}$) C, H, N.

Príklad 31: [2-(5-izochinolin-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzimidazol-4-ylmetyl]-dimetyl-etanol



(a) Medziprodukt 31a – {2-[5-izochinolin-4-yl-1-(4-metoxybenzyl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-yl}metanol

Syntézou podobnou ako pri syntéze zlúčeniny 19h, sa aldehyd 19f (3,67 g, 9,33 mmol) a diamín 23b (1,29 g, 9,33 mmol) kondenzujú za prítomnosti síry za zisku zlúčeniny 31a (2,60g, 54%) vo forme žltej pevnej látky: $R_f = 0,19$ (75 % etylacetát v hexanoch); ^1H NMR (DMSO- d_6) [niektoré píky sú dvojité v dôsledku tautomérskej izomerizácie] δ 3,71 (s, 3H), 4,88 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 5,04 a 5,25 (2 t, 1H spoločne, $J = 5,6$ a 6,1 Hz), 5,81 a 5,83 (2 s, 2H spoločne), 6,93 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,21 (m, 2H), 7,38 a 7,54 (2 d, 3H spoločne, $J = 7,4$ a 7,5 Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,77 (m, 3H), 8,01 (dd, 1H, $J = 8,7, 4,0$ Hz), 8,26 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 8,54 a 8,55 (2 s, 1H spoločne), 8,65 a 8,68 (2 s, 1H spoločne), 9,39 (s, 1H), 12,88 a 13,05 (2s, 1H spoločne). Anal. ($\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Medziprodukt 31b – {2-[5-isoquinolin-4-yl-1-(4-metoxybenzyl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-ylmetyl)-dimetylamin:

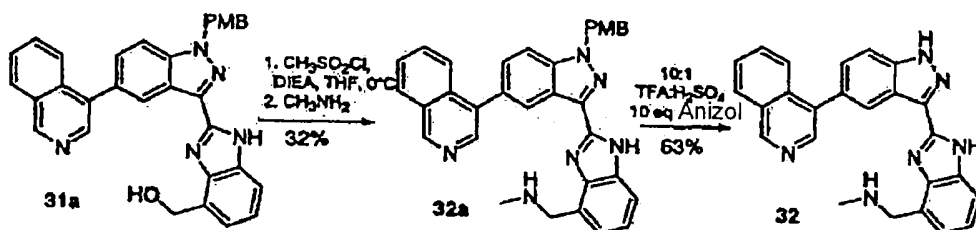
Metansulfonylchlorid (119,3 mg, 1,04 mmol) sa pridá po kvapkách do roztoku zlúčeniny 31a (527,5 mg, 1,03 mmol) a diizopropyletylamínu (153,3 mg, 1,19 mmol) v tetrahydrofurane (12,0 ml) a zmes sa ochladí na 0 °C v ľadovom kúpeli. Po miešaní pri teplote 0 °C počas 22,5 hodín sa reakčná banka opatrí chladičom so suchým ľadom a plynný dimetylamín sa kondenzuje do reakčného roztoku do tej doby, ako sa objem zvýši o približne 5 ml. Miešanie pokračuje pri teplote 0 °C počas 24 hodín, potom pri teplote miestnosti počas 15 hodín. Zmes sa rozdelí medzi etylacetát (100 ml) a nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného (20 ml). Organické extrakty sa sušia cez síran horečnatý, prefiltrujú sa, zahustia sa a

spracujú sa na kolóne (silikagél, 5 až 10% metanol v dichlórmetane), za zisku zlúčeniny 31b (250,2 mg, 45%) vo forme svetlo žltej pevnej látky: $R_f = 0,26$ (10% metanol v dichlórmetane); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,20 (s, 6H), 3,71 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,14 (m, 2H), 7,36 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,48 (m, 1H), 7,67 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 7,77 (kvintet, 2H, $J = 6,4$ Hz), 7,89 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 8,26 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,55 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 13,03 (br s, 1H). Anal. ($\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_6 \cdot 1,1 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(c) Príklad 31 – [2-(5-izochinolin-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzimidazol-4-ylmetyl]-dimetyl-amín

Zmes zlúčeniny 31b (125,7 mg, 0,233 mmol), anisolu (252 mg, 2,33 mmol), kyseliny trifluóroctovej (2,3 ml) a koncentrovanej kyseliny sírovej (0,2 ml) sa mieša pri teplote miestnosti počas 66 hodín a potom sa pridá po kvapkách do rýchlo miešanej zmesi nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného (75 ml) a etylacetátu (25 ml). Vrstvy sa separujú a vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom (2 x 50 ml). Kombinované organické vrstvy sa sušia cez síran horečnatý, prefiltrujú sa, zahustia sa a prečistia sa chromatografiou na silikagéli (25 až 40% metanol v dichlórmetane) za zisku zlúčeniny 31 (35,8 mg, 37%) vo forme bieleho prášku: $R_f = 0,09$ (10% metanol v dichlórmetane); ^1H NMR (DMSO- d_6) [niektoré píky sú dvojité v dôsledku tautomérnej izomerizácie] δ 2,15 a 2,21 (2 br s, 6H spoločne), 3,80 (s, 2H), 7,12 (br s, 2H), 7,40 a 7,54 (2 m, 1H spoločne), 7,64 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,83 (m, 4H), 8,26 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,55 (s, 1H), 8,63 a 8,73 (2 br s, 1H spoločne), 9,39 (s, 1H), 13,02 (br s, 1H), 13,83 (br s, 1H). Anal. ($\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_6 \cdot 0,7 \text{H}_2\text{O} \cdot 1,0 \text{CH}_3\text{OH}$) C, H, N.

Príklad 32: [2-(5-izochinolin-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzimidazol-4-ylmetyl]-metyl-amín



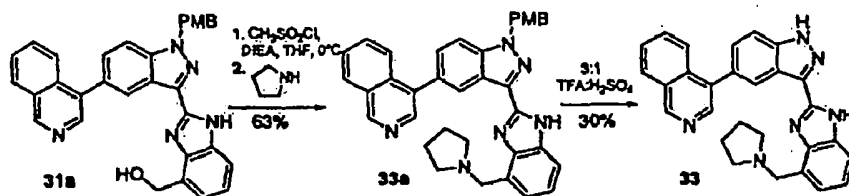
(a) Medziprodukt 32 – {2-[5-izochinolin-4-yl-1-(4-metoxymetyl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-ylmetyl}-metyl-amín:

Postupom podobným ako pri syntéze zlúčeniny 31b reaguje alkohol 31b (516,6 mg, 1,01 mmol) s metanesulfonylchloridom a diizopropyletylamínom pri teplote 0 °C počas 1 hodiny. Ale miesto kondenzovaného plynu sa potom pridá roztok metylamínu v tetrahydrofurane (2,0 M, 5,0 ml) a miešanie pokračuje pri teplote miestnosti počas 15 hodín. Extrakciou a chromatografiou na silikagéli podobne ako pri syntéze zlúčeniny 31b sa získa mono-metylový analóg 32a (170,5 mg, 32%) vo forme špinavo bielej pevnej látky: $R_f = 0,16$ (1:20:300 konc. vodný roztok NH_4OH :etanol:dichlórmetan); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,26 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,14 (d, 2H, $J = 4,7$ Hz), 7,37 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,46 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,3$ Hz), 7,77 (m, 2H), 7,89 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 8,01 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,25 (dd, 1H, $J = 7,0, 1,8$ Hz), 8,55 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,39 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O} \cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Príklad 32 – [2-(5-izochinolin-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzimidazol-4-ylmetyl]-metyl-amín:

Odstránenie chrániacich skupín podobné ako pri syntéze zlúčeniny 31 vedie na zisk zlúčeniny 32 (47,5 mg, 63%) vo forme špinavo bielej peny: $R_f = 0,29$ (120:100 koncentrovaný vodný roztok NH_4OH :etanol:dichlórmetan); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,30 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 7,15 (d, 2H, $J=4,5$ Hz), 7,47 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H, $J=8,5, 1,5$ Hz), 7,83 (m, 4H), 8,26 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 8,56 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,39 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_6 \cdot \text{EtOH} \cdot 0,2$ hexany) C, H, N.

Príklad 33: 4-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín



(a) Medziprodukt 33a – 4-[1-(4-metoxi-benzyl)-3-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín:

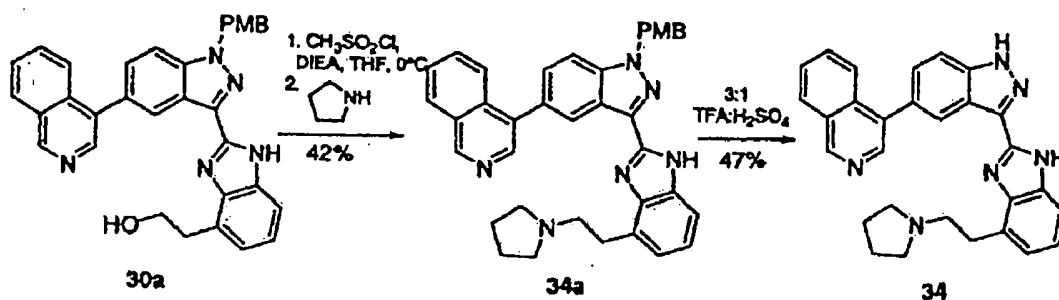
Spôsobom syntézy analogickým k syntéze zlúčeniny 31b reaguje alkohol 31a (435,0 mg, 0,850 mmol) s metansulfonylchloridom a diizopropyletylamínom pri teplote 0°C počas 22 hodín. Pridá sa pyrrolidín (605 mg, 8,5 mmol) a zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti počas 20 hodín. Extrakciou a chromatografiou na silikagéli podobne ako pri syntéze zlúčeniny 31b sa získa zlúčenina 33a (303,0 mg, 63%) vo forme žltej peny: $R_f = 0,13$ (1:20:400 koncentrovaný vodný roztok NH_4OH :etanol:dichlórmetan); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,61 (br s, 4H), 2,51 (br s, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 7,14 (d, 2H, $J=3,6$ Hz), 7,36 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,45 (m, 1H), 7,67 (d, 1H, $J=8,5$ Hz), 7,76 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 8,25 (d, 1H, $J=6,6$ Hz),

8,54 (s, 1H), 8,70 (br s, 1H), 9,39 (s, 1H), 13,03 (br s, 1H).
 Anal. ($C_{28}H_{24}N_6 \cdot 0,02 CH_2Cl_2$) C, H, N.

(b) Príklad 33 – 4-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín:

Roztok zlúčeniny 33a (109,2 mg, 0,193 mmol) v 25% koncentrovanej kyseline sírovej/kyseline trifluóroctovej (2,0 ml) sa mieša pri teplote miestnosti počas 21 hodín a potom sa pridá po kvapkách do rýchlo sa miešanej zmesi tetrahydrofuranu (25 ml) a nasýteného vodného roztoku uhličitanu sodného (25 ml). Pridá sa etylacetát (25 ml) a voda (15 ml) a vrstvy sa separujú. Vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom (3 x 50 ml) a kombinované organické frakcie sa sušia cez síran horečnatý, prefiltrujú sa a zahustia sa. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (120:100 koncentrovaný vodný roztok NH_4ON :etanol:dichlórmetan) sa získa zlúčenina 33 (25,4 mg, 30%) vo forme bieleho prášku: ^1N NMR (CD_3OD) δ 1,77 (br s, 4H), 2,69 (br s, 4H), 4,12 (s, 2H), 7,24 (d, 2H, $J=4,0$ Hz), 7,80 (m, 5H), 8,06 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 8,23 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 8,53 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,29 (s, 1H). Anal. ($C_{20}H_{24}N_6 \cdot 0,9 MeOH$) C, H, N.

Príklad 34: 4-{3-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-indazol-5-yl}-izochinolín



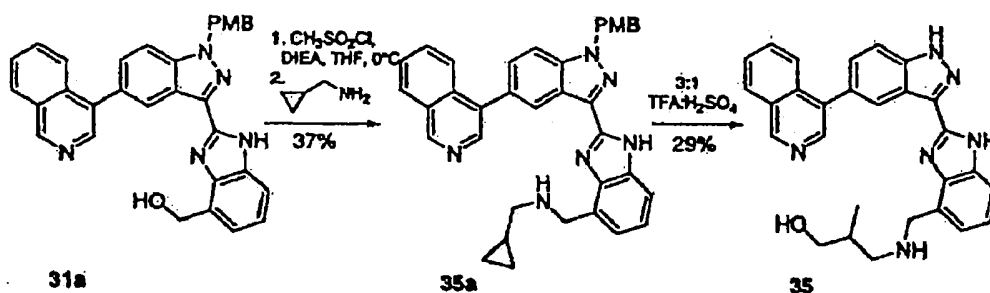
(a) Medziprodukt 34a – 4-{1-(4-metoxy-benzyl)-3-[4-(2-pyrrolidin-1-yletyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-indazol-5-yl}-izochinolín:

Postupom podobným ako pri syntéze zlúčeniny 33a sa alkohol 30a (441,5 mg, 0,84 mmol) premení na zlúčeninu 34a (204,6 mg, 42%) vo forme špinavo bielej peny: $R_f = 0,08$ (1:20:400 koncentrovaný vodný roztok NH_4OH :etanol:dichlórmetan); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,38 (br s, 4H), 2,31 (br s, 4H), 2,79 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 5,81 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,36 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,39 (m, 1H), 7,66 (dd, 1H, $J=8,5, 1,5$ Hz), 7,76 (m, 2H), 7,89 (d, 1H, $J=7,7$ Hz), 8,01 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 8,25 (d, 1H, $J=7,4$ Hz), 8,53 (s, 1H), 8,75 (br s, 1H), 9,38 (s, 1H), 13,00 (br s, 1H). Anal. ($\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}\cdot 0,6 \text{ N}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Príklad 34 – 4-{3-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-indazol-5-yl}-izochinolín:

Zlúčenina 34 sa pripraví podobne ako zlúčenina príkladu 33, reakciou zlúčeniny 34a (66,2 mg, 0,114 mmol) s 3:1 zmesou kyseliny trifluóroctovej/kyseliny sírovej, ktorá vedie na získanie zlúčeniny 34 (24,7 mg, 47%) vo forme bieleho prášku. $R_f = 0,38$ (1:20:100 koncentrovaný vodný roztok NH_4OH :etanol:dichlórmetan) ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,37 (br m, 6H), 2,27 (br m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 6,98 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,09 (t, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,36 (br s, 1H), 7,63 (dd, 1H, $J=8,5, 1,5$ Hz), 7,82 (m, 4H), 8,26 (d, 1H, $J=7,4$ Hz), 8,54 (s, 1H), 8,75 (br s, 1H), 9,39 (s, 1H), 12,98 (br s, 1H), 13,79 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_6\cdot 0,7 \text{ EtOH}$) C, H, N.

Príklad 35: 3-{[2-(5-izochinolin-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzimidazol-4-ylmetyl]-amíno}-2-metyl-propan-1-ol



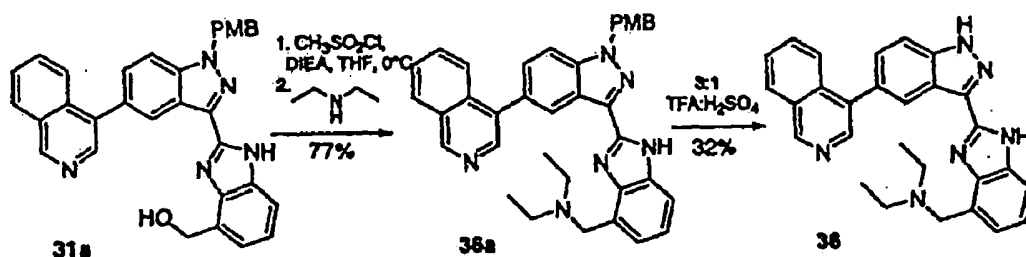
(a) Medziprodukt 35a – Cyklopropylmetyl-{2-[5-izochinolin-4-yl-1-(4-metoxi-benzyl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-ylmetyl}-amín:

Postupom podobným ako pri syntéze zlúčeniny 31b reaguje alkohol 31a (512,0 mg, 1,00 mmol) s metansulfonylchloridom a diizopropyletylamínom pri teplote 0°C počas 1 hodiny. Potom sa pridá amínometylcyklopropan (712 mg, 10,0 mmol) a miešanie pokračuje pri teplote miestnosti počas 15 hodín. Po extrakcii a chromatografii na kolóne podobne ako pri syntéze zlúčeniny 31b sa získa medziprodukt 35a (209,3 mg, 37%) vo forme špinavo bieleho prášku: $R_f = 0,16$ (1:20:300 koncentrovaný vodný roztok NH_4OH :etanol:dichlórmetan); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ -0,24 (br s, 2H), -0,04 (br s, 2H), 0,66 (br s, 1H), 2,30 (br s, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,04 (br s, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,11 (m, 2H), 7,37 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,42 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,76 (m, 2H), 7,87 (d, 1H, $J=8,1$ Hz), 8,02 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 8,25 (dd, 1H, $J=6,8, 1,9$ Hz), 8,53 (s, 1H), 8,68 (br s, 1H), 9,38 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}\cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Príklad 35- 3-{[2-(5-izochinolin-4-yl-1H-indanzol-3-yl)-1H-benzimidazol-4-ylmetyl]-amíno}-2-metyl-propan-1-ol:

Zlúčenina 35 sa pripraví podobne ako zlúčenina príkladu 33, reakciou zlúčeniny 35a (107,1 mg, 0,19 mmol) s 3:1 zmesou kyseliny trifluóroctovej/kyseliny sírovej, ktorá vedie na zisk analógu 35 s otvoreným kruhom (25,3 mg, 29%) vo forme bieleho prášku $R_f = 0,35$ (1:20:100 koncentrovaný vodný roztok NH_4OH :etanol: dichlórmetan); ^1H NMR (CD_3OD) δ 0,67 (d, 3H, $J=6,8$ Hz), 1,33 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,57 (d, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,63 (dd, 1H, $J=8,7, 1,7$ Hz), 7,79 (m, 1H), 7,99 (d, 1H, $J=7,5\text{Hz}$), 8,22 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 8,51 (s, 1H), 8,72 (br s, 1H), 9,29 (s, 1H). ^{13}C NMR (CD_3OD , DEPT) δ 15,0 (CH_3), 35,6 (OH), 50,9 (CH_2), 54,0 (CH_2), 67,4 (CH_2), 111,7 (CH), 123,4 (CH), 124,0 (CH), 124,3 (CH), 125,8 (CH), 128,9 (CH), 129,3 (CH), 130,4 (CH), 132,6 (CH), 142,9 (CH), 152,6 (CH). Anal. ($\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O} \cdot 0,6 \text{CH}_2\text{Cl} \cdot 0,4 \text{hexany}$) C, H, N.

Príklad 36: Dietyl-[2-(5-izochinolin-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazol-4-ylmetyl]-amín



(a) Medziprodukt 36a – Dietyl-{2-[5-izochinolin-4-yl-1-(4-metoxibenzyl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-ylmetyl}-amín:

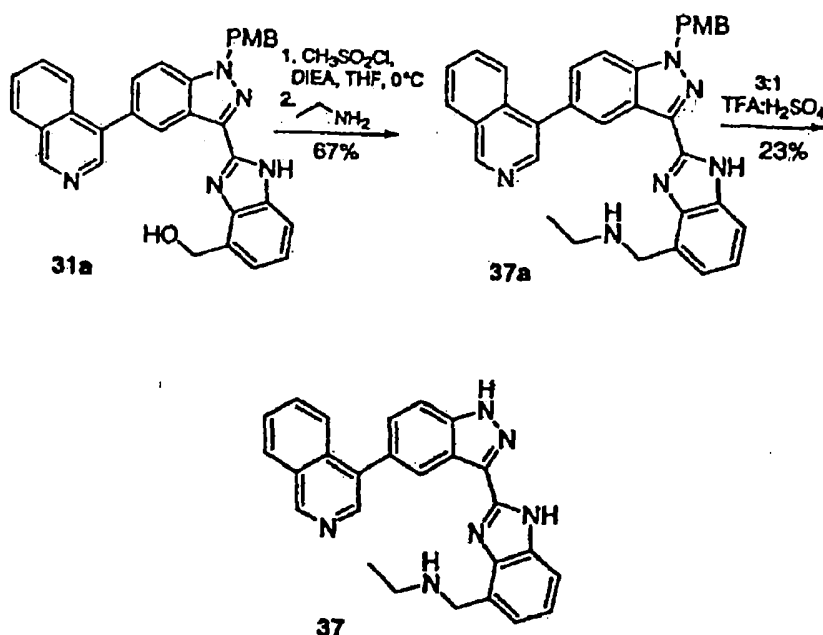
Postupom podobne ako pri syntéze zlúčeniny 31b reaguje alkohol 31b (511,4 mg, 1,00 mmol) metansulfonylchloridom a diizopropyletylamínom pri teplote 0°C počas 2,5 hodiny. Potom sa pridá dietylamín (731,4 mg, 10,0 mmol) a miešanie pokračuje pri teplote miestnosti počas 25 hodín. Po extrakcii a

chromatografii na kolóne podobne ako pri syntéze zlúčeniny 31b sa získa medziprodukt 36a (434,6 mg, 77%) vo forme žltej peny: R_f 0,22 (1:20:400 koncentrovaný vodný roztok NH_4OH :etanol:dichlórmetanu) ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) [niektoré píky sú dvojité v dôsledku tautomérnej izomerizácie] δ 0,87 a 1,01 (2 br s, 6H spoločne), 2,41 a 2,56 (2 br s, 4H spoločne), 3,71 (s, 3H), 3,89 a 3,94 (2 br s, 2H spoločne), 5,82 (s, 2H), 6,92 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,13 (m, 2H), 7,37 (d, 2H, $J=8,5$ Hz), 7,50 (m, 1H), 7,67 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,76 (m, 2H), 7,91 (m, 1H), 8,01 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 8,25 (dd, 1H, $J=6,6, 1,9$ Hz), 8,53 (s, 1H), 8,63 a 8,77 (2 br s, 1H spoločne), 9,38 (s, 1H), 13,02 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}\cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Príklad 36 – Dietyl-[2-(5-izochinolin-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzimidazol-4-ylmetyl]-amín

Podobne ako v príklade 33, vedie reakcia zlúčeniny 36a (266,5 mg, 0,47 mmol) s 3:1 zmesou kyseliny trifluóroctovej /kyseliny sírovej na zisk zlúčeniny 36 (67,5 mg, 32%) vo forme bieleho prášku. $R_f = 0,30$ (1:20:200 koncentrovaný vodný roztok NH_4OH :etanol:dichlórmetan). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) [niektoré píky sú dvojité v dôsledku tautomérnej izomerizácie] δ 0,94 (br m, 6H), 2,44 a 2,55 (2 br s, 4H spoločne), 3,94 (br s, 2H), 7,14 (br s, 2H), 7,39 a 7,50 (2 br s, 1H spoločne), 7,64 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,77 (m, 4H), 8,25 (d, 1H, $J=7,4$ Hz), 8,54 (s, 1H), 8,63 a 8,74 (2 br s, 1H spoločne), 9,39 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 13,81 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{28}\text{N}_{25}\text{N}_6\cdot 0,5 \text{ EtOH}$) C, H, N.

Príklad 37: Etyl-[2-(5-izochinolin-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzimidazol-4-ylmetyl]-amín



(a) Medziprodukt 37a– Etyl-{2-[5-izochinolin-4-yl-1-(4-metoxi-benzyl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-ylmetyl}-amín:

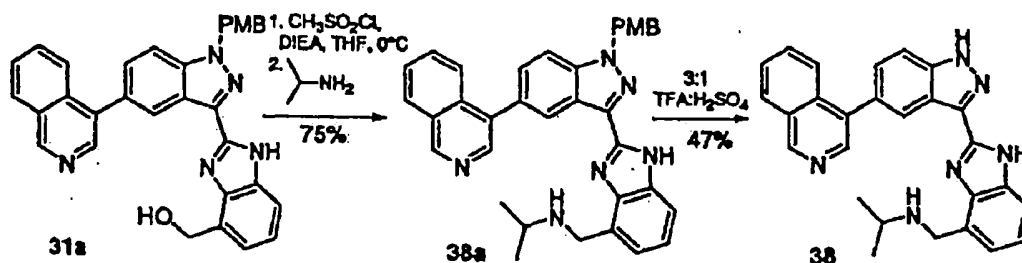
Spôsobom podobným syntéze zlúčeniny 31b reaguje alkohol 31a (371,5 mg, 0,726 mmol) s metansulfonylchloridom a diizopropyletylamínom pri teplote 0 °C počas 22,5 hodín. Reakčná zmes sa potom ochladí v chladiči so suchým ľadom a plynný etylamín sa kondenzuje do reakčného roztoku do tej doby, ako sa jeho objem zvýši o približne 5 ml. Miešanie pokračuje pri teplote miestnosti počas 15 hodín. Po extrakcii a chromatografii na kolóne podobne ako pri syntéze zlúčeniny 31b sa získa medziprodukt 37a (260,1 mg, 67%) vo forme svetlo žltej peny: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,84 (br s, 3H), 3,39 (br s, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,12 (m, 2H), 7,37 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,44 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,76 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 8,01 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 8,25 (dd, 1H, $J=6,6, 1,9$ Hz),

8,54 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,39 (s, 1H). Anal. ($C_{34}H_{30}N_6O \cdot 0,7 H_2O$) C, H, N.

(b) Príklad 37 – Etyl-[2-(5-izochinolin-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzimidazol-4-ylmetyl]-amín:

Podobne ako v príklade 33 vedie reakce zlúčeniny 37a (123,3 mg, 0,229 mmol) s 3:1 zmesou kyseliny trifluóroctovej/kyseliny sírovej na zisk zlúčeniny 37 (21,8 mg, 23%) vo forme špinavo bieleho prášku. ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 0,84 (br s, 3H), 2,57 (br s, 2H), 4,10 (s, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H, $J=8,7, 1,7$ Hz), 7,80 (m, 4H), 8,26 (dd, 1H, $J=72, 1,7$ Hz), 8,55 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 13,85 (br s, 1H). Anal. ($C_{26}H_{22}N_6 \cdot 0,6 EtOH \cdot 1,0 CH_2Cl_2$) C, H, N.

Príklad 38: izopropyl-[2-(5-izochinolin-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzimidazol-4-ylmetyl]-amín



(a) Medziprodukt 38a – izopropyl-{2-[5-izochinolin-4-yl-1-(4-metoxi-benzyl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-ylmetyl}-amín:

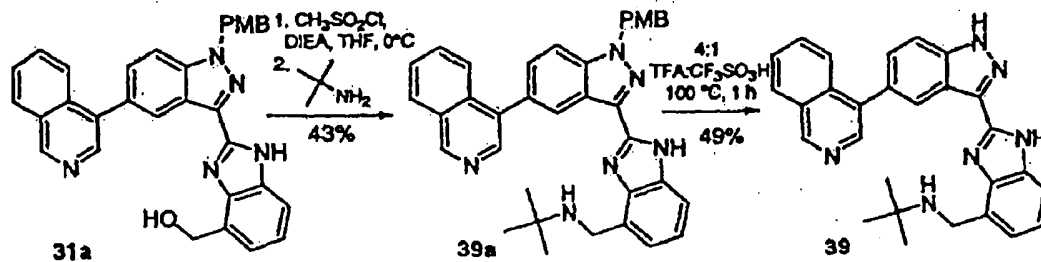
Postupom podobným ako pri syntéze zlúčeniny 31b reaguje alkohol 31a (518,0 mg, 1,01 mmol) s metansulfonylchloridom a diizopropyletylamínom pri teplote $0^\circ C$ počas 22,5 hodín. Potom sa pridá izopropylamín (597 mg, 10,1 mmol) a miešanie pokračuje pri teplote miestnosti počas 24 hodín. Po extrakcii a chromatografii na kolóne podobne ako pri syntéze zlúčeniny

31b sa získa medziprodukt 38a (417,8 mg, 75%) vo forme žltej peny: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,77 (br s, 6H), 2,63 (br s, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,02 (br s, 2H), 5,82 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,11 (m, 2H), 7,37 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,42 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 8,7, 1,5 Hz), 7,76 (m, 2H), 7,88 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,25 (dd, 1H, J = 6,6, 2,1 Hz), 8,53 (s, 1H), 8,69 (br s, 1H), 9,38 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O} \cdot 0,7 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Príklad 38 – izopropyl-[2-(5-izochinolin-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzimidazol-4-ylmetyl]-amín:

Zlúčenina 38 sa pripraví podobne ako zlúčenina príkladu 33, reakciou zlúčeniny 38a (243,3 mg, 0,44 mmol) s 3:1 zmesou kyseliny trifluóroctovej/kyseliny sírovej, ktorá vedie na zisk zlúčeniny 38 (89,9 mg, 47%) vo forme špinavo bieleho prášku: ^1H NMR (CD_3OD) δ 1,03 (d, 6H, J = 6,4 Hz), 2,99 (septet, 1H, J = 6,4 Hz), 4,27 (s, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H, J = 7,7, 1,1 Hz), 7,67 (dd, 1H, J = 8,7, 1,7 Hz), 7,81 (m, 3H), 8,01 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,23 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,51 (s, 1H), 8,71 (br s, 1H), 9,30 (s, 1H).

Príklad 39: Terc.butyl-[2-(5-izochinolin-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzimidazol-4-ylmetyl]-amín



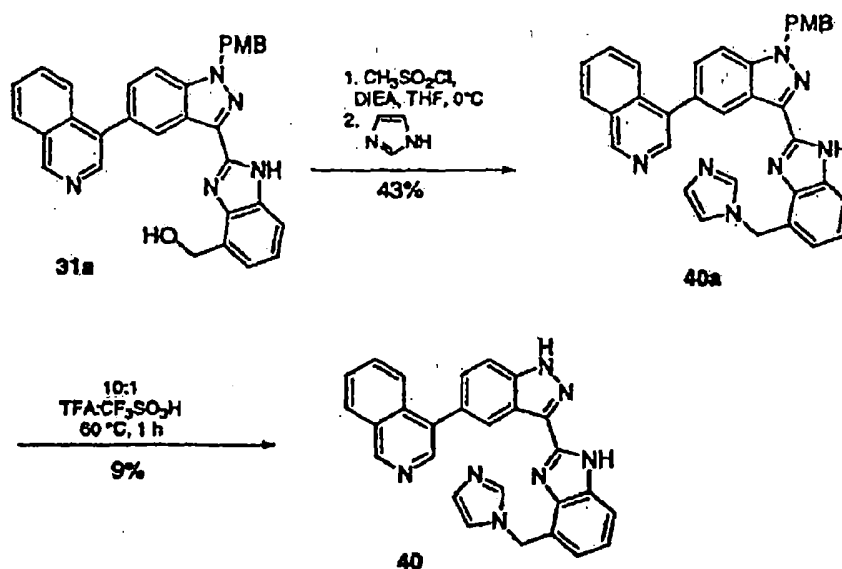
(a) Medziprodukt 39a - Terc.butyl-{2-[5-izochinolin-4-yl-1-(4-metoxi-benzyl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-ylmetyl}-amín:

Spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny 31b reaguje alkohol 31a (6232 mg, 1,22 mmol) s metansulfonylchloridom a diizopropyletylamínom pri teplote 0 °C počas 1 hodiny. Potom sa pridá terc.butytamín (890 mg, 122 mmol) a miešanie pokračuje pri teplote miestnosti počas 20 hodín. Po extrakcii a chromatografii na kolóne podobne ako pri syntéze zlúčeniny 31b sa získa medziprodukt 39a (299,7 mg, 43%) vo forme žltej peny: ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,01 (s, 9H), 3,76 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 6,91 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,19 (m, 2H), 7,36 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,50 (dd, 1H, J=7,9,1,1Hz), 7,62 (dd, 1H, J= 8,7,1,7 Hz), 7,77 (m, 3H), 7,95 (d, 1H, J= 7,9 Hz), 8,22 (dd, 1H, J= 7,0, 1,7 Hz), 8,48 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,29 (s, 1H). Anal. (C₃₆H₃₄N₆O•0,3 H₂O) C, H, N.

(b) Príklad 39 – Terc.butyl-[2-(5-izochinolin-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazol-4-ylmetyl]-amín:

Roztok zlúčeniny 39b (103,7 mg, 0,183 mmol), kyseliny trifluórmetsulfonovej (0,48 ml) a kyseliny trifluóroctovej (1,6 ml) sa mieša pri teplote miestnosti počas 17 hodín a potom pri teplote 100 °C počas 1,5 hodiny. Roztok sa pridá po kvapkách do rýchlo miešanej zmesi koncentrovaného vodného roztoku NH₄OH (10 ml), vody (10 ml) a etylacetátu (10 ml). Extrakciou a prečistením podobným ako pri syntéze zlúčeniny príkladu 33 sa získa zlúčenina 39 (40,2 mg, 49%) vo forme bieleho prášku. ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,30 (s, 9H), 4,56 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,81 (m, 3H), 8,01 (d, 1H, J= 8,5 Hz), 8,25 (d, 1H, J= 8,5 Hz), 8,51 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,32 (s, 1H). Anal. (C₂₈H₂₆N₆•1,6 HOAc) C, H, N.

Príklad 40: 4-[3-(4-imidazol-1-ylmetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín



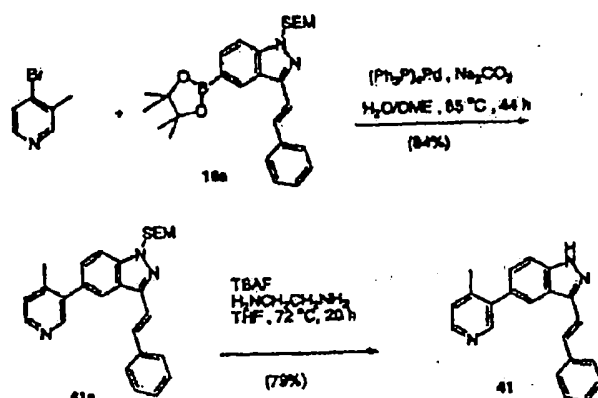
(a) Medziprodukt 40a – 4-[3-(4-imidazol-1-ylmetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-1-(4-metoxy-benzyl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín:

Spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny 31b reaguje alkohol 31b (572,0 mg, 1,12 mmol) s metansulfonylchloridom a diizopropyletylamínom pri teplote 0°C počas 1 hodiny. Potom sa pridá imidazol (761 mg, 112 mmol) a miešanie pokračuje pri teplote miestnosti počas 24 hodín. Po extrakcii a chromatografii na kolóne podobne ako pri syntéze zlúčeniny 31b sa získa medziprodukt 40a (269,1 mg, 43%) vo forme bieleho prášku. ^1H NMR (CD_3OD) δ 3,77 (s, 3H), 5,58 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 6,73 (br s, 1H), 6,91 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 7,07 (d, 1H, $J=7,4$ Hz), 7,23 (m, 2H), 7,36 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 7,53-7,83 (m, 6H), 8,03 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 8,22 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 8,51 (s, 1H), 8,73 (br s, 1H), 9,28 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}$) C, H, N.

(b) Príklad 40 – 4-[3-(4-imidazol-1-ylmetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín:

Roztok zlúčeniny 40a (152,0 mg, 0271 mmol), kyseliny trifluórmetsulfonovej (2,71 ml) a kyseliny trifluóroctovej (2,71 ml) sa mieša pri teplote 60 °C počas 1 hodiny. Roztok sa pridá po kvapkách do rýchlo miešanej zmesi koncentrovaného vodného roztoku NH₄OH (10 ml), vody (10 ml), THF (10 ml) a etylacetátu (20 ml). Extrakcia a prečistenie podobne ako pri syntéze zlúčeniny príkladu 33 vedie na zisk surovej zlúčeniny 40 vo forme ružovej pevnej látky (24,9 mg), ktorá je stále kontaminovaná nečistotami podľa ¹H NMR spektra. Trituráciou z acetonitrilu sa získa čistá zlúčenina 40 (11,0 mg, 9%) vo forme ružového prášku. ¹H NMR (CD₃OD) δ 5,59 (s, 2H), 6,74 (br s, 1H), 7,08 (d, 1H, J= 7,4 Hz), 7,25 (m, 2H), 7,55-7,85 (m, 6H), 8,07 (d, 1H, J= 7,9 Hz), 8,24 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 8,54 (s, 1H), 8,72 (br s, 1H), 9,30 (s, 1H). HRMS vypočítané pre C₂₇H₂₀N₇ 442,1780 (MH⁺), zistené 442,1794.

Príklad 41: 5-(3-metyl-pyridin-4-yl)-3-(E)-styryl-1H-indazol



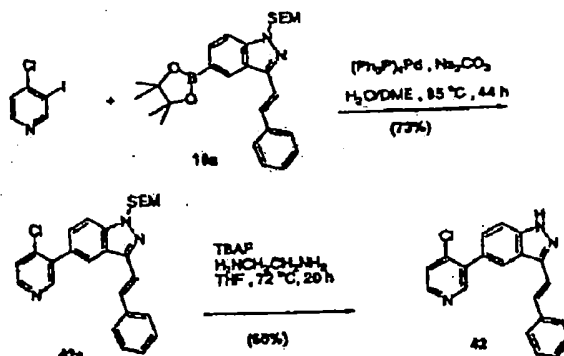
(a) Medziprodukt 41, - 5-(3-Metyl-pyridin-4-yl)-3-((E)-styryl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol:

Medziprodukt 16 (300 mg, 0,63 mmol), 4-bróm-3-metyl-pyridín (pozri Baliki et al., Gazz. Chim. Ital. 124, 9, 1994, 385-386) (112 mg, 0,65 mmol) a uhličitan sodný (140 mg, 1,3 mmol) sa mieša v DME (6 ml)/H₂O (1 ml) v banke prebublávanej argónom. Pridá sa tetrakis(trifenylfosfín)palládium(0) (60 mg, 0,05 mmol) a reakčná zmes sa mieša pri teplote spätného toku pod argónom počas 24 hodín. Roztok sa nariedi etylacetátom, premyje sa H₂O a solankou, suší sa cez Na₂SO₄ a zahustí sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (20% etylacetát/hexany) vedie na zisk 234 mg (84%) medziproduktu 41a vo forme číreho oleja. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,24-7,67 (m, 10H), 5,78 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, J=8,1 Hz), 2,33 (s, 3H), 0,94 (t, 2H, J=8,1 Hz), -0,04 (s, 9H). Anal. (C₂₇H₃₁N₃OSi•0,2 H₂O) C, H, N.

(b) Príklad 41 - 5-(3-metyl-pyridin-4-yl)-3-(E)-styryl-1H-indazol:

Medziprodukt 41a (218 mg, 0,49 mmol) sa mieša v zmesi etyléndiamínu (0,34 ml, 4,9 mmol) a TBAF (1 M v THF, 2,5 ml, 2,5 mmol) pri teplote 72 °C počas 20 hodín. Roztok sa nariedi etylacetátom, premyje sa nasýteným roztokom NaHCO₃ a solankou, suší sa (Na₂SO₄) a zahustí sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (1:1:1 etylacetát/THF/hexany) vedie na zisk 122 mg (79%) titulnej zlúčeniny vo forme bielej pevnej látky. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,29 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J=4,8 Hz), 8,22 (s, 1H), 7,55-7,73 (m, SN), 7,26-7,44 (m, 5H), 2,31 (s, 3H). Anal. (C₂₁H₁₇N₃) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z - vypočítané 312, zistené 312; [m+H]/z vypočítané 310, zistené 310.

Príklad 42: 5-(4-chlór-pyridin-3-yl)-3-(E)-styryl-1H-indazol



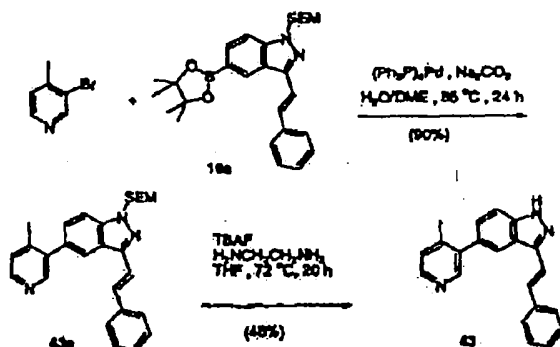
(a) Medziprodukt 42a - 5-(4-chlór-pyridin-3 yl)-3-((E)-styryl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxyetyl)-1H-indazol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 73% medziproduktu 16a a 4-chlór-3-jód-pyridínu (pozri Cho et al., Heterocycles, 43,8, 1996, 1641-1652) spôsobom analogickým k syntéze medziproduktu 41a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 8,08 (s, 1H), 7,26-7,70 (m, 10H), 5,79 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 0,94 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), -0,03 (s, 9H). Anal. ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClH}_3\text{OSi}\cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Príklad 42 - 5-(4-chlór-pyridin-3-yl)-3-(E)-styryl-1H-indazol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 66% SEM-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 42a spôsobom analogickým k príkladu 41. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,30 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, $J=5,4$ Hz), 8,31 (s, 1H), 7,53-7,73 (m, 4H), 7,57 (d, 2H, $J=4,2$ Hz), 7,50 (dd, 1H, $J=8,4, 1,2$ Hz), 7,26-7,40 (m, 3H). Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\cdot 0,05 \text{ H}_2\text{O}$) C, N, N. MS (ES) $[m+H]/z$ vypočítané 332/334, zistené 332/334; $[m-H]/z$ vypočítané 330/332, zistené 330/332.

Príklad 43: 5-(4-metyl-pyridin-3-yl)-3-(E)-styryl-1H-indazol



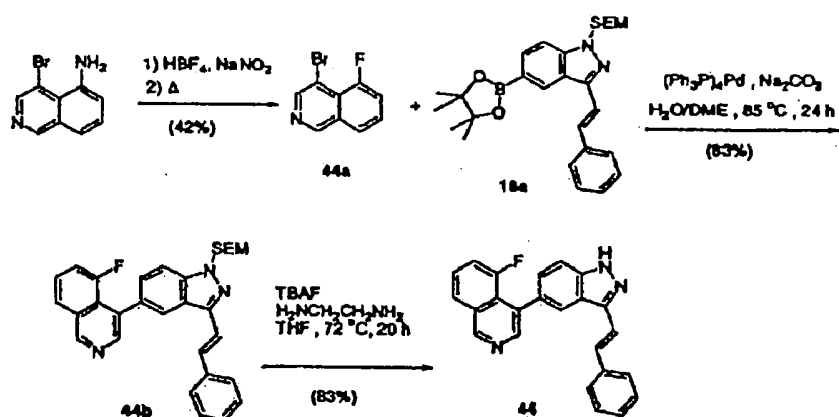
(a) Medziprodukt 43a - 5-(4-metyl-pyridin-3-yl)-3-((E)-styryl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 90% z medziproduktu 16a a 3-bróm-4-metyl-pyridínu spôsobom podobným syntéze medziproduktu 41a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,95 (s, 1H), 7,23-7,67 (m, 10H), 5,78 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 2,33 (s, 3H), 0,94 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), -0,04 (s, 9H). Anal. ($\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{OSi}$) C, H, N.

(b) Príklad 43 - 5-(4-metyl-pyridin-3-yl)-3-(E)-styryl-1H-indazol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 48% SEM-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 43a spôsobom analogickým k príkladu 41, ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,26 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, $J=4,8$ Hz), 8,20 (s, 1H), 7,71 (d, 2H, $J=7,2$ Hz), 7,55-7,64 (m, 3H), 7,26-7,42 (m, 5H), 2,31 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3 \cdot 0,13 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]/z$ vypočítané 312, zistené 312; $[\text{m}-\text{H}]/z$ vypočítané 310, zistené 310.

Príklad 44: 5-fluór-4-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín



(a) Medziprodukt 44a - 4-bróm-5-fluór-izochinolín:

5-amíno-4-bróm-izochinolín (pozri Gordon et al., 4, Heterocycl. Chem., 4, 1967, 410-411) (1,86 g, 8,34 mmol) sa mieša v 48% kyseline fluórboritej (15 ml)/EtOH (15 ml) do úplného rozpustenia. Roztok sa ochladí na teplotu 0 °C a po kvapkách sa pridá dusitan sodný (660 mg, 9,59 mmol) v H₂O (1 ml). Roztok sa nariedi Et₂O (30 ml) a svetlo hnedá diazonium-fluórboritanová soľ sa odoberie filtráciou a suší sa vo vákuu. Pevné látky sa vnesú do banky a tá sa starostlivo uzavrie pod plameňom na odčerpanie dusíka. Tmavo hnedý zvyšok sa nariedi 10% NaOH a extrahuje sa chlórformom. Organické látky sa premyjú solankou, sušia sa cez MgSO₄ a zahustia sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (40% až 50% etylacetát/hexany) vedie na zisk 798 mg (42%) 4-bróm-5-fluór-izochinolínu vo forme bielej pevnej látky. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,36 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 8,74 (s, 1H), 8,07-8,11 (m, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H). Anal. (C₉H₅BrFN) C, N, N.

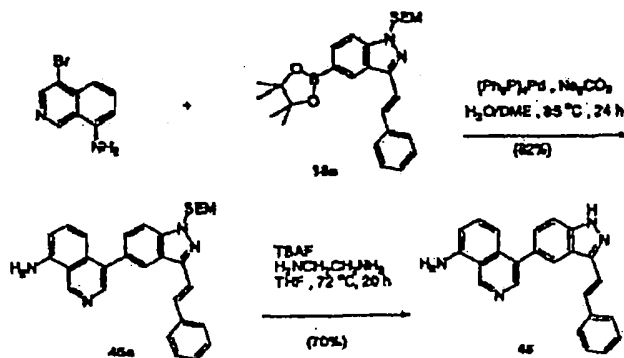
(b) Medziprodukt 44b - 5-fluór-4-[3-((E)-styryl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxy-metyl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 83% z medziproduktu 16a a 4-bróm-5-fluór-izochinolínu podobne ako medziprodukt 41a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,32 (d, 1H, $J=1,8$ Hz), 8,52 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H, $J=8,1, 0,9$ Hz), 7,26-7,66 (m, 11H), 5,80 (s, 2H), 3,67 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 0,95 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), -0,03 (s, 9H). Anal. ($\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{OSi}\cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(c) Príklad 44 - 5-fluór-4-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 83% SEM-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 44b spôsobom analogickým k príkladu 41, ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,26 (s, 1H), 9,44 (d, 1H, $J=1,8$ Hz), 8,47 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,44-7,78 (m, 8H), 7,35 (t, 2H, $J=7,2$ Hz), 7,24 (t, 1H, $J=7,2$ Hz). Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{FN}_3\cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 366, zistené 366; $[m-H]^+/z$ vypočítané 364, zistené 364.

Príklad 45: 4-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín-8-ylamín



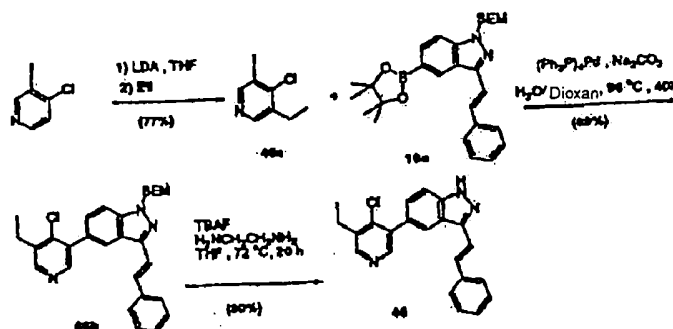
(a) Medziprodukt 45a - 4-[3-((E)-styryl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxy-metyl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolin-8-ylamín:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 82% z medziproduktu 16a a 8-amíno-4-bróm-izochinolínu (pozri Elpern et al., J. Amer. Chem. Soc., 68, 1948, 1436) podobne ako pri syntéze medziproduktu 41a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,36 (d, 1H, $J = 0,6$ Hz), 8,53 (s, 1H), 8,13 (s, 1H) 7,26-7,72 (m, 11H), 6,86 (dd, 1H, $J = 7,5, 0,6$ Hz), 5,81 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,66 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 0,96 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), -0,03 (s, 9H). Anal. ($\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{OSi}$) C, H, N.

(b) Príklad 45 - 4-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolin-8-ylamín:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 70% SEM-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 45a spôsobom analogickým syntéze medziproduktu 41. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,30 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,24-7,71 (m, 10H), 6,91 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,77 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,33 (s, 2H). Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4 \cdot 0,45 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 363, zistené 363.

Príklad 46: 5-(4-chlór-5-etyl-pyridin-3-yl)-3-(E)-styryl-1H-indazol



(a) Medziprodukt 46a - 4-chlór-3-etyl-5-jód-pyridín:

LDA sa pripraví adíciou n-butyllítia (2,5 M v hexanoch, 0,95 ml, 2,38 mmol) do roztoku diizopropylamínu (0,345 ml, 2,42 mmol) v THF (5 ml) pri teplote -20°C . Po 10 minútach sa roztok ochladí na teplotu -78°C . Po kvapkách sa pridá 4-chlór-3-jód-pyridín (500 mg, 2,09 mmol) v THF (3 ml) a reakčná zmes sa mieša počas 30 minút. Pridá sa jódoetan (0,2 ml, 2,5 mmol) a reakčná zmes sa mieša počas 1 hodiny pri teplote -78°C , potom po dobu 1 hodiny za súčasného zahriatia na teplotu 0°C . Reakcia sa utlmí nasýteným roztokom NH_4Cl , alkalizuje sa nasýteným roztokom NaHCO_3 a extrahuje sa etylacetátom. Organické látky sa premyjú solankou, sušia sa cez Na_2SO_4 a zahustia sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (20% etylacetát/hexany) vedie na zisk 429 mg (77%) 4-chlór-3-etyl-5-jód-pyridínu vo forme voskovej bielej pevnej látky. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,78 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 2,83 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,26 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz). Anal. ($\text{C}_7\text{H}_7\text{ClI}$) C, H, N.

(b) Medziprodukt 46b - 5-(4-chlór-5-etyl-pyridin-3-yl)-3-((E)-styryl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 69% z medziproduktu 16a a 4-chlór-3-etyl-5-jód-pyridínu podobne ako pri syntéze medziproduktu 41a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (d, 2H, $J = 3,3$ Hz), 8,06 (s, 1H), 7,26-7,69 (m, 9H), 5,79 (s, 2H), 3,65 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 2,88 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,35 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 0,95 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), -0,03 (s, 9H). Anal. ($\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{OSi}$) C, H, N.

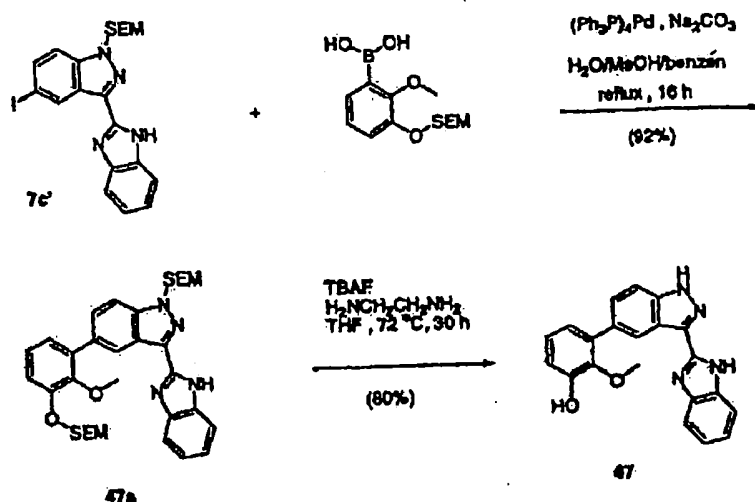
(c) Príklad 46 - 5-(4-chlór-5-etyl-pyridin-3-yl)-3-(E)-styryl-1H-indazol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 80% SEM-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 46b spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 41, ^1H NMR

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,25 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,55-7,72 (m, 5H), 7,26-7,48 (m, 4H), 2,83 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,26 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz). Anal.

($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{Cl} \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 360, zistené 360.

Príklad 47: 3-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-metoxi-fenol



(a) Medziprodukt 47a - 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-{2-metoxi-3-[2-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-etoxi]-fenyl}-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol:

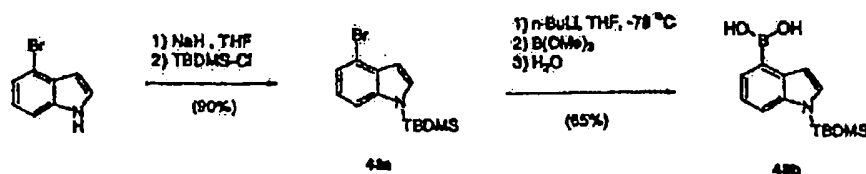
Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 92% z medziproduktu 7c' a 2-metoxi-3-[2-(2-trimetylsilanyl-etoxi)-etoxi]-boritej kyseliny (Kania, Braganza, et al., patentová prihláška "Compounds and Pharmaceutical Compositions for Inhibiting Protein Kinases, and Methods for Their Use", str.

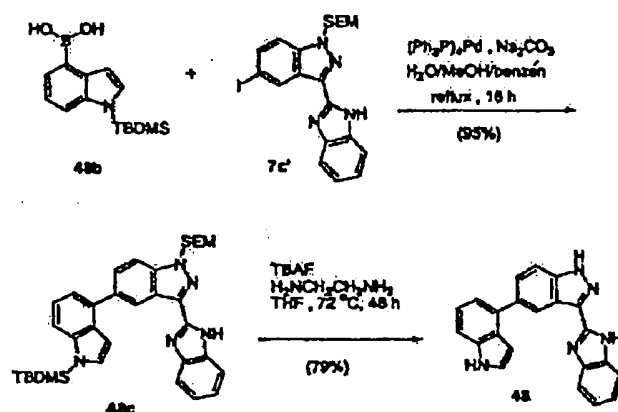
52, riadok 10 až str. 53, riadok 26; a str. 59, riadok 16 až str. 60, riadok 4, U.S. doterajšia prihláška poradové č. 60/142,130, podaná 2.7.1999, tu uvedená ako odkaz), podobne ako pri syntéze medziproduktu 7d'. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,92 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5$ Hz), 7,63 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 3H), 7,19 (dd, 1H, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 5,82 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,86 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 3,65 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 3,59 (s, 3H), 0,92-1,02 (m, 4H), 0,02 (s, 9H), -0,03 (s, 9H).

(b) Príklad 47 - 3-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-metoxy-fenol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 61% SEM-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 47a spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 41. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,64 (s, 1H), 12,98 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H, $J = 8,4, 0,6$ Hz), 7,60 (br s, 2H), 7,59 (dd, 1H, $J = 8,4, 1,5$ Hz), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,03 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,83-6,92 (m, 2H), 3,46 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1,0 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]/z$ vypočítané 357, zistené 357; $[m-H]/z$ vypočítané 355, zistené 355.

Príklad 48: 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(1H-indol-4-yl)-1H-indazol





(a) Medziprodukt 48a- 4-bróm-(terc.butyl-dimetyl-silanyl)-1H-indol:

Hydrid sodný (60% disperzia v minerálnom oleji, 1,84 g, 46 mmol) sa premyje hexanmi a potom sa mieša v THF (30 ml) pod atmosférou argónu pri teplote 0 °C. Pomaly sa pridá 4-brómoindol (3,0 g, 15,3 mmol) v THF (10 ml) a reakčná zmes sa mieša 1 hodinu za ohriatia na teplotu miestnosti. Pridá sa terc.butyl-dimetylsilylchlorid (3,5 g, 23 mmol) a reakčná zmes sa mieša počas 16 hodín predtým, ako sa nariedi éterom (100 ml) a pomaly utlmí H₂O. Organické látky sa separujú a premyjú sa solankou, sušia sa cez Na₂SO₄ a zahustia sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (5% éter/hexany) vedie na zisk 4,28 g (90%) medziproduktu 48a vo forme bielej pevnej látky. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,27 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,22 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,00 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 6,67 (dd, 1H, J= 3,3, 0,9 Hz), 0,92 (s, 9H), 0,60 (s, 6H). Anal. (C₁₄H₂₀BrNSi) C, H, N.

(b) Medziprodukt 48b - Kyselina 1-(terc.butyl-dimetyl-silanyl)-1H-indole-4-boritá:

Medziprodukt 48a (2,22 g, 9,7,16 mmol) sa mieša v suchom THF (15 ml) pri teplote -78 °C. Pomaly sa pridá n-butyllítium (2,5

M v hexanoch, 3,45 ml, 8,6 mmol). Reakčná zmes sa mieša počas 20 minút predtým, ako sa prenesie kanylou do banky obsahujúcej trimetylboritan (8,0 ml, 72 mmol) v suchom THF (10 ml) pri teplote -78°C . Reakčná zmes sa mieša počas 30 minút pri teplote -78°C a potom 3 hodiny za ohriatia na teplotu miestnosti. Reakcia sa utlmí H_2O a reakčná zmes sa extrahuje éterom. Organické látky sa premyjú solankou, sušia sa cez Na_2SO_4 a zahustia sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (33% etylacetát/hexany) vedie na zisk 1,28 g (65%) medziproduktu 48b vo forme bielej peny. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, $w\text{D}_2\text{O}$) δ 7,55 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,28 (s, 1H), 7,03-7,09 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 0,84 (s, 9H), 0,57 (s, 6H). Anal. ($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{BNO}_2\text{Si} - 0,9 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

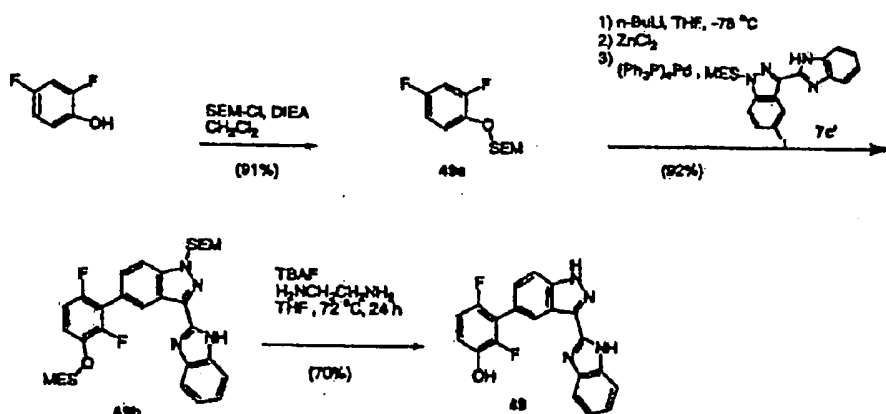
(c) Medziprodukt 48c - 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-[1-(terc.butyl-dimetyl-silanyl)-1H-indol-4-yl]-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 95% z medziproduktu 7c' a medziproduktu 48b podobne ako pri syntéze medziproduktu 7d'. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,90 (s, 1H), 8,96 (d, 1H, $J=0,9$ Hz), 7,84-7,90 (m, 2H), 7,69 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,23-7,33 (m, 5H), 6,82 (d, 1H, $J=3,3$ Hz), 5,84 (s, 2H), 3,67 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 0,96 (s, 9H), 0,94 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 0,65 (s, 6H), -0,03 (s, 9H). Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{OSi}_2$) C, H, N.

(d) Príklad 48 - 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(1H-indol-4-yl)-1H-indazol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 79% SEM, TBDMS-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 48c spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 41. ^1H NMR (300 MHz,

Príklad 49: 3-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2,4-difluór-fenol



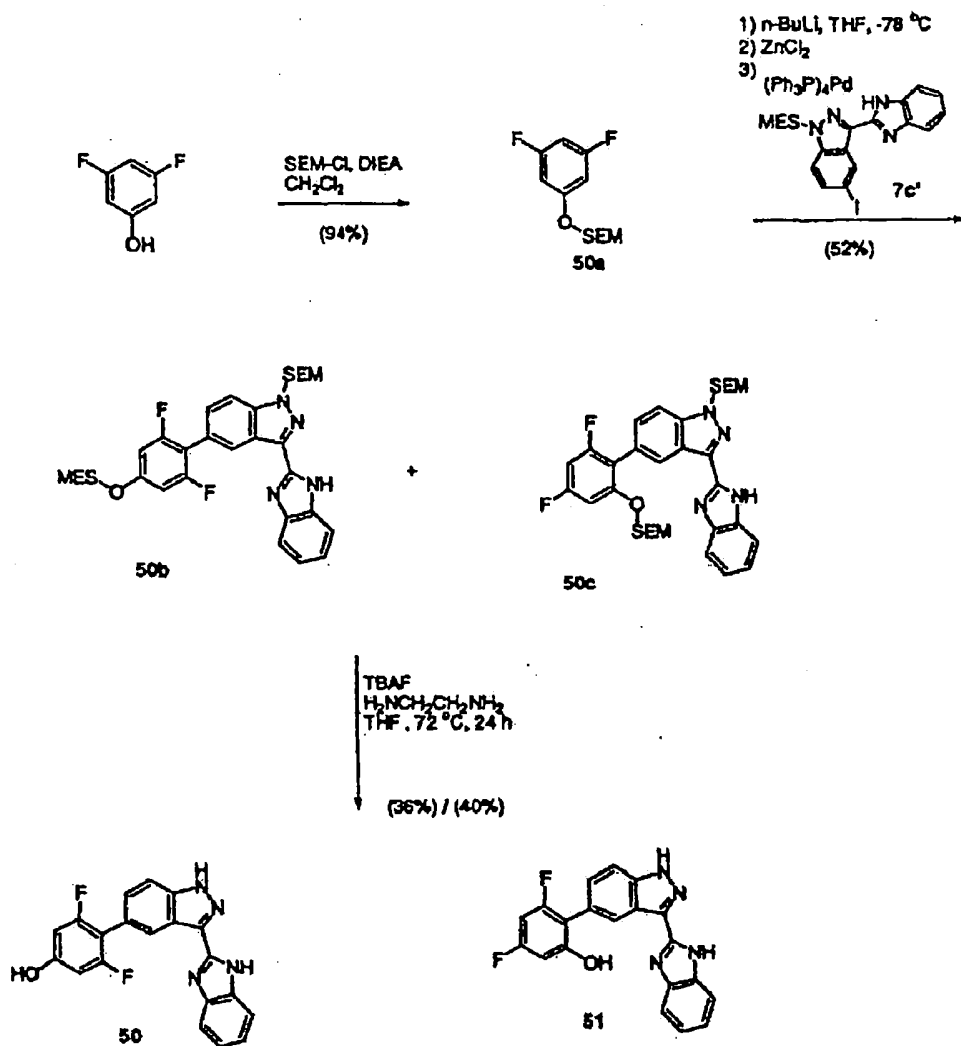
(b) Medziproduct 49b - 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5{2,6-difluór-3-[2-(2-trimetylsilanyl-etoxy-etoxy)-fenyl]-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol:

Medziprodukt 49a (1,4 g, 5,38 mmol) sa mieša v suchom THF (16 ml) pod atmosférou argónu pri teplote -78°C . Po kvapkách sa pridá n-butyllítium (2,5 M v hexanoch, 2,32 ml, 5,8 mmol) a reakčná zmes sa mieša počas 20 minút. Roztok sa potom preniesie do banky obsahujúcej suchý chlorid zinočnatý pod atmosférou argónu pri teplote miestnosti. Po 30 minútach sa pridá medziprodukt 7c' (320 mg, 0,65 mmol) a tetrakis-(trifenylfosfín)palládium(0) (60 mg, 0,05 mmol) a reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 22 hodín. Roztok sa nariedi éterom a premyje sa H_2O , nasýteným NaHCO_3 a solankou. Organické látky sa sušia cez Na_2SO_4 a zahustia sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (20% až 30% Et_2O /hexany) vedie na zisk 372 mg (92%) titulnej zlúčeniny vo forme bielej pevnej látky. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,89 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H, $J = 8,7, 0,9$ Hz), 7,58 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,2$ Hz), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,17-7,31 (m, 3H), 6,90-6,97 (m, 1H), 5,82 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,86 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 3,67 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 0,92-1,04 (m, 4H), 0,02 (s, 9H), -0,02 (s, 9H). Anal. ($\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{Si}_2 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(c) Príklad 49 - 3-[-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2,4-difluór-fenol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 70% SEM-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 49b spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 41. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,75 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,70-7,78 (m, 2H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,17-7,25 (m, 2H), 6,99-7,05 (m, 2H). Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{FN}_4\text{O} \cdot 0,33 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]/z$ vypočítané 363, zistené 363; $[m+H]/z$ vypočítané 361, zistené 361.

Príklad 50: 4-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-3,5-difluór-fenol a príklad 51: 2-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-3,5-difluór-fenol



(a) Medziprodukt 50a - [2-(3,5-difluór-fenoxymetoxi)-etyl]-trimetyl-silan:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 94% z 3,5-difluórfenolu spôsobom analogickým k syntéze medziproduktu 49a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,55-6,60 (m, 2H), 6,40-6,48 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,70-3,76 (m, 2H), 0,92-0,98 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

(b) Zmes medziproduktov 50b a 50c - 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-{2,6-difluór-4-(2-(2-trimetylsilanyl-etoxy-etoxy)-fenyl)-1-(2-trimetylsilanyl)-etoxymetyl}-1H-indazolu a 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5{2,4-difluór-6-[2-(2-trimetylsilanyl-etoxy-etoxy-fenyl)]-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol:

Titulné zlúčeniny sa pripravlia s výťažkom 52% vo forme neseparovateľnej zmesi z medziproduktu 50b podobne ako pri syntéze medziproduktu 49b. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,89 (s, 1H), 8,44-8,75 (m, 1H), 7,83-7,93 (m, 1H), 7,45-7,69 (m, 3H), 7,26-7,39 (m, 2,5H), 6,58-6,88 (m, 1,5H), 5,81 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,57-3,82 (m, 4H), 0,86-1,04 (m, 4H), -0,06-0,02 (m, 18H).

(c) Príklad 50 - 4-[-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-3,5-difluór-fenol:

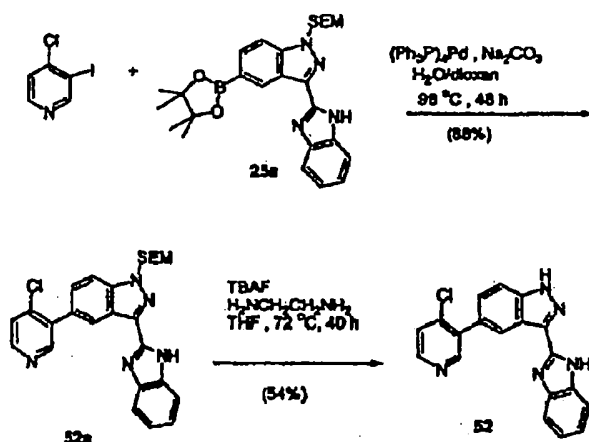
Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 36% SEM-odstránením chrániacich skupín zo zmesi medziproduktov 50b a 50c spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 41. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,73 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 2H), 6,62 (dd, 2H, $J = 13,8, 1,5$ Hz). Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{FN}_4\text{O} \cdot 0,7 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+$ / vypočítané 363, zistené 363; $[m-H]^+$ / vypočítané 361, zistené 361.

(d) Príklad 51 - 2-[-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-3,5-difluór-fenol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 40% SEM-odstránením chrániacich skupín zo smesi medziproduktov 50b a 50c spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 41. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,65 (s, 1H), 12,98 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,66-7,72 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,14-7,24 (m, 2H), 6,73-6,80 (m, 1H), 6,64 (d, 1H, J = 10,5 Hz). Anal. ($C_{20}H_{12}FN_4O \cdot 0,9 H_2O$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 363, zistené 363; $[m-H]^+/z$ vypočítané 361, zistené 361.

Príklad 52: 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(4-chlór-pyridin-3-yl)-1H-indazol



Medziprodukt 52a - 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(4-chlór-pyridin-3-yl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxy-metyl)-1H-indazol:

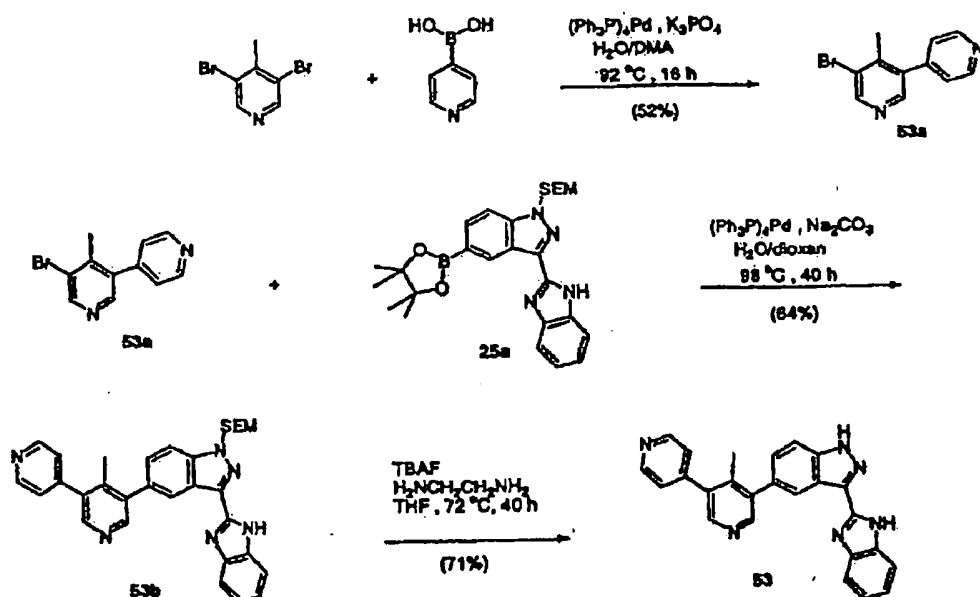
Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 88% z medziproduktu 25a a 4-chlór-3-jód-pyridínu podobne ako pri syntéze medziproduktu 41a. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,96 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,72 (dd, 1H, J = 8,7, 0,9 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 8,7, 1,5 Hz), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,28-7,35 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 3,65 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 0,95 (t, 2H, J = 8,1 Hz), -0,03 (s, 9H).

(b) Príklad 52 - 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(4-chlór-pyridin-3-yl)-1H-indazol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 54% SEM-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 52a spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 41. ^1H NMR

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,81 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,56-8,60 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,55-7,80 (m, 5H), 7,20 (d, 5H, $J = 3,6$ Hz). Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClN}_3 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 346, zistené 346.

Príklad 53: 5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-[3,4']bipyridinyl



(a) Medziprodukt 53a - 5-(brómo-4-metyl-[3,4']bipyridinyl:

3,5-dibróm-4-metyl-pyridín (2,21 g, 8,8 mmol), kyselina 4-pyridylboritá (1,08 g, 8,8 mmol) a fosforečnan draselný (2,8 g, 132 mmol) sa mieša v DMA (50 ml)/ H_2O (6 ml) v banke prefúknutej argónom. Pridá sa tetrakis(trifenylfosfín)-palládium(0) (812 mg, 0,7 mmol) a reakčná zmes sa mieša pri teplote 92°C pod atmosférou argónu počas 16 hodín. Roztok sa zahustí vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v etylacetáte. Organické látky sa premyjú H_2O a solankou, sušia sa (Na_2SO_4), a zahustia sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (40% až

50% etylacetát/hexany) vedie na zisk 1,14 g (60%) medziproduktu 53 vo forme bielej pevnej látky. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,73 (dd, 2H, $J = 4,5, 1,5$ Hz), 8,72 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,25 (dd, 2H, $J = 4,5, 1,5$ Hz), 2,35 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BFN}_2$) C, H, N.

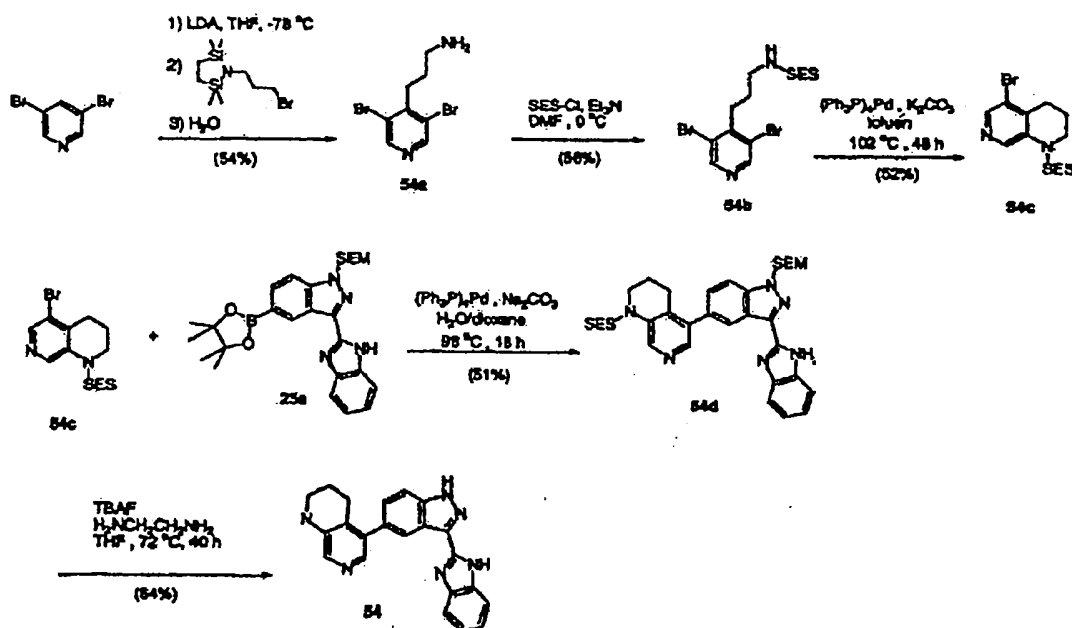
(b) Medziprodukt 53b - 5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-[3,4']bipyridinyl:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 64% z medziproduktu 25a a medziproduktu 53a podobne ako pri syntéze medziproduktu 41a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,21 (s, 1H), 8,70-8,76 (m, 3H), 8,61 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,72 (dd, 1H, $J = 8,7, 0,9$ Hz), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,24-7,37 (m, 4H), 5,84 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 2,19 (s, 3H), 0,94 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), -0,04 (s, 9H).

(c) Príklad 53 - 5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-[3,4']bipyridinyl:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 71% SEM-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 53b spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 41. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,79 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,71 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz), 8,55 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,52-7,58 (m, 5H), 7,18-7,21 (m, 2H), 2,17 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_6 \cdot 0,75 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 403, zistené 403; $[m-H]^+/z$ vypočítané 401, zistené 401.

Príklad 54: 5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-
1,2,3,4,4a,8a-hexahydro-[1,7]naftyridín



(a) Medziprodukt 54a - 3-(3,5-dibróm-pyridin-4-yl)-propylamín

LDA sa pripraví pridaním n-butyllítia (2,5 M v hexanoch, 6,8 ml, 17,0 mmol) do roztoku diizopropylamínu (2,5 ml, 17,8 mmol) v THF (40 ml) pri teplote -20 °C. Po 10 minútach sa roztok ochladí na teplotu -78 °C. Po kvapkách sa pridá 3,5-dibrómopyridín (3,84 g, 16,2 mmol) v THF (25 ml) a reakčná zmes sa mieša počas 30 minút. Pridá sa 1-(3-brómopropyl)-2,2,5,5-tetrametyl-1-aza-2,5-disilacyklopentát (5 g, 17,8 mmol) a reakčná zmes sa mieša počas 1 hodiny pri teplote 78 °C a potom počas 1 hodiny za ohriatia na teplotu 0 °C. Reakcia sa utlmí nasýteným roztokom NH₄Cl, reakčná zmes sa alkalizuje nasýteným NaHCO₃ a extrahuje sa etylacetátom. Organické látky sa premyjú solankou, sušia sa cez Na₂SO₄ a zahustia sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (15% MeOH/CHCl₃) vedie na zisk 2,72 g (54%) medziproduktu 54a vo forme svetlo hnedého oleja. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (d, 2H), 2,72-3,05 (m, 6H), 1,70-1,77 (m, 2H).

(b) Medziprodukt 54b - Kyselina 2-trimetylsilanyl-etansulfonová, [3-(3,5-dibróm-pyridin-4-yl)-propyl]-amid:

Medziprodukt 54a (2,7 g, 9,2 mmol) sa mieša s trietylamínom (1,92 ml, 13,8 mmol) v suchom DMF (20 ml) pri teplote 0 °C. Pomaly sa pridá 2-trimetylsilanyl-etanesulfonylchlorid, SES-Cl, (pozri Weinreb et al., Tet. Lett. 27, 19, 1986, 2099-2102) (1,99, 9,5 mmol) a reakčná zmes sa mieša počas 1,5 hodín pri teplote 0 °C. Reakčná zmes sa nariedi H₂O a extrahuje sa éterom. Organické látky sa premyjú solankou, sušia sa cez Na₂SO₄ a zahustia sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (33% etylacetát/hexany) vedie na zisk 2,37 g (56%) medziproduktu 54b vo forme bielej pevnej látky. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (s, 2H), 4,36 (t, 1H, J= 6,3 Hz), 3,26 (q, 2H, J= 6,3 Hz), 2,93-3,06 (m, 4H), 1,81-1,89 (m, 2H), 1,00-1,07 (m, 2H), 0,07 (s, 9H). Anal. (C₁₃H₂₂Br₂N₂O₂SSi) C, H, N, S.

(c) Medziprodukt 54c - 5-bróm-1-(2-trimetylsilanyl-etanesulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-[1,7]naftyridín:

Medziprodukt 54b (860 mg, 1,88 mmol) a uhličitan draselný (390 mg, 2,82 mmol) sa mieša v suchom toluéne (15 ml) v banke prefúknutej argónom. Pridá sa tetrakis(trifenylfosfín)-palládium (0) (218 mg, 0,19 mmol) a reakčná zmes sa mieša pod atmosférou argónu pri teplote 102 °C počas 48 hodín. Reakčná zmes sa nariedi etylacetátom a premyje sa solankou, suší sa (Na₂SO₄) a zahustí sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (25% etylacetát/hexany) vedie na zisk 372 mg (52%) medziproduktu 54c vo forme voskovej bielej pevnej látky. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 3,72-3,76 (m, 2H), 3,07-3,14 (m, 2H), 2,83 (t, 2H, J= 6,9 Hz), 2,07-2,12 (m,

2H), 1,04-1,11 (m, 2H), 0,05 (s, 9H). Anal. ($C_{13}H_{21}BrN_2O_2SSi$) C, H, N.

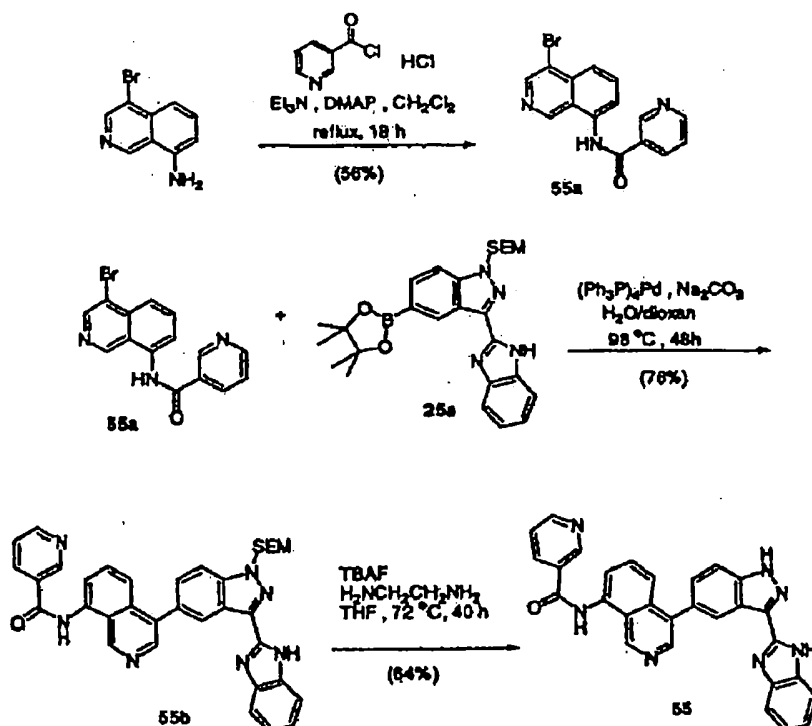
(d) Medziprodukt 54d - 5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxyetyl)-1H-indazol-5-yl]-1-(2-trimetylsilanyl-etanesulfonyl)-1,2,3,4,4a,8a-hexahydro-[1,7]naftyridín:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 51% z medziproduktu 25a a medziproduktu 54c podobne ako pri syntéze medziproduktu 41a. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,36 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,64 (t, 1H, $J = 0,9$ Hz), 8,29 (s, 1H), 3,82-3,86 (m, 1H), 7,69 (dd, 1H, $J = 8,7, 0,9$ Hz), 7,50-7,52 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5$ Hz), 7,26-7,33 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 3,80 (t, 2H, $J = 5,7$ Hz), 3,63 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 3,13-3,20 (m, 2H), 2,72 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 1,93-1,99 (m, 2H), 1,10-1,16 (m, 2H), 0,94 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 0,09 (s, 9H), -0,05 (s, 9H).

(e) Príklad 54 - 5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-1,2,3,4,4a,8a-hexahydro-[1,7]naftyridín:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 64% SEM,SES-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 54d spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 41. ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13,71 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,63 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,44 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5$ Hz), 7,16-7,22 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 3,23 (br s, 2H), 2,55 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 1,68-1,73 (m, 2H). Anal. ($C_{22}H_{18}N_6 \cdot 0,45 H_2O$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 366, zistené 366.

Príklad 55: N-{4-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolin-8-yl}-nikotínamid



(a) Medziprodukt 55a- N-(4-bróm-izochinolin-8-yl)-nikotínamid:

8-amíno-4-bróm-izochinolín (328 mg, 1,47 mmol), trietylámín (820 pl, 5,9 mmol) a DMAP (10 mg) sa mieša v CH₂Cl₂ (50 ml). Pridá sa nikotínóylchlorid, hydrochlorid (395 mg, 2,2 mmol) a reakčná zmes sa mieša pri teplote spätného toku počas 18 hodín. Reakčná zmes sa zahustí vo vákuu a prečistí sa chromatografiou na silikagéli (3% MeOH/etylacetát) za zisku 272 mg (56%) medziproduktu 55a

vo forme bielej pevnej látky. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,95 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,25 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,81 (dd, 2H, J = 4,8, 1,5 Hz), 8,40-8,45 (m, 1H), 7,92-8,06 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 1H). Anal. (C₁₅H₁₀BrN₃O) C, H, N.

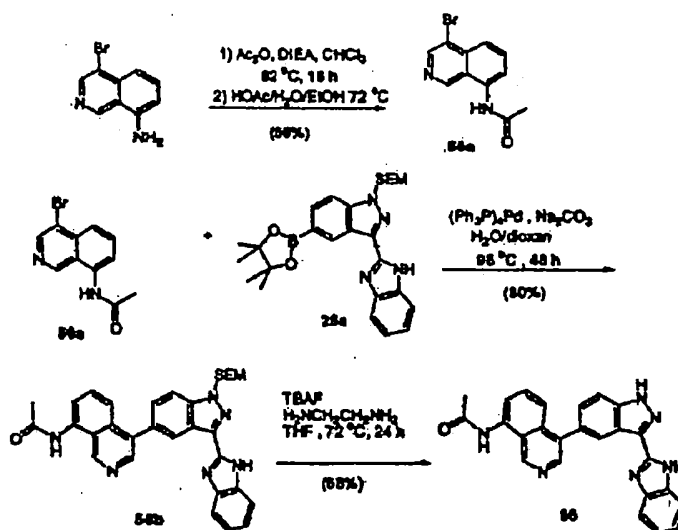
(b) Medziprodukt 55b - N-(4-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-trimetylsilanyl-ethoxymetyl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolin-8-yl)-nikotínamid:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 76% z medziproduktu 25a a medziproduktu 55a podobne ako pri syntéze medziproduktu 41a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,27 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,29 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 8,83-8,88 (m, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,02 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 7,73-7,81 (m, 3H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,24-7,29 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 3,67 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 0,96 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), -0,04 (s, 9H).

(c) Príklad 55 - N-(4-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolin-8-yl)-nikotínamid:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 78% SEM-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 55b spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 41. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,85 (s, 1H), 13,04 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,30 (d, 2H, $J = 1,8$ Hz), 8,83 (dd, 1H, $J = 4,8, 1,8$ Hz), 8,65 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,45-8,50 (m, 4H), 7,52-7,66 (m, 4H), 7,18 (br s, 2H). Anal. ($\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 482, zistené 482.

Príklad 56: N-{4-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolin-8-yl}-acetamid



(a) Medziprodukt 56a- N-(4-brómo-izochinolin-8-yl)-acetamid:

8-amíno-4-bróm-izochinolín (300 mg, 1,35 mmol), DIEA (0,94 ml, 5,38 mmol) a anhydrid kyseliny octovej (255 μ l, 2,7 mmol) sa mieša v chlóróforme (20 ml) pri teplote spätného toku počas 16 hodín. Roztok sa premyje H_2O a solankou, suší sa (Na_2SO_4) a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok sa mieša v etanole (6 ml) s HOAc (2 ml) pri teplote 72 °C počas 20 hodín. Roztok sa nechá vychladnúť a nariedi sa etylacetátom. Organické látky sa premyjú 1N NaOH a solankou, sušia sa ($MgSO_4$) a zahustia sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (etylacetát) vedie na zisk 232 mg (65%) medziproduktu 56a vo forme bielej pevnej látky. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,31 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,90-7,97 (m, 3H), 2,21 (s, 3H). Anal. ($C_{11}H_9BrN_2O$) C, H, N.

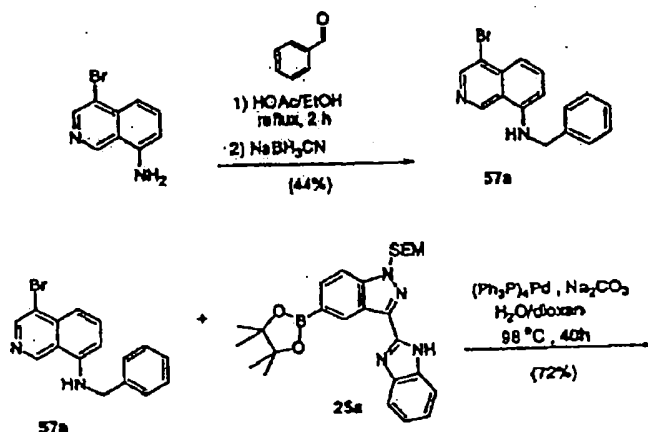
(b) Medziprodukt 56b - N-{4-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-trimetylsilanyl-ethoxymetyl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolin-8-yl}-acetamid:

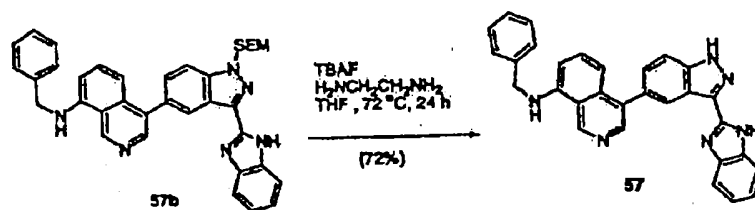
Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 80% z medziproduktu 25a a medziproduktu 56a podobne ako pri syntéze medziproduktu 41a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,39 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,89 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,62-7,72 (m, 3H), 7,48-7,57 (m, 3H), 7,24-7,28 (m, 1H), 5,83 (s, 2H), 3,65 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 2,35 (s, 3H), 0,95 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), -0,04 (s, 9H).

(c) Príklad 56 - N-{4-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)1H-indazol-5-yl]-izochinolin-8-yl}-acetamid:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 68% SEM-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 56b spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 41. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,84 (s, 1H), 13,03 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,82-7,89 (m, 2H), 7,74 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,59-7,66 (m, 3H), 7,51 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,13-7,21 (m, 2H), 2,25 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O} \cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 419, zistené 419.

Príklad 57: N-{4-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)1H-indazol-5-yl]-izochinolin-8-yl}-benzyl-amín





(a) Medziprodukt 57a - Benzyl-(4-bróm-izochinolin-8-yl)-amín:

8-amíno-4-bróm-izochinolín (220 mg, 0,99 mmol) a benzaldehyd (110 μ l, 1,1 mmol) sa mieša v etanole (15 ml)/HOAc (0,2 ml) pri teplote spätného toku počas 24 hodín. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu 0 $^\circ$ C a po častiach sa pridá kyanbórohydrid sodný (622 mg, 9,9 mmol). Po miešaní počas 1 hodiny sa reakčná zmes nariedi H₂O a extrahuje sa etylacetátom. Organické látky sa premyjú solankou, sušia sa (Na₂SO₄) a zahustia sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (33% etylacetát/hexany) vedie na zisk 136 mg (44%) medziproduktu 57a vo forme svetlo žltej pevnej látky. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,61 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,79 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,55 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,28-7,42 (m, 4H), 7,15-7,24 (m, 2H), 6,58 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,53 (d, 2H, J = 5,7 Hz). Anal. (C₁₆H₁₃BrN₃) C, H, N.

(b) Medziprodukt 57b- N-{4-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-trimetylsilanyl-ethoxymetyl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolin-8-yl}-benzyl-amín:

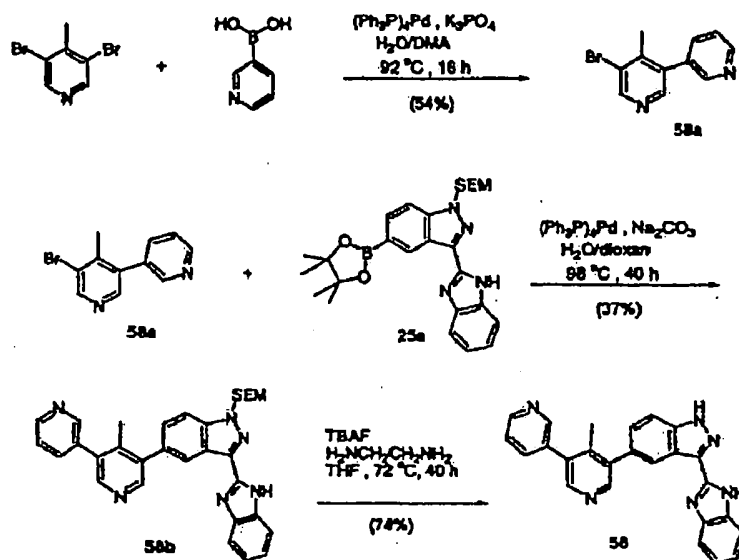
Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 72% z medziproduktu 25a a medziproduktu 57a podobne ako pri syntéze medziproduktu 41a. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,02 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 8,4, 1,5 Hz), 7,24-7,52 (m, 9H), 7,17 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 7,5

Hz), 5,86 (s, 2H), 5,23 (s, 1H), 4,58 (d, 2H, J=4,5 Hz), 3,67 (t, 2H, J= 8,1 Hz), 0,97 (t, 2H, J=8,1 Hz), -0,03 (s, 9H).

(c) Príklad 57 - N-{4-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)1H-indazol-5-yl]-izochinolin-8-yl}-benzyl-amín:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 72% SEM-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 57b spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 41. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,80 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,71-7,81 (m, 2H), 7,30-7,63 (m, 8H), 7,17-7,25 (m, 3H), 6,90 (d, 1H, J= 7,2 Hz), 6,52 (d, 1H, J= 7,2 Hz), 4,57 (d, 2H, J= 5,4 Hz). Anal. ($\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_6 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 467, zistené 467.

Príklad 58: 3-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-[3,3']bipyridinyl



(a) Medziprodukt 58a - 5-bróm-4-metyl-[3,3']bipyridinyl:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 54% z 3,5-dibróm-4-metyl-pyridínu a kyseliny 3-pyridyl-boritej analogicky k syntéze medziproduktu 53a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,67-8,71 (m, 2H), 8,59 (dd, 1H, $J = 2,4, 0,6$ Hz), 8,33 (s, 1H), 7,62-7,66 (m, 1H), 7,39-7,44 (m, 1H), 2,35 (m, 3H). Anal. ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

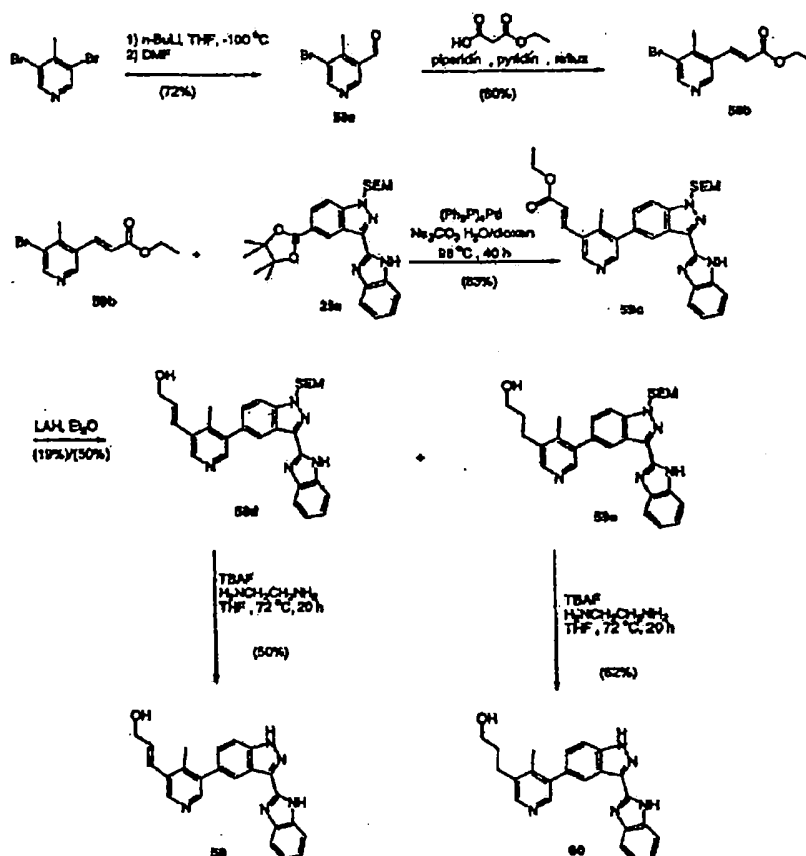
(b) Medziprodukt 58b - 3-(3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol-5-yl)-4-metyl-[3,3']bipyridinyl:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 37% z medziproduktu 25a a medziproduktu 58a analogicky k syntéze medziproduktu 41a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,24 (s, 1H), 8,68-8,71 (m, 3H), 8,61 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,70-7,78 (m, 2H), 7,42-7,53 (m, 3H), 7,26-7,33 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 2,19 (s, 3H), 0,95 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), -0,05 (s, 9H).

(c) Príklad 58- 3-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-[3,3']bipyridinyl:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 74% SEM-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 58b spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 41. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,79 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,72 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 8,65 (dd, 1H, $J = 4,8, 1,5$ Hz), 8,54 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,96-8,00 (m, 1H), 7,78 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,69 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,49-7,57 (m, 3H), 7,17-7,23 (m, 2H), 2,16 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_6 \cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]/z$ vypočítané 403, zistené 403.

Príklad 59: (E)-3-{5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-yl}-prop-2-en-1-ol a príklad 60: (E)-3-{5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-yl}-propan-1-ol



(a) Medziprodukt 59a - 5-bróm-4-metyl-pyridin-3-karbaldehyd

3,5-dibróm-4-metyl-pyridín (3,8 g, 15,1 mmol) sa mieša v suchom THF (150 ml) pri teplote -100°C (N_2 /éter) pod atmosférou argónu. Po kvapkách sa pridá n-butyllítium (2,5 M v hexanoch, 62 ml, 15,4 mmol) a reakčná zmes sa mieša počas 25 minút. Pridá sa DMF (1,8 ml, 23,2 mmol) a reakčná zmes sa mieša počas 20 minút pri teplote -100°C a potom počas 1 hodiny pri teplote -78°C . Reakcia sa utlmí nasýteným roztokom NH_4Cl a extrahuje sa éterom. Organické látky sa premyjú solankou, sušia sa cez Na_2SO_4 a zahustia sa vo vákuu. Prečistenie

chromatografiou na silikagéli (20% etylacetát/ hexany) vedie na zisk 2,18 g (72%) medziproduktu 59a vo forme číreho oleja, ktorý pomaly tuhne. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,25 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 2,76 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_7\text{H}_6\text{BrNO}$) C, H, N.

(b) Medziprodukt 59b - Etylster kyseliny (E)-3-(5-bróm-4-metyl-pyridin-3-yl)-akrylovej

Medziprodukt 59a (690 mg, 3,45 mmol), etylhydrogen- malonát (600 mg, 4,5 mmol) a piperidín (170 μl , 1,73 mmol) sa zahrievajú pri teplote spätného toku v pyridíne (5 ml) počas 27 hodín. Reakčná zmes sa zahustí vo vákuu a prečistí sa chromatografiou na silikagéli (20% etylacetát/hexany) za zisku 560 mg (60%) medziproduktu 59b vo forme voskovej bielej pevnej látky. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, $J=15,9$ Hz), 6,39 (d, 1H, $J=15,9$ Hz), 4,29 (q, 2H, $J=7,2$ Hz), 2,50 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, $J=7,2$ Hz). Anal. ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$) C, H, N.

(c) Medziprodukt 59c - Etylster kyseliny (E)-3-{5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-yl}-akrylovej

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 83% z medziproduktu 25a a medziproduktu 59b podobne ako pri syntéze medziproduktu 41a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,00 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J=15,9$ Hz), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,71 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,27-7,32 (m, 2H), 6,50 (d, 1H, $J=15,9$ Hz), 5,84 (s, 2H), 4,31 (q, 2H, $J=7,2$ Hz), 3,65 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 2,36 (s, 3H), 1,37 (t, 3H, $J=7,2$ Hz), 0,95 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), -0,04 (s, 9H).

(d) Medziprodukt 59d - (E)-3-{5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-yl}-prop-2-en-1-ol:

Roztok medziproduktu 59c (402 mg, 0,73 mmol) v éteri (10 ml) sa pridá po kvapkách do miešanej suspenzie LAH (180 mg, 4,74 mmol) v éteri (10 ml) pri teplote 0 °C. Reakčná zmes sa mieša počas 23 hodín za ohriatia na teplotu miestnosti. Reakcia sa utlmí vodou a extrahuje sa etylacetátom. Organické látky sa premyjú solankou, sušia sa cez Na₂SO₄ a zahustia sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (50% to 100% etylacetát/hexany) vedie na zisk 72 mg (19%) medziproduktu 59d vo forme bielej peny (a potom 186 mg (50%) medziproduktu 59e). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,99 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,69 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H, J=8,7, 1,5 Hz), 7,26-7,32 (m, 2H), 6,86 (d, 1H, J= 15,9 Hz), 6,33-6,41 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,42 (br s, 2H), 3,65 (t, 2H, J= 8,1 Hz), 2,28 (s, 3H), 1,73 (br s, 1H), 0,95 (t, 2H, J=8,1 Hz), -0,04 (s, 9H).

(e) Medziprodukt 59e- (E)-3-{5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-yl}-propan-1-ol

Pozri postup pri syntéze medziproduktu 59d, vyššie. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,17 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,68 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H, J= 8,7, 1,5 Hz), 7,26-7,31 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 3,77 (t, 2H, J= 6,3 Hz), 3,65 (t, 2H, J=8,1 Hz), 2,82 (t, 2H, J= 7,5 Hz), 2,24 (s, 3H), 1,88-1,95 (m, 2H), 1,74 (br s, 1H), 0,94 (t, 2H, J= 8,1 Hz), -0,05 (s, 9H).

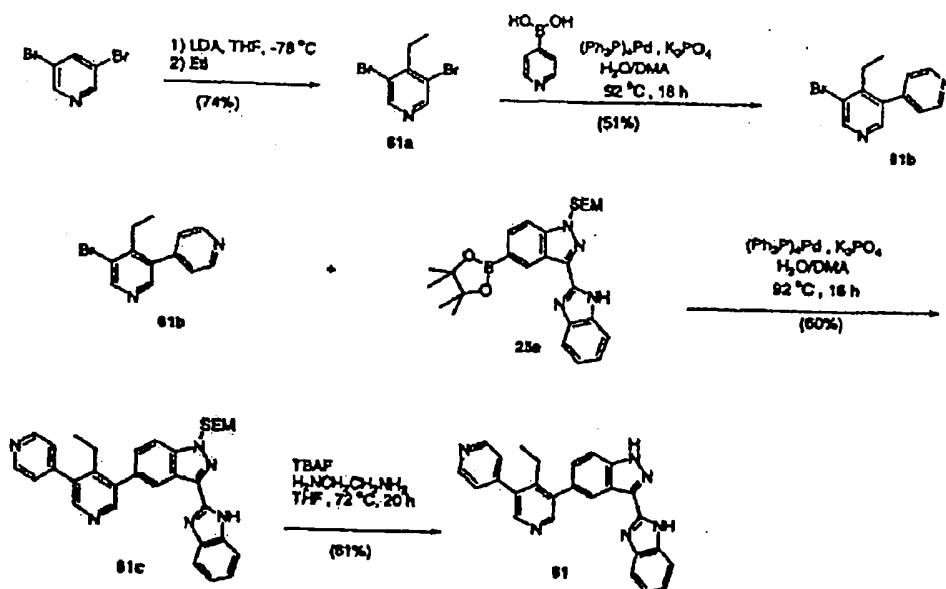
(f) Príklad 59 - (E)-3-{5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-yl}-prop-2-en-1-ol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 50% SEM-odstránením chrániacich skupín medziproduktu 59d spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 41. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,78 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,63 (br.s, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,46 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,20 (br s, 2H), 6,83 (d, 1H, $J=15,9$ Hz), 6,37-6,48 (m, 1H), 4,99 (t, 1H, $J=5,4$ Hz), 4,19 (s, 2H), 2,23 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}\cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]/z$ vypočítané 382, zistené 382.

(g) Príklad 60- (E)-3-{5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-yl}-propan-1-ol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 62% SEM-odstránením chrániacich skupín medziproduktu 59, spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 41. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,77 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,67 (br.s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,44 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,19 (br s, 2H), 4,57 (t, 1H, $J=5,1$ Hz), 3,49 (q, 2H, $J=6,0$ Hz), 2,74 (t, 2H, $J=7,8$ Hz), 2,21 (s, 3H), 1,69-1,79 (m, 2H). Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}\cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]/z$ vypočítané 384, zistené 384.

Príklad 61: 5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-ethyl-[3,4']bipyridinyl



(a) Medziprodukt 61a - 3,5-dibróm-4-etyl-pyridín:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 74% substitúciou jódetanu za jódmelan v syntéze 3,5-dibróm-4-metyl-pyridínu (pozri Gu, et al., Tet. Lett., 37, 15, 1996, 2565-2568). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (s, 2H), 2,92 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,12 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

(b) Medziprodukt 61b- 5-(bróm-4-etyl-[3,4']bipyridinyl):

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 51% z medziproduktu 61 a kyseliny 4-pyridylboritej podobne ako pri syntéze medziproduktu 53a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,71-8,74 (m, 3H), 8,28 (s, 1H), 7,24 (dd, 2H, $J = 4,5, 1,5$ Hz), 2,70 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,10 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz). Anal. ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrN}_2$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 263/265, zistené 263/265.

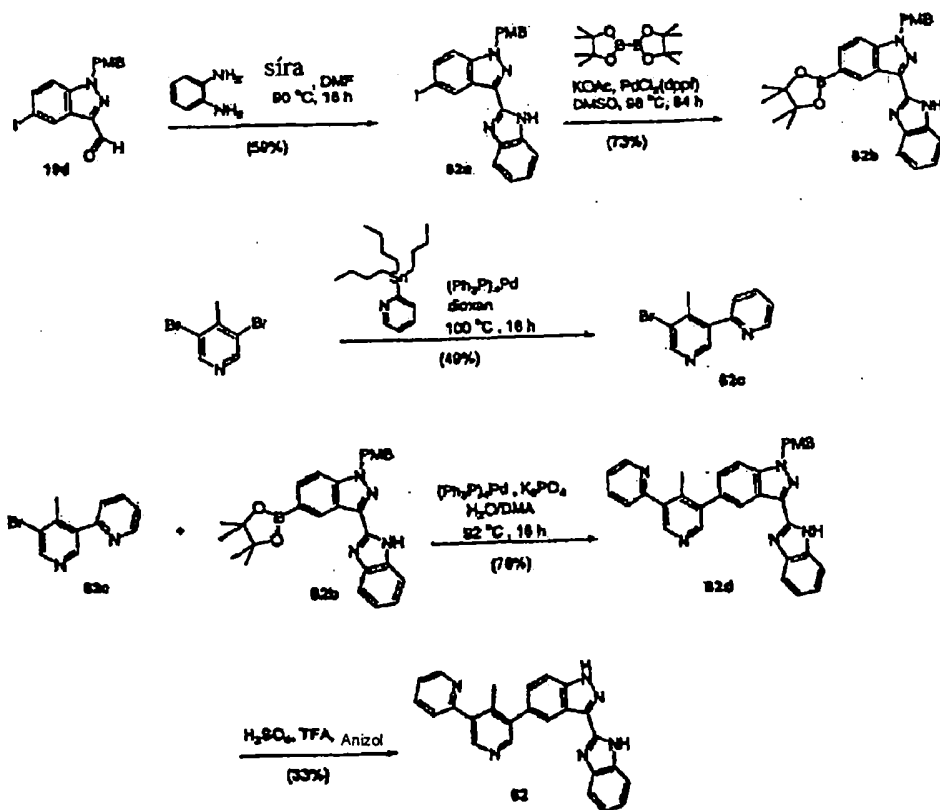
(c) Medziprodukt 61c - 5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxyetyl)-1H-indazol-5-yl]-4-etyl-[3,4]bipyridinyl:

Medziprodukt 61b (188 mg, 0,71 mmol), medziprodukt 25 (385 mg, 0,79 mmol) a fosforečnan draselný (226 mg, 1,06 mmol) sa mieša v DMA (6 ml)/H₂O (0,8 ml) v banke prepláchnutej argónom. Pridá sa tetrakis(trifenylfosfín)palládium(0) (82 mg, 0,07 mmol) a reakčná zmes sa mieša pri teplote 92 °C pod atmosférou argónu počas 16 hodín. Roztok sa nariedi etylacetátom, premyje sa H₂O a solankou, suší sa cez Na₂SO₄ a zahustí sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (75% až 100% etylacetát/hexany) vedie na zisk 232 mg (60%) medziproduktu 61c vo forme číreho oleja. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,18 (s, 1H), 8,71-8,75 (m, 3H), 8,57 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H), 7,71 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,36 (dd, 2H, J= 4,5, 1,5 Hz), 7,26-7,32 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 3,65 (t, 2H, J=8,1 Hz), 2,64 (q, 2H, J= 7,5 Hz), 0,94 (t, 2H, J=8,1 Hz), 0,77 (t, 3H, J=7,5 Hz), -0,04 (s, 9H).

(d) Príklad 61 - 5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-etyl-[3,4']bipyridinyl:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 61% SEM-odstránením chrániacich skupín medziproduktu 61c spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 41. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,79 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,71 (dd, 2H, J=4,5, 1,5 Hz), 8,51 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,68 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,49-7,56 (m, 4H), 7,14-7,25 (m, 2H), 2,59 (q, 2H, J=7,5 Hz), 0,69 (t, 3H, J=7,5 Hz). Anal. (C₂₆H₂₀N₆•0,3 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z vypočítané 417, zistené 417.

Príklad 62: 3-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-[2,3']bipyridinyl



(a) Medziprodukt 62a - 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-jód-1-(4-metoxi-benzyl)-1H-indazol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 59% z medziproduktu 19d a fenylendiamínu podobne ako pri syntéze medziproduktu 7c'. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,06 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,70-7,78 (m, 31-I), 7,51 (dd, 1H, $J = 6,3, 2,1$ Hz), 7,19-7,28 (m, 4H), 6,88 (dd, 2H, $J = 6,6, 2,1$ Hz), 5,72 (s, 2H), 3,69 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{IN}_4\text{O}$) C, H, N.

(b) Medziprodukt 62b - 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(4-metoxi-benzyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 73% z medziproduktu 62, spôsobom analogickým na prípravu medziproduktu 19. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,03 (s, 1H), 8,93 (d, 1H, $J=4,2$ Hz), 7,78-7,84 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H, $J=8,7, 0,9$ Hz), 7,51 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,20-7,27 (m, 4H), 6,87 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 5,74 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,34 (s, 12H). Anal. ($\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{BN}_4\text{O}_3$) C, H, N.

(c) Medziprodukt 62c- 5'-bróm-4'-metyl-[2,3']bipyridinyl:

3,5-dibróm-4-metyl-pyridín (2,0 g, 7,8 mmol) a 2-tributylstannanyl-pyridín (2,4 g, 6,5 mmol) sa mieša v dioxane (20 ml) v banke prepláchnutej argónom. Pridá sa tetrakis(trifenylfosfirin)palládium(O) (600 mg, 0,5 mmol) a reakčná zmes sa mieša pri teplote 100 $^\circ\text{C}$ počas 80 hodín. Roztok sa zahustí vo vákuu a prečistí sa chromatografiou na silikagéli (30% to 50% etylacetát/hexany, dve prečistenia) za zisku 788 mg (49%) medziproduktu 82c vo forme bielej pevnej látky. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,72-8,75 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,78-7,84 (m, 1H), 7,31-7,42 (m, 2H), 2,42 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2$) C, H, N.

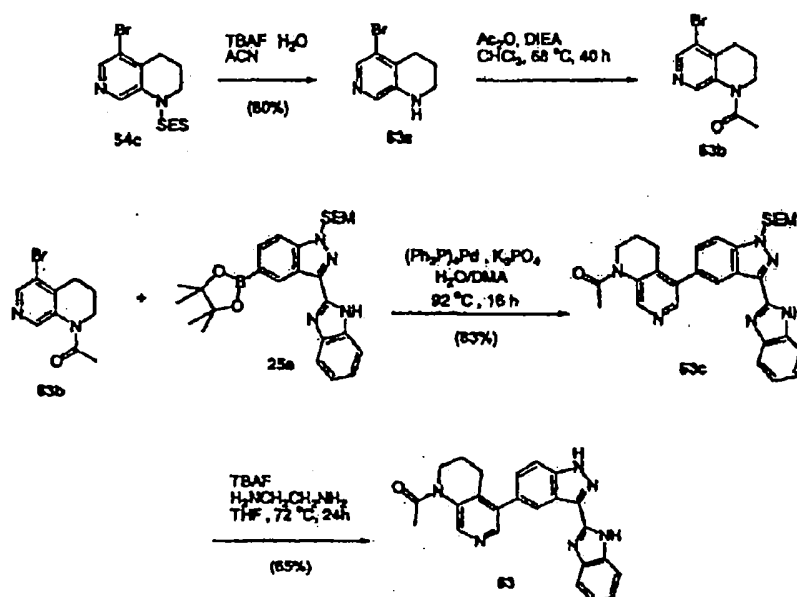
(d) Medziprodukt 62d - 3-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(4-metoxi-benzyl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-[2,3']bipyridinyl:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 76% z medziproduktu 62b a medziproduktu 62c podobne ako pri syntéze medziproduktu 61c. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,08 (s, 1H), 8,73 (d, 1H, $J=4,2$ Hz), 8,52-8,57 (m, 3H), 7,92-7,98 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,51 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,36 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,17-7,23 (m, 2H), 6,91 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 5,79 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$) C, H, N.

(e) Príklad 62 - 3-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-[2,3']bipyridinyl:

Medziprodukt 62d (400 mg, 9,77 mmol) sa mieša v roztoku koncentrovanej H_2SO_4 (1 ml) a anizolu (1 ml) v TFA (8 ml) počas 48 hodín. Roztok sa zahustí na 3 ml vo vákuu a potom sa reakcia utlmí nasýteným roztokom NaHCO_3 a zmes sa extrahuje 4:1 zmesou etylacetát/THF. Organické látky sa premyjú solankou, sušia sa (MgSO_4) a zahustia sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (0,2% NH_4OH /6% až 10% MeOH /etylacetát) vedie na zisk 102 mg (33%) zlúčeniny príkladu 62 vo forme bielej pevnej látky. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,78 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz), 8,57 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,93-7,99 (m, 1H), 7,77 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,70 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz), 7,43-7,56 (m, 3H), 7,20 (br s, 2H), 2,23 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_8 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 403, zistené 403.

Príklad 63: 1-{5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-3,4-dihydro-2H-[1,7]naftyridin-1-yl}-etanón



(a) Medziprodukt 63a - 5-bróm-1,2,3,4-tetrahydro-[1,7]naftyridín:

Medziprodukt 54c (1,16 g, 3,08 mmol) sa mieša s tetrabutylammóniumfluoridom, hydrátom (2,0 g, 7,65 mmol) v acetonitrile (16 ml) pri teplote 72 °C počas 18 hodín. Roztok sa nechá ochladiť a nariedi sa etylacetátom. Organické látky sa premyjú nasýteným roztokom NaHCO₃ a solankou, sušia sa (Na₂SO₄) a zahustia sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli vedie na zisk 524 mg (80%) medziproduktu 63a vo forme bielej pevnej látky. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 4,00 (br s, 1H), 3,28-3,33 (m, 2H), 2,74 (q, 2H, J= 6,6 Hz), 1,92-2,01 (m, 2H). Anal. (C₃H₉BrN₂) C, H, N.

(b) Medziprodukt 63b - 1-(5-bróm-3,4-dihydro-2H-[1,7]-naftyridin-1-yl)etanón:

Medziprodukt 63a (212 mg, 1,0 mmol), DIEA (1,4 ml, 8,0 mmol) a anhydrid kyseliny octovej (4,0 mmol) sa mieša v suchom chlórforme (10 ml) pri teplote 68 °C počas 40 hodín. Roztok sa premyje nasýteným roztokom NaHCO₃ a solankou, suší sa (Na₂SO₄) a zahustí sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (70% etylacetát/hexany) vedie na zisk 242 mg (95%) medziproduktu 63b vo forme bielej pevnej látky. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (br s, 1H), 8,46 (s, 1H), 3,79 (q, 2H, J= 6,0 Hz), 2,83 (t, 2H, J=6,9 Hz), 2,93 (s, 3H), 2,01-2,08 (m, 2H). Anal. (C₁₀H₁₁BrN₂O) C, H, N.

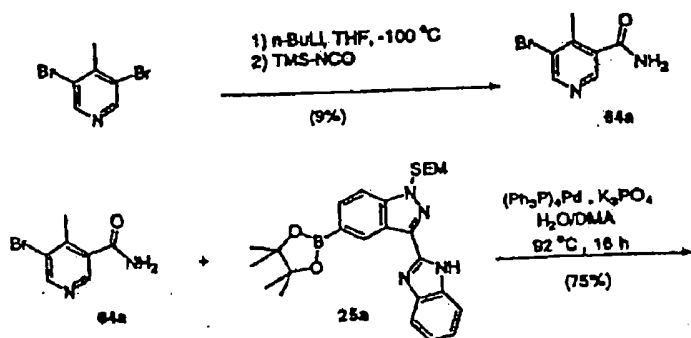
(c) Medziprodukt 63c - 1-{5-(3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol-5-yl)}-3,4-dihydro[1,7]naftyridin-1-yl}-etanón:

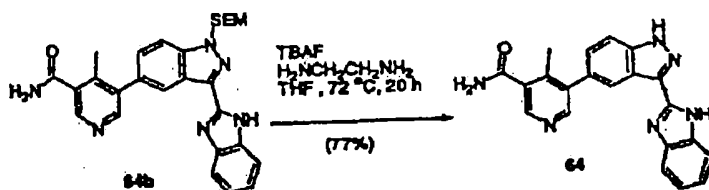
Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 83% z medziproduktu 25a a medziproduktu 63c podobne ako pri syntéze medziproduktu 61c. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,06 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,55 (br s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H), 7,71 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,27-7,32 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 3,84 (t, 2H, $J=6,6$ Hz), 3,64 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 2,70 (t, 2H, $J=6,6$ Hz), 2,36 (s, 3H), 1,87-1,93 (m, 2H), 0,94 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), -0,04 (s, 9H). Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{Si} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(d) Príklad 63 - 1-{5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-3,4-dihydro-2H-[1,7]naftyridin-1-yl}-etanón:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 65% SEM-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 63c spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 41. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,77 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,46 (br s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,67 (br s, 1H), 7,49 (dd, 2H, $J=5,7, 1,5$ Hz), 7,20 (br s, 2H), 3,74 (1, 2H, $J=6,3$ Hz), 2,63 (t, 2H, $J=6,3$ Hz), 2,27 (s, 3H), 1,79-1,85 (m, 2H). Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 409, zistené 409.

Príklad 64: 5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-nikotínamid.





(a) Medziprodukt 64a - 3-bróm-4-metyl-5-karboxamoyl-pyridín:

Roztok 3,5-dibrómpyridínu (3g, 11,9 mmol) v 150 ml suchého THF sa ochladí na teplotu $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (kúpeľ éter- N_2) a po kvapkách sa počas 3 minút pridá BuLi (5 ml 2,5 M roztoku v hexanoch, 12,5 mmol). Po 2 ďalších minútach sa pridá k žltému aniónu trimetylsilylizokyanatan (3,8 ml 85% roztoku, 3,24 g, 24 mmol) a zmes sa mieša počas 30 minút pri teplote $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 minút pri teplote $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom sa nechá ohriať na $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ a mieša sa počas 12 hodín. Reakčná zmes sa naleje do nasýteného vodného roztoku NH_4Cl , extrahuje sa etylacetátom, organické vrstvy sa premyjú solankou, sušia sa (Na_2SO_4) a zahustia sa. Prečistením zvyšku chromatografiou na oxide kremičitom (5:1 až 10:1 hexany-etylacetát, potom 100% etylacetát) sa získa 236 mg (9%) amidu 64a. $R_f = 0,09$ (50% etylacetát v hexanoch); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (bs, 1H), 8,54 (bs, 1H), 5,98 (bs, 1H), 5,93 (bs, 1H). (LCMS: M^+ 215).

(b) Medziprodukt 64b - 5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-nikotínamid:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 75% z medziproduktu 25a a medziproduktu 64, podobne ako medziprodukt 61c. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,18 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,70 (d, 1H, $J=8,4\text{ Hz}$), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H, $J=8,4, 1,5\text{ Hz}$), 7,26-7,31 (m, 2H), 6,13 (br s, 1H), 5,91 (br s, 1H), 5,83 (s,

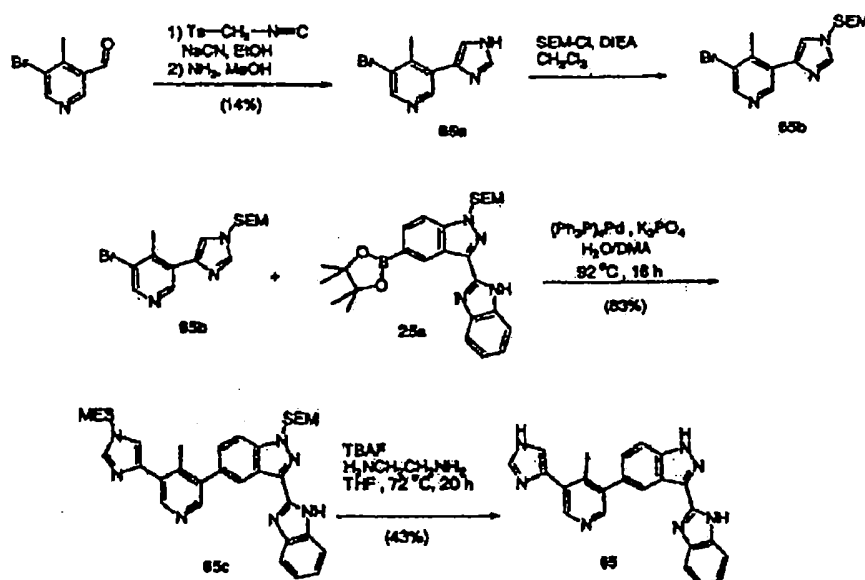
2H), 3,64 (t, 2H, J= 8,1 Hz), 2,40 (s, 3H), 0,94 (t, 2H, J= 8,1 Hz), -0,04 (s, 9H).

(c) Príklad 64- 5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-nikotínamid:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 77% SEM-odstránením chrániacich skupín medziproduktu 64b spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 41. ^1H NMR

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,80 (s, 1H), 13,03 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,68 (br s, 2H), 7,44-7,52 (m, 2H), 7,16-7,22 (m, 2H), 2,29 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_6 \cdot 0,55 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z vypočítané 369, zistené 369.

Príklad 65: 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-[5-(1H-imidazol-4-yl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-1H-indazol



(a) Medziprodukt 65a 3-bróm-4-metyl-5-1H-imidazol-4-yl-pyridín

Do miešanej suspenzie tosylmetylizokyanidu (1,02 g, 5,25 mmol) a 3-bróm-4-metyl-5-formylpyridínu (1,09,5 mmol) v 5 ml

suchého etanolu sa pridá NaCN vo forme jemného prášku (25mg, 0,5 mmol) pri teplote 25 °C. Po 30 minútach sa reakčná zmes zahustí na olej. Získaný olej sa pridá do nasýteného roztoku amoniaku v suchom metanole v uzavrenej skúmavke a zmes sa zahrieva pri teplote 100 °C počas 24 hodín. Ochladením, zahustením, a potom chromatografiou na oxide kremičitom (10:1 etylacetát-hexany), sa získa 167 mg (14%) zlúčeniny 65a vo forme bielej pevnej látky. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,45 (bs, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 2,56 (s, 3H).

(b) Medziprodukt 65b - 3-bróm-4-metyl-5-(1-(2-trimetylsilanyl-etoxyetyl)-1H-imidazol-4-yl)-pyridín:

Medziprodukt 65a sa chráni SEM s výťažkom 45% spôsobom analogickým k syntéze medziproduktu 49a. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, J= 1,2 Hz), 5,33 (s, 2H), 3,56 (t, 2H, J= 8,1 Hz), 2,58 (s, 3H), 0,94 (t, 2H, J=8,1 Hz), 0,00 (s, 9H). Anal. (C₁₅H₂₂BrN₃OSi) C, H, N.

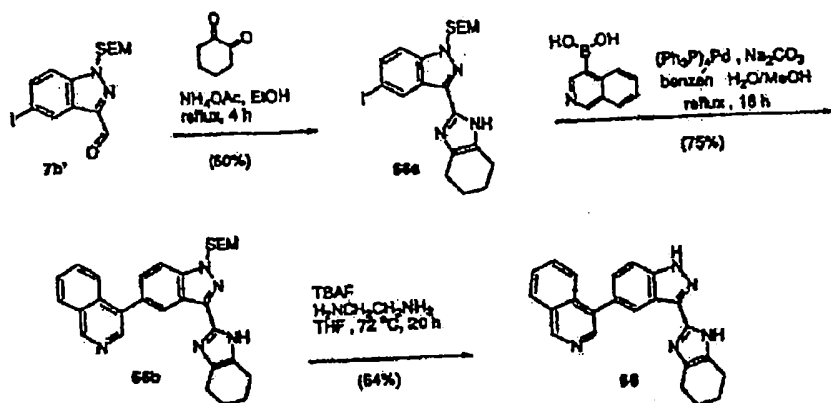
(c) Medziprodukt 65c - 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-{5-[1-(2-trimetylsilanyl-etoxyetyl)-1H-imidazol-4-yl]-4-metyl-pyridin-3-yl}-1-(2-trimetylsilanyl-etoxyetyl)-1H-indazol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 83% z medziproduktu 25a a medziproduktu 65b podobne ako pri syntéze medziproduktu 61c. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,09 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H), 7,68-7,74 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 3H), 5,84 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,55-3,68 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 0,92-0,98 (m, 4H), -0,01 (s, 9H), -0,05 (s, 9H).

(d) Príklad 65- 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-[5-(1H-imidazol-4-yl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-1H-indazol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 43% SEM-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 65c spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 41. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,78 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 12,38 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, $J=0,9$ Hz), 7,76 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 8,69 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,47-7,51 (m, 3H), 7,16-7,22 (m, 2H), 2,37 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_7 \cdot 2,5 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 392, zistené 392.

Príklad 66: 4-[3-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín



(a) Medziprodukt 66a- 5-jód-3-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol:

Roztok medziproduktu 7b' (500 mg, 1,24 mmol), 1,2-cyklohexanediónu (146 mg, 1,3 mmol) a octanu amónneho (575 mg, 7,44 mmol) v etanole (12 ml) sa mieša pri teplote spätného toku počas 24 hodín. Reakčná zmes sa nariedi etylacetátom a premyje sa solankou, suší sa (Na_2SO_4) a zahustí sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (20% etylacetát/hexany) vedie na zisk 366 mg (60%) titulnej

zlúčeniny vo forme svetlo žltej peny. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,47 (br s, 1H), 8,88 (d, 1H, $J=0,9$ Hz), 7,69 (dd, 1H, $J=8,7,1,5$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 5,67 (s, 2H), 3,52 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 2,70 (br s, 4H), 1,89 (br s, 4H), 0,88 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), -0,06 (s, 9H). Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{IN}_4\text{OSi}$) C, H, N.

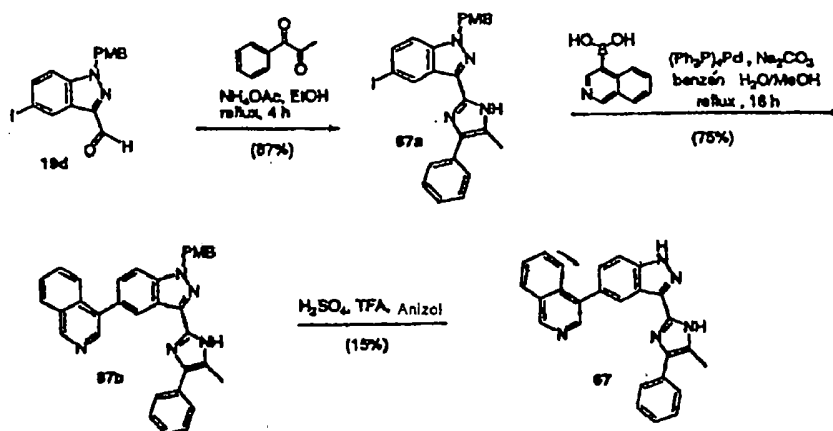
(b) Medziprodukt 66b- 4-[3-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 75% z medziproduktu 66 a kyseliny izochinolín-4-boritej (EP 976747) podobne ako pri syntéze medziproduktu 7d'. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,57 (br s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,04-8,08 (m, 1H), 7,85-7,89 (s, 1H), 7,57-7,70 (m, 4H), 5,80 (s, 2H), 3,63 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), 2,7 (br s, 4 H), 1,86 (br s, 4 H), 0,96 (t, 2H, $J=8,1$ Hz), -0,03 (s, 9H).

(c) Príklad 66- 4-[3-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 64% SEM-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 66b spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 41. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,31 (s, 1H), 12,25 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,69-7,85 (m, 4H), 7,53 (dd, 1H, $J=8,7, 1,8$ Hz), 2,50 (br s, 4H), 1,73 (br s, 4H). Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5 \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]/z$ vypočítané 366, zistené 366.

Príklad 67: 4-[3-(4-metyl-5-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín



(a) Medziprodukt 67a - 5-jód-1-(4-metoxý-benzyl)-3-(4-metyl-5-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indazol:

Titulná zlúčenina sa pripraví z medziproduktu 19d a 1-fenyl-1,2-propandionu podobne ako medziprodukt 66a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,87 (br s, 0,5H), 9,71 (br s, 0,5H), 8,98 (br s, 0,5H), 8,92 (br s, 0,5H), 7,84 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,61 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5$ Hz), 7,44-7,53 (m, 3H), 7,31 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,11 (app d, 3H, $J = 8,7$ Hz), 6,81 (dd, 2H, $J = 6,6, 1,8$ Hz), 5,49 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{IN}_4\text{O}$) C, H, N.

(b) Medziprodukt 67b- 4-[1-(4-metoxý-benzyl)-3-(4-metyl-5-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 75% z medziproduktu 67a a kyseliny izochinolín-4-boritej (EP 976747) spôsobom analogickým k syntéze medziproduktu 7d'. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,97 (br s, 0,5H), 9,85 (br s, 0,5H), 9,28 (s, 1H), 8,76 (br s, 0,5H), 8,70 (br s, 0,5H), 8,59 (s, 1H), 8,03-8,10 (m, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,37-7,68 (m,

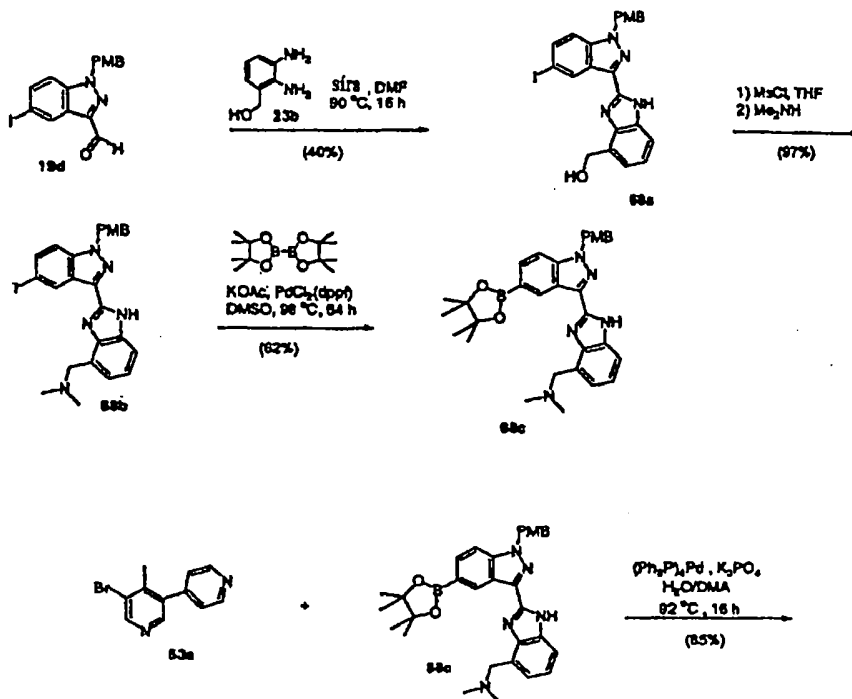
8H), 7,20-7,26 (m, 2H), 6,86 (dd, 2H, $J = 6,6, 1,5$ Hz), 5,60 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,54 (br s, 1,5H), 2,49 (br s, 1,5H).

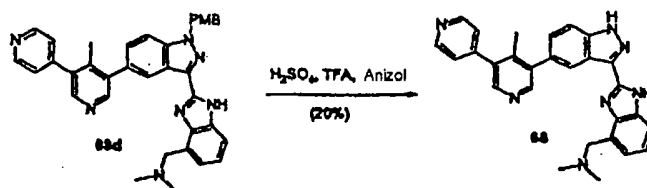
(c) Príklad 67 - 4-[3-(4-metyl-5-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-izochinolín:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 15% PMB-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 67b spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 62. ^1H NMR

(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,67 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,66-7,91 (m, 6H), 7,57 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5$ Hz), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,15-7,18 (m, 1H), 2,50 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_6 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 402, zistené 402.

Príklad 68: Dimetyl-{2-[5-(4-metyl-[3,4']bipyridinyl-5-yl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-ylmetyl]-amín





(a) Medziprodukt 68a - {2-[5-jód-1-(4-metoxi-benzyl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-ylmetyl}-metanol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 40% z medziproduktu 19d a medziproduktu 23b podobne ako pri syntéze medziproduktu 7c'. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,02 (s, 0,5H), 12,87 (s, 0,5H), 8,91 (s, 1H), 7,64-7,77 (m, 2,5H), 7,37 (dd, 0,5H, J = 7,5, 1,5 Hz), 7,18-7,27 (m, 4H), 6,88 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 5,73 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,14-5,24 (m, 1H), 5,03 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 4,86 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 3,69 (s, 3H).

(b) Medziprodukt 68b - {2-[5-jód-1-(4-metoxi-benzyl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-ylmetyl}-dimetyl-amín:

Medziprodukt 68a (2,5 g, 4,9 mmol) a DIEA (1,38 ml, 10 mmol) sa mieša v THF (90 ml) pri teplote 0 °C. Pridá sa metansulfonylchlorid (0,76 ml, 9,8 mmol) a reakčná zmes sa mieša počas 2,5 hodiny pri teplote 0 °C. Dimetylamin sa nechá prebublávať roztokom počas 1 minúty a reakčná zmes sa mieša počas 2 hodín za ohriatia na teplotu miestnosti. Roztok sa utlmí H_2O a extrahuje sa etylacetátom. Organické látky sa premyjú nasýteným roztokom NaHCO_3 a solankou, sušia sa (Na_2SO_4) a zahustia sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (0,2% NH_4OH /3% MeOH/etylacetát) vedie na zisk 2,56 g (97%) medziproduktu 68b vo forme bielej peny. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,07 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,63

(dd, 1H, J= 8,7, 1,5 Hz), 7,07-7,25 (m, 5H), 6,85 (dd, 2H, J=6,6, 1,8 Hz), 5,61 (s, 2H), 3,77 (app s, 5H), 2,33 (s, 6H).

(c) Medziprodukt 68c- {2-[1-(4-metoxi-benzyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-ylmetyl}-dimetyl-amín:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 62% z medziproduktu 68b podobne ako medziprodukt 19e. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,11 (s, 1H), 7,82 (dd, 2H, J=8,4, 0,9 Hz), 7,35 (dd, 1H, J=8,4,0,9 Hz), 7,16-7,21 (m, 4H), 6,85 (dd, 2H, J=6,9, 1,8 Hz), 5,64 (s, 2H), 3,80 (br s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 1,37 (s, 12H).

(d) Medziprodukt 68d - Dimetyl-{2-[5-(4-metyl-[3,4']-bipyridinyl-5-yl)-1-(4-metoxi-benzyl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-ylmetyl}-amín:

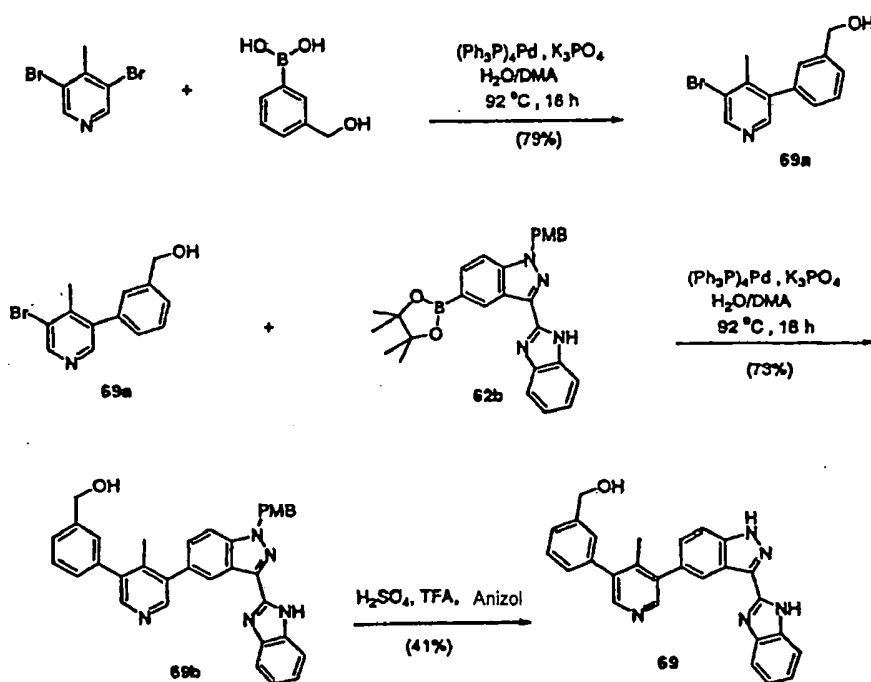
Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 85% z medziproduktu 68c a medziproduktu 53a podobne ako pri syntéze medziproduktu 61c. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,69-8,75 (m, 4H), 8,57 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,46 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,34-7,40 (m, 3H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,19 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,08 (d, 1H, J=7,2 Hz), 6,89 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 5,70 (s, 2H), 3,79 (app a, 5H), 2,34 (s, 6H), 2,19 (s, 3H).

(e) Príklad 68 - Dimetyl-{2-[5-(4-metyl-[3,4']-bipyridinyl-5-yl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-ylmetyl}-amín

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 20% PMB-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 68d spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 62. ^1H NMR

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,80 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 8,71 (dd, 2H, $J=4,5, 1,5$ Hz), 8,56 (br s, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, $J= 8,7$ Hz), 7,39-7,58 (m, 4H), 7,17 (br s, 2H), 3,76-3,99 (m, 2H), 2,14-7,29 (m, 9H). Anal. ($C_{28}H_{25}N_7 \cdot 1,5 H_2O$) C, H, N. MS (ES) ($m+H$)/ z vypočítané 460, zistené 460.

Príklad 69: (3-{5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-yl}-fenyl)-metanol



(a) Medziprodukt 69a- [3-(5-bróm-4-metyl-pyridin-3-yl)-fenyl]-metanol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 79% z 3,5-dibróm-4-metyl-pyridínu a kyseliny 3-(hydroxymetyl)-fenyl-boritej podobne ako pri syntéze medziproduktu 53a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 4,76 (d, 2H, $J=5,7$ Hz), 2,48 (t, 1H, $J= 5,7$ Hz), 2,32 (s, 3H). Anal. ($C_{13}H_{12}\text{BrNO} \cdot 0,2 H_2O$) C, H, N.

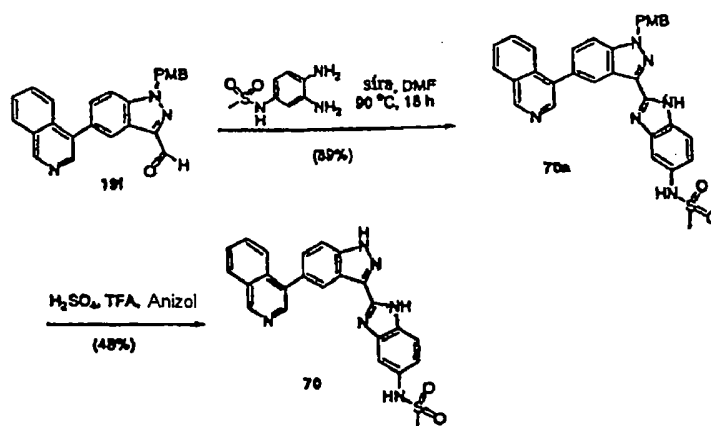
(b) Medziprodukt 69b - (3-{5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(4-metoxy-benzyl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-yl}-fenyl)-metanol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 83% z medziproduktu 62b a medziproduktu 69a podobne ako pri syntéze medziproduktu 61c. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,39 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,36-7,49 (m, 7H), 7,22-7,31 (m, 4H), 6,84 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 5,60 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,51 (br s, 1H), 2,11 (s, 3H).

(c) Príklad 69 - (3-{5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-yl}-fenyl)-metanol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 41% PMB-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 69b spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 62. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,79 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,49 (d, 2H, $J=6,3$ Hz), 8,41 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,34-7,69 (m, 7H), 7,19-7,22 (m, 2H), 5,25 (br s, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,15 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 1,2 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 432, zistené 432.

Príklad 70: N-[2-(5-izochinolin-4-yl-1H-indazol-3-yl)-3H-benzimidazol-5-yl]-metansulfonamid



(a) Medziprodukt 70a- N-{2-[5-izochinolin-4-yl-1-(4-metoxybenzyl)-1H-indazol-3-yl]-3H-benzimidazol-5-yl}-metansulfonamid:

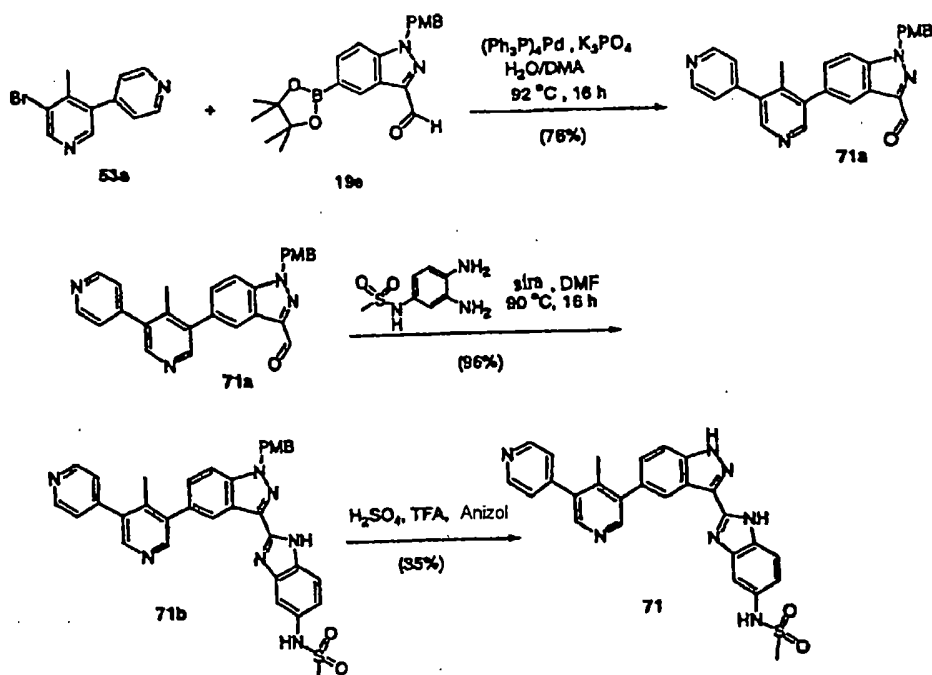
Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 89% z medziproduktu 19f a N-(3,4-diamínofenyl)metansulfonamidu (pozri Rajappa et al., Indian J. Chem. Sect. B, 19, 7, 1980, 533-535) podobne ako pri syntéze medziproduktu 7c'. ^1H NMR (300 MHz, MeOD-d_4) δ 9,26 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,96 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,72-7,81 (m, 3H), 7,58-7,63 (m, 3H), 7,35 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,16 (br s, 1H), 6,89 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 5,76 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,93 (s, 3H).

(b) Príklad 70- N-[2-(5-izochinolin-4-yl-1H-indazol-3-yl)-3H-benzimidazol-5-yl]-metansulfonamid:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 48% PMB-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 70a spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 62. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,83 (s, 1H), 13,04 (s, 1H), 9,54 (br s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,72-7,88 (m, 4H), 7,63 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5$ Hz), 7,54 (br s,

1H), 7,46 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 2,91 (s, 3H).
 Anal. (C₂₄H₁₈N₆O₂S•1,05 H₂O) C, H, N, S. MS (ES) [m+H]⁺/z
 vypočítané 455, zistené 455.

Príklad 71: N-{2-[5-(4-metyl-[3,4']bipyridinyl-5-yl)-1H-indazol-3-yl]-3H-benzimidazol-5-yl}-metansulfonamid



(a) Medziprodukt 71a- 1-(4-metoxi-benzyl)-5-(4-metyl-[3,4']bipyridinyl-5-yl)-1H-indazol-3-karbaldehyd:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 76% z medziproduktu 19 a medziproduktu 53a podobne ako pri syntéze medziproduktu 61c. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,28 (s, 1H), 8,73 (dd, 2H, J= 4,5, 1,5 Hz), 8,49 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,40 (dd, 1H, J=8,7, 1,5 Hz), 7,26-7,34 (m, 4H), 6,89 (d, 2H, J=8,7 Hz), 5,67 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). Anal. (C₂₇H₂₂N₄O₂•0,25 H₂O) C, H, N.

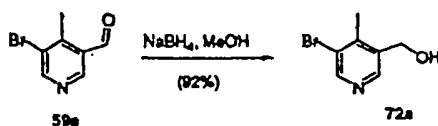
(b) Medziprodukt 71b- N-{2-[5-(4-metyl-[3,4']bipyridinyl-5-yl)-1-(4-metoxi-benzyl)-1H-indazol-3-yl]-3H-benzimidazol-5-yl}-metansulfonamid:

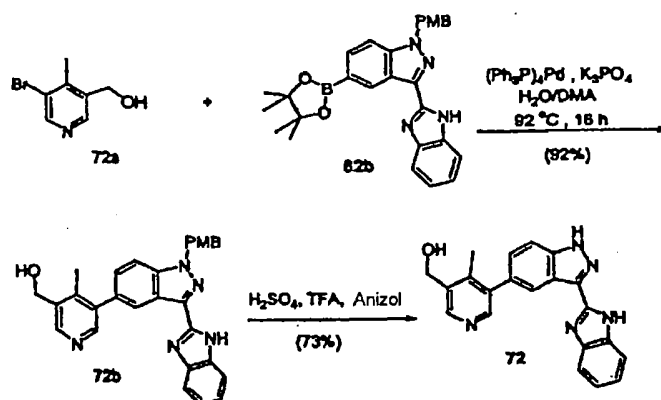
Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 96% z medziproduktu 71a a N-(3,4-diamínofenyl)metansulfonamidu podobne ako pri syntéze medziproduktu 7d. ^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4) δ 8,66 (dd, 2H, $J=4,5, 1,5$ Hz), 8,52 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,47-7,65 (m, 5H), 7,35 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,17 (br s, 1H), 6,86 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 5,72 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

(c) Príklad 71- N-{2-[5-(4-metyl-[3,4']bipyridinyl-5-yl)-1H-indazol-3-yl]-3H-benzimidazol-5-yl}-metansulfonamid:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 35% PMB-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 71b spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 62. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,79 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,70 (d, 2H, $J=5,7$ Hz), 8,54 (s, 1H), 8,47 (d, 2H, $J=7,8$ Hz), 7,78 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,49-7,58 (m, 5H), 7,10 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 2,93 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}\cdot 1,45\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S. MS (ES) ($m+H$)/ z vypočítané 496, zistené 496.

Príklad 72: {5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-yl}-metanol





(a) Medziprodukt 72a- (5-brómo-4-metyl-pyridin-3-yl)-metanol:

Medziprodukt 59a (1,5 g, 7,5 mmol) sa mieša v MeOH pri teplote 0°C . Po častiach sa pridá bórohydrid sodný (850 mg, 22,5 mmol) a reakčná zmes sa mieša počas 1 hodiny. Roztok sa nariedi etylacetátom a organické látky sa premyjú H_2O a solankou, sušia sa (MgSO_4) a zahustia sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (80% až 100% etylacetát/ hexany) vedie na zisk 1,39 g (92%) medziproduktu 72a vo forme bielej pevnej látky. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 4,75 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 2,45 (s, 3H), 2,37 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz).

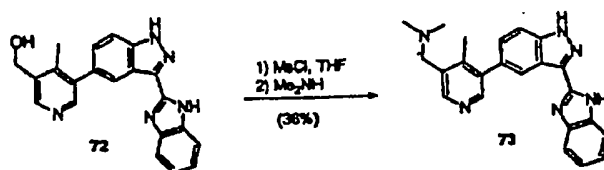
(b) Medziprodukt 72b- {5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(4-metoxi-benzyl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-yl}-metanol

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 92% z medziproduktu 62b a medziproduktu 72a podobne ako pri syntéze medziproduktu 61c. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,48 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,45 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,21-7,32 (m, 5H), 6,83 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 5,60 (d, 2H, $J = 4,5$ Hz), 4,80 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,94 (br s, 1H).

(c) Príklad 72 - {5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-yl}-metanol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 59% PMB-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 72b spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 62. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,78 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H, $J=8,4, 0,6$ Hz), 7,68 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,44 (dd, 1H, $J=8,4, 1,5$ Hz), 7,15-7,23 (m, 2H), 5,29 (t, 1H, $J=5,4$ Hz), 4,64 (d, 2H, $J=5,4$ Hz), 2,22 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O} \cdot 1,25 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]/z$ vypočítané 356, zistené 356.

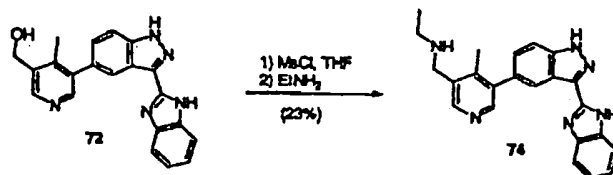
Príklad 73: {5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl}-dimetyl-amín



(a) Príklad 73- {5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl}-dimetyl-amín

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 36% zo zlúčeniny príkladu 72 a dimetylaminu spôsobom analogickým k syntéze medziproduktu 68b. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,77 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,38-8,42 (m, 3H), 7,67-7,76 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,44 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,14-7,24 (m, 2H), 3,48 (br s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 6H). Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6 \cdot 0,8 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]/z$ vypočítané 383, zistené 383.

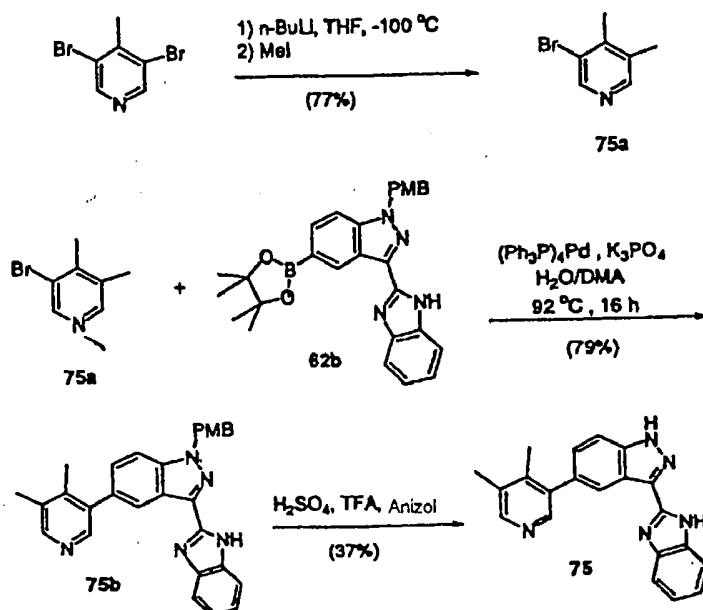
Príklad 74: {5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl}-etylamin



(a) Príklad 74 - {5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl}-etylamin

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 23% zo zlúčeniny príkladu 72 a etylamínu spôsobom analogickým k syntéze medziproduktu 68b. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,76 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,68 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,43 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5$ Hz), 7,14-7,23 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,65 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,26 (s, 3H), 1,08 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz). Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+$ /vypočítané 383, zistené 383.

Príklad 75: (3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(4,5-dimetyl-pyridin-3-yl)-1H-indazol



(a) Medziprodukt 75a - 5-brómo-3,4-dimetyl-pyridín:

Titulná zlúčenina sa pripraví z 3,5-dibróm-4-metyl-pyridínu a jódmethanu podobne ako pri syntéze medziproduktu 59a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,50 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

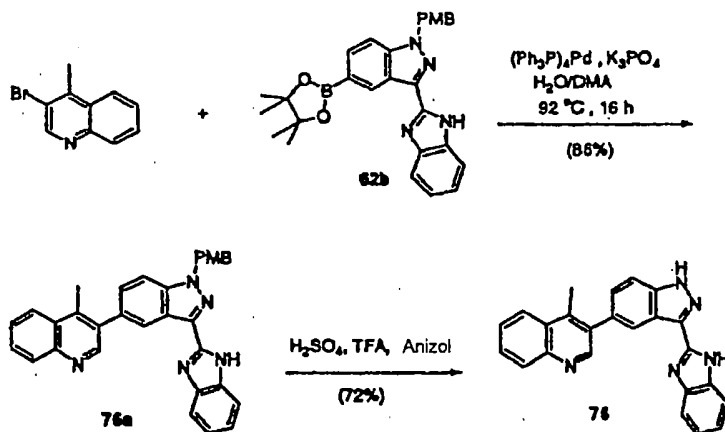
(b) Medziprodukt 75b - 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(4,5-dimetyl-pyridin-3-yl)-1-(4-metoxi-benzyl)-1H-indazol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 79% z medziproduktu 62b a medziproduktu 75a podobne ako pri syntéze medziproduktu 61c. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,81-7,85 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 2H), 7,18-7,27 (m, 5H), 6,81 (d, 2H, $J=4,5$ Hz), 5,57 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

(c) Príklad 75 - 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(4,5-dimetyl-pyridin-3-yl)-1H-indazol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 37% PMB-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 75b spôsobom analogickým k príkladu 62. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,76 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, $J=8,4, 0,6$ Hz), 7,51-7,69 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H, $J=8,7, 1,8$ Hz), 7,17-7,22 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5 \cdot 1,0 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]^+/z$ vypočítané 340, zistené 340.

Príklad 76: 3-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-chinolín



(a) Medziprodukt 76a - 3-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(4-metoxý-benzyl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-chinolín

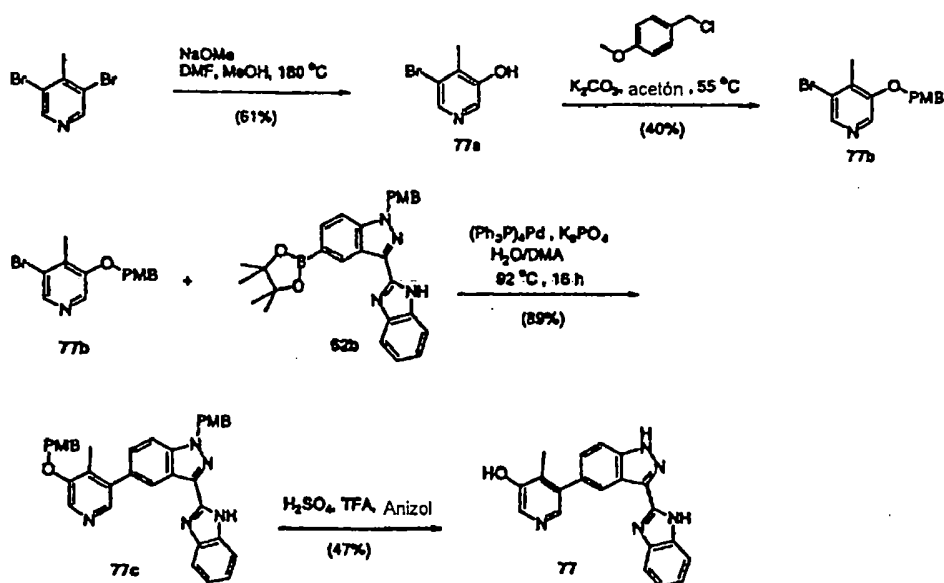
Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 86% z medziproduktu 62b a 3-bróm-4-metylchinolínu (pozri Kwon et al., Synthesis, 1976, 249) podobne ako medziprodukt 61c. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,24 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H, $J=7,8, 0,3$ Hz), 8,14 (dd, 1H, $J=7,8, 0,3$ Hz), 7,75-7,88 (m, 2H), 7,64-7,70 (m, 1H), 7,45-7,57 (m, 3H), 7,27-7,35 (m, 4H), 6,91 (d, 2H, $J = 6,9$ Hz), 5,68 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O} \cdot 0,15 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Príklad 75- 3-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-imidazol-5-yl]-4-metyl-chinolín:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 72% PMB-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 76a spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 62. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,81 (s, 1H), 13,06 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, $J= 7,8$ Hz), 8,09 (d, 1H, $J= 7,2$ Hz), 7,68-7,84 (m, 3H), 7,55-7,59 (m, 3H), 7,17-7,23 (m, 2H), 2,66 (s,

3H). Anal. ($C_{24}H_{17}N_8 \cdot 0,8 H_2O$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 376, zistené 376.

Príklad 77: 5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-chinolín



(a) Medziprodukt 77a - 5-bróm-4-metyl-pyridin-3-ol:

3,5-dibróm-4-metyl-pyridín (2,42 g, 9,64 mmol) a metoxid sodný (3,12 g, 57,8 mmol) sa mieša v zmesi DMF (8 ml) a MeOH (2 ml) v uzavrenej banke pri teplote 180 °C počas 24 hodín. Reakčná zmes sa nechá schladnúť a zahustí sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (100% etylacetát) vedie na zisk 1,10 g (61%) medziproduktu 77a vo forme bielej pevnej látky. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 2,21 (s, 3H). Anal. (C_6H_6BrNO) C, H, N.

(b) Medziprodukt 77b - 3-bróm-5-(4-metoxi-benzyloxy)-4-metyl-pyridín:

Medziprodukt 77a (1,0 g, 5,3 mmol), tetrametylammonium-jodid (107 mg, 0,53 mmol) a uhličitan draselný (1,47 g, 10,6

mmol) sa mieša v acetóne (30 ml). Pridá sa p-metoxybenzylchlorid (1,08 ml, 7,98 mmol) a reakčná zmes sa mieša pri teplote 55 °C počas 8 hodín. Roztok sa nariedi etylacetátom. Organické látky sa premyjú H₂O a solankou, sušia sa (MgSO₄) a zahustia sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (25% etylacetát/hexany) vedie na zisk 648 mg (40%) medziproduktu 77b vo forme bielej pevnej látky. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,34 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,93 (d, 2H, J=8,7 Hz), 5,08 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). Anal. (C₁₄H₁₄BrNO₂) C, H, N.

(c) Medziprodukt 77c - 5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(4-metoxy-benzyl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-ol:

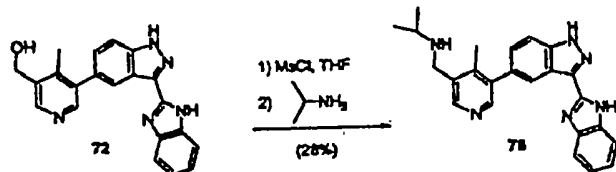
Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 89% z medziproduktu 62b a medziproduktu 77b podobne ako pri syntéze medziproduktu 61c. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,17 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,81-7,86 (m, 1H), 7,34-7,49 (m, 5H), 7,21-7,29 (m, 4H), 6,95 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 6,85 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 5,61 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

(d) Príklad 77 - 5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-ol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 47% PMB-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 77c spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 62. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,74 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H, J=8,4, 0,6 Hz), 7,69 (bs, 1H), 7,51 (bs, 1H), 7,45 (dd,

1H, J=8,7, 1,5 Hz), 7,17-7,22 (m, 2H) 2,09 (s, 3H). Anal. (C₂₀H₁₅N₅O•0,3 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z vypočítané 340, zistené 340.

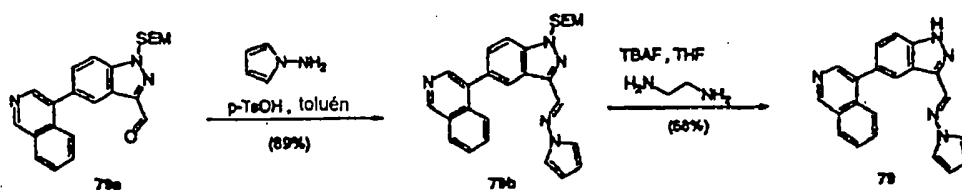
Príklad 78: {5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl}izopropyl-amín



(a) Príklad 78 - {5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl}-izopropyl-amín:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 28% zo zlúčeniny príkladu 72 a izopropylamínu za použitia postupu analogického na prípravu medziproduktu 68b. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,76 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,68 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,50 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,43 (dd, 1H, J=8,7, 1,5 Hz), 7,15-7,25 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,80-2,86 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,07 (d, 6H, J=6,6 Hz). Anal. (C₂₄H₂₄N₈•0,7 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z vypočítané 397, zistené 397.

Príklad 79: (5-izochinolin-4-yl-1H-indazol-3-ylmetylén)-pyrrol-1-yl-amín



(a) medziprodukt 79a - 5-izochinolin-4-yl-1-(2-trimetylsilanyl-etoxyetyl)-1H-indazol-3-karbaldehyd

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom analogickým na prípravu medziproduktu 19f, za nahradenia SEM-chránenia (pozri medziprodukt 3a) PMB-chránením medziproduktu 19c. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,30 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,08 (dd, 1H, $J = 6,6, 2,4$ Hz), 7,86 (dd, 1H, $J = 6,6, 0,6$ Hz), 7,81 (dd, 1H, $J = 8,7, 0,9$ Hz), 7,64-7,70 (m, 3H), 5,91 (s, 2H), 3,66 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 0,97 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), -0,02 (s, 9H).

(b) Medziprodukt 79b - [5-izochinolin-4-yl-1-(2-trimetylsilanyl-etoxyetyl)-1H-indazol-3-ylmetylén]-pyrrol-1-yl-amín:

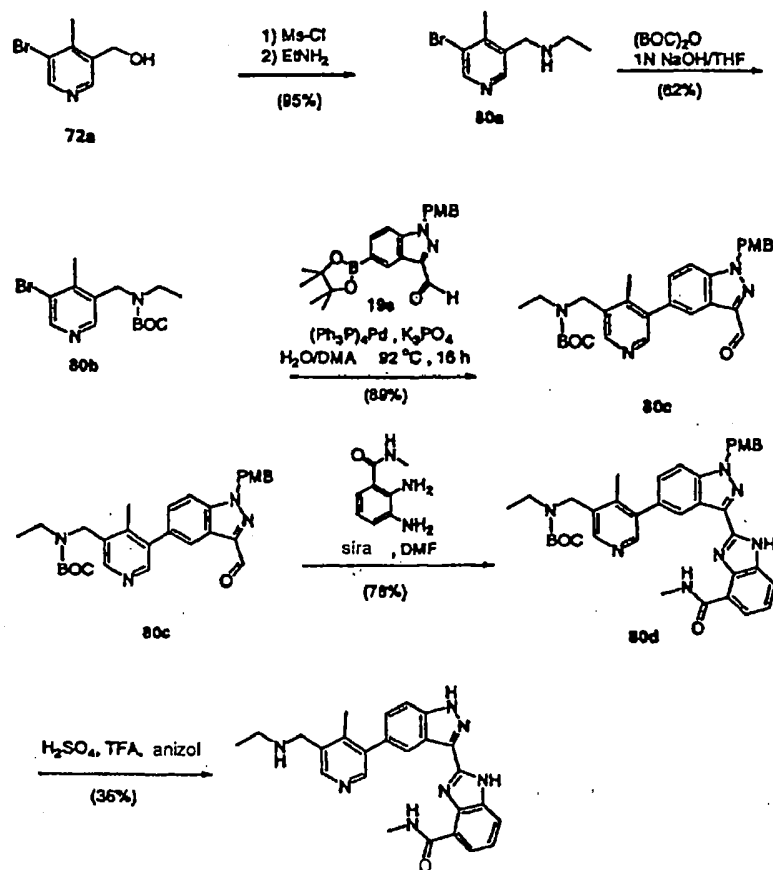
Medziprodukt 79a (400 mg, 0,99 mmol) a 1-amínopyrrol (98 mg, 1,2 mmol) sa mieša s kyselinou p-toluénsulfonovou (10 mg) v toluéne (6 ml) pri teplote 80 $^\circ\text{C}$ počas 2 hodín. Roztok sa zahustí vo vákuu a prečistí sa chromatografiou na silikagéli (50% etylacetát/hexany) za zisku 410 mg (89%) medziproduktu 79b vo forme žltého oleja. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,31 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,58-8,60 (m, 2H), 8,09 (dd, 1H, $J = 7,2, 0,9$ Hz), 7,92 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J = 8,7, 0,9$ Hz), 7,63-7,70 (m, 3H), 7,19 (t, 2H, $J = 2,4$ Hz), 6,26 (t, 2H, $J = 2,4$ Hz), 5,85 (s, 2H), 3,66 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 0,97 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), -0,02 (s, 9H).

(c) Príklad 79 - (5-izochinolin-4-yl-1H-indazol-3-ylmetylén)-pyrrol-1-yl-amín:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 68% SEM-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 79b spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 41. ^1H NMR

(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,82 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,24 (dd, 1H, $J=7,2, 1,5$ Hz), 7,71-7,85 (m, 4H), 7,61 (dd, 1H, $J= 8,4, 1,5$ Hz), 7,46 (t, 2H, $J= 2,4$ Hz), 6,15 (t, 2H, $J= 2,4$ Hz). Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 338, zistené 338.

Príklad 80: Metylamid kyseliny 2-[5-(5-etylaminometyl-4-metylpyridin-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-karboxylovej



(a) Medziprodukt 80a- (5-brómo-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl)-etyl-amín

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 95% z medziproduktu 72a a etylamínu za použitia spôsobu analogického

spôsobu použitého na syntézu medziproduktu 68b. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,73 (q, 2H, $J=7,2$ Hz), 2,48 (s, 3H), 1,16 (t, 3H, $J=7,2$ Hz).

(b) Medziprodukt 80b - Dimetyl-etyl ester kyseliny 5-brómo-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl)-etyl-karbamovej

Medziprodukt 80a (850 mg, 3,7 mmol) sa mieša v roztoku THF (80 ml) a 1N NaOH (10 ml). Pridá sa di-terc-butyldikarbonát (1,09 g, 5 mmol) a reakčná zmes sa mieša počas 2 hodín pri teplote miestnosti. Roztok sa nariedi etylacetátom. Organické látky sa premyjú H_2O a solankou, sušia sa (MgSO_4) a zahustia sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (33% etylacetát/hexany) vedie na zisk 760 mg (62%) medziproduktu 80b vo forme číreho oleja. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,18 (bs, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,05 (t, 3H, $J=7,2$ Hz).

(c) Medziprodukt 80c - Dimetyl-etyléster kyseliny etyl-[5-(3-formyl-1H-indazol-5-yl)-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl]karbamovej:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 85% z medziproduktu 19e a medziproduktu 80b podobne ako pri syntéze medziproduktu 61c. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,27 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H, $J=8,7, 0,6$ Hz), 7,26-7,51 (m, 3H), 6,89 (dd, 2H, $J=6,6, 2,1$ Hz), 5,66 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,24 (bs, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,10 (t, 3H, $J=7,2$ Hz).

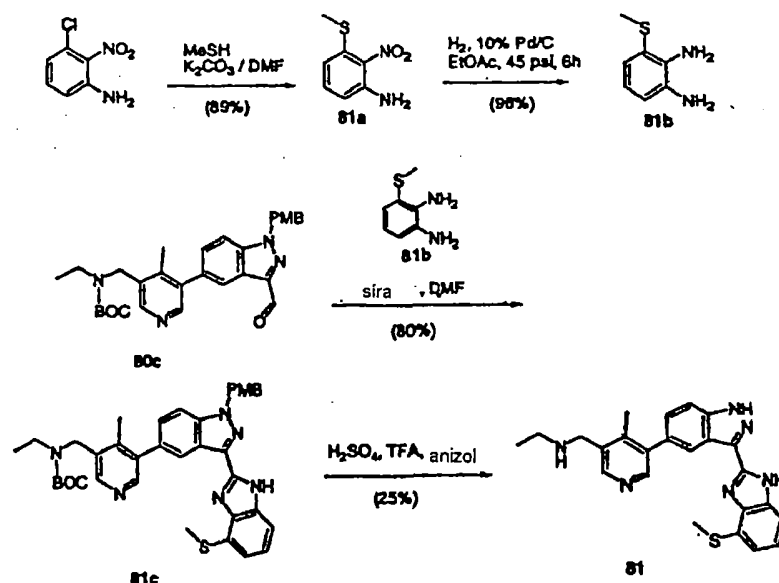
(d) Medziprodukt 80d- Dimetyl-etyl ester kyseliny etyl-{5-[1-(4-metoxý-benzyl)-3-(4-metylkarbamoyl-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl}-karbamovej:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 78% z medziproduktu 80c a 2-amino-N-metyl-3-nitro-benzamid (Kania, Braganza, et al., Patentová prihláška "Compounds and Pharmaceutical Compositions for Inhibiting Protein Kinases, and Methods for Their Uses", str.52, riadok 10 až str. 53, riadok 26; a str.59, riadok 16 až str. 60, riadok 4, U.S. doterajšia prihláška poradové č. 60/142,130, podaná 2.7.1999, ktorá je tu uvedená ako odkaz vo svojej úplnosti), podobne ako pri syntéze medziproduktu 7c'. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11,50 (s, 0,3H), 10,21 (s, 0,7H), 9,86 (bs, 1H), 8,36-8,57 (m, 3H), 8,18 (dd, 0,7H, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 7,97 (dd, 0,3H, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 7,63 (dd, 0,7H, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 7,24 (m, 5,3H), 6,88 (d, 2H, $J = 6,3$ Hz), 5,65 (s, 1,4H), 5,63 (s, 0,6H), 4,57 (bs, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,27 (bs, 2H), 3,12 (d, 0,9H, $J = 4,8$ Hz), 3,06 (d, 2,1H, $J = 4,8$ Hz), 2,29 (s, 2,1H), 2,21 (s, 0,9H), 1,48 (s, 9H), 1,11 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz).

(e) Príklad 80- Metylamid kyseliny 2-[5-(5-etylamínometyl-4-metyl-pyridin-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-karboxylovej:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 36% PMB-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 80d spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 62, s konečným prečistením preparatívnou HPLC (0,1% TFA-ACN/0,1%TFA- H_2O). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14,02 (s, 1H), 13,62 (bs, 1H), 9,72 (bs, 1H), 8,88 (bs, 2H), 8,63 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,83-7,88 (m, 2H), 7,72 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,52 (dd, 1H, $J = 8,4, 1,5$ Hz), 7,36 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,33 (bs, 2H), 3,15 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,90 (d, 3H, $J = 4,5$ Hz), 2,43 (s, 3H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz). Anal. ($\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_7 \cdot 3$ TFA) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 440, zistené 440.

Príklad 81: Etyl-4-{metyl-5-[3-(4-metylsulfanyl-1H-benzimidazol-2-yl)]-1H-indazol-5-yl]-pyridin-3-ylmetyl}-amín



(a) Medziprodukt 81a - 3-metylsulfanyl-2-nitro-fenylamín:

3-chlór-2-nitro-anilín (1,0 g, 5,8 mmol) a uhličitan draselný (880 mg, 6,4 mmol) sa mieša v suchom DMF (15 ml) v skúmavke s uzáverom pri teplote 0 °C. Metantiol sa nechá prebublávať roztokom počas 4 minút. Skúmavka sa uzavrie a reakčná zmes sa mieša pri teplote 122 °C počas 16 hodín. Ochladená reakčná zmes sa nariedi H₂O a extrahuje sa etylacetátom. Organické látky sa premyjú solankou, sušia sa (Na₂SO₄) a zahustia sa vo vákuu. Prečistenie chromatografiou na silikagéli (33% etylacetát/hexany) vedie na zisk 950 mg (89%) medziproduktu 81a vo forme svetlo červeno-oranžovej pevnej látky. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,55 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 5,93 (bs, 2H), 2,42 (s, 3H). Anal. (C₇H₈N₂O₂S) C, H, N, S.

(b) Medziprodukt 81b - 3-metylsulfanyl-benzén-1,2-diamín:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 96% z medziproduktu 81 podobne ako pri hydrogenačnom postupe uvedenom pre medziprodukt 9a'. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,93-6,97 (m, 1H), 6,63-6,70 (m, 2H), 3,71 (bs, 4H), 2,36 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$) O, H, N, S.

(c) Medziprodukt 81c - Dimetyletyl estes kyseliny etyl-{5-[1-(4-metoxý-benzyl)-3-(4-metylsulfanyl-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl}-karbamovej:

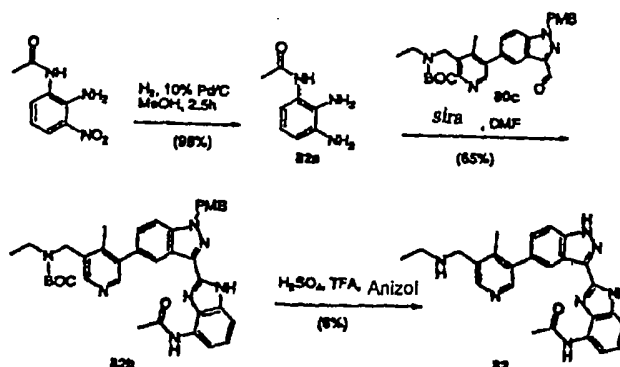
Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 80% z medziproduktu 81b a medziproduktu 80c podobne ako pri syntéze medziproduktu 7c'. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,15 (s, 0,6H), 10,12 (s, 0,4H), 8,64 (s, 0,4H), 8,59 (s, 0,6H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,72 (d, 0,6H, $J=7,5$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,19-7,34 (m, 5H), 7,10 (d, 0,4H, $J=7,5$ Hz), 6,83-6,89 (m, 2H), 5,65 (s, 12H), 5,61 (s, 0,8K), 4,55 (bs, 2H), 3,78 (s, 1,8H), 3,77 (s, 1,2H), 3,26 (bs, 2H), 2,67 (s, 1,2H), 2,57 (s, 1,8H), 2,24 (s, 1,2H), 2,22 (s, 1,8H), 1,49 (s, 9H), 1,12 (t, 3H, $J=6,9$ Hz).

(d) Príklad 81 - Etyl-4-{metyl-5-[3-(4-metylsulfanyl-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-pyridin-3-ylmetyl}-amín:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 25% PMB-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 81c spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 62. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,78 (s, 1H), 13,10 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,44 (d, 1H, $J=8,7, 1,8$ Hz), 7,30 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,19 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 3,82 (s, 2H), 2,66 (q, 2H, $J=7,2$

Hz), 2,56 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,08 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).
 Anal. ($C_{24}H_{24}N_0S \cdot 1,5 H_2O$) C, H, N, S. MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 429, zistené 429.

Príklad 82: N-{2-[5-(5-etylaminometyl-4-metyl-pyridin-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-yl}-acetamid



(a) Medziprodukt 82a- N-(2,3-diamíno-fenyl)-acetamid:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 98% z N-(2-amíno-3-nitro-fenyl)-acetamidu (pozri Harvey et al., 4, Chem. Soc. Perk. Trans. 1, 1988, 1939-1944) spôsobom analogickým k hydrogenácii medziproduktu 9a'. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,04 (s, 1H), 6,35-6,49 (m, 3H), 4,38 (bs, 4H), 2,00 (s, 3H).

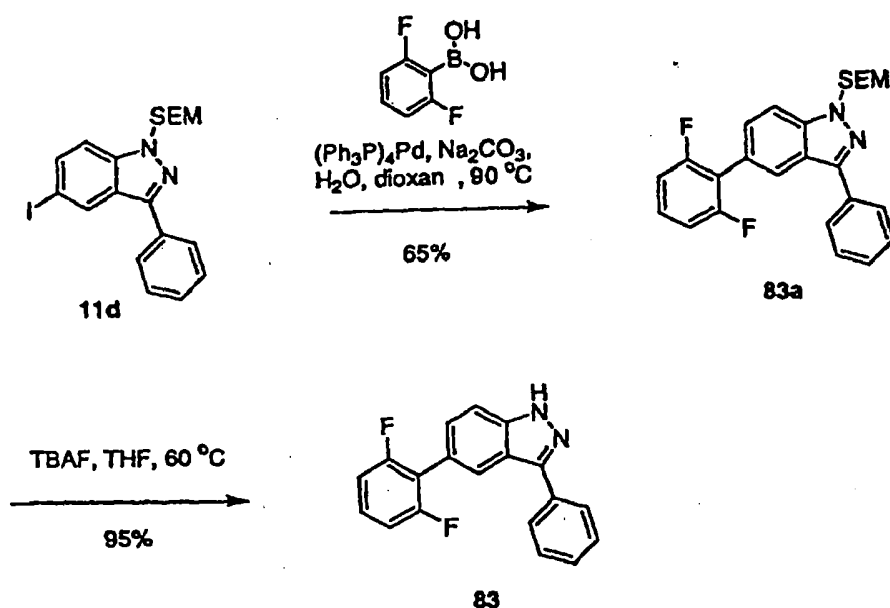
(b) Medziprodukt 82b - Dimetyletylester kyseliny {5-[3-(4-acetylamino-1H-benzimidazol-2-yl)-1-(4-metoxi-benzyl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl}-etyl-karbamovej

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 65% z medziproduktu 82a a medziproduktu 80c podobne ako pri syntéze medziproduktu 7c'. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12,35 (bs, 1H), 10,80 (bs, 1H), 7,90-8,85 (m, 4H), 6,76-7,46 (m, 8H), 5,60 (bs, 2H), 4,51 (bs, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,61 (bs, 2H), 3,19 (bs, 3H), 1,74 (bs, 12H), 1,18 (bs, 3H). MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 660, zistené 660.

(c) Príklad 82 - N-{2-[5-(5-etylaminometyl-4-metyl-pyridin-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-yl}-acetamid:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 6% PMB-odstránením chrániacich skupín z medziproduktu 82b spôsobom analogickým k syntéze zlúčeniny príkladu 62. ^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4) δ 8,64 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,57 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,50 (d, 2H, $J=7,2$ Hz), 7,34 (t, 1H, $J=8,4$ Hz), 4,44 (s, 2H), 3,27 (q, 2H, $J=7,5$ Hz), 2,43 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,41 (t, 3H, $J=7,5$ Hz). MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 440, zistené 440.

Príklad 83: 5-(2,6-difluórfenyl)-3-fenyl-1H-indazol



(a) Medziprodukt 83a - 5-(2,6-difluórfenyl)-3-fenyl-1-[2-(trimetylsilanyl)etoxymetyl]-1H-indazol:

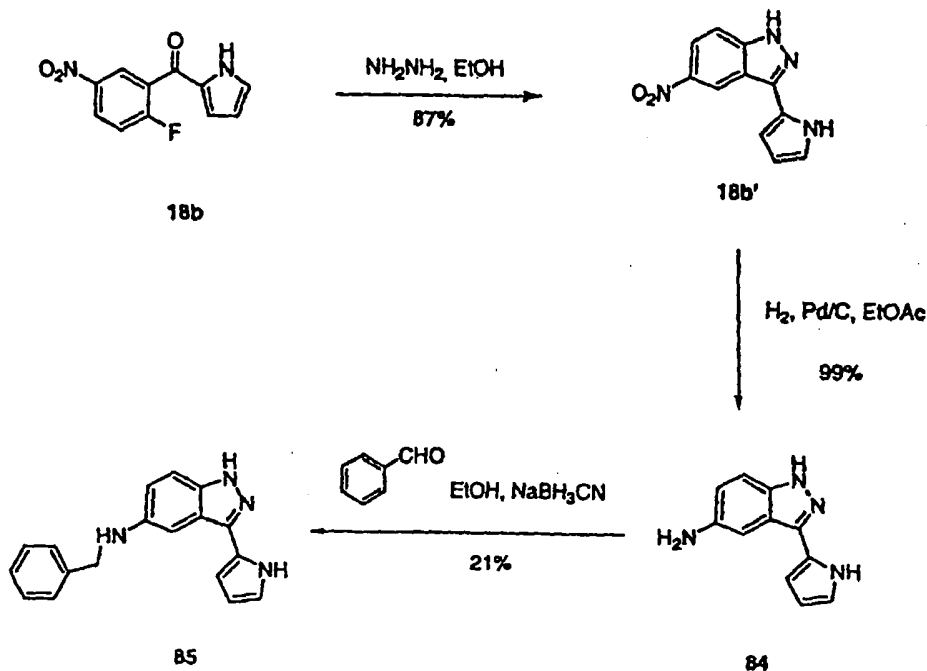
Spôsobom syntézy analogickým k syntéze medziprodukt 11e sa palládium katalyzovanou kondenzáciou medziproduktu 11d s kyselinou 2,6-difluórfenylboritou získa zlúčenina 83a (65%) vo forme svetlo žltej peny: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ -0,09 (s, 9H),

0,84 (t, 2H, J=8,0 Hz), 3,62 (t, 2H, J=8,0 Hz), 5,86 (s, 2H), 7,24 (dd, 2H, J=8,1, 8,3 Hz), 7,44 (tt, 1H, J= 1,3, 7,2 Hz), 7,47-7,58 (m, 4H), 7,92 (dd, 1H, J= 0,5, 8,8 Hz), 7,98 (dd, 2H, J= 1,3, 8,2 Hz), 8,14 (d, 1H, J=0,5 Hz).

(a) Príklad 83 – 5-(2,6-difluórfenyl)-3-fenyl-1H-indazol:

Podobne ako v príklade 7' sa reakciou zlúčeniny 83a s tetrabutylamóniumfluoridom získa 5-(2,6-difluórfenyl)-3-fenyl-1H-indazol 83 (95%) vo forme žltej pevnej látky: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,23 (dd, 2H, J= 8,1, 8,3 Hz), 7,40 (tt, 1H, J= 1,3, 7,2 Hz), 7,43-7,56 (m, 4H), 7,70 (dd, 1H, J= 0,6, 8,7 Hz), 7,98 (dd, 2H, J= 1,3, 8,4 Hz), 8,11 (d, 1H, J=0,6 Hz), 13,38 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{F}_2$) C, H, N.

Príklad 84: 5-amíno-3-(2-pyrrolyl)-1H-indazol



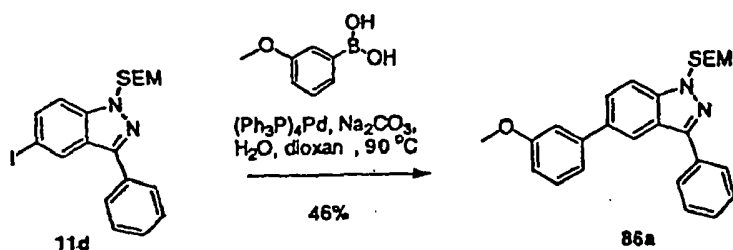
Spôsobom syntézy analogickým k syntéze medziproduktu 18c sa hydrogenáciou 5-nitro-3-(2-pyrrolyl)-1H-indazolu 18b' cez 10% palládium na uhlíku získa 5-amíno-3-(2-pyrrolyl)-1H-indazol 84

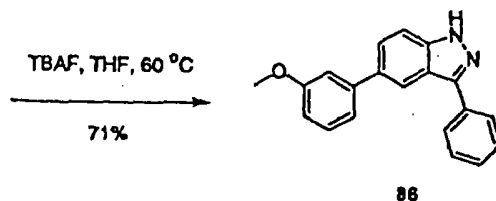
(99%) vo forme béžovej pevnej látky: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6,13 (dd, 1H, $J = 2,4,2,6$ Hz), 6,49 (dd, 1H, $J = 1,5,2,4$ Hz), 6,76 (dd, 1H, $J = 1,5, 2,6$ Hz), 6,79 (dd, 1H, $J = 2,1, 8,9$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,22 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 11,16 (s, 1H), 12,45 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4 \cdot 0,2$ etylacetát) C, H, N.

Príklad 85: 5-(benzylamíno)-3-(2-pyrrolyl)-1H-indazol

Benzaldehyd (100 mg, 1 mmol) sa pridá do roztoku 5-amíno-3-(2-pyrrolyl)-1H-indazolu 84 (100 mg, 0,5 mmol) v EtOH (100 ml). Získaný roztok sa mieša počas 2 hodín pri teplote miestnosti pred pridaním NaBH_3CN (50 mg, 0,8 mmol) v jedinom podiele vo forme pevnej látky. Po miešaní počas ďalších 2 hodín sa surová reakčná zmes naleje do H_2O (200 ml) a extrahuje sa etylacetátom (2 x 100 ml). Kombinované organické extrakty sa sušia cez síran sodný a zahustia sa. Chromatografiou na silikagéli (60% etylacetát/hexany) sa získa zlúčenina 85 (21%) vo forme béžovej pevnej látky: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4,33 (s, 2H), 6,11 (dd, 1H, $J = 2,5, 2,6$ Hz), 6,38 (dd, 1H, $J = 1,5, 2,5$ Hz), 6,74 (dd, 1H, $J = 1,5, 2,6$ Hz), 6,81 (s, 1H), 6,91 (dd, 1H, $J = 1,9, 8,9$ Hz), 7,17-7,36 (m, 5H), 7,43 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz), 11,13 (s, 1H), 12,48 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4 \cdot 0,33 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

Príklad 86: 5-(3-metoxyfenyl)-3-(fenyl)-1H-indazol





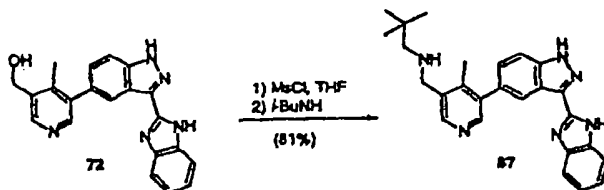
(a) Medziprodukt 86a – 5-metoxyfenyl)-3-fenyl-1-[2-(trimetylsilanyl)etoxymetyl]-1H-indazol:

Spôsobom syntézy podobným ako pri syntéze medziproduktu 11e sa palládiom katalyzovanou kondenzáciou medziproduktu 11d s kyselinou 3-metoxyfenylboritou získa zlúčenina 86a (46%) vo forme svetlo žltej pevnej látky: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ -0,10 (s, 9H), 0,84 (t, 2H, $J=8,0$ Hz), 3,62 (t, 2H, $J=8,0$ Hz), 5,86 (s, 2H), 7,24-7,34 (m, 4H), 7,38-7,56 (m, 4H), 7,84 (d, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,91-8,03 (m, 3H).

(b) Príklad 86 – 5-(3-metoxyfenyl)-3-fenyl-1H-indazol:

Podobne ako v príklade 11 sa reakciou zlúčeniny 86a s tetrabutylammóniumfluoridom získa 5-(3-metoxyfenyl)-3-fenyl-1H-indazol 86 (71%) vo forme bielej pevnej látky: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3,83 (s, 3H), 6,93 (dd, 1H, $J=1,9, 8,0$ Hz), 7,22-7,75 (m, 8H), 8,04 (dd, 2H, $J=1,3, 7,2$ Hz), 8,20 (d, 1H, $J=0,3$ Hz), 13,27 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

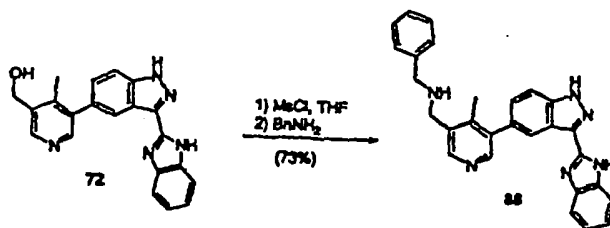
Príklad 87: {5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl}-izobutyl-amín



(a) Príklad 87 – {5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl}-izobutylamín

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 81% zo zlúčeniny príkladu 72 a izobutylamínu za použitia postupu analogického s prípravou medziproduktu 68b. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,77 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,68 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J=$), 7,43 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,14-7,24 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,49 (bs, 2H), s, 3H, 1,73-1,79 (m, 1H), 0,90 (d, 6H, $J= 6,6$ Hz). Anal. ($\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6 \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]/z$ vypočítané 411, zistené 411.

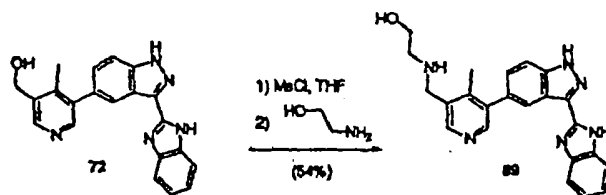
Príklad 88: {5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl}-benzyl-amín.



(a) Príklad 88- {5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl}-benzyl-amín:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 73% zo zlúčeniny príkladu 72 a benzylylamínu podobne ako medziprodukt 68b. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,77 (s,), 13,02 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,16-7,44 (m, 8H), 3,90 (bs, 4H), 2,23 1H). Anal. ($\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_6 \cdot 1,2 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]/z$ vypočítané 445, zistené

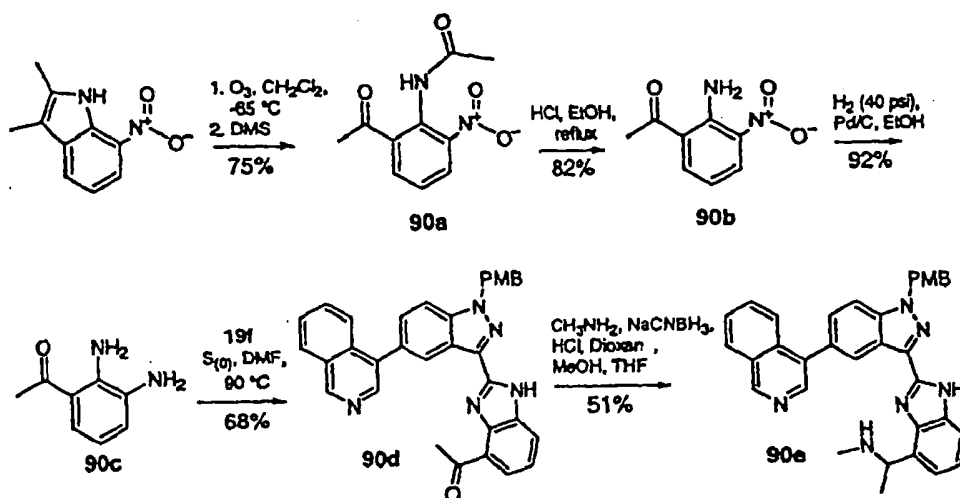
Príklad 89: 2-({5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-metyl}-amino)-etanol

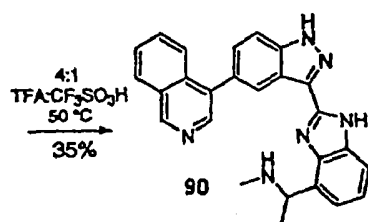


(a) Príklad 89 - 2-({5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl}-amino)-etanol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 54% zo zlúčeniny príkladu 72 a anolamínu podobne ako medziprodukt 68b. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,78 (s,), 13,01 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,51 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,43 (dd, 1H, $J=8,7, 1,5$ Hz), 7,15- 7,23 (m, 2H), 4,82 (bs, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,60 (d, 2H, $J= 2,7$ Hz), 2,87 (t, 2H, $J=$ Hz), 2,29 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}\cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]/z$ vypočítané 399, zistené 399.

Príklad 90: {1-[2-(5-izochinolin-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzimidazol-4-yl]-etyl}-metyl-amín





(a) Medziprodukt 90a – N-(2-acetyl-6-nitro-fenyl)-acetamid:

Roztok 2,3-dimetyl-7-nitroindolu (Acros Organic, 13,55 g, 71,24 mmol) v dichlórmétane (1,0 l) sa ochladí na vnútornú teplotu $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ a reaguje s plynným ozónom počas 1,5 hodiny. Počas tejto doby sa pozoruje zmena farby z oranžovej za žltozelenú. Argón sa nechá prebublávať roztokom počas 1 hodiny, čo spôsobí zmenu farby roztoku na žltú. Pridá sa dimetylsulfid (10,5 ml, 142,5 mmol) a miešanie pokračuje pri teplote $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas 1,5 hodiny. Po zahriatí na teplotu miestnosti sa roztok zahustí vo vákuu na 200 ml, premyje sa vodou (2 x 50 ml), suší sa cez síran horečnatý, prefiltruje sa, zahustí sa a prečistí sa chromatografiou na silikagéli (50 až 100 % etylacetát v hexanoch) za zisku zlúčeniny 90a (11,85 g, 75%) vo forme oranžovej pevnej látky. $R_f = 0,36$ (75% etylacetát/hexany); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,02 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 7,52 (t, 1H, $J=7,9$ Hz), 8,00 (dd 1H, $J=7,9, 1,5$ Hz), 8,05 (dd, 1H, $J=8,1, 1,5$ Hz), 10,32 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Medziprodukt 90b – 1-(2-amíno-3-nitro-fenyl)-etanón:

Koncentrovaná kyselina chlórovodíková (40 ml) sa pridá do roztoku zlúčeniny 90a (4,00 g, 18,0 mmol) v absolútnom etanole (80 ml) a vode (40 ml). Zmes zahrieva pri teplote spätného toku (vnútorná teplota $87\text{ }^{\circ}\text{C}$) počas 1 hodiny. Po ochladení na teplotu miestnosti sa pridá nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného na úpravu pH na 8. Roztok sa

extrahuje etylacetátom (2 x 200 ml). Kombinované organické extrakty sa sušia cez síran horečnatý, prefiltrujú sa, zahustia sa a prečistia sa chromatografiou na silikagéli (20 až 70% etylacetát v hexanoch) za zisku zlúčeniny 90b (2,67 g, 82%) vo forme žltej pevnej látky. $R_f = 0,45$ (50% etylacetát/hexany); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,62 (s, 3H), 6,74 (t, 1H, $J=8,1$ Hz), 8,31 (m, 2H), 8,85 (br s, 2H). Anal. ($\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$) C, H, N.

(c) Medziprodukt 90c – 1-(2,3-diamíno-fenyl)-etanón:

Spôsobom syntézy analogickým k syntéze zlúčeniny 9a sa hydrogenáciou zlúčeniny 90b (2,00 g, 11,1 mmol) v etanole získa zlúčenina 90c (1,54 g, 92%) vo forme svetlo žltých kryštálov. $R_f = 0,34$ (50% etylacetát/hexany); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,47 (s, 3H), 4,75 (br s, 2H), 6,40 (dd, 1H, $J=7,5, 8,1$ Hz), 6,69 (dd, 1H, $J=7,5, 1,3$ Hz), 6,79 (br s, 2H), 7,10 (dd, 1H, $J=8,1, 1,3$ Hz). Anal. ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$) C, H, N.

(d) Medziprodukt 90d – 1-{2-[5-izochinolin-4-yl-1-(4-metoxibenzyl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-yl}-etanón:

Podobne ako pri syntéze zlúčeniny 19h sa aldehyd 19f (2,02 g, 5,13 mmol) a diamín 90c (771 mg, 5,13 mmol) kondenzujú za prítomnosti síry za zisku zlúčeniny 90d (1,83 g, 68%) vo forme svetlo žltej pevnej látky. $R_f = 0,19$ (75% etylacetát/hexany); ^1H NMR (DMSO- d_6) [niektoré píky sú dvojité v dôsledku tautomérnej izomerizácie] δ 2,72 a 2,87 (2 br s, 3H spoločne), 3,71 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,34 (m, 3H), 7,75 (m, 5H), 8,07 (m, 2H), 8,25 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 8,56 a 8,80 (2 br s, 2H spoločne), 9,38 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 13,53 (s, 1H).

(e) Medziprodukt 90e – (1-{2-[5-izochinolin-4-yl-1-(4-metoxymetyl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-yl}-etyl)-metylamin:

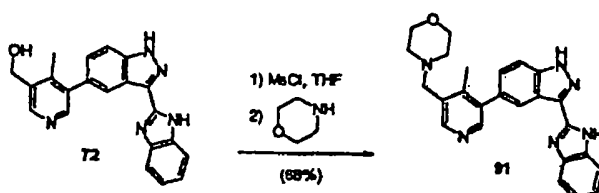
Roztok metylamínu v metanole (2,0 M, 3,02 ml, 6,04 mmol) sa pridá do ketónu 90d (527,8 mg, 1,01 mmol) pri teplote miestnosti a potom sa pridá kyselina chlór vodíková (4,0 ml v dioxane, 0,504 ml, 2,02 mmol), metanol (6,0 ml) a kyanbórohydrid sodný (38,0 mg, 0,605 mmol). Suspenzia sa mieša pri teplote miestnosti počas 23 hodín, ale pri TLC analýze sa nepozoruje žiadna reakcia. Na zvýšenie rozpustnosti sa pridá bezvodý THF (10 ml) a miešanie pokračuje počas 70 hodín. Zmes sa rozdelí medzi etylacetát a nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného. Organická fáza sa suší cez síran horečnatý, prefiltruje sa, zahustí sa a prečistí sa chromatografiou na silikagéli (1:20:200 vodný roztok NH_4OH : etanol:dichlórmetan), za zisku zlúčeniny 90, (275,0 mg, 51%) vo forme žltej peny. $R_f = 0,09$ (1:20:400 vodný roztok NH_4OH : etanol: dichlórmetan); ^1H NMR (CD_3OD) δ 1,53 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 2,24 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,28 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz), 5,45 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 6,89 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,22 (m, 2H), 7,34 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,61 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5$ Hz), 7,76 (m, 3H), 7,99 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 8,20 (dd, 1H, $J = 7,2, 1,7$ Hz), 8,48 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,27 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O} \cdot 1,0 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(f) Príklad 90 – {1-[2-(5-izochinolin-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzimidazol-4-yl]-etyl}-metylamin:

Roztok zlúčeniny 90 (179,7 mg, 0,334 mmol), kyseliny trifluórmetansulfonovej (0,84 ml) a kyseliny trifluóroctovej (3,34 ml) sa mieša pri 50°C počas 2 hodín. Roztok sa potom pridá po kvapkách do rýchlo miešanej zmesi koncentrovaného

vodného roztoku NH_4OH (10 ml) a etylacetátu (30 ml). Extrakciou a prečistením podobne ako pri syntéze zlúčeniny príkladu 33 sa získa zlúčenina 90 vo forme špinavo bielej pevnej látky (140,9 mg). Aj keď sa tento materiál zdá byť čistý podľa HPLC a ^1H NMR analýz, prvková analýza ukáže významné nečistoty. Nečistý materiál sa rozpustí v etylacetáte (50 ml) a premyje sa vodou (10 ml), nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (10 ml) a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (10 ml). Organická vrstva sa suší cez síran horečnatý, prefiltruje sa a zahustí sa za zisku zlúčeniny 90 (49,4 mg, 35%) vo forme bielej pevnej látky: ^1H NMR (CD_3OD) δ 1,71 (d, 3H, $J=6,8$ Hz), 2,45 (s, 3H), 4,66 (q, 1H, $J=7,0$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,32 (t, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,61 (dd, 1H, $J=7,9$, 1,0 Hz), 7,67 (dd, 1H, $J=8,5$, 1,5 Hz), 7,82 (m, 3H), 8,03 (d, 1H, $J=8,3$ Hz), 8,24 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 8,53 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,30 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_6 \cdot 0,4 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

Príklad 91: 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(4-metyl-5-morfolin-4-ylmetyl-pyridin-3-yl)-1H-indazol

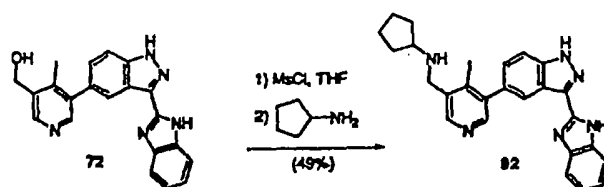


(a) Príklad 91- 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(4-metyl-5-morfolin-4-ylmetyl-pyridin-3-yl)-1H-indazol:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 68% zo zlúčeniny príkladu 72 a morfolínu za použitia spôsobu analogického na prípravu medziproduktu 68b. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,78 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,59 (br s, 2H), 7,44 (dd, 1H, $J=8,7$, 1,5 Hz), 7,17-7,22 (m, 2H), 3,58-3,67 (m, 6H), 2,48 (br s, 4H),

2,30 (s, 3H). Anal. ($C_{25}H_{24}N_6 \cdot 0,7 H_2O$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 425, zistené 425.

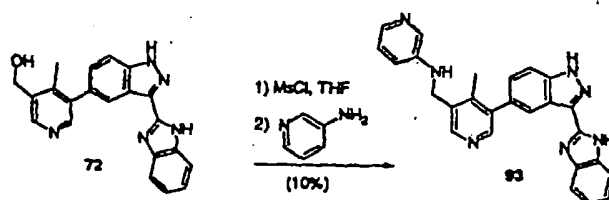
Príklad 92: {5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl}-cyklopentyl-amín



(a) Príklad 92- {5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl}-cyklopentyl-amín:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 49% zo zlúčeniny príkladu 72 a cyklopentylamínu za použitia postupu analogického syntézy medziproduktu 68b. ^1H NMR (300 MHz, $MeOD-d_4$) δ 8,49 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,64 (br s, 2H), 7,45 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,24-7,28 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,25 (br s, 1H), 2,39 (s, 3H) 1,96-2,02 (m, 2H), 1,71-1,78 (m, 2H), 1,46-1,67 (m, 4H). Anal. ($C_{26}H_{26}N_6 \cdot 0,25 H_2O$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 423, zistené 423.

Príklad 93: {5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl}-pyridin-3-yl-amín



(a) Príklad 93 - {5-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metyl-pyridin-3-ylmetyl}-pyridin-3-yl-amín:

Titulná zlúčenina sa pripraví s výťažkom 10% zo zlúčeniny príkladu 72 a 3-amino-pyridínu za použitia postupu analogického na prípravu medziproduktu 68b. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,79 (s, 1H), 13,03 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,59 (br s, 2H), 7,45 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,09-7,22 (m, 4H), 6,55 (br s, 1H), 4,40 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 2,28 (s, 3H). Anal. ($\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_7 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ vypočítané 432, zistené 432.

Biochemické a biologické hodnotenia

Aktivita cyklín-dependentnej kinázy sa merala kvantifikáciou enzýmom katalyzovanej, časovo závislej inkorporácie radioaktívneho fosfátu z $[^{32}\text{P}]\text{ATP}$ alebo $[^{33}\text{P}]\text{ATP}$ do proteínového substrátu. Pokiaľ nie je uvedené inak, boli testy uskutočnené v 96-jamkových platniach v celkovom objeme 50 μl , za prítomnosti 10 mM HEPES (kyselina N-[2-hydroxyetyl]piperazín-N'-[2-etanesulfonová]) (pH 7,4), 10 mM MgCl_2 , 25 pM adenosin- trifosfátu (ATP), 1 mg/ml ovalbuminu, 5 pg/ml leupeptínu, 1 mM ditiotreitolu, 10 mM beta-glycerofosfátu, 0,1 mM natrium- vanadátu, 1 mM fluoridu sodného, 2,5 mM kyseliny etylénglykol-bis(β -aminoetyléter)-N,N,N',N'-tetraoctovej (EGTA), 2% (obj./obj.) dimetylsulfoxidu a 0,03-0,4 μCi $[^{32/33}\text{P}]\text{ATP}$ na reakcii. Reakcie sa iniciovali s vhodným enzýmom, reakčná zmes sa inkubovala pri teplote 30°C a reakcie sa skončili za 20 minút pridaním kyseliny etyléndiamíntetraoctovej (EDTA) do 250 mM. Fosforylovaný substrát sa potom zachytil na nitrocelulózovej alebo fosfocelulózovej membráne za použitia zariadenia na filtráciu 96-jamkových platní, a neinkorporovaná rádioaktivita sa odstránila opakovaným premytím 0,85% kyselinou fosforečnou.

Rádioaktivita sa kvantifikovala expozíciou vysušených membrán na zariadení zobrazujúcom rádioaktívny fosfor.

Zreteľné hodnoty K_i sa merali testovaním aktivity enzýmu za prítomnosti rôznych koncentrácií inhibičných zlúčenín a odčítaním základnej hodnoty rádioaktivity meranej za neprítomnosti enzýmu. Dáta na inhibíciu boli upravené podľa rovnice na kompetitívnu inhibíciu za použitia Kaleidagraph (Synergy Software), alebo boli upravené pre rovnicu na kompetitívnu inhibíciu s tesnou väzbou za použitia softwaru KineTic (BioKin, Ltd.).

Inhibícia CDK4/Cyclínu D Retinoblastomovej kinázovej aktivity

Komplex ľudskej CDK4 a cyklínu D3, alebo komplex ľudskej CDK4 a geneticky skráteného (1-264) cyklínu D3, bol prečistený za použitia tradičných biochemických chromatografických techník z hmyzích buniek, ktoré boli ko-infikované príslušnými bakulovírusovými expresnými vektormi (pozri napr., Meijer a Kim, "Chemical Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases, Methods in Enzymol.,. zväzok 283 (1997), str. 113-128). Enzymový komplex (5 alebo 50 nM) sa testuje s 0,3-0,5 μ g prečisteného fragmentu rekombinantného retinoblastomového proteínu (Rb) ako substrátu. Upravený Rb fragment (zbytky 386-928 prirodzeného retinoblastomového proteínu; 62,3 kDa) obsahuje väčšinu fosforylačných miest prítomných v prirodzenom 106-kDa proteíne, rovnako ako koncovku tvorenú šiestimi histidínovými zvyškami, ktorá zjednodušuje prečistenie. Fosforylovaný Rb substrát sa zachytil mikrofiltráciou na nitrocelulózovej membráne a kvantifikoval sa za použitia zobrazovacieho prístroja, ako bolo opísané vyššie. Na meranie inhibítorov tesnej väzby sa koncentrácia enzymového komplexu znížila na 5

nM a trvanie testu sa predĺžilo na 60 minút, počas ktorých bola časová závislosť tvorby produktu lineárna.

Inhibícia CDK2/Cyklín A retinoblastomovej kinázovej aktivity

CDK2 bol prečistený za použitia publikovaného spôsobu (Rosenblatt et al., "Purification and Crystallization of Human Cyclin-dependent Kinase 2" J. Mol. Biol., zväzok 230, 1993, str. 1317-1319) z hmyzích buniek, ktoré boli infikované bakulovírusovým expresným vektorom. Cyklín A bol prečistený z buniek E. coli exprimujúcich kompletný rekombinantný cyklín A, a skrátený cyklín A bol získaný limitovanou proteolýzou a bol prečistený spôsobom opísaným skôr (Jeffrey et al., "Mechanism of CDK activation revealed by the structure of a cyclin A-CDK2 complex," Nature, zväzok 376 (27 July 1995), str. 313-320). Komplex CDK2 a proteolyzovaného cyklínu A sa pripravil a prečistil gélovou filtráciou. Substrát na tento test bol rovnaký Rb substrát ako substrát použitý pre CDK4 testy, a postup pri CDK2/cyklín A a CDK4/cyklín D3 testoch bol v podstate rovnaký s tou výnimkou, že CDK2 bola použitá v koncentrácii 150 nM alebo 5 nM. Hodnoty K_i sa merali spôsobom opísaným vyššie.

Stimulácia proliferácie buniek rastovými faktormi, ako je VEGF a iné, je závislá na indukcii autofosforylácie každej ich receptorovej tyrosín kinázy. Preto schopnosť inhibítora proteín kináz blokovat bunkovou proliferáciou indukovanou týmito rastovými faktormi priamo koreluje s ich schopnosťou blokovat autofosforyláciu receptora. Na meranie aktivity zlúčeniny v inhibícii proteín kináz sa použili nasledujúce konštrukty.

VEGF-R2 konštrukt pre test

Tento konštrukt určuje schopnosť testovanej zlúčeniny inhibovať tyrosín-kinázovú aktivitu. Konštrukt (VEGF-R2Δ50) cytosolovej domény receptora 2 pre ľudský endotelový rastový faktor (VEGF-R2) bez 50 centrálnych zvyškov zo 68 zvyškov kinázovej inzertnej domény bol exprimovaný v systéme hmyzovej bunky/bakulovírus. Z 1356 zvyškov kompletného VEGF-R2 obsahuje VEGF-R2Δ50zbytky 806-939 a 990-1171, a tiež jednu bodovú mutáciu (E990V) v kinázovej inzertnej doméne v porovnaní s prirodzeným VEGF-R2. Autofosforylácia prečisteného konštraktu bola uskutočnená inkubáciou enzýmu v koncentrácii 4 μM za prítomnosti 3 mM ATP a 40 mM MgCl₂ v 100 mM Hepes, pH 7,5, obsahujúcom 5% glycerol a 5 mM DTT, pri teplote 4 °C počas 2 hodín. Po autofosforylácii bolo preukázané, že tento konštrukt má katalytickú aktivitu v podstate ekvivalentnú konštraktu autofosforylovanej kinázovej domény. Pozri Parast et al., Biochemistry, 37, 16788-16801 (1998).

CHK1 konštrukt pre test

Kompletná ľudská CHK1 s His koncovkou na C-konci (FL-CHK1) sa exprimovala za použitia systému bakulovírus/hmyzové bunky. Obsahuje 6 histidínových zvyškov (6 x His-koncovka) na C-konci 476 amínokyselinového ľudského CHK1. Proteín bol prečistený bežnými chromatografickými technikami.

VEGF-R2 test

Spojený spektrofotometrický (FLVK-P) test

Produkcia ADP z ATP, ktorá sprevádza prenos fosfátov, bola spojená s oxidáciou NADH za použitia fosfoenolpyruvátu (PEP) a

systemu obsahujúceho pyruvát-kinázu (PK) a laktát-dehydrogenázu (LDH). Oxidácia NADH bola sledovaná podľa zníženia absorbancie pri 340 nm ($\epsilon_{340} = 6,22 \text{ cm}^{-1} \text{ mM}^{-1}$) za použitia Beckman DU 650 spektrofotometru. Testovacie podmienky pre fosforylovaný VEGF-R2Δ50 (v nasledujúcich tabuľkách označený ako FLVK-P) boli nasledujúce: 1 mM PEP; 250 μM NADH; 50 jednotiek LDH/ml; 20 jednotiek PK/ml; 5 mM DTT; 5,1 mM poly(E₄Y₁); 1 mM ATP; a 25 mM MgCl₂ v 200 mM Hepes, pH 7,5. Testovacie podmienky pre nefosforylovaný VEGF-R2Δ50 (v nasledujúcich tabuľkách označený ako FLVK) boli nasledujúce: 1 mM PEP; 250 μM NADH; 50 jednotiek LDH/ml; 20 jednotiek PK/ml; 5 mM DTT; 20 mM poly(E₄Y₁); 3 mM ATP; a 60 mM MgCl₂ a 2 mM MnCl₂ v 200 mM Hepes, pH 7,5. Testy boli zahájené s 5 až 40 nM enzýmu. Hodnoty K_i boli určené meraním aktivity enzýmu za prítomnosti rôznych koncentrácií testovanej zlúčeniny. Dáta boli analyzované za použitia Enzyme Kinetic a Kaleidagraph softwaru.

ELISA test

Tvorba fosfogastrínu bola sledovaná za použitia biotinylovaného gastrínového peptidu (1-17) ako substrátu. Biotinylovaný fosfogastrín bol imobilizovaný za použitia streptavidínom potiahnutých 96-jamkových mikrotitračných platní a potom sa uskutočnila detekcia za použitia anti-fosfotyrosínovej protilátky konjugovanej na chreňovú peroxidázu. Aktivita chreňovej peroxidázy bola sledovaná za použitia 2,2'-azino-di-[3-etylbenzotiazolín-sulfonátu(6)], diammoniovej soli (ABTS). Typický testovací roztok obsahoval: 2 μM biotinylovaného gastrínu; 5 mM DTT; 20 μM ATP; 26 mM MgCl₂; a 2 mM MnCl₂ v 200 mM Hepes, pH 7,5. Test bol zahájený s 0,8 nM fosforylovaného VEGF-R2Δ50. Aktivita chreňovej peroxidázy sa testovala za použitia ABTS, 10 mM. Reakcia

chreňovej peroxidázy sa utlmila pridaním kyseliny (H_2SO_4), a potom sa odčítala absorbanca pri 405 nm. Hodnoty K_i sa určili meraním aktivity enzýmu za prítomnosti rôznych koncentrácií testovaných zlúčenín. Dáta sa analyzovali za použitia Enzyme Kinetic a Kaleidagraph softwaru.

CHK1 test

Produkcia ADP z ATP, ktorá sprevádza prenos fosfátov na syntetický peptidový substrát Syntide-2 (PLARTLSVAGLPGKK) bola spojená s oxidáciou NADH za použitia fosfoenolpyruvátu (PEP) a pyruvát-kinázy (PK) a laktát-dehydrogenázy (LDH). Oxidácia NADH bola sledovaná podľa zníženia absorbancie pri 340 nm ($\epsilon_{340} = 6,22 \text{ cm}^{-1} \text{ mM}^{-1}$) za použitia HP8452 spektrofotometru. Typický reakčný roztok obsahoval 4 mM PEP; 0,15 mM NADH; 28 jednotiek LDH/ml; 16 jednotiek PK/ml; 3 mM DTT; 0,125 mM Syntide-2; 0,15 mM ATP; 25 mM MgCl_2 v 50 mM TRIS, pH 7,5; a 400 mM NaCl. Testy sa zahájili s 10 nM FL-CHK1. Hodnoty K_i sa určili meraním aktivity enzýmu za prítomnosti rôznych koncentrácií testovaných zlúčenín. Dáta sa analyzovali za použitia Enzyme Kinetic a Kaleidagraph softwaru.

Inhibícia fosforylovaného FGF receptora a Laktivity CK tyrosín-kinázy

Klonovanie, expresia a prečistenie cytosolovej domény FGFR1 tyrosín kinázy (amínokyseliny 456-766) obsahujúcej tri amínokyselinové substitúcie (L457V, C488A, a C584S) sa uskutočnilo opísaným spôsobom (Mohammadi, M., Schtessinger, J., & Hubbard, S. R. (1996) Cell 86, 577-587). Táto doména sa exprimovala v Sf9 hmyzích bunkách za použitia bakulovírusového expresného vektora a proteín sa prečistil za použitia bežných techník. LCK tyrosín kináza sa exprimovala v hmyzích bunkách

s N-terminálnou deléciou od aminokyselín 223 do konca proteínu v aminokyseline 509. N-koniec proteínu obsahoval tiež dve aminokyselinové substitúcie, P223M a C224D. Kinázy sa prečistili za použitia bežných chromatografických metód.

Tyrosín-kinázová aktivita sa merala za použitia spojeného kontinuálneho spektrofotometrického testu, v ktorom je produkcia fosforylovaného poly(Glu,Tyr; 4:1) substrátu a ADP spojená s pyruvát kinázou-katalyzovaným prenosom fosfátu z fosfoenolpyruvátu na ADP, s tvorbou pyruvátu a regeneráciou ATP. Produkcia pyruvátu sa potom spojí s laktatdehydrogenázou-katalyzovanou redukciou pyruvátu za vzniku laktátu, so súčasnou konverziou NADH na NAD⁺. Úbytok NADH sa sleduje meraním absorbancie pri 340 nm (pozri napríklad, Technikova-Dobrova et al., "Spectrophotometric determination of functional characteristics of protein kinases with coupled enzymatic assay," FEBS Letters, zväzok 292 (1991), str. 69-72). Aktivita enzýmu sa merala za prítomnosti 200 mM HEPES (pH 7,5), 2 mM fosfoenolpyruvátu, 0,3 mM NADH, 20 mM MgCl₂, 100 μM ATP, 5 mM DTT, 5,1 alebo 25 mM poly (Glu,Tyr) 4:1 pre P-FGF alebo P-LCK testy, v príslušnom poradí, a 15 jednotiek/ml pyruvátkinázy a laktatdehydrogenázy.

Fosforylovaná FGF-receptorová kináza bola prítomná v koncentrácii 100 nM a fosforylovaná LCK kináza bola prítomná v koncentrácii 50 nM. Testy boli uskutočnené za počiatočných pomerov pri teplote 37 °C a pomery boli korigované pre akékoľvek pozadie merané za neprítomnosti enzýmu. Percento inhibície bolo vypočítané vzhľadom ku kontrolnému enzýmu testovanému za prítomnosti 2% (obj./obj.) DMSO. Výsledky sú uvedené v tabuľke 1.

Spojený spektrofotometrický (FAK) test

Tyrosín kinázové testy boli sledované za použitia Beckman DU 650 spektrofotometra. Produkcia ADP bola spojená s oxidáciou NADH za použitia fosfoenolpyruvátu (PEP) pomocou pôsobenia pyruvát kinázy (PK) a laktát dehydrogenázy (LDH). Oxidácia NADH bola sledovaná podľa zníženia absorbancie pri 340 nm ($\epsilon_{340}=6,22 \text{ cm}^{-1} \text{ mM}^{-1}$). Typický reakčný roztok obsahoval: 1 mM PEP, 250 μM NADH, 50 jednotiek LDH/ml, 20 jednotiek PK/ml, 5 mM DTT, v 200 mM Hepes, pH 7,5 a rôzne koncentrácie poly(E_4Y), ATP a MgCl_2 , testy boli zahájené s 40 nM cdFGFR1,

Výsledky testov uskutočnených so zlúčeninami sú uvedené v tabuľke 14. Pokiaľ nie je výslovne uvedené inak, sú jednotky a použité testy také, aké sú uvedené v danom stĺpci.

Tabuľka 1: K_i pre kinázy

Príkl. č.	K, CDK4/D (mM)	K, CDK2/A (mM)	K, CHK1 (mM) alebo % inhib.	K, VEGF (mM) alebo % inhib. pri 1mM	K, LCK (mM) alebo % inhib. pri 1mM	K, FGF (mM) alebo % inhib. pri 1mM	FAK % inhib. pri 1mM
1	1,7+/- 0,6	11+/- 2	6,7+/- 0,09	NT	NT	NT	32
2	7,9+/- 3,0	NT	NT	NT	NT	NT	NT
3	0,37+/- 0,05	0,24+/- 0,01	75% inhibícia pri 20mM	NT	NT	NT	NT
4	0,11+/- 0,02	0,14+/- 0,01	1,09+/- 0,12	0,0264 +/- 0,002	NT	NT	NT
5	0,48+/- 0,04	0,69+/- 0,03	56% inhibícia pri 20mM	NT	NT	NT	NT
6	0,2+/- 0,03	0,16+/- 0,02	80% inhibícia pri 20mM	64%	11%	53%	NT
7	1,2+/- 0,3	0,79+/- 0,12	NT	NT	NT	NT	NT
8	0,59+/- 0,10	0,37+/- 0,04	NT	NT	NT	NT	NT
9	2,2+/-	0,67+/-	NT	NT	NT	NT	NT

	0,3	0,07					
10 ⁻	0,074 +/- 0,009	0,033 +/- 0,003	5% inibição pri 10mM	NT	21%	61%	NT
11	39% inhib. pri 10mM	2,6+/- 0,3	NT	NT	NT	NT	NT
11a	48% inhib. pri 100 mM	13	NT	NT	NT	NT	NT
12	19% inhib. pri 5mM	6,3+/- 1,1	NT	NT	NT	NT	NT
13	3,4+/- 0,7	2,7+/- 0,7	NT	NT	NT	NT	NT
14	2,4+/- 0,5	2,5+/- 0,4	NT	NT	NT	NT	NT
14b	20% inhib. pri 1mM	NT	NT	NT	NT	NT	NT
15 ⁻	0,018	0,062 +/- 0,007	16% inibição pri 1mM	NT	17%	87%	NT
16	0,035	0,015	81	36%	NT	1	47%
17	NT	1,4	NT	NT	NT	42,6%	NT
18	0,96	NT	NT	NT	NT	NT	NT
18b ⁻	6,6	3,3	NT	NT	NT	NT	NT
19	0,054	0,001	NT	NT	NT	31,3% inhib.	NT
20	0,0021	0,00093	NT	NT	NT	96,9%	NT
21	0,237	0,049	8,55	NT	23%	54%	NT
22	0,015	0,094	NT	NT	NT	93,5%	NT
23	0,065	0,041	NT	NT	NT	0,8	NT
24	0,69	1,1	NT	NT	NT	45,4%	NT
25	0,01	0,001	NT	NT	NT	0,44	NT
26	0,083	0,072	NT	NT	NT	NT	NT
27	1,5	1,6	NT	NT	NT	NT	44%
28	0,68	0,72	NT	NT	NT	NT	61%
29	0,0077	0,00047	NT	6%	NT	2,2	NT
30	0,011	0,001	NT	NT	NT	52,4%	NT
31	0,00037	0,00021	NT	2,9; 17%	NT	55,5%	NT
32	0,00041	0,00025	NT	NT	NT	29,7%	NT
33	0,0011	0,001	NT	NT	NT	51,6%	NT
34	0,019	0,001	NT	NT	NT	26,9%	NT
35	0,0032	0,001	NT	NT	NT	40,5%	NT
36	0,0023	0,001	NT	15%	NT	55,8%	NT
37	0,00076	0,00022	NT	17%	NT	34,4%	NT
38	0,000798	0,001	NT	9%	NT	42,4%	NT
39	0,009	0,0011	NT	NT	NT	NT	NT

40	0,0022	0,00038	NT	NT	NT	NT	NT
41	0,078	0,25	NT	NT	NT	NT	NT
42	0,0082	0,0172	NT	NT	NT	70,3%	78%
43	0,015	0,029	NT	NT	NT	59,6%	NT
44	0,019	0,029	NT	NT	NT	56,2%	NT
45	0,012	0,017	NT	NT	NT	58,7%	63%
46	0,03	0,028	NT	51%	NT	50,5%	NT
47	0,094	0,1	NT	NT	NT	81,1%	NT
48	0,021	0,055	7,82	NT	NT	68,5%	NT
49	0,095	0,049	NT	NT	NT	86,7%	NT
50	0,253	0,073	NT	NT	NT	89,6%	NT
51	1,1	0,4	NT	NT	NT	NT	NT
52	0,0035	0,0026	NT	38%	NT	55%	NT
53	0,0026	0,00029	NT	32%	NT	32%	NT
54	0,026	0,00027	NT	46%	NT	81,5%	NT
55	0,041	0,0011	NT	32%	NT	83,6%	NT
56	0,036	0,001	NT	NT	NT	NT	NT
57	0,65	0,037	NT	NT	NT	NT	NT
58	0,0067	0,001	NT	17%	NT	3; 20,3%	NT
59	0,0016	0,00058	NT	31%	NT	47,6%	NT
60	0,0016	0,0006	NT	26%	NT	40,8%	NT
61	0,017	0,0012	NT	18%	NT	0,48; 60,7%	NT
62	0,05	0,0037	NT	NT	NT	NT	NT
63	0,22	0,0012	NT	NT	NT	NT	NT
64	0,19	0,014	NT	NT	NT	NT	NT
65	0,0028	0,001	NT	NT	NT	44,1%	NT
66	0,055	0,001	NT	NT	NT	NT	NT
67	0,22	0,016	NT	NT	NT	NT	NT
68	0,0047	0,011	NT	NT	NT	12,6%	NT
69	0,015	0,0041	NT	38%	NT	25,6%	NT
70	0,0018	0,00023	NT	45%	NT	63%	NT
71	0,00085	0,001	NT	42%	NT	28,8%	NT
72	0,012	0,0076	NT	24%	NT	48,6%	NT
73	0,0069	0,0027	NT	15%	NT	42,9	NT
74	0,00052	0,0016	NT	14%	NT	82,6	NT
75	0,0098	0,0014	NT	NT	NT	NT	NT
76	0,15	0,027	NT	NT	NT	NT	NT
77	0,0058	0,00038	NT	NT	NT	NT	NT
78	0,0055	0,0007	NT	NT	NT	NT	NT
79	0,0022	0,00042	NT	NT	NT	NT	NT
80	0,014	0,00025	NT	NT	NT	NT	NT
81	0,0008	0,0049	NT	NT	NT	NT	NT
82	0,11	0,0024	NT	NT	NT	NT	NT
83	30% pri 10mM	30% pri 10mM	NT	NT	NT	NT	NT
84	34	28	22,5	NT	NT	NT	NT
85	16	6,6	NT	NT	NT	NT	NT
86	18% pri 10mM	45% pri 10mM	NT	NT	NT	NT	NT
87	0,0042	0,0019	NT	NT	NT	NT	NT
88	0,0035	0,0014	NT	NT	NT	NT	NT
89	0,001	0,00094	NT	NT	NT	NT	NT

90	0,00009	0,0003	NT	NT	NT	NT	NT
91	0,0075	0,0028	NT	NT	NT	NT	NT
92	0,0078	0,0027	NT	NT	NT	NT	NT
93	0,0019	0,00061	NT	NT	NT	NT	NT

NT = netestované

Inhibícia rastu buniek: hodnotenie cytotoxicity

Inhibícia rastu buniek sa merala za použitia testu s tetrazoliovou soľou, ktorý je založený na schopnosti živých buniek redukovať 3-(4,5-dimetyltiazol-2-yl)-2,5-[2H]-difenyltetrazoliumbromid (MTT) na formazan (Mossmann, Journal of Immunological Methods, zväzok 65, 1983, str. 55-58). Vo vode nerozpustný formazan sa potom detekoval spektrofotometricky. HCT 116 bunková línia sa kultivovala v 96-jamkových platniach. Bunky sa kultivovali vo vhodnom médiu v objeme 135 µl/jamku v McCoyovom 5A médiu. Platne sa pred pridaním inhibičnej zlúčeniny kultivovali počas 4 hodín. Rôzne koncentrácie inhibičných zlúčenín sa pridávali v 0,5% (obj./obj.) dimetylsulfoxidu (15 µl/jamku) a bunky sa inkubovali pri 37 °C (5% CO₂) počas 4-6 dní (Podľa typu buniek). Na konci inkubácie sa MTT pridal v konečnej koncentrácii 0,2 mg/ml a bunky sa inkubovali počas 4 hodín alebo viacej pri teplote 37 °C. Po odstredení platní a odstránení média sa absorbancia formazanu (rozpusteného v dimetylsulfoxide) merala pri 540 nm. Koncentrácia inhibičnej zlúčeniny spôsobujúca 50% inhibíciu rastu sa určila z lineárnej časti semilogaritmickej krivky závislosti koncentrácie inhibítora/percenta inhibície. Všetky výsledky boli porovnávané s kontrolnými bunkami ošetrovanými len 0,5% (obj./obj.) dimetylsulfoxidom.

Tabuľka 2

Príklad č.	HCT 116 IC50 (mM)	HCT 116 IC90 (mM)
------------	----------------------	----------------------

4	2,7	6,2
6	6	21
10	1,5	3,8
15	1,2	2,5
16	3	5
17	3,2	5
19	0,78	1,6
20	0,07	0,4
22	5	5
23	4	5
25	0,33	1,1
26	2,8	5
29	0,18	0,8
30	0,18	0,62
31	0,22	0,058
32	0,086	0,23
33	0,055	0,16
34	0,2	0,58
35	0,13	0,37
36	0,024	0,06
37	0,041	0,12
38	0,029	0,06
39	0,018	0,06
42	3	5
43	1,9	5
44	5	5
45	2,1	5
47	2,1	5
48	3,9	5
49	2,3	4,8
50	1,8	5
52	0,5	2,2
53	0,2	0,75
54	0,079	0,23
55	1,5	5
56	0,48	1,3
57	2	5
58	0,46	1,3
59	0,2	0,48
60	0,2	0,5
61	0,22	0,5
62	1	2,4
63	0,43	1,3
64	1,3	5
65	0,39	1,3
66	0,49	1,6
67	2	4,7
68	0,16	0,6

69	0,69	2,1
70	0,18	0,44
71	0,7	2
72	0,15	0,53
73	0,2	0,6
75	0,4	1,3
76	0,5	0,5
77	0,31	0,5
78	0,085	0,22
79	0,5	0,5
80	0,09	0,22
81	0,086	0,21
82	>0,5	>0,5
87	0,16	0,42
88	>0,5	>0,5
89	0,15	0,25
90	0,03	0,12
91	0,34	>0,5
92	0,18	0,5
93	0,32	>0,5

Príklady uvedené vyššie ilustrujú zlúčeniny vzorca I a II a testy, ktoré môžu byť jednoducho uskutočnené na určenie ich aktivity proti komplexom rôznych kináz. Je jasné, že takéto testy alebo iné vhodné testy známe v odbore môžu byť použité na selekciu inhibítora s požadovanou aktivitou proti vybranému cieľu.

Zlúčeniny uvedené vyššie môžu byť pripravené vo forme farmaceutických prostriedkov za použitia nasledujúcich všeobecných príkladov,

Parenterálny prostriedok

Na prípravu parenterálneho farmaceutického prostriedku vhodného na podanie injekciou sa 100 mg vo vode rozpustné soli zlúčeniny vzorca I alebo II rozpustia v DMSO a potom sa zmiešajú so 10 ml 0,9% sterilného fyziologického roztoku. Zmes sa vnesie do dávkovej jednotky vhodnej na podanie injekcií.

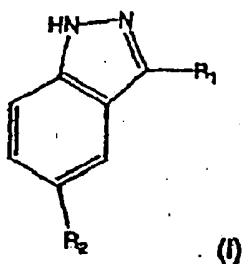
Orálny prostriedok

Na prípravu orálneho farmaceutického prostriedku sa 100 mg zlúčeniny vzorca I alebo II zmieša so 750 mg laktózy. Zmes sa pripraví vo forme dávkovej jednotky, ako je kapsuľa z tuhej želatíny, vhodnej na orálnu injekciu.

Je treba si uvedomiť, že uvedený opis je len ilustratívny a uvádza príklady vynálezu a jeho výhodné uskutočnenia. Rozsah vynálezu je obmedzený len pripojenými patentovými nárokmi, nie uvedeným opisom.

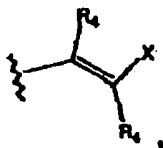
Patentové nároky

1. Zlúčenina všeobecného vzorca (I):



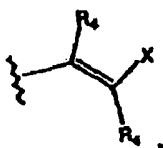
kde:

R_1 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus, alebo



kde R_4 je H alebo nižší alkyl a X je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus; a

R_2 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus alebo

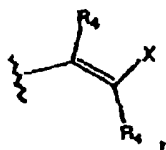


kde R_4 je H alebo nižší alkyl a X je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus, alebo

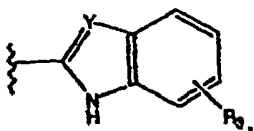
farmaceuticky prijateľná soľ zlúčeniny vzorca I; alebo preliečivo alebo farmaceuticky aktívny metabolit zlúčeniny vzorca I, alebo farmaceuticky prijateľná soľ preliečiva alebo metabolitu.

2. Zlúčenina, farmaceuticky prijateľná soľ, preliečivo alebo farmaceuticky aktívny metabolit podľa nároku 1, kde:

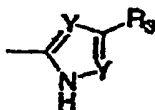
R_1 je



kde R_4 je vodík; alebo

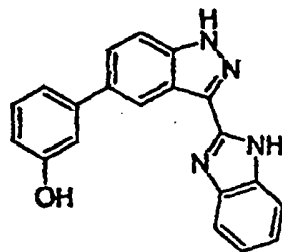
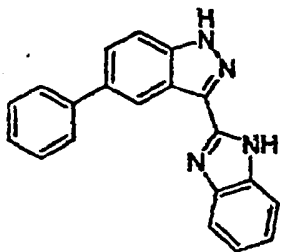
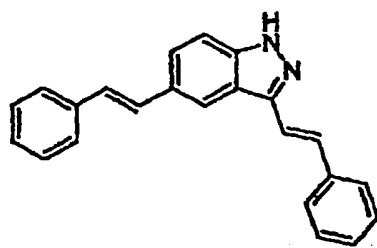
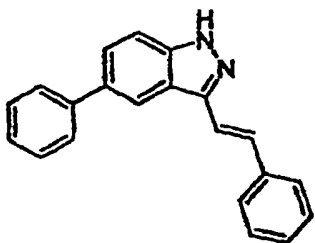


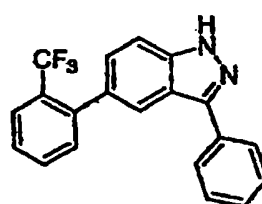
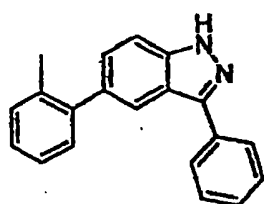
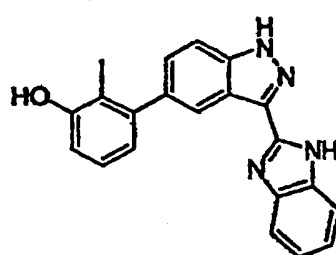
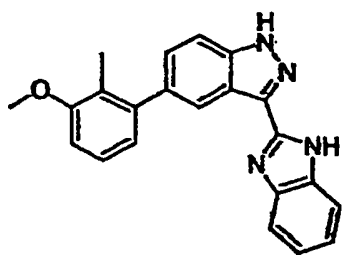
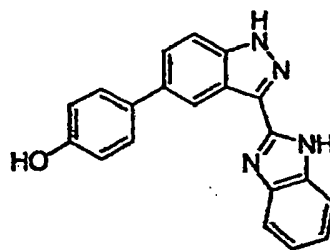
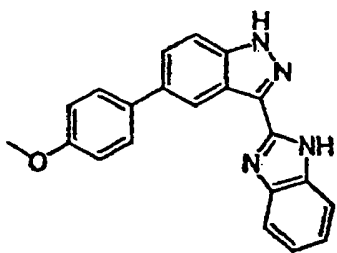
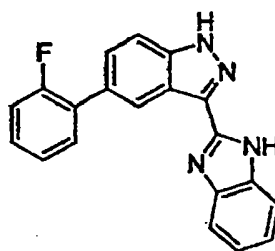
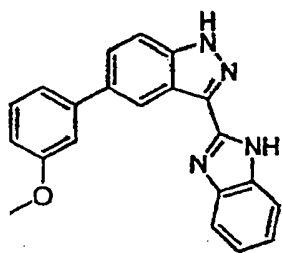
kde Y je CH alebo N a R_3 je H alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, karbocyklus, heteroaryl alebo heterocyklus; alebo

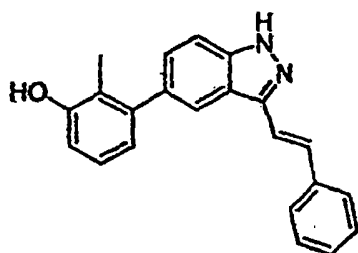
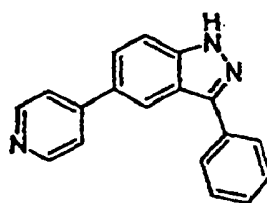
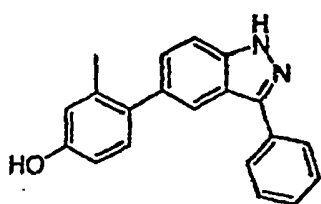


kde Y je C alebo N a R_3 je H alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, karbocyklus, heteroaryl alebo heterocyklus.

3. Zlúčenina vybraná zo skupiny zahŕňajúcej:



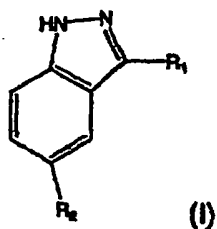




alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ, preliečivo alebo farmaceuticky aktívny metabolit, alebo farmaceuticky prijateľná soľ preliečiva alebo metabolitu.

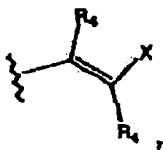
4. Farmaceutický prostriedok v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje:

(a) množstvo činidla ovplyvňujúceho bunkový cyklus účinné na inhibíciu proteín-kinázy, kde uvedené činidlo ovplyvňujúce bunkový cyklus je zlúčenina všeobecného vzorca (I):



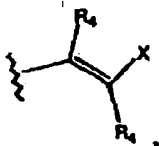
kde:

R_1 je vodík alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus, alebo



kde R_4 je H alebo nižší alkyl a X je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus; a

R_2 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus alebo

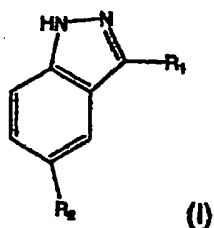


kde R_4 je H alebo nižší alkyl a X je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus, alebo

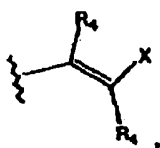
farmaceuticky prijateľná soľ zlúčeniny vzorca I; alebo preliečivo alebo farmaceuticky aktívny metabolit zlúčeniny vzorca I, alebo farmaceuticky prijateľná soľ preliečiva alebo metabolitu; a

(b) farmaceuticky prijateľný nosič.

5. Spôsob liečby ochorenia alebo stavu sprostredkovaného inhibíciou komplexu kináz v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že pacientovi, ktorý potrebuje takú liečbu, je podané činidlo ovplyvňujúce bunkový cyklus vybrané zo skupiny zahŕňajúcej zlúčeninu vzorca I:

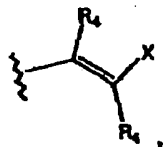


kde R_1 je vodík alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus, alebo



kde R_4 je H alebo nižší alkyl a X je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus; a

R_2 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus, alebo

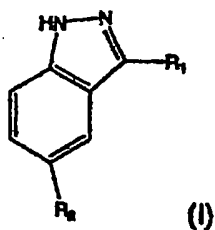


kde R_4 je H alebo nižší alkyl a X je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus, alebo

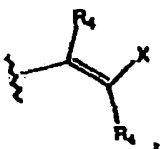
farmaceuticky prijateľné soli zlúčeniny vzorca I; alebo preliečivá alebo farmaceuticky aktívne metabolity zlúčeniny vzorca I, alebo farmaceuticky prijateľné soli preliečiva alebo metabolitu.

6. Farmaceutický prostriedok v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje:

(a) terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny vzorca (I)

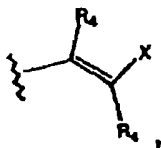


kde R_1 je vodík alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus, alebo



kde R_4 je H alebo nižší alkyl a X je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus; a

R_2 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus alebo

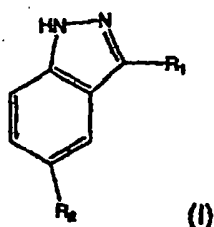


kde R_4 je H alebo nižší alkyl a X je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus, alebo

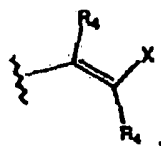
farmaceuticky prijateľnú soľ zlúčeniny vzorca I; alebo preliečivo alebo farmaceuticky aktívny metabolit zlúčeniny vzorca I, alebo farmaceuticky prijateľnú soľ preliečiva alebo metabolitu; a

(b) farmaceuticky prijateľný nosič, riedidlo, vehikulum alebo prísadu.

7. Spôsob liečby ochorenia alebo stavu sprostredkovaného kinázovou aktivitou v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že cicavcovi, ktorý potrebuje takú liečbu, je podané terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny vzorca I:

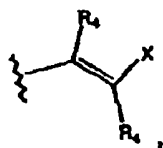


kde R_1 je vodík alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus, alebo



kde R_4 je H alebo nižší alkyl a X je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus; a

R_2 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus, alebo

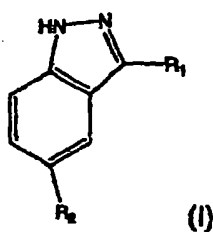


kde R_4 je H alebo nižší alkyl a X je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus, alebo

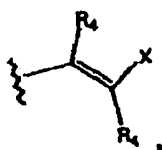
farmaceuticky prijateľné soli zlúčeniny vzorca I; alebo preliečivá alebo farmaceuticky aktívne metabolity zlúčeniny vzorca I, alebo farmaceuticky prijateľné soli preliečiva alebo metabolitu.

8. Spôsob podľa nároku 7 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ochorenie cicavca je asociované s rastom nádorov, bunkovou proliferáciou alebo angiogenezou.

9. Spôsob na modulovanie alebo inhibíciu aktivity receptorovej proteín kinázy v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa kontaktovanie receptora s účinným množstvom zlúčeniny vzorca I:

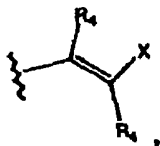


kde R_1 je vodík alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus, alebo



kde R_4 je H alebo nižší alkyl a X je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus; a

R_2 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus, alebo

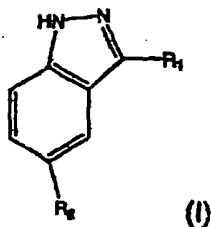


kde R_4 je H alebo nižší alkyl a X je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus, alebo

farmaceuticky prijateľné soli zlúčeniny vzorca I; alebo preliečivá alebo farmaceuticky aktívne metabolity zlúčeniny vzorca I, alebo farmaceuticky prijateľné soli preliečiva alebo metabolitu.

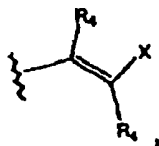
10. Spôsob podľa nároku 9 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že receptorová proteín kináza je CDK komplex, VEGF alebo CHK1.

11. Farmaceutický prostriedok v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje činidlo ovplyvňujúce bunkový cyklus v množstve inhibujúcom kinázový komplex, kde uvedené činidlo má vzorec (I):



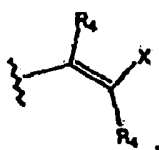
kde

R_1 je vodík alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus, alebo



kde R_4 je H alebo nižší alkyl a X je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus; a

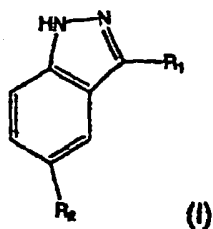
R_2 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus, alebo



kde R_4 je H alebo nižší alkyl a X je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus, alebo

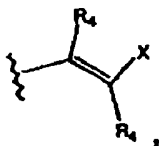
farmaceuticky prijateľné soli zlúčeniny vzorca I; alebo preliečivá alebo farmaceuticky aktívne metabolity zlúčeniny vzorca I, alebo farmaceuticky prijateľné soli preliečiva alebo metabolitu.

12. Spôsob liečby ochorenia alebo poruchy spojenej s nekontrolovanou bunkovou proliferáciou v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že jedincovi potrebujucej liečbu je podané terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny vzorca I:



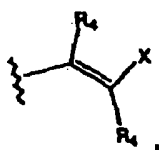
kde

R_1 je vodík alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus, alebo



kde R₄ je H alebo nižší alkyl a X je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus; a

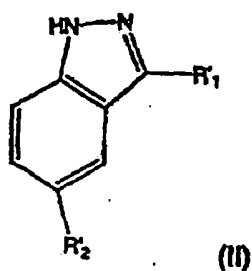
R₂ je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus, alebo



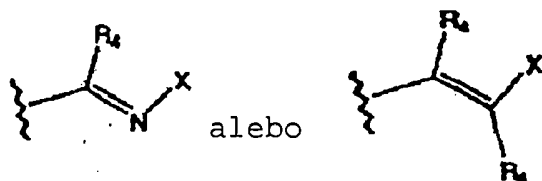
kde R₄ je H alebo nižší alkyl a X je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus, alebo

farmaceuticky prijateľné soli zlúčeniny vzorca I; alebo preliečivá alebo farmaceuticky aktívne metabolity zlúčeniny vzorca I, alebo farmaceuticky prijateľné soli preliečiva alebo metabolitu.

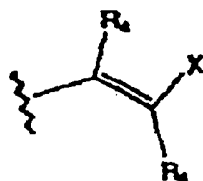
13. Zlúčenina vzorca (II)



kde R₁ je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus alebo

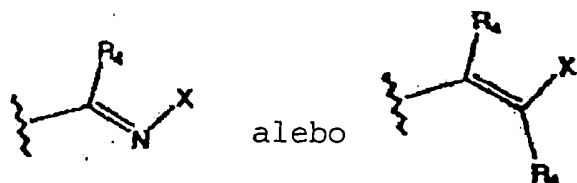


alebo



kde každý R_4 je samostatne H alebo nižší alkyl, a X je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus; a

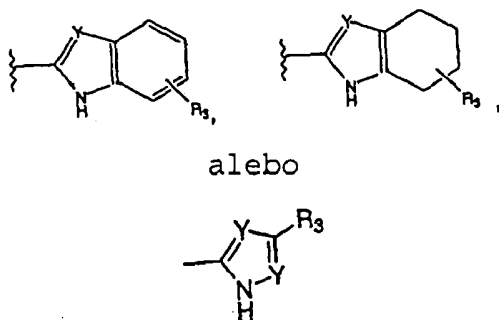
R'_2 je substituovaný alebo nesubstituovaný amín, nitro, alkenyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus, heterocyklus,



kde R_4 sú nezávisle H alebo nižší alkyl, a X je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, karbocyklus alebo heterocyklus; alebo

farmaceuticky prijateľné soli zlúčeniny vzorca II; alebo preliečivá alebo farmaceuticky aktívne metabolity zlúčeniny vzorca II, alebo farmaceuticky prijateľné soli preliečiva alebo metabolitu.

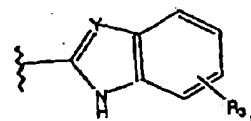
14. Zlúčenina, farmaceuticky prijateľná soľ, preliečivo alebo farmaceuticky aktívny metabolit podľa nároku 13, kde R'_1 je



kde Y je nezávisle CH, CH_3 alebo N a R_3 sú nezávisle jeden alebo viacej H, substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, alkenyl, aryl, karbocyklus, heteroaryl, heterocyklus, hydroxy, halogén, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, tioaryl, tiheteroaryl, tioalkyl, tioacyl alebo amín, s podmienkou, že môže byť prítomná viac ako jedna R_3 skupina.

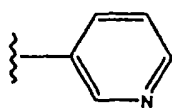
15. Zlúčenina podľa nároku 14, kde R'_2 je substituovaný alebo

nesubstituovaný heteroaryl obsahujúci dusík a R'_1 je

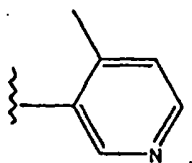


16. Zlúčenina podľa nároku 13, kde R'_2 je substituovaný alebo
nesubstituovaný heterocyklus obsahujúci dusík.

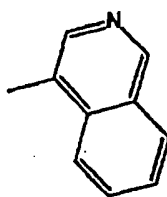
17. Zlúčenina podľa nároku 13, kde R'_2 je substituovaná alebo
nesubstituovaná skupina vzorca



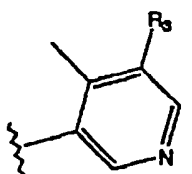
18. Zlúčenina podľa nároku 13, kde R'_2 je substituovaná alebo
nesubstituovaná skupina vzorca



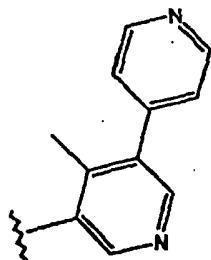
19. Zlúčenina podľa nároku 13, kde R'_2 je substituovaná alebo
nesubstituovaná skupina vzorca



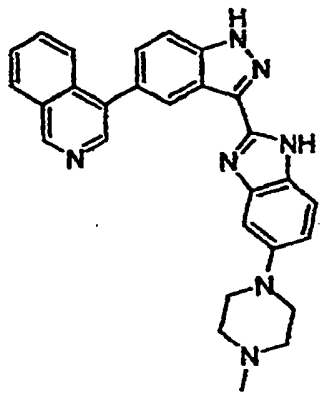
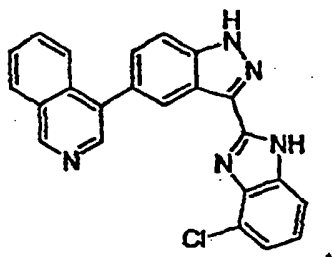
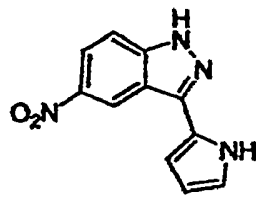
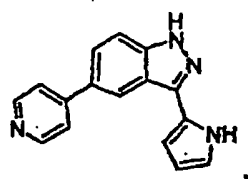
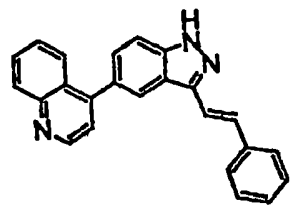
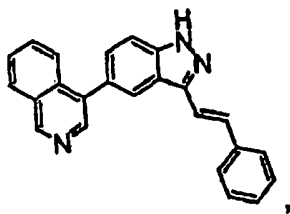
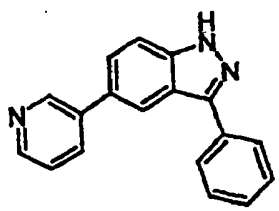
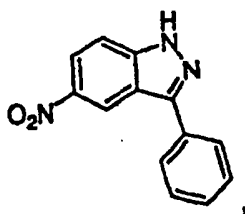
20. Zlúčenina podľa nároku 14, kde R'_2 je substituovaná alebo
nesubstituovaná skupina vzorca

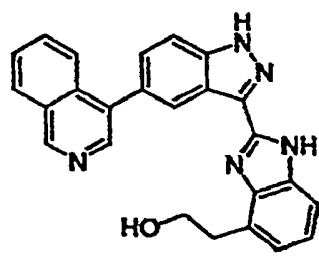
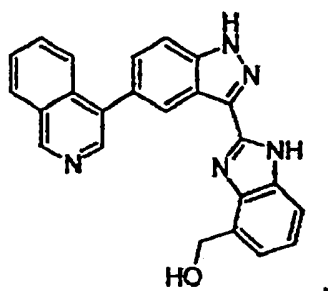
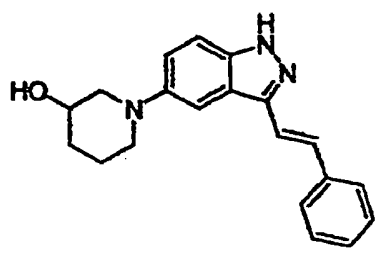
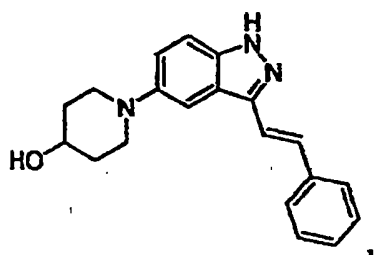
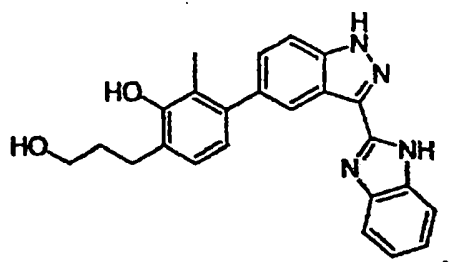
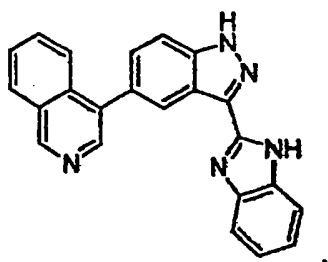
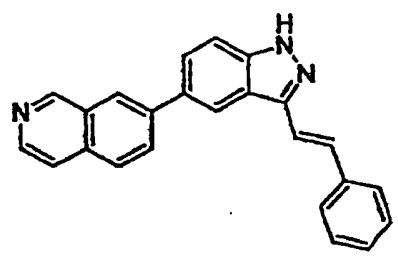
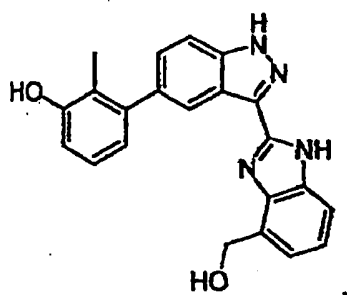
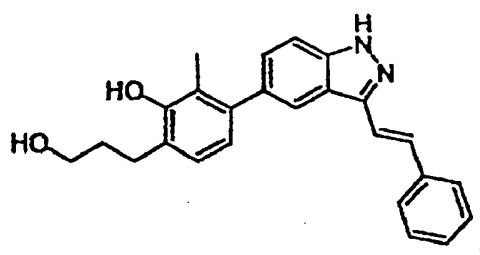
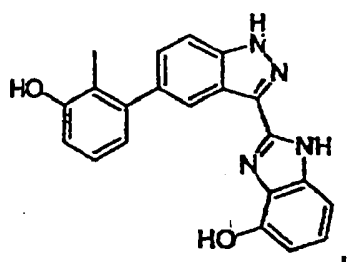


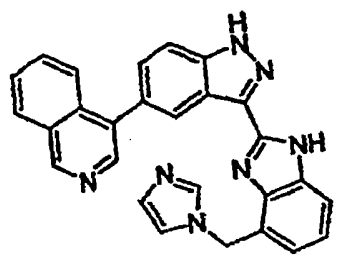
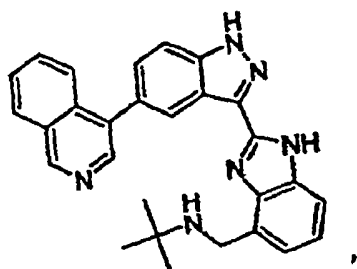
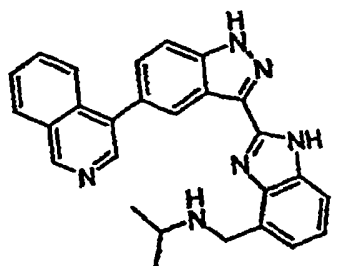
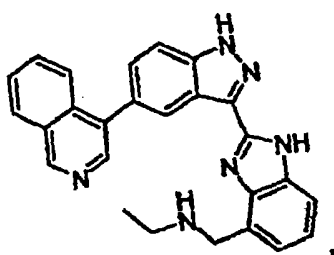
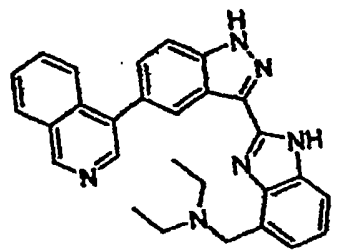
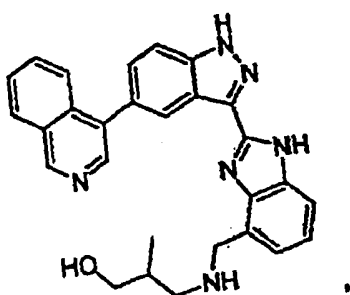
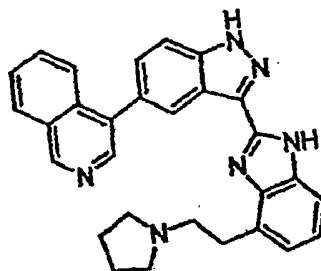
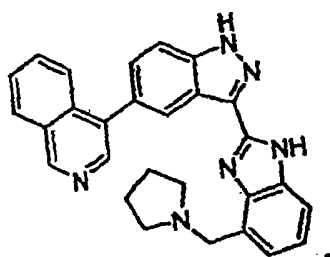
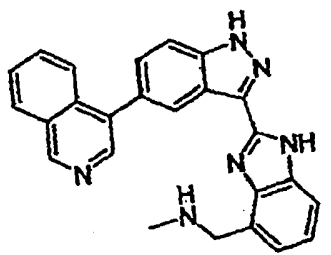
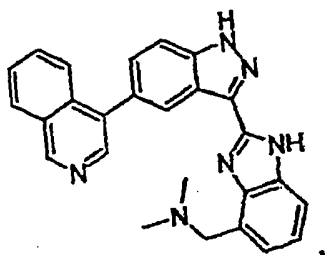
21. Zlúčenina podľa nároku 13, kde R'_2 je substituovaná alebo nesubstituovaná skupina vzorca

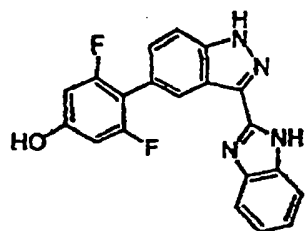
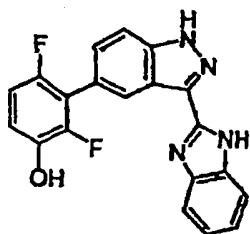
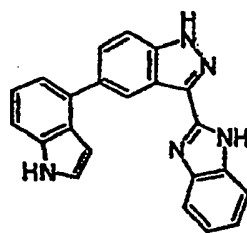
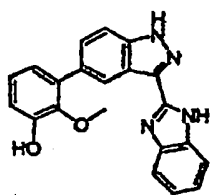
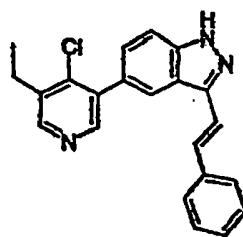
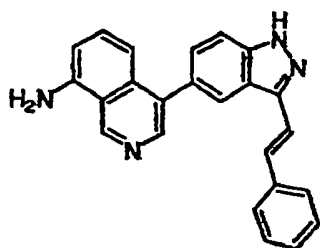
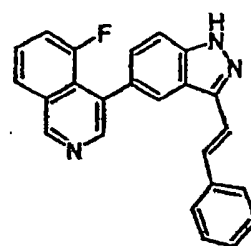
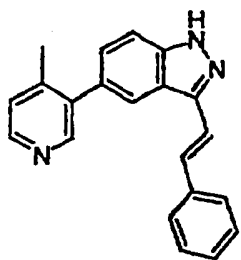
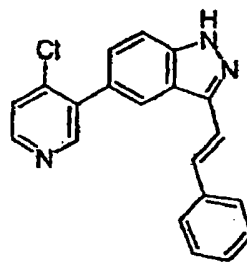
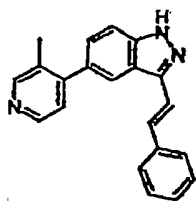


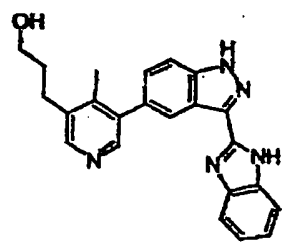
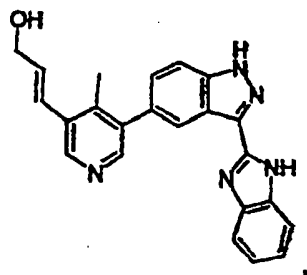
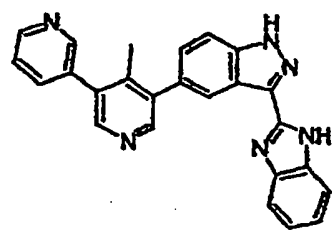
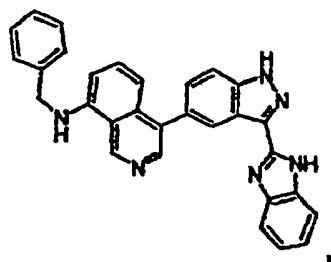
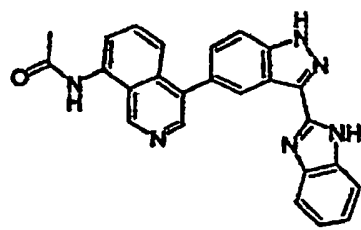
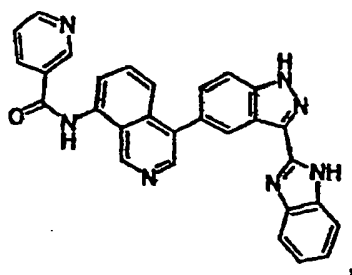
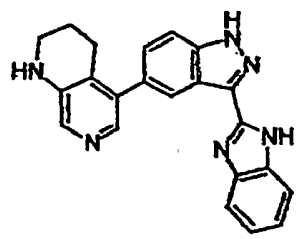
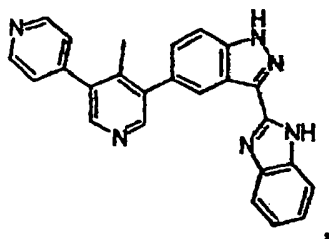
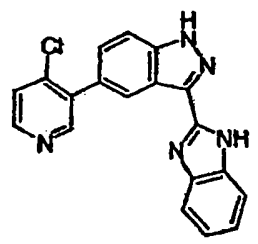
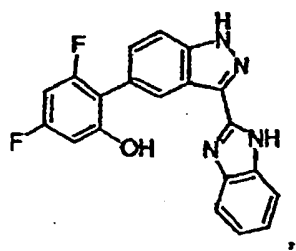
22. Zlúčenina vybraná zo skupiny zahŕňajúcej

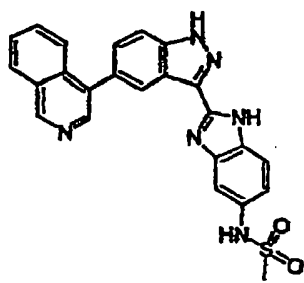
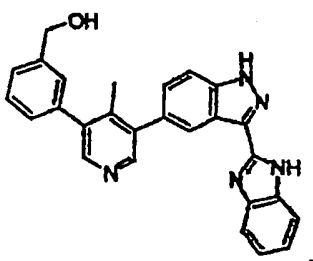
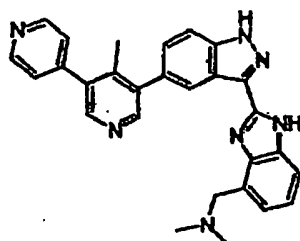
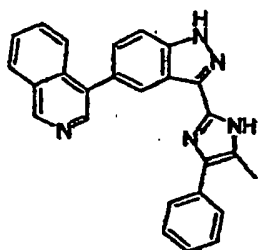
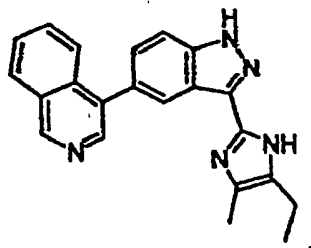
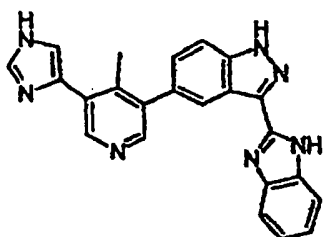
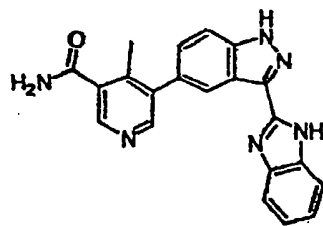
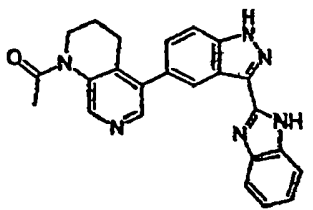
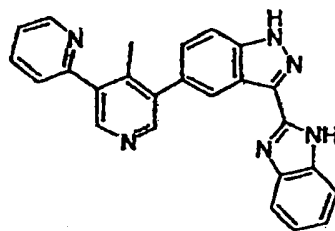
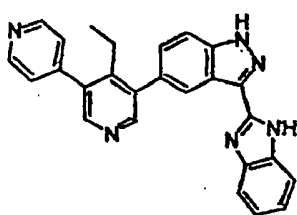


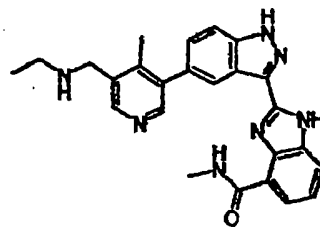
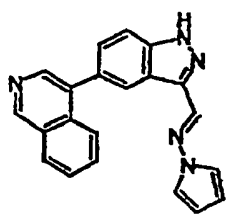
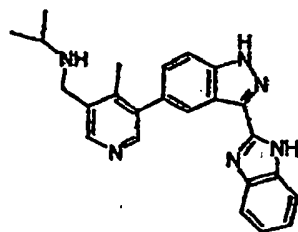
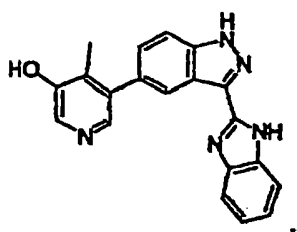
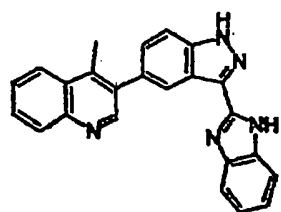
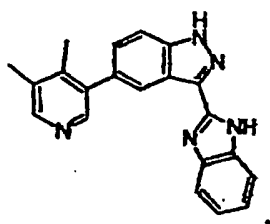
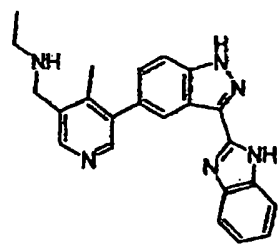
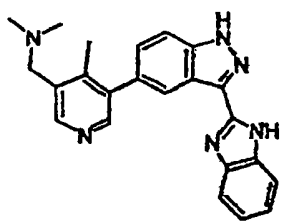
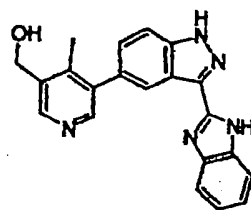
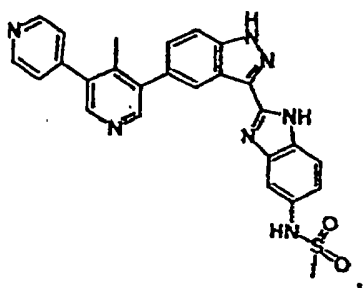


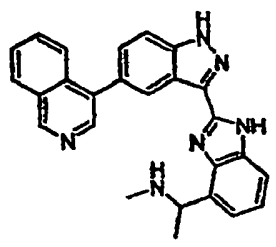
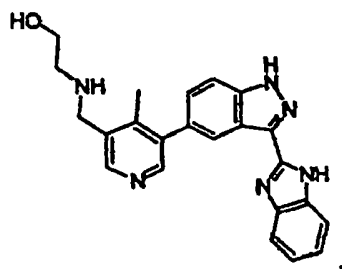
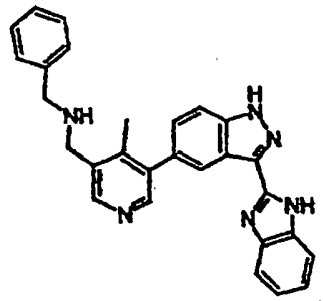
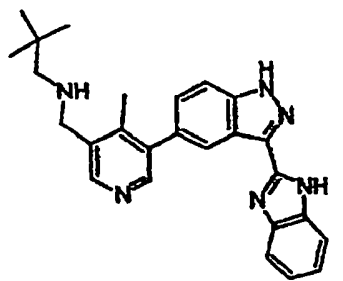
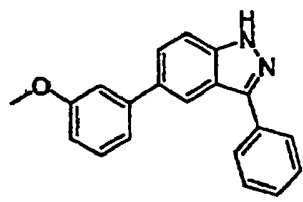
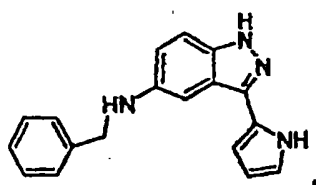
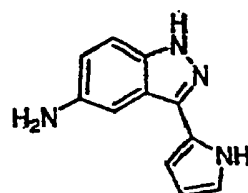
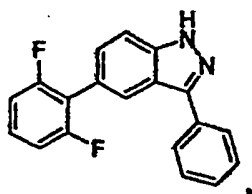
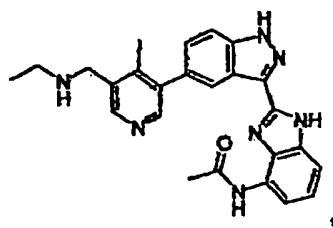
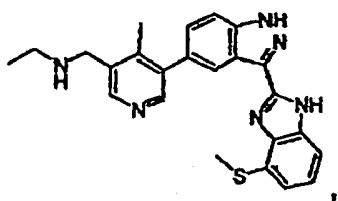


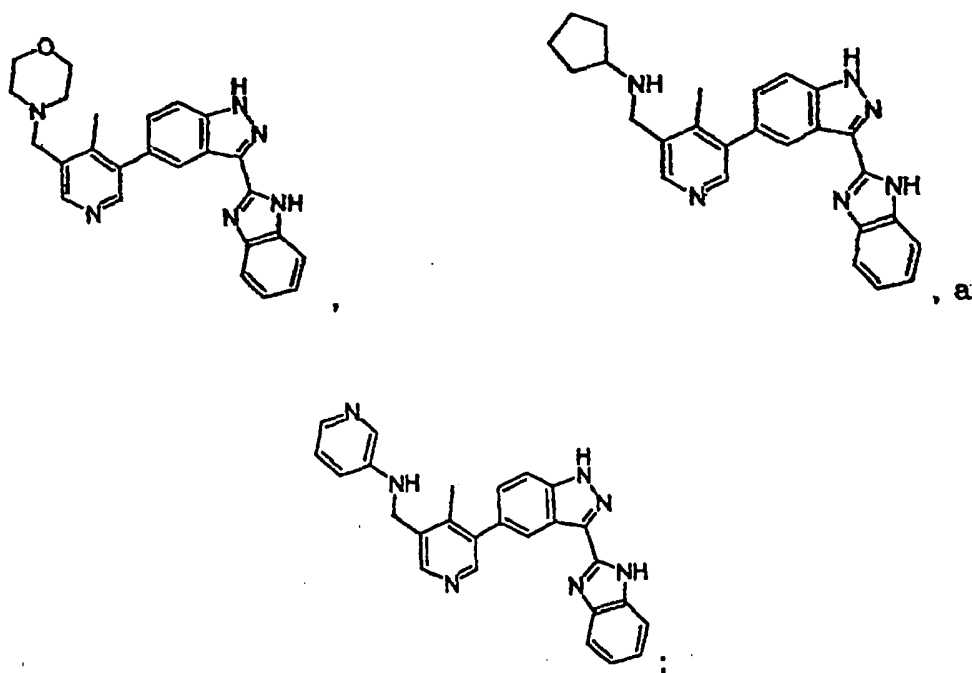












alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, preliečivá alebo farmaceuticky aktívne metabolity, alebo farmaceuticky prijateľné soli preliečiva alebo metabolitu.

23. Farmaceutický prostriedok na liečbu ochorenia asociovaného s nekontrolovanou bunkovou proliferáciou v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje:

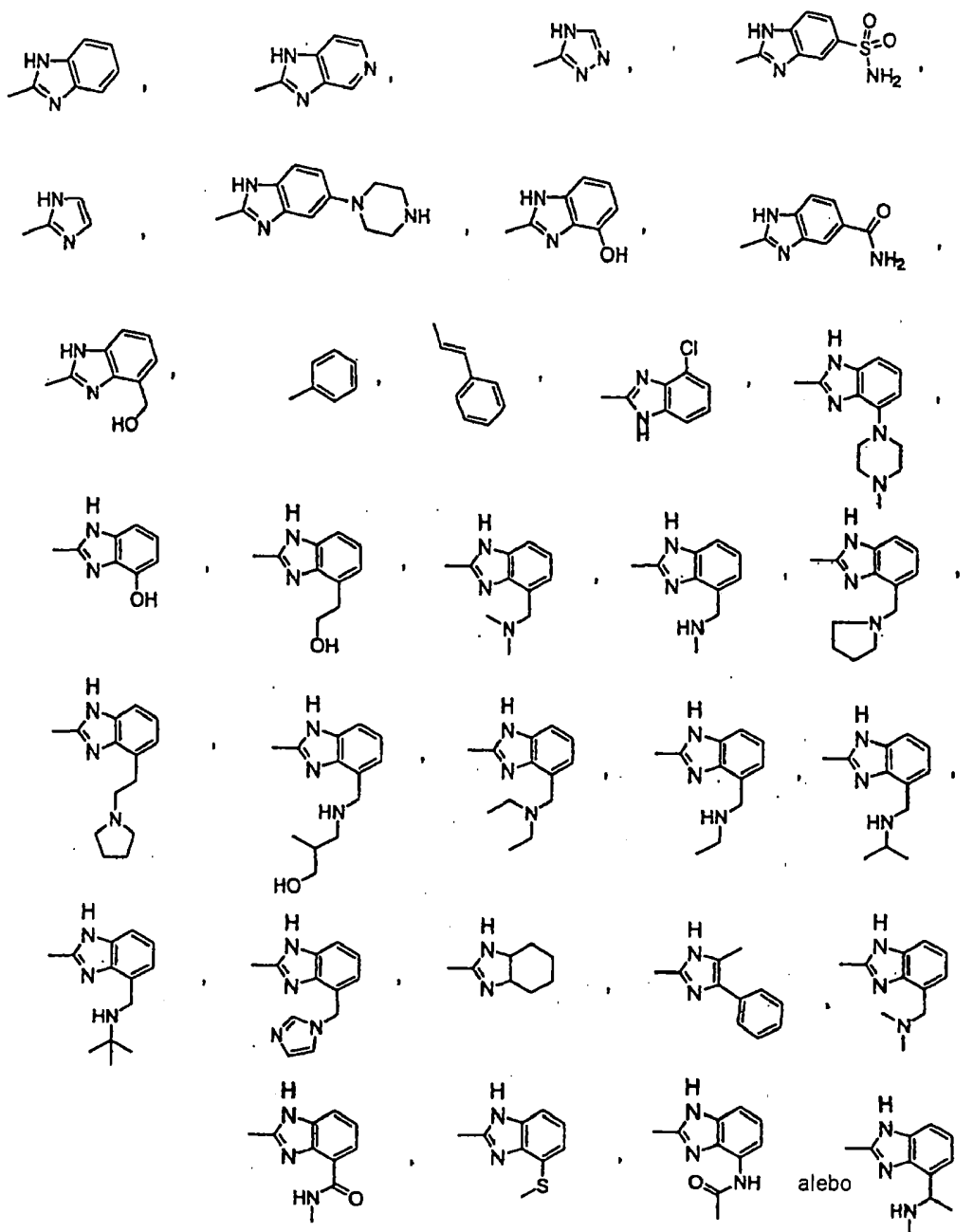
(i) zlúčeninu podľa nároku 13 alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ, preliečivo alebo farmaceuticky aktívny metabolit; alebo farmaceuticky prijateľnú soľ preliečiva alebo metabolitu; a

(ii) farmaceuticky prijateľný nosič.

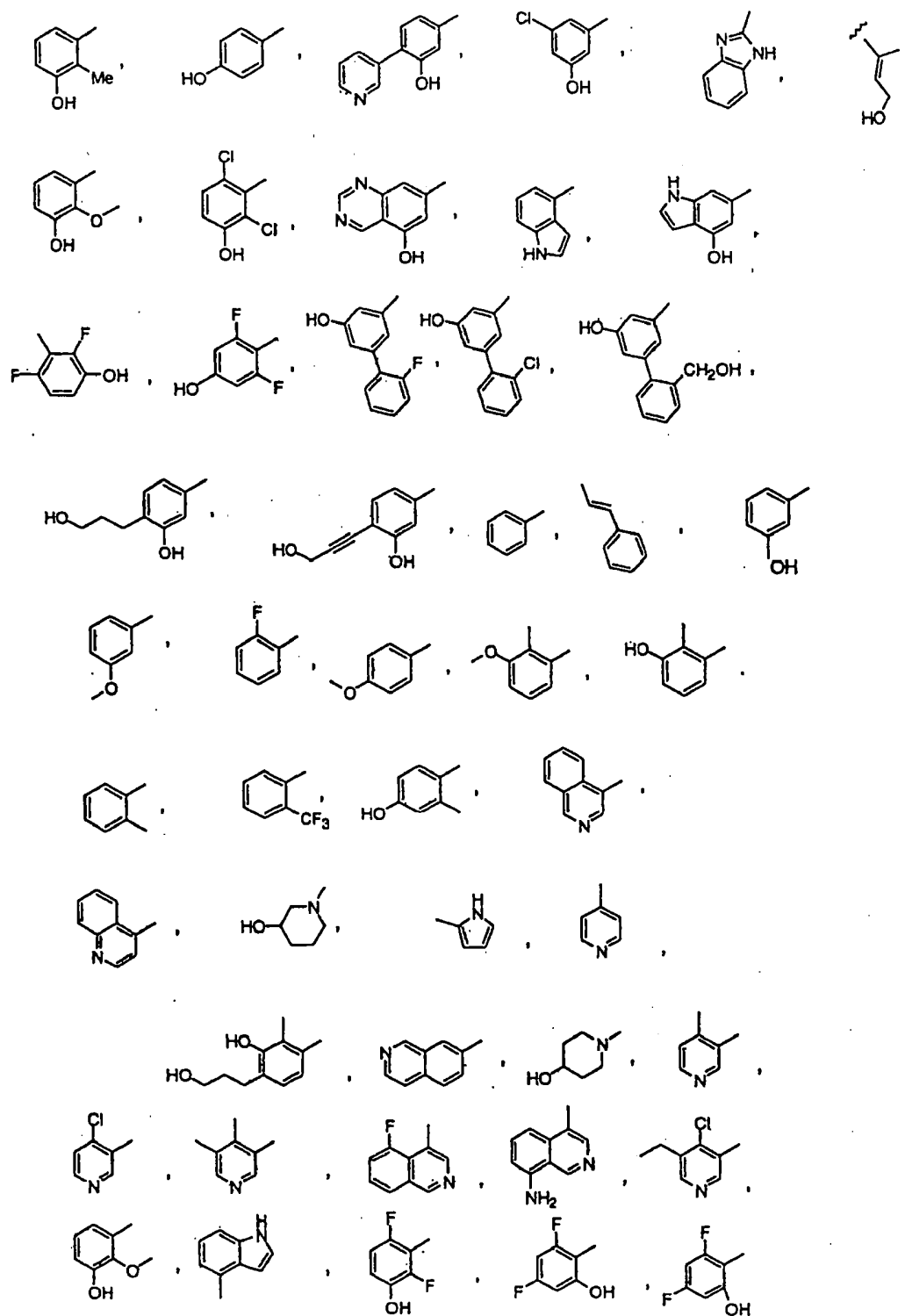
24. Spôsob liečby ochorenia alebo poruchy spojenej s nekontrolovanou bunkovou proliferáciou v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že jedincovi potrebujucej liečbu je podané terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 13 alebo farmaceuticky prijateľné soli zlúčeniny vzorca (II); alebo preliečivá alebo farmaceuticky aktívneho metabolitu zlúčeniny

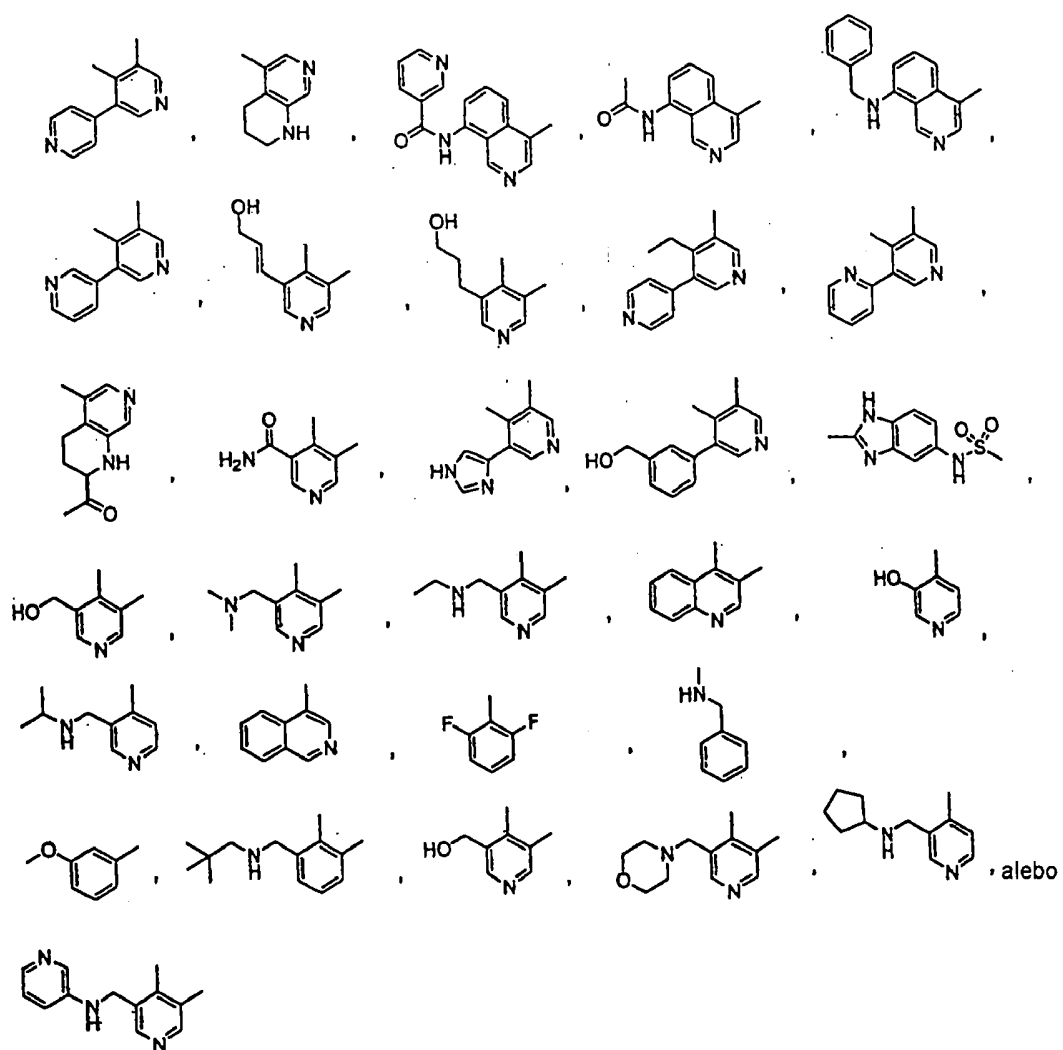
vzorca (II); alebo farmaceuticky prijateľné soli preliečiva alebo metabolitu.

25. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R_1 je



a kde R_2 je





26. Zlúčenina podľa nároku 13, kde R₁ je

