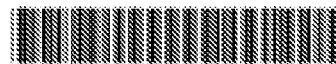




(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(21) Broj prijave:



HR P20000061A A2

HR P20000061A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. cl.: A 61 K 31/00

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 03.02.2000.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.12.2000.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/GB98/02341

Datum podnošenja međunarodne prijave 04.08.1998.

(87) Broj međunarodne objave: WO 99/07351

Datum međunarodne objave 18.02.1999.

(31) Broj prve prijave: 9716657.3; (32) Datum podnošenja prve prijave: 07.08.1997.; (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: GB

(71) Podnositelj prijave:

Zeneca Limited, 15 Stanhope Gate, W1Y6LN London, GB

(72) Izumitelj:

Andrew John Barker, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GB

Jason Grant Kettle, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GB

Alan Wellington Faull, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GB

(74) Punomoćnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: KEMIJSKI SPOJEVI

(57) Sažetak: Izum se odnosi na uporabu spoja formule (I) u kojoj Z, X, T, A, R¹, R², p i q imaju bilo koje značenje navedeno u tekstu, kao i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli ili in vivo hidrolizirajućih estera u liječenju oboljelih ili stanja posredovanih s monocitnim kemoatraktantnim proteinom-1 (MCP-1). Određeni spojevi formule (I) su novi i oni su zajedno sa svojim farmaceutskim pripravcima sljedeći oblici prikazanog izuma.

HR P20000061A A2

Prikazani izum se odnosi na anti-inflamatorne spojeve koji djeluju putem inhibicije nionocitnog kemoatraktantnog proteina-1 (MCP-1) te posebno na MCP-1 inhibitor spojeve koji sadrže indolski udio. Izum se nadalje odnosi na postupke njihove pripreme, na intermedijere korisne prilikom njihove pripreme, na njihovu uporabu kao terapijskih sredstava te na farmaceutske pripravke koji ih sadrže.

MCP-1 je član skupine kemokina pro-inflamatornih citokina koji posreduju kemotaksu i aktivaciju leukocita. MCP-1 je C-C kemokin koji je jedan od najjačih i najselektivnijih kemoatraktora za T-stanice i monocite i aktivirajućih sredstava do sada poznatih. MCP-1 je obuhvaćen u patofiziologiji velikog broja upalnih oboljenja uključujući artritis, glomerularni nefritis, fibrozu pluća, reumatoidni restenozu, (International Patent Application WO 94/09128), alveolitis (Jones i sur. 1992, J. Immunol., 149, 2147) te astmu. Ostala oboljenja za koja se smatra da MCP-1 igra određenu ulogu u njihovoj patologiji su ateroskleroza (npr. Koch i sur. 1992., J. Clin. Invest., 90, 772-779), psorijaza (Deleuran i sur., 1996, J. Dermatological Science, 13, 228-236), odloženi tip hipersenzitivnih reakcija kože, upalna oboljenja crijeva (Grimm i sur., 1996, J. Leukocyte Biol., 59, 804-812), multipla skleroza i traume mozga (Berman i sur. 1996, J. Immunol., 156, 3017-3023). MCP-1 inhibitor može također biti koristan kod tretiranja udara, reperfuzijskih ozljeda, ishemije, infarkta miokarda i obacivanja organa prilikom transpalatacije.

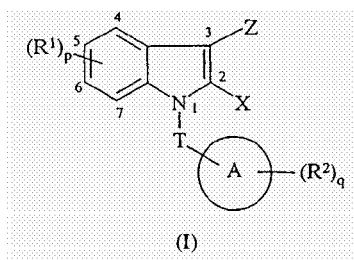
MCP-1 djeluje preko MCP-1 receptora (također poznatog kao CCR2 receptor). MCP-2 i MCP-3 mogu također igrati određenu ulogu, barem djelomično, preko MCP-1 receptora. Zbog toga se u ovom opisu patenta, kada se spominje inhibicija ili antagonizam MCP-1" ili MCP-1 posredovani učinci" uključuju i inhibicija ili antagonizam MCP-2 i/ili MCP-3 posredovani učinci kada MCP-2 i/ili MCP-3 djeluju putem MCP-1 receptora.

Patent US 005389650A, US 005290798A, EP 0535926A1, EP 0535923A1, US 005190968A, EP 0535924A1, EP 0419049A1, US 5308850, EP 0535925A1, WO 93/16069, WO 93/25546, US 005273980A i US 5272145 opisuju spojeve indola kao inhibitore biosinteze leukotriena s benzilnim udjelom koji se povezuje na dušik indolskog prstena.

Slični spojevi su također opisani u WO 93/20078 (jake ozlijede glave), EP 0186367 (antialergeni), EP 0275667 (inhibitori biosinteze leukotriena), US 4965369 (patent postupka) WO 94/14434 (antagonizirajući endotelni receptori), EP 0480659 A2 (liječenje hiperuremije) te WO 96/03377A1 (allosteronski efektori i muskarinski receptori).

Prikazani izum se zasniva na otkriću skupine spojeva koji sadrže indolski udio koji ima snažno inhibicijsko djelovanje na MCP-1.

Prema jednom aspektu prikazani izum osigurava uporabu spoja formule (I) u proizvodnji lijeka za antagonizam MCP-1 posredovanih učinaka kod toplokrvnih živo-binja, uključujući i čovjeka;



gdje:

R^1 je nezavisno izabran između trifluorometil, C_{1-4} alkil, halogen, hidroksi, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} alkanoil, C_{1-4} alkanoil-oksi, karboksi, trifluorometoksi, amino, cijano, C_{1-4} alkil-amino, di (C_{1-4} alkil) amino, C_{1-4} alkanoilamino, nitro, karbamoil, C_{1-4} alkoksikarbonil, tiol, C_{1-4} alkilsulfanil, C_{1-4} alkilsulfinil, C_{1-4} alkilsulfonil, sulfonamido, karbamoil C_{1-4} alkil, N-(C_{1-4} alkil) karbamoil C_{1-4} alkil, N-(C_{1-4} alkil)karbamoil- C_{1-4} alkil, hidroksi C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi C_{1-4} alkil, morfolino, pirolidinil, karboksi C_{1-4} alkilainino, R^3 i -OR³ (gdje je R^3 po izboru supstituirani aril ili po izboru supstituirani 5-ero ili 6-ero člani heteroaril prsten);

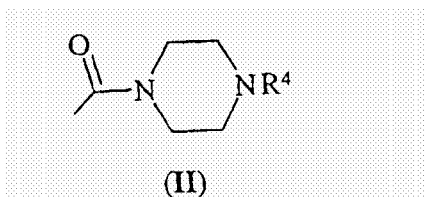
p je 0-4 i R^1 može imati jednake ili različite vrijednosti kada je p 2-4 uz uvjet da samo jedan R^1 može biti izabran iz skupine amino, C_{1-4} alkilamino, di (C_{1-4} alkil) amino, morfolino ili pirolidinil;

T je formule

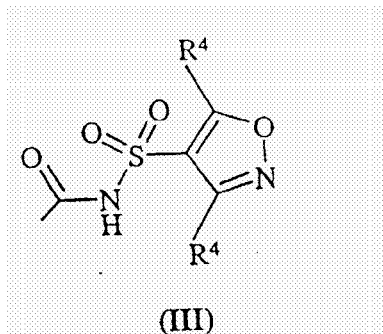


gdje je R^4 nezavisno izabran između vodika ili C_{1-4} alkil i m = 1-3 te R^4 može imati različite vrijednosti kada je m 2 ili 3;

X je CO_2R^4 , SO_3H , cijano, $-SO_2NHR^4$ (gdje je R^4 isti kao ranije određen), $-SO_2NHAr$ (gdje je Ar po izboru supstituirani fenil ili po izboru supstituirani 5-ero ili 6-ero člani heteroaril prsten), $-CONHR^5$ (gdje je R^5 H, cijano, C_{1-4} alkil, OH, $-SO_2-C_{1-4}$ alkil, $-SO_2CF_3$, $-SO_2$ -fenil, $-(CHR^4)$, $-COOH$, (gdje je r 1-3 i R^4 (isti kao što je ranije određen) može imati različite vrijednosti kada je r 2-3), ili je X skupina formule (II)



ili X predstavlja skupinu formule (III)



gdje skupine određene kao R^4 mogu imati različite vrijednosti unutar određenja R^4 koje je ranije navedeno;

A je izabran između fenil, naftil, furil, piridil i tienil;

R^2 je nezavisno izabran između trifluorometil, C_{1-4} alkil, halogen, hidroksi, CF_3O- , C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} alkanoil, C_{1-4} alkanoiloksi, amino, cijano, C_{1-4} alkilamino, $(C_{1-4}alkil)_2$ amino, C_{1-4} alkanoilamino, nitro, karboksi, karbamoil, C_{1-4} alkoksi-karbonil, tiol, C_{1-4} alkilsulfanil, C_{1-4} alkilsulfinil, C_{1-4} alkil-sulfonyl, sulfonamido, karbamoil C_{1-4} alkil, N-(C_{1-4} alkil) -karbamoil C_{1-4} alkil, N-(C_{1-4} alkil) $_2$ karbamoil- C_{1-4} alkil, hidroksi- C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi C_{1-4} alkil ili zajedno dvije vrijednosti R^2 mogu formirati divalentni radikal formule $-O(CH_2)_{1-4}O-$ vezan na susjedne atome ugljika prstena A;

q je 0-4 i R^2 može imati jednake ili različite vrijednosti kada je q 2-4;

Z je vodik, fluor, klor, brom, jod, metil, trifluorometil, hidroksimetil, acetil, karboksi C_{3-6} cikloalkil ili $(CHR^4)_r-NR^6R^7$ (gdje je r 0-2, R^6 i R^7 su svaki zasebno izabrani između H i C_{1-4} alkil ili R^6 i R^7 zajedno sa dušikom na kojem su vezani tvore 5-ero ili 6-ero člani ne-aromatski prsten koji po izboru može sadržavati jedan dodatni heteroatom izabran između O, N ili S);

ili njegovih farmaceutski prihvatljivih soli ili in vivo hidrolizirajućih estera.

Slijedeći aspekt prikazanog izuma osigurava uporabu spoja formule (I) u proizvodnji lijeka za antagonizam MCP-1 posredovanih učinaka kod toplokrvnih životinja, poput čovjeka kod kojeg je R^1 nezavisno izabran između trifluorometil, C_{1-4} alkil, halogen, hidroksi, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} alkanoil, C_{1-4} alkanoiloksi, amino, cijano, C_{1-4} alkilamino, di(C_{1-4} alkil) amino, C_{1-4} alkanoilamino, nitro, karbamoil, C_{1-4} alkoksikarbonil, tiol, C_{1-4} alkilsulfanil, C_{1-4} alkil-sulfinil, C_{1-4} alkilsulfonyl, sulfonamido, karbamoil C_{1-4} alkil, N-(C_{1-4} alkil)karbamoil C_{1-4} alkil, N-(C_{1-4} alkil) $_2$ karbamoil- C_{1-4} alkil, hidroksi C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi- C_{1-4} alkil, morfolino, pirolidinil, karboksi C_{1-4} alkilamino, R^3 i $-OR^3$ (gdje je R^3 po izboru supstituirani fenil ili po izboru (supstituirani 5-ero ili 6-ero člani heteroaril prsten);

p je 0-4 i R^1 može imati jednake ili različite vrijednosti kada je p 2-4 uz uvjet da samo jedan od R^1 može biti izabran iz skupine amino, C_{1-4} alkilamino, di (C_{1-4} alkil) emino, morfolino ili pirolidinil;

Z je vodik, fluor, klor, brom, jod, metil, trifluorometil, hidroksimetil, karboksi C_{3-6} cikloalkil ili $-(CHR^4)_r-NR^6R^7$ (gdje je r 0-2, R^6 i R^7 su svaki zasebno izabrani između H i C_{1-4} alkil ili R^6 i R^7 zajedno sa dušikom na kojem su spojeni formiraju 5-ero ili 6-ero člani ne-aromatski prsten koji po izboru sadrži dodatni heteroatom izabran između O, N i S);

te X, T, A, R^2 i q imaju vrijednosti koje su već ranije u tekstu određene;

ili njegove farmaceutski prihvatljive soli ili in vivo hidrolizirajuće estere.

U ovoj prijavi termin "alkil" uključuje ravne lance, razgranate strukture kao i prstenaste sisteme. Na primjer, " C_{1-4} alkil" uključuje propil, izopropil, T-butil i ciklopropan. Naravno oznake za pojedinačne alkil skupine poput "propil" su specifične za isključivo ravni lanac, oznake za alkil skupinu razgranate strukture poput "izopropil" su specifične za isključivo lanac razgranate strukture i oznake za cikličke skupine poput "ciklopropan" su specifične isključivo za cikličke skupine. Slično se primjenjuju oznake za sve ostale radikale, na primjer "hidroksi C_{1-4} alkil" uključuje 1-hidroksi-etil i 2-hidroksietil. Termin "halogen" se odnosi na fluor, klor, brom i jod.

Prikladni izborni supstituenti za aril i heteroaril su bilo koje vrijednosti određene za R^1 i R^2 u ranijem tekstu. "Aril" označava fenil ili naftil, povoljno je fenil. "Heteroaril" označava aromatski mono- ili bi-ciklički 5-10 člani prsten sa tri do pet heteroatoma (kod mono- i bi-cikličkih spojeva) izabranih između dušika, kisika i sumpora. Primjeri "heteroaril" uključuju tienil, pirolil, furanil, imidazolil, tiazolil, pirimidinil, piridinil, indolil, benzimidazolil, benzotiazolil, kvinolil i izokvinolil.

Primjer za "C₁₋₄alkanoiloksi" je acetoksi. Primjer za "C₁₋₄-alkoksikarbonil" uključuje metoksikarbonil, etoksikarbonil, n- i t-butoksikarbonil. Primjeri "C₁₋₄alkoksi" uključuju metoksi, etoksi i propoksi. Primjeri "C₁₋₄alkanoilamino" uključuju formamido, acetamido i propionilainido. Primjeri "C₁₋₄alkil-sulfanil" uključuju metiltio i etiltio. Primjeri "C₁₋₄alkil-sulfinil" uključuju metilsulfinil i etilsulfinil. Primjeri "C₁₋₄alkilsulfonyl" uključuju metilsulfonyl i etilsulfonyl. Primjeri "C₁₋₄alkanoil" uključuju propanoil i etanoil. Primjeri "C₁₋₄alkilamino" uključuju metilamino i etilamino. Primjeri "di (C₁₋₄alkil) amino" uključuju di-N-metilamino, di-(N-etil) amino i N-etil-N-metilamino. Primjeri "C₁₋₄alkoksiC₁₋₄alkil" uključuju metoksimetil i propoksietil. Primjeri "karbamoilC₁₋₄alkil" su metilkarboksamid i etilkarboksamid. Primjeri "karboksiC₃₋₆cikloalkil" su 2-karboksi-ciklopropil i 3-karboksiciklopentil. Primjeri "N-(C₁₋₄alkil)karbamoilC₁₋₄alkil" su metilaminokarboniletil i etilaminokarbonilpropil. Primjeri "N-(C₁₋₄alkil)₂karbamoil-C₁₋₄alkil" su dimetilaminokarboniletil i metiletilamino-karbonilpropil. Primjeri karboksiC₁₋₄alkilamino" su karbokimetil i karboksipropil.

Posebna skupina vrijednosti za R¹ uključuje, na primjer, trifluorometil, (1-4C)alkil, halogen, hidroksi, (1-4C)alkoksi, (1-4C) alkanoil, karboksi, trifluorometoksi, amino, (1-4C) -alkahoilamino, nitro, (1-4C)alkilsulfonyl, karboksi-C₁₋₄alkilainino, acetyl, fenoksi, fenil koji po izboru može nositi dimetilamino, trifluorometil, fluoro, kloro, metoksi, metil ili amino skupinu, naftil, tien-2-il, 5-halogen-2-il, tien-3-il i' piridil.

Posebne vrijednosti za p su 0, 1 ili 2.

Posebna skupina vrijednosti za Z uključuje, na primjer, vodik, fluor, klor, brom, jod, metil, trifluorometil, hidroksimetil, 2-karboksiciklopropil, amino i acetyl.

Posebna skupina vrijednosti za X uključuje, na primjer, karboksi, (1-4C)alkoksikarbonil, cijano, -CONHR⁵ gdje je R⁵ -SO₂CF₃, -SO₂-C₁₋₄alkil ili -SO₂-fenil.

Posebna skupina vrijednosti za R² uključuje, na primjer, trifluorometil, (1-4C)alkil, halogen, trifluorometoksi, (1-4C)alkoksi i nitro.

Povoljne vrijednosti za R¹, p, Z, X, T, A, R² i q su prema sljedećem.

Povoljne vrijednosti za R¹ su C₁₋₄alkoksi, halogen, nitro, amino, fenoksi ili trifluorometil, povoljnije je klor i/ili C₁₋₄alkoksi. Sljedeća povoljna vrijednost za R¹ uključuje, na primjer, karboksimetilamino. Kada je R¹ halogen, povoljni su fluor, klor ili brom. Kada je R¹ C₁₋₄alkoksi, povoljni su metoksi ili etoksi, posebno metoksi. Povoljno je kada je položaj 7 nesupstituiran i kada nema više od jedne C₁₋₄alkoksi skupine.

Povoljno je kada je p 1 ili 2.

Povoljne kombinacije p i R¹ su sljedeće.

Kada je p=1, tada je povoljno da je R¹ 4-metoksi, 4-fenil, 4-amino, 5-kloro, 5-metoksi, 5-nitro, 5-bromo, 5-fenoksi, 5-fluoro, 5-amino, 6-fluoro, 6-trifluorometil, 6-nitro ili 6-kloro te je najpovoljnije da je 4-amino, 5-amino ili 6-kloro.

Povoljno je kada je T -CH₂- .

Povoljno je kada je X karboksi ili -CONHR⁵ (gdje je R⁵ isti kao što je ranije određen) . Povoljno je kada je R⁵ -SO₂CF₃, najpovoljnije je kada je X karboksi.

Povoljno je kada je A fenil, naftil, furil i tienil, posebno fenil ili tienil. Kada je A tienil, povoljno je da to bude tien-2-il. Najpovoljnije je kada je A fenil.

Povoljno je kada je R² klor, brom, metil, metoksi, nitro, trifluorometil ili trifluorometoksi. Sljedeća povoljna vrijednosti za R² uključuje, na primjer, fluor.

Povoljno je kada je q 1 ili 2, posebno kada je to 2.

Povoljne kombinacije A, R² i q su sljedeće.

Kada je A fenil i kada je q 1, tada je povoljno da je R² klor, posebno je povoljno da to bude 3-kloro ili 4-kloro. Sljedeća povoljna vrijednost za R² uključuje, na primjer, 3-fluoro, 4-fluoro ili 3-trifluorometil.

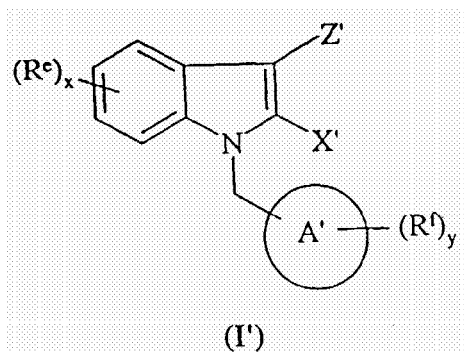
Kada je A fenil i q je 2, tada je povoljno da je R² klor, posebno je povoljno da je 3,4-dikloro. Sljedeća povoljna vrijednost za R² uključuje, na primjer, fluor, posebno 3,4-difluoro.

Kada je A fenil, tada je povoljno da su položaji orto prema T nesupstituirani.

Kada je A tien-2-il tada je povoljno da je R^2 klor, posebno je povoljno da je 5-kloro.

Povoljno je kada je Z vodik, brom ili metil, posebno je povoljno kada je vodik.

Povoljna skupina spojeva unutar onih formule (I) za uporabu prema prikazanom izumu su spojevi formule (I'):



gdje:

R^e je metoksi, fluor, klor, brom, nitro, amino, fenoksi, trifluorometil, karboksi ili hidroksi;

x je 1 ili 2 uz uvjet da postoji barem jedna metoksi skupina;

X' je karboksi, $-\text{CONHSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CONH}t\text{Et}$ ili $-\text{CONHMe}$;

A' je fenil ili tienil;

R^f je klor, brom, metil, metoksi, nitro, trifluorometil ili trifluorometoksi;

y je 1 ili 2;

Z' je vodik, metilbrom ili karboksiciklopropil;

kao i njihove farmaceutski prihvatljive soli ili in vivo hidrolizirajući esteri.

R^e je naročito metoksi, fluor, klor, brom, nitro, amino, fenoksi ili trifluorometil.

Povoljno je kada je R^e klor, amino, fluor, nitro ili metoksi. Povoljno je kada je položaj 7 nesupstituiran.

Povoljne kombinacije x i R^e su sljedeće.

Kada je $x=1$ tada je povoljno da je R^e klor, amino, fluor, nitro ili metoksi, posebno, 4-metoksi, 4-amino, 5-kloro, 5-metoksi, 5-nitro, 5-bromo, 5-fluoro, 5-amino, 6-fluoro, 6-nitro ili 6-kloro te je posebno povoljno 4-metoksi ili 4-amino.

Kada je $x=4$ tada je povoljno da je R^e F.

Z' je povoljno vodik.

X' je povoljno karboksi.

A' je povoljno fenil. Kada je A' tienil, povoljno je da to bude tien-2-il.

Povoljne kombinacije A' , R^f i y su sljedeće.

Kada je A' fenil i y je 1, tada je povoljno da je R^f klor posebno 3-klorofenil ili 4-klorofenil.

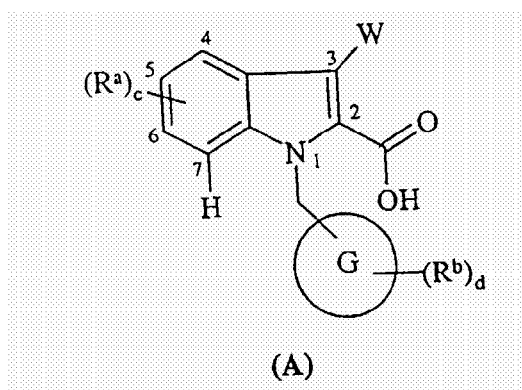
Kada je A' fenil i y je 2, tada je povoljno da je R^f klor, posebno 3,4-diklorofenil.

Kada je A' fenil, tada je povoljno da je u položaju orto u odnosu na CH_2 udio prema indolskom prstenu vodik.

Kada je A' tien-2-il tada je povoljno da je R^f klor, posebno 5-kloro.

Sljedeći aspekt prikazanog izuma su novi spojevi formule (I) i (I') kao što su ranije u tekstu određeni.

Prema sljedećem aspektu prikazani izum osigurava novi spoj formule (A) :



koji je inhibitor monocit kemoatraktant proteina-1 te gdje:

R^a je 4-metoksi, 4-fenil, 4-amino, 4-tien-2-il, 5-kloro, 5-metoksi, 5-nitro, 5-bromo, 5-fenoksi, 5-fluoro, 5-karboksi
-metilamino, 5-amino, 6-fluoro, 6-trifluorometil, 6-nitro ili 6-kloro;

c je 0,1 ili 2 uz uvjet da je prisutna samo jedna metoksi skupina;

W je vodik, brom, metil ili trans-ciklopropil-2-karboksilna kiselina;

G je fenil ili tien-2-il;

Kada je G fenil, R^b je 3-kloro, 3-trifluorometil, 3-nitro, 3-metoksi, 4-trifluorometil, 4-trifluorometoksi ili 4-kloro;
Kada je G tien-2-il, R^b je 5-kloro;

d je 1 ili 2;

ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol ili in vivo hidrolzirajući ester.

Povoljne vrijednosti az R^a , c , G , R^b , W , A i d su sljedeće.

Povoljne vrijednosti za R^a su 4-metoksi, 4-amino, 5-fluoro, 5-kloro, 6-kloro ili 5-metoksi, te je povoljnije kada je to
4-amino ili 5-fluoro.

Povoljno je kada je c 0 ili 1, povoljnije je da je 1.

Povoljne kombinacije c i R^a su sljedeće.

Kada je $c=1$, tada je povoljno da je R^a 4-amino, 4-tien-2-il, 4-metoksi, 5-kloro, 5-fluoro, 5-amino, 6-fluoro ili 6-kloro, ali
su najpovoljniji 4-amino, 4-tien-2-il i 5-fluoro.

Povoljno je kada je W brom ili vodik, posebno je povoljno kada je vodik.

Povoljno je kada je G fenil.

Povoljno je kada je d 2.

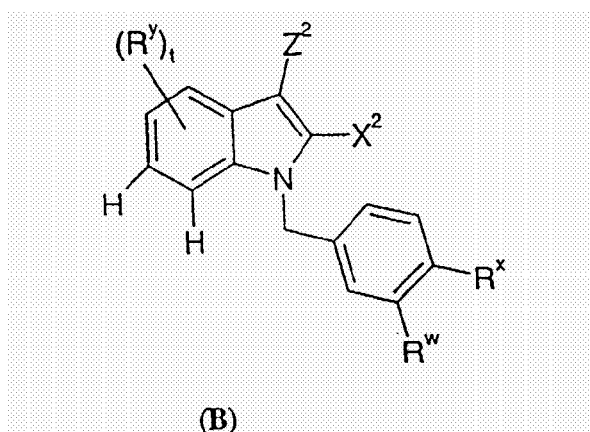
Kada je G fenil, povoljno je da je R^b 3-kloro, 3-trifluorometil ili 4-kloro.

Povoljne kombinacije G , d i R^b su sljedeće.

Kada je G fenil i d je 1, tada je povoljno da G i R^b uzeti zajedno budu 3-klorofenil, 4-klorofenil, 3-jodofenil, 4-jodofenil
ili 3-trifluorofenil, te je posebno povoljno da su 3-klorofenil, 4-klorofenil ili 3-trifluorometilfenil.

Kada je G fenil i d je 2, tada je povoljno da G uzet zajedno s R^b bude 3,4-diklorofenil ili 3,4-difluorofenil, posebno je
povoljno da to bude 3,4-diklorofenil.

Sljedeći aspekt prikazanog izuma osigurava novi spoj formule (B)



gdje X^2 je karboksi, $-\text{CONHSO}_2\text{CH}_3$ ili CONHSO_2 -fenil; Z^2 ima bilo koje značenje uključujući posebne i povoljne vrijednosti za Z i Z' koje su navedene u ranijem tekstu; R^w i R^x su nezavisno halogeni; R^y je nezavisno izabran iz grupe uključujući i posebne i povoljne vrijednosti za R^1 i R^e koje su određene ranije u tekstu; t je 1 ili 2; kao i njegove farmaceutski prihvatljive soli. Unutar ove skupine spojeva, oni kod kojih su oba od R^w i R^x fluor ili klor su posebno povoljni, te su izuzetno povoljni oni kod kojih su R^w i R^x oba klor. Također su posebno povoljni spojevi u kojima je X^2 karboksi.

Spojevi formula (I), (I') i/ili (B) koji su od posebnog značenja uključuju, na primjer, specifične oblike navedene u daljnjem tekstu uz prateće primjere, posebno Primjere 3 i 3.01 do 3.111, te su ti spojevi i/ili uporaba tih spojeva slijedeći oblik prikazanog izuma. Među njima, povoljni spojevi uključuju spojeve opisane u Primjerima 3, 3.01, 3.02, 3.03, 3.04, 3.08, 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14, 3.16, 3.17, 3.18, 3.19, 3.20, 3.21, 3.22, 3.24, 3.25, 3.27, 3.28, 3.29, 3.30, 3.32, 3.33, 3.34, 3.35, 3.43, 3.44, 3.45, 3.46, 3.47, 3.48, 3.49, 3.50, 3.51, 3.52, 3.54, 3.55, 3.57, 3.58, 3.59, 3.60, 3.61, 3.62, 3.63, 3.64, 3.65, 3.66, 3.67, 3.68, 3.69, 3.70, 3.71, 3.72, 3.73, 3.75, 3.76, 3.77, 3.78, 3.79, 3.80, 3.81, 3.82, 3.83, 3.85, 3.86, 3.87, 3.88, 3.89, 3.90, 3.91, 3.93, 3.94, 3.95, 3.97, 3.98, 3.99, 3.100, 3.101, 3.102, 3.103, 3.104, 3.105, 3.106, 3.107, 3.108, 3.109, 3.110 i 3.111 ili njihove farmaceutski prihvatljive soli ili in vivo hidrolizirajući esteri. Od navedenih, posebno povoljni spojevi uključuju spojeve opisane u Primjerima 3.02, 3.03, 3.11, 3.12, 3.14, 3.22, 3.30, 3.46, 3.54, 3.58, 3.59, 3.60, 3.61, 3.68, 3.69, 3.73, 3.82, 3.83, 3.86, 3.88, 3.90, 3.92, 3.93, 3.94, 3.100, 3.105, 3.106, 3.107, 3.108, 3.109 i 3.111 ili njihove farmaceutski prihvatljive soli i/ili in vivo hidrolizirajući esteri.

Prikladne farmaceutski prihvatljive soli uključuju kiselinske adicijske soli poput metansulfonata, fumarata, hidroklorida, hidrobromida, citrata, maleata i soli formiranih pomoću fosforne i sumporne kiseline. S drugog aspekta, prikladne soli su bazične soli poput soli alkalijских metala na primjer natrija, soli zemno alkalijских metala poput na primjer kalcija ili magnezija, soli organskih amina poput na primjer trietilamina, morfolina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, prokaina, dibenzilamina, N,N-dibenziletilamina ili amino kiseline poput lizina. Može biti prisutno više od jednog kationa ili aniona, ovisno o broju funkcija i valenciji katina ili aniona. Povoljne farmaceutski prihvatljive soli su natrijeve soli.

Neki spojevi formule (I) mogu imati kiralna središta. Razumljivo je da izum obuhvaća sve optičke izomere i diastereoizomere spojeva formule (I).

Izum se nadalje odnosi na sve tautomerne oblike spojeva formule (A), (B) ili formule (I).

Također je razumljivo da određeni spojevi formule (A), formule (B) ili formule (I) mogu postojati u solvatnim kao i u nesolvatnim oblicima poput, na primjer, hidratnim oblicima. Također je razumljivo da izum obuhvaća sve solvatne oblike.

In vivo hidrolizirajući ester spoja formule (A) ili formule (I) koji sadrži karboksilnu ili hidroksilnu skupinu, na primjer, je farmaceutski prihvatljiv ester koji se hidrolizira u ljudskom ili životinjskom tijelu da bi se dobila osnovna kiselina ili alkohol.

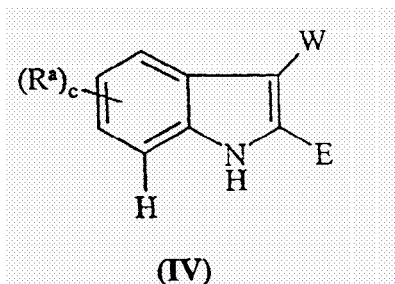
Prikladni farmaceutski prihvatljivi esteri za karboksi uključuju C_{1-6} alkoksietil estere na primjer metoksietil, C_{1-6} alkanoiloksietil estere na primjer pivaloiloksi-metil, ftalidil estere, C_{3-8} cikloalkoksi-karboniloksi C_{1-6} alkil estere na primjer 1-cikloheksilkarboniloksietil; 1,3-dioksolen-2-onilmetil estere na primjer 5-metil-1,3-dioksolen-2-onilmetil; te C_{1-6} alkoksikarboniloksietil estere na primjer 1-metoksi-karboniloksietil i mogu biti formirani na bilo kojoj karboksilnoj skupini spojeva prema prikazanom izumu.

In vivo hidrolizirajući ester spoja formule (A) ili formule (I) koji sadrži hidroksilnu skupinu uključuje anorganske estere poput fosfatnih estera i α -aciloksialkil etera i pripadajućih spojeva koji se kao rezultat in vivo hidrolize estera razgrađuju

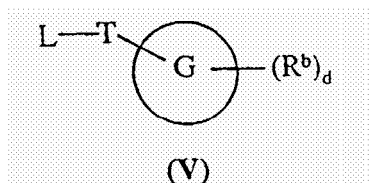
do polazne hidroksilne skupine. Primjeri α -aciloksialkil etera uključuju acetoksimetoksi i 2,2-dimetilpropioniloksimetoksi. Izbor in vivo hidrolizirajućih estera koji daju grupe za hidroksi uključuje alkanoil, benzoil, fenilacetil i supstituirani benzoil te fenilacetil, alkoksikarbonil (dajući alkil karbonatne estere), dialkilkarbamoil i N- (dialkilaminoetil) -N-alkilkarbamoil (dajući karbamate), dialkilaminoacetil i karboksacetil.

Slijedeći aspekt prikazanog izuma osigurava postupak pripreme spoja formule (A) ili njegove farmaceutski prihvatljive soli ili in vivo hidrolizirajućeg estera koji obuhvaća:

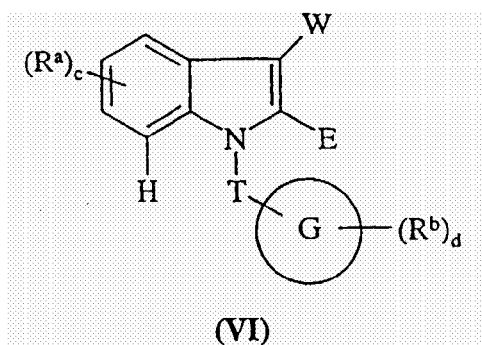
a) reakciju spoja formule (IV) :



gdje je E karboksi u obliku estera ili ostalih skupina kako je to već navedeno u formuli (A) sa spojem formule (V):



gdje je L napuštajuća skupina ili ostale skupine navedene u formuli (A) dajući spoj formule (VI) :



gdje je E karboksi zaštićen kao ester.

b) po izboru se može spoj formule (VI) prevesti u neki drugi spoj formule (VI) , u kojem bilo koja od funkcionalnih skupina može biti po potrebi zaštićena, te ako se želi:

- i) može se ukloniti bilo koja zaštitna skupina;
- ii) može se po izboru formirati bilo koja farmaceutski prihvatljiva sol ili in vivo hidrolizirajući ester.

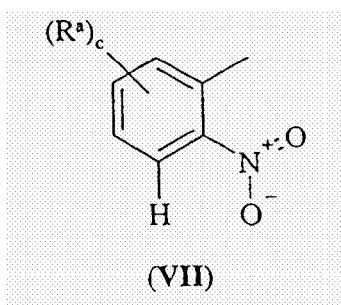
Spojevi formule (VI) mogu biti prevedeni, na primjer na način kako je to opisano u tekstu ili na bilo koji opće poznati način, poput modifikacije funkcionalne skupine ili aromatske supstitucije.

Povoljne vrijednosti za L su klor i brom. Povoljne vrijednosti za E su $-\text{CO}_2\text{Et}$ i $-\text{CO}_2\text{Me}$.

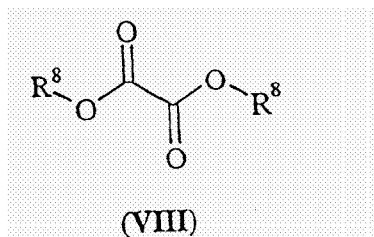
Spojevi formula (IV) i (V) mogu biti stavljeni zajednički u reakciju u inernom otapalu i u bazi poput N,N-dimetilfonnainid natrij hidrida ili diklormetan natrij hidroksida (po izboru u prisutnosti katalizatora poput tetra-n-butamonij hidrogensulfata) tijekom jednog do šest sati, povoljno je tijekom jednog do tri sata, pri temperaturi od 15 do 30°C , povoljno je pri 20 do 25°C dajući spoj formule (VI) .

Spojevi formule (IV) su komercijalno raspoloživi na tržištu, načinjeni modifikacijom komercijalno raspoloživih spojeva formule (IV) opće poznatim postupcima ili su pripremljeni:

a) reakcijom spoja formule (VII) :



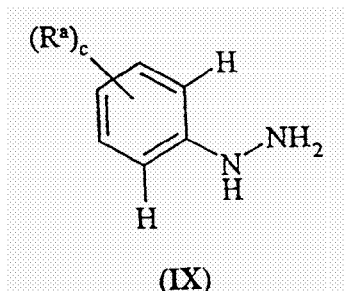
gdje su R^1 i p isti kao što su određeni za formulu (A), sa spojem formule (VIII)



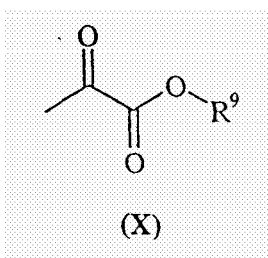
gdje je R^8 C_{1-8} alkil.

Spojevi formule (VII) i (VIII) reagiraju međusobno uz uvjete Reissert-ove reakcije kao što je inertno otapalo (poput tetrahidrofurana), u prisutnosti baze (poput kalij etoksida), pri temperaturi raspona 15 do 30°C, povoljno je pri 20 do 25°C, tijekom 10 do 20 sati, povoljno je tijekom 15 do 17 sati. Rezultirajući spoj se izolira i otopi u alkoholu poput etanola te se doda organska kiselina (poput octene kiseline) te katalizator prijenosa metala (poput 10% Pd/C) te cikloheksan. Smjesa se zagrijava na temperaturi 60 do 120°C, povoljno je 70 do 90°C tijekom 15 do 25 sati, povoljno je tijekom 16 do 20 sati, dajući spoj formule (IV) : ili

b) reakcijom spoja formule (IX):



gdje su R^1 i p isti kao što su određeni za formulu (A), sa spojem formule (X) :



gdje je R^9 C_{1-4} alkil.

Spojevi formula (IX) i (X) reagiraju uz Fischer-ove uvjete kao što je prisutnost organske kiseline (poput octene kiseline), u alkoholu (poput etanola), pri temperaturi od 60 do 90°C, povoljno je 75 do 85°C, tijekom 1 do 5 sati, povoljno je tijekom 1 do 3 sata. Rezultirajući spoj se pomiješa sa jakom kiselinom (poput polifosforne kiseline) i zagrijava se na 90 do 150°C, povoljno je na 100 do 120°C, tijekom pola do četiri sata, povoljno je tijekom pola do dva sata dajući spoj formule (IV) u kojoj je W vodik. Zatim, ako se želi W može po izboru biti preveden u neku drugu vrijednost kao što je to određeno za formulu (A) uporabom postupaka poznatih u struci poput onih opisanih u daljnjem tekstu.

Spojevi formula (V), (VII), (VIII), (IX) i (X) su poznati ili komercijalno raspoloživi ili su pripremljeni opće poznatim postupcima iz struke standardnim postupcima iz komercijalno raspoloživih spojeva ili poznatih materijala.

9

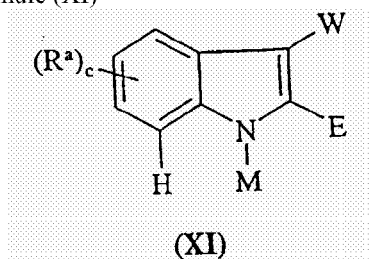
R^8 i R^9 su C_{1-4} alkil. Povoljno je kada su R^8 i R^9 metil ili etil.

Podrazumijeva se da se postupci analogni onima koji su opisani u tekstu mogu koristiti za pripremu spojeva formula (I), (I') i (B).

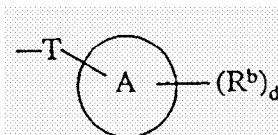
Također se podrazumijeva da se određeni od različitih izbornih supstituenata u spojevima formula (A), (B), (I) i (I') mogu uvesti uobičajenim aromatskim supstitucijskim reakcijama ili se dobivaju uobičajenim modifikacijama funkcionalnih skupina bilo prije ili neposredno nakon navedenih reakcija te su kao takvi uključeni u doseg prikazanog izuma. Takve reakcije i modifikacije uključuju, na primjer, uvođenje supstituenta aromatskom supstitucijskom reakcijom, redukcijom supstituenta, alkiliranjem ili oksidacijom supstituenta. Reagensi i uvjeti reakcija za takve postupke su dobro poznati u kemijskoj struci. Posebni primjeri aromatskih supstitucijskih reakcija uključuju uvođenje nitro skupine uporabom koncentrirane nitratne kiseline, uvođenje acilne skupine uporabom, na primjer acilhalida i Lewis-ove kiseline (poput aluminij triklorida) uz Friedel Crafts uvjete; uvođenje alkilne skupine uporabom alkil halida i Lewis-ove kiseline (poput aluminij triklorida) uz Friedel Crafts uvjete; te uvođenje halogeno skupine. Pojedinačni primjeri modifikacije uključuju redukciju nitro skupine u amino skupinu pomoću, na primjer, katalitičkog hidriranja uz nikal katalizator ili tretiranje željezom u prisutnosti kloridne kiseline uz zagrijavanje; oksidaciju alkiltio do alkilsulfinil ili alkilsulfonyl. Specifični primjeri reakcija supstitucije ili modifikacije prije ili nakon ranije navedenih postupaka su ilustrirajući, ali nisu ograničavajući, slijedećim primjerima u kojima su varijabilne skupine iste kao što su određene za formulu (A) osim, kada je to posebno navedeno.

1) Modifikacija R^a .

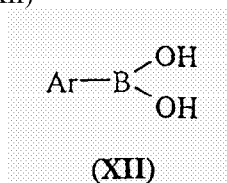
a) Za $R^a = Ar$ (fenil ili tienil) : spojevi formule (XI)



gdje je E karboksi skupina zaštićena kao ester i M je H, dušik zaštitna skupina ili skupina



i R^a je Br, se kupiraju sa spojevima formule (XII)



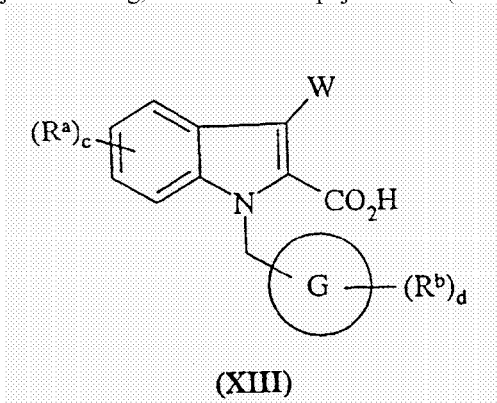
dajući spojeve formule (XI) u kojima je $R^a = Ar$. Podrazumijeva se da se analogni postupak može primijeniti za pripremu spojeva formule (I) u kojoj je R^1 po izboru supstituirani fenil ili po izboru supstituirani 5 ili 6 člani heteroarilni prsten. Prikladni reakcijski uvjeti su navedeni u daljnjem tekstu.

Spojevi formule (XI) u kojoj je $R^a = Br$ i (XII) reagiraju međusobno u prisutnosti tranzicijskog metalnog katalizatora (na primjer tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0)), u inernom otapalu (poput toluena) i alkoholu (poput etanola), s vodenom otopinom baze (poput kalij karbonata), povoljno je u inernoj atmosferi, pri temperaturi od 60 do 100°C, povoljno je 75 do 85°C tijekom 14 do 20 sati, povoljno je tijekom 15 do 17 sati.

b) Za $R^a = NB_2$; spojevi formule (XI) u kojoj $R^a = NO_2$ se reduciraju uz standardne uvjete dajući spoj formule (XI) u kojoj je $R^a = NH_2$. Prikladni reakcijski uvjeti su navedeni u daljnjem tekstu.

Spojevi formule (XI) u kojoj je $R^a = NO_2$ reagiraju uz reducirajuća sredstva (poput natrij boronhidrida) i kositar klorid dihidrat u alkoholu (poput etanola) pri temperaturi 30 do 80°C, povoljno je pri 50 do 70°C tijekom 2 do 10 sati, povoljno je tijekom 4 do 6 sati.

2) Hidroliza spoja formule (VI) ranije navedenog, da bi se dobio spoj formule (XIII):



Prikladni reakcijski uvjeti su navedeni u daljnjem tekstu.

- 5 i) Uobičajeni slučaj kada je X^a karboksi zaštićen kao ester u inernom otapalu (poput tetrahidrofurana) i alkoholu (poput metanola), u prisutnosti baze (na primjer natrij hidroksida), pri temperaturi od 10 do 50°C, povoljno je pri 20 do 30°C tijekom 1 do 25 sati, povoljno je tijekom 15 do 20 sati nakon čega slijedi dodavanje vode i kiseline (poput octene kiseline).
- 10 ii) Specifičan slučaj kada je X^a -CO₂Me- uz sol (poput litij jodida), u organskoj bazi (poput piridina) pri temperaturi raspona od 100 do 125°C, povoljno je pri 115 do 120°C tijekom 3 do 10 sati, povoljno je tijekom 5 do 7 sati, nakon čega slijedi dodavanje vodene otopine kiseline (na primjer 2M kloridne kiseline).

3) Modifikacija W.

- 15 a) Za W = Br: spojevi formule (XI) u kojoj je W = vodik, mogu se bromirati uz uobičajene uvjete dajući spoj formule (XI) u kojoj je W = Br. Prikladni reakcijski uvjeti su navedeni u daljnjem tekstu.

10 Spojevi formule (XI) u kojoj je W = brom se mogu pripremiti reakcijom spoja formule (XI) u kojoj je W = vodik u inernom otapalu (poput N,N-dimetilformamida) s bromom tijekom 5 do 55 minuta, povoljno je tijekom 25 do 35 minuta pri 10 do 30°C, povoljno je 20 do 25°C.

25 Također je važno uputiti na patentne prijave US 005389650A, US 005290798A, EP 0535926A1, EP 0535923A1, US 005190968A, EP 0535924A1, EP 0419049A1, US 5308850, EP 0535925A1, WO 93/16069, WO 93/25546, US 002573980A i US 5272145, WO 93/20078, EP 0186367, EP 0275667, US 4965369A (patent u postupku), WO 94/14434, "EP 0480659A2 i WO 96/03377A radi detalja sinteze spojeva benzil indola.

30 Također je važno napomenuti da je u nekim reakcijama navedenim u ovom tekstu neophodno/poželjno zaštititi neke osjetljive grupe u spojevima. Primjeri u kojima je zaštita neophodna ili poželjna kao i prikladni postupci zaštite su poznati stručnjacima iz struke. Tako, ukoliko reaktanti uključuju skupine poput amino, karboksi ili hidroksi, može biti poželjno zaštititi skupinu nekom reakcijom navedenom u ovom tekstu.

35 Prikladna zaštitna skupina za amino ili alkilamino skupinu je, na primjer acil skupina, poput na primjer alkanoil skupine kao što je acetil, alkoksikarbonil skupina, poput na primjer, metoksikarbonil, etoksikarbonil ili t-butoksikarbonil skupina, arilmetoksikarbonil skupina, na primjer benziloksikarbonil, aroil skupina, na primjer benzoil. Uvjeti uklanjanja zaštitnih skupina za gore navedene zaštitne skupine neophodno variraju s obzirom na izbor zaštitne skupine. Tako, na primjer, acil skupina poput alanoil ili alkoksikarbonil skupine ili aroil skupine mogu biti uklonjene, na primjer hidrolizom s prikladnom bazom poput hidroksida alkalijskog metala, na primjer litij ili natrij hidroksida. Alternativno, acil skupina poput t-butioksikarbonil skupine se može ukloniti, na primjer, tretiranjem s prikladnom kiselinom poput kloridne, sulfatne ili fosfatne kiseline ili s trifluorooctenom kiselinom, te se arilmetoksikarbonil skupina poput 40 beniloksikarbonil skupine može ukloniti, na primjer hidriranjem iznad katalizatora poput paladija na ugljiku ili tretiranjem s Lewis-ovom kiselinom, na primjer s bor tris(trifluoroacetatom). Prikladna alternativna zaštitna skupina za primarnu amino skupinu je, na primjer, ftaloil skupina koja se može ukloniti tretiranjem s alkilaminom, na primjer dimetilsminopropilaminom ili s hidrazinom.

45 Prikladna zaštitna skupina za hidroksi skupinu je, na primjer, acil skupina, na primjer alkanoil skupina poput acetil, aroil skupine, na primjer benzoil ili arilmetil skupina, na primjer benzil. Uvjeti uklanjanja zaštitne skupine za gore navedene skupine neophodno variraju ovisno o izboru zaštitne skupine. Tako, na primjer, acil skupina poput alkanoil ili aroil skupine mogu biti uklonjene, na primjer, hidrolizom s prikladnom bazom poput hidroksida alkalijskog metala, na primjer s litij ili natrij hidroksidom. Alternativno arilmetil skupina poput benzil skupine može biti uklonjena, na primjer

hidriranjem iznad katalizatora poput paladija na ugljiku.

Prikladna zaštitna skupina za karboksi skupine je, na primjer, esterificirajuća skupina, na primjer metil ili etil skupina koje mogu biti uklonjene, na primjer hidrolizom s bazom poput natrij hidroksida ili na primjer t-butil skupina koja može biti uklonjena, na primjer tretiranjem s kiselinom, na primjer, organskom kiselinom poput trifluorooctene kiseline ili na primjer benzil skupina koja može biti uklonjena, na primjer hidriranjem iznad katalizatora poput paladija na ugljiku.

Zaštitne skupine mogu biti uklonjene u bilo kojoj fazi sinteze uporabom uobičajenih postupaka dobro poznatih stručnjacima iz kemijske struke .

Kada se traži farmaceutski prihvatljiva sol spoja formule (A) , formule (B) ili formule (I), ona se može dobiti, na primjer reakcijom spomenutog spoja s odgovarajućom kiselinom (što podrazumijeva fiziološki prihvatljiv anion) ili s odgovarajućom bazom (što podrazumijeva fiziološki prihvatljiv kation) ili bilo kojim drugim uobičajenim postupkom dobivanja soli.

Kada se traži optički aktivan oblik spoja formule (I), on se može dobiti provođenjem gore navedenih postupaka uporabom optički aktivnih polaznih materijala ili odvajanjem racemičnih oblika navedenih spojeva uporabom uobičajenih postupaka.

Prema slijedećem aspektu prikazanog izuma, osigurava se postupak antagoniziranja MCP-1 posredovanog učinka kod toplokrvnih životinja, poput čovjeka, kojima je to potrebno, a koji obuhvaća primjenu spomenutoj životinji učinkovite količine spoja formule (A) , formule (B) ili formule (I) ili njihove farmaceutski prihvatljive soli ili in vivo hidrolizirajućeg estera.

Prema slijedećem aspektu prikazanog izuma, osigurava se postupak liječenja bolesti ili medicinskih stanja posredovanih s MCP-1 koji obuhvaća primjenu toplokrvnim životinjama učinkovite količine spoja formule (A) , formule (B) ili formule (I) ili njihove farmaceutski prihvatljive soli ili in vivo hidrolizirajućeg estera.

Prema slijedećem aspektu prikazanog izuma, osigurava se uporaba spoja formule (I), (A) ili (B) u proizvodnji lijeka za uporabu prilikom liječenja oboljenja ili medicinskih stanja posredovanih s MCP-1. Takva oboljenja mogu uključivati, na primjer, bilo koje od ranije navedenih u ovom tekstu. Prema slijedećem aspektu prikazanog izuma, osigurava se spoj formule (A) ili (B) , ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol ili in vivo hidrolizirajući ester, za uporabu kao postupak liječenja ljudi ili toplokrvnih životinja. Prema slijedećem aspektu izuma, osigurava se postupak inhibicije vezivanja MCP-1 na odgovarajući receptor kod toplokrvnih životinja kod kojih je to potrebno, a koji obuhvaća primjenu spomenutih toplokrvnim životinjama učinkovitu količinu spoja formule (A), formule (B) ili formule (I) ili njihove farmaceutski prihvatljive soli ili in vivo hidrolizirajućeg estera. Prema slijedećem aspektu izuma, osigurava se uporaba spoja formule (I), (A) ili (B) pri proizvodnji lijeka za uporabu u inhibiciji vezivanja MCP-1 na njegov receptor.

Da bi se koristio spoj formule (A), formule (B) ili formule (I) ili njihove farmaceutski prihvatljive soli ili in vivo hidrolizirajući ester, u terapijske svrhe kod sisavaca, uključujući i ljude, posebno kod liječenja upala, normalno je da bude formuliran u skladu s uobičajenom farmaceutskom praksom kao farmaceutski pripravak.

Stoga slijedeći aspekt prikazanog izuma osigurava farmaceutski pripravak koji obuhvaća spoj formule (A) ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol ili in vivo hidrolizirajući ester i farmaceutski prihvatljivu podlogu ili sredstvo za razrjeđivanje. Idući aspekt prikazanog izuma osigurava farmaceutski pripravak koji obuhvaća spoj formule (B) ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol i farmaceutski prihvatljivu podlogu ili sredstvo za razrjeđivanje.

Pripravak prema izumu može biti u obliku prikladnom za oralnu uporabu (na primjer kao tablete, pastile, čvrste ili meke kapsule, vodene ili uljne suspenzije, emulzije, disperzijski prašci ili granule, sirupi ili eliksiri), za topičnu primjenu (na primjer kao kreme, masti, gelovi ili kao vodene ili uljne otopine ili suspenzije) , za primjenu inhalacijom (na primjer kao fino usitnjeni praškasti ili tekući aerosoli), za primjenu insuflacijom (na primjer kao fino usitnjeni prašci) ili za parenteralnu primjenu (na primjer kao sterilne vodene ili uljne otopine za intavenoznu, subkutanu, intramuskularnu ili intramuskularno dozirajuću ili kao čepići za rektalnu primjenu).

Pripravak prema izumu se može dobiti uobičajenim postupcima uporabom uobičajenih farmaceutskih pomoćnih sredstava dobro poznatih u struci. Tako, pripravak namijenjen oralnoj uporabi može sadržavati, na primjer, jednu ili više boja, zaslađivača, korigensa okusa i/ili konzervansa.

Prikladne farmaceutski prihvatljive podloge za formiranje tableta uključuju, na primjer, inertna sredstva za razrjeđivanje poput laktoze, natrij karbonata, kalcij fosfata ili kalcij karbonata, sredstva za granuliranje ili raspadanje poput kukuruznog škroba ili alginske kiseline; sredstva za vezivanje poput škroba; sredstva za klizenje poput magnezij stearata, stearinske kiseline ili talka; konzervanse poput etil ili propil p-hidroksibenzoata; te antioksidanse poput

askorbinske kiseline. Tablete mogu biti prevučene ili ne ovisno o potrebi mijenjanja raspadanja i neposredno zatim apsorpcije aktivnog sastojka u probavnom traktu ili da bi se poboljšala njihova stabilnost i/ili trenutak djelovanja, u oba slučaja upotrebljavaju se uobičajena sredstva za prevlačenje i postupci dobro poznati u struci.

5 Pripravci za oralnu uporabu mogu biti u obliku čvrstih želatinoznih kapsula u kojima je aktivni sastojak pomiješan s inertim krutim sredstvom za razrjeđivanje, na primjer s kalcij karbonatom, kalcij fosfatom ili kaolinom; ili kao meke želatinozne kapsule u kojima je aktivni sastojak pomiješan s vodom ili uljem poput ulja kikirikija, tekućeg parafina ili maslinovog ulja.

10 Vodene suspenzije općenito sadrže aktivni sastojak u finom praškastom obliku zajedno s jednim ili više sredstava za suspenziranje, poput natrij karboksimetilceluloze, metilceluloze, hidroksipropilmetilceluloze, natrij alginata, polivinil-pirolidona, tragakanta ili gume akacija; s sredstvom za dispergiranje ili sa sredstvima za vlaženje poput lecitina ili kondenzacijskih produkata alken oksida s masnim kiselinama (na primjer polioksietilen stearat) ili poput kondenzacijskih produkata etilen oksida s alifatskim alkoholima dugih lanaca, na primjer heptadeka-
15 -etilenoksicetanolum ili kondenzacijskih produkata etilen oksida s esterima dobivenim iz masnih kiselina i heksitola poput polioksietilen sorbitol monooleata ili kondenzacijskih produkata etilen oksida s esterima dobivenim iz masnih kiselina i heksitol anhidrida, na primjer polietilen sorbitan monooleata. Vodene suspenzije mogu također sadržavati jedan ili više konzervansa (poput etil ili propil p-hidroksibenzoata), antioksidansa (poput askorbinske kiseline), boja, korigensa i/ili zaslađivača (poput saharoze, saharina ili aspartama).

20 Uljne suspenzije mogu biti formulirane suspenziranjem aktivnog sastojka u biljnom ulju (poput ulja kikirikija, maslinovog ulja, sezamovog ulja ili kokosovog ulja) ili u mineralnom ulju (poput tekućeg parafina). Uljne suspenzije mogu također sadržavati sredstva za zgušnjavanje poput pčelinjeg voska, krutog parafina ili cetilnog alkohola. Također se mogu dodati zaslađivači, poput onih navedenih ranije u tekstu, te korigensi okusa da bi se dobili pripravci ugodnog
25 okusa. Ovi pripravci mogu biti konzervirani dodavanjem antioksidansa poput askorbinske kiseline.

Disperzibilni prašci i granule prikladni za pripremu vodenih suspenzija dodavanjem vode, uobičajeno sadrže aktivni sastojak zajedno sa sredstvom za dispergiranje ili za ovlaživanje, sa sredstvom za suspenziranje i jednim ili više konzervansa. Prikladna sredstva za dispergiranje ili ovlaživanje kao i sredstva za suspenziranje su navedena već ranije u
30 tekstu. Također se mogu dodati i ostala pomoćna sredstva poput zaslađivača, korigensa okusa ili boja.

Farmaceutski pripravci prema izumu mogu također biti u obliku emulzije tipa ulje u vodi. Uljna faza može biti biljno ulje, poput maslinovog ili kikirikijeveg ulja, ili mineralno ulje poput tekućeg parafina, ili može biti smjesa bilo kojih od navedenih ulja. Prikladni emulgatori mogu biti, na primjer, prirodne gume poput gume akacije ili tragakanta, zatim
35 mogu biti prirodni fosfatidi poput soje, lecitina, estera ili djelomičnih estera dobivenih iz masnih kiselina i heksitol anhidrida (na primjer sorbitan monooleat) te kondenzacijski produkti spomenutih parcijalnih estera s etilen oksidom, poput polioksietilen sorbitan monooleata. Emulzije također mogu sadržavati zaslađivače, korigense okusa ili konzervanse.

40 Sirupi i eliksiri mogu biti formulirani pomoću zaslađivača poput glicerola, propilen glikola, sorbitola, aspartama ili saharoze te mogu sadržavati demulcense, konzervanse, korigense okusa i/ili boje.

Farmaceutski pripravci mogu također biti u obliku sterilnih injektibilnih vodenih ili uljnih suspenzija, koje mogu biti formulirane u skladu sa opće poznatim postupcima uporabom jednog ili više odgovarajućih sredstava za dispergiranje
45 ili ovlaživanje te sredstava za suspenziranje, a primjeri kojih su već navedeni ranije u ovom tekstu. Sterilni injektibilni pripravak može također biti sterilna injektibilna otopina ili suspenzija u ne toksičnom, parenteralno prihvatljivom otapalu ili sredstvu za razrjeđivanje, na primjer otopina u 1,3-butandiolu.

Pripravci u obliku čepića mogu biti pripremljeni miješanjem aktivnog sastojka s prikladnom ne iritirajućom podlogom koja je kruta pri uobičajenoj temperaturi, ali je tekuća pri rektalnoj temperaturi i stoga se tali u rektumu oslobađajući
50 lijek. Prikladne podloge uključuju, na primjer, kakao maslac i polietilen glikole.

Topični pripravci, poput krema, masti, gelova i vodenih ili uljnih otopina ili suspenzija se mogu općenito dobiti formuliranjem aktivnog sastojka uobičajenim, topično prihvatljivim podlogama ili sredstvima za razrjeđivanje
55 uporabom uobičajenih postupaka dobro poznatih u struci.

Pripravci za primjenu insuflacijom mogu biti u obliku fino podijeljenih prašaka koji sadrže čestice prosječnog promjera, na primjer 30 μ ili mnogo manje, te prašak sam po sebi sadrži ili čisti aktivni sastojak ili aktivni sastojak razrijeđen s jednom ili više farmaceutski prihvatljivih podloga poput laktoze. Prašak za insuflaciju se zatim uobičajeno sprema u kapsulu koja sadrži, na primjer 1 do 50 mg aktivnog sastojka u turbo-inhaler uređaju, poput onoga koji se koristi za
60 uporabu poznatog sredstva natrij kromoglikonata.

Pripravci za primjenu inhalacijom mogu biti u obliku uobičajenog aerosola načinjenog tako da dispergira aktivni sastojak kao aerosol koji sadrži fino usitnjene krute ili tekuće čestice. Mogu se koristiti uobičajeni propelenti poput hlapljivih ugljikovodika ili fluoriranih ugljikovodika te se koriste uobičajeni aerosol uređaji koji oslobađaju odmjerenu količinu aktivnog sastojka.

Za detaljnije informacije čitatelj se može uputiti na Članak 25.2 Volumena 5 Comprehensive Medical Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Količina aktivnog sastojka koja se spaja s jednom ili više podloga da bi se dobio jedinični dozirni oblik, neophodno ovisi o domaćinu kojeg treba tretirati i o putu primjene. Na primjer, formulacije predviđene za oralnu primjenu ljudima će uobičajeno sadržavati, na primjer od 0,5 do 2 g aktivnog sastojka oblikovanog pomoću odgovarajuće i uobičajene količine podloge što može varirati od oko 5 do oko 98 težinskih postotaka ukupnog pripravka. Jedinični dozirni oblici će općenito sadržavati oko 1 do oko 500 mg aktivnog sastojka. Za daljnje informacije i načinima primjene i doziranja čitatelj se upućuje na članak 25.3 Volumena 5 Comprehensive Medical Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Veličina doze za terapijske ili profilaktičke svrhe spoja Formule 1 će naravno ovisiti o prirodi i jačini bolesnog stanja, o starosti i spolu pacijenta i o putu primjene, koristeći pri tome dobro poznate medicinske principe. Kao što je ranije navedeno, spojevi Formule 1 su korisni u liječenju oboljenja ili medicinskih stanja koja su povezana sama po sebi ili djelomično sa farnesilacijom kod štakora.

Prilikom uporabe spoja Formule 1 u terapijske ili profilaktičke svrhe, on će se općenito primjenjivati tako da će dnevna doza biti unutar raspona, na primjer od 0,5mg do 75 mg po kg tjelesne težine te će ta doza biti podijeljena u nekoliko doza ako je to potrebno. Općenito primjenjuju se manje doze kada je put primjene parenteralan. Tako, na primjer, kod intravenozne primjene, doza će biti unutar raspona od, na primjer 0,5 do 30 mg po kg tjelesne težine. Slično, kod primjene inhalacijom koristi se doza od, na primjer 0,5 do 25 mg po kg tjelesne težine. Kao i uvijek preferira se oralna primjena.

Slijedi prikaz, ali ne ograničavajući, farmaceutskih dozirnih oblika prema prikazanom izumu (aktivni sastojak je nazvan "Spoj X") koji se mogu koristiti u terapijske ili profilaktičke svrhe kod ljudi:

(a)

Tableta I	mg/tableta
Spoj X	100
Laktoza Ph.Eur	182.75
Karmeloza natrij mrežaste strukture	12.0
Pasta kukuruznog škroba (5% tež/vol pasta)	2.25
Magnezij stearat	3.0

(b)

Tableta II	mg/tableta
Spoj X	50
Laktoza Ph.Eur	223.75
Karmeloza natrij mrežaste strukture	6.0
Kukuruzni škrob	15.0
Polivinilpirolidon (5% tež/vol pasta)	2.25
Magnezij stearat	3.0

(C)

Tableta III	mg/tableta
Spoj X	1.0
Laktoza Ph.Eur	93.25
Karmeloza natrij mrežaste strukture	4.0
Pasta kukuruznog škroba (5% tež/vol pasta)	0.75
Magnezij stearat	1.0

(d)

Kapsula	mg/kapsula
Spoj X	10
Laktoza Ph.Eur	488.5
Magnezij	1.5

(e)

Injekcija 1	(50mg/ml)
Spoj X	5.0% tež/vol
1M otopina natrij hidroksida	15.0% vol/vol
0.1M kloridna kiselina	podešava pH na 7.6
Polietilenglikol 400	4.5% tež/vol
Voda za injekcije	do 100%

(f)

Injekcija II	(10 mg/ml)
Spoj X	1.0% tež/vol
Natrij fosfat BP	3.6% tež/vol
0.1M otopina natrij hidroksida	15.0% vol/vol
Voda za injekcije	do 100%

(g)

Injekcija III	(Inig/ml, puferirano na pH6)
Spoj X	0.1% tež/vol
Natrij fosfat BP	2.26% tež/vol
Limunska kiselina	0.38% tež/vol
Polietilenglikol 400	3.5% tež/vol
Voda za injekcije	do 100%

5

(h)

Aerosol 1	mg/ml
Spoj X	10.0
Sorbitan trioleat	13.5
Triklorfluorometan	910.0
Diklordifluorometan	490.0

(i)

Aerosol II	mg/ml
Spoj X	0.2
Sorbitan trioleat	0.27
Triklorfluorometan	70.0
Diklordifluorometan	280.0
Diklortetrafluoroetan	1094.0

(j)

Aerosol III	mg/ml
Spoj X	2.5
Sorbitan trioleat	3.38
Triklorfluorometan	67.5
Diklordifluorometan	1086.0
Diklortetrafluoroetan	191.6

(k)

Aerosol IV	mg/ml
poj X	2.5
Lecitin soje	2.7
Triklorfluorometan	67.5
Diklordifluorometan	1086.0
Diklortetrafluoroctan	191.6

(l)

Mast	ml
Spoj X	40 mg
Etanol	300 µl
Voda	300 µl
l-dodecilazacikloheptan-2-on	50 µl
Propilen glikol	do 1 ml

Napomena

- 5 Gore navedeni pripravci se mogu dobiti na uobičajeni način dobro poznatim postupcima iz struke. Tablete (a)-(c) mogu biti prevučene na uobičajeni enterički način, na primjer filmom celuloza acetat italata. Aerosolni oblici (h)-(k) se mogu koristiti zajedno sa standardnim dispensorima koji mogu mjeriti doze te sredstva za suspenziranje sorbitan trioleat i soja lecitin mogu biti zamijenjeni drugim sredstvima za suspenziranje poput sorbitan monooleata, sorbitan seskvioleata, polisorbata 80, poliglicerol olata ili oleinske kiseline.

10

Biološka testiranja

Slijedeći postupci biološkog ispitivanja, podaci i Primjeri služe ilustriranju prikazanog izuma.

15 Skraćenice:

- ATCC American Type Culture Collection, Rockville, USA.
 BCA bicinchronic acid, (upotrebljena s bakar sulfatom, da bi se ispitao protein)
 DMEM Dulbeccov modificiran Eagle's medij
 20 EGTA ethylenebis(oxyethylenenitrilo)tetraacetic acid
 FCS foetal calf serum (prijev. fetalni teleći serum)
 HBSS Hank's Balanced Salt Solution
 hMCP-1 humani Mnocyte Chemoattractant Protein-1
 PBS phosphate buffered saline (prijev. fosfatna puferi-rana fiziološka otopina)
 25 PCR polymerasa chain reaction (prijev. Polimeraza lančana reakcija)

AMPLITAQ™, raspoloživ od Perkin-Elmer Cetus, je korišten kao izvor termostabline DNA polimeraze.

Vezivajući pufer je 50 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 0,5%-tni fetalni teleći serum, puferiran na pH 7.2 pomoću 1 M NaOH.

30

Ne-esencijalne amino kiseline (100 x koncentrat): L-alanin, 890 mg/l; L-asparagin, 1320 mg/l; L-aspartinska kiselina, 1330 mg/l; L-glutaminska kiselina, 1470 mg/l; glicin, 750mg/l; L-prolin, 1150 mg/l i L-serin, 1050 mg/l.

Hipoksantin i timidin suplement (50 x koncentrat): hipoksantin, 680mg/l; timidin, 194 mg/l.

35

Penicilin-streptomycin je: penicillin G (natrijeva sol) ,5000 jedinica/ml; streptomycin sulfat, 5000 µg/ml.

Humana monocitna stanična linija THP-1 stanica je raspoloživa od ATCC, broj ATCC TIB-202.

40 Hankova balansirana fiziološka otopina (HBSS) je dobivena od Gibco; vidi: Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,1949, 71, 196.

Sintetički stanični medij za kultiviranje, RPMI 1640 je dobiven od Gibco; on sadrži anorganske soli [Ca(NO₃)₂ • 4H₂O 100 mg/l; KCl 400 mg/l; MgSO₄ • 7H₂O 100 mg/l; NaCl 6000mg/l; NaHCO₃ 2000 mg/l i Na₂HPO₄ (anhidrid) 800 mg/l], D-glukozu 2000 mg/l, reducirani glutation 1 mg/l, amino kiseline i vitamine.

45

FURA-2/AM je

pentaacetoksimetil ester 1-[2-(5-karboksioksazol-2-il)-6-aminobenzofuran-5-oksi]-2-(2'-amino-5'-metilfenoksi)-etan-
-N,N,N',N'-tetraoctene kiseline i dobiven je od Molecular Probes, Eugene, Oregon, USA.

Koriste se opći postupci molekularne biologije opisani u "Molecular Cloning-A Laboratory Manual" Second Edition,
Sambrook, Fritsch and Manitis (Cold Spring Harbor Laboratory, 1989).

Biološka ispitivanja za hMCP-1 antagoniste

a) hMCP-1 receptor-vezivanje ispitivanja

i) kloniranje i izlučivanje hMCP-1 receptora

MCP-1 receptor B (CCR2B)cDNA je kloniran pomoću PCR iz THP-1 stanične RNA uporabom prikladnog
oligonukleotidnom primjera na osnovu objavljene MCP-1 receptor sekvence (Charo i sur., 1994,
Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 91,2752). Rezultirajući PCR produkti su klonirani u vektor PCR-II™ (In Vitrogen, San Diego,
CA). CCR2B cDNA bez pogrešaka je subklonirana kao Hind III-Not I fragment u eukariotični ekspresijski vektor
pCDNA3 (In Vitrogen) da bi se dobio pCDNA3/CC-CCR2A i pCDNA3/CCR2B.

Linearizirana pCDNA3/CCR2B se prevede u CHO-K1 stanice precipitacijom s kalcij fosfatom (Wigler i sur, 1979, Cell,
16, 777) . Prevedene stanice se selektiraju dodavanjem Geneticin sulfata (G418, Gibco BRL) pri 1 mg/ml, tijekom 24
sata nakon što su stanice bile prevedene. Priprema RNA i Northern blotting je provedeno na već opisan način
(Needham i sur., 1995, Prot. Express. Purific., 6, 134), CHO-K1 klon 7 (CHO-CCR2B) je identificiran kao najjači
ekspresor MCP-1 receptor B.

ii) Priprema fragmenata membrane

CHO-CCR2B stanice su uzgajane u DMEM suplementu uz 10% fetalnog telećeg seruma, 2mM glutamina, 1 x non-
esencijalnih amino kiselina, 1 x hipoksantin i timidin suplementa i penicilin-streptomicina (pri 50 µg streptomicina/ml,
Gibco BRL9. Fragmenti membrane su pripremljeni uporabom postupaka liza/diferencijalno centrifugiranje kao što je to
opisano već ranije (Siciliano i sur., 1990, J. Biol. Chem., 265, 19658). Koncentracija proteina je određena pomoću BCA
protein ispitivanja (Pierce, Rockford, Illinois) prema uputama proizvođača.

iii) Ispitivanje

¹²⁵I MCP-1 je pripremljen uporabom Bolton i Hunter konjugacije (Bolton i sur., 1973, Biochem. J., 133, 529; Amersham
International plc) . Ispitivanje ekvilibrijskog vezivanja je provedeno uporabom postupka Ernst i sur. , 1994, J. Immunol.
152, 3541. Ukratko, različite količine ¹²⁵I-označene MCP-1 su dodane u 10 mg pročišćene CHO-CCR2B stanične
membrane u 100 µl vezivajućeg pufera. Nakon jednog sata inkubacije na sobnoj temperaturi, smjesa vezivajuće
reakcije se filtrira i ispere 5 puta kroz tanjurasti ispiruć (Packard Harvester Filtermate™ 196) . Scintilacijski fluid (25 µl
Microscint™-20, visoko učinkovit tekući scintilacijski brojeći koktel za vodene uzorke) se dodaje u svaku posudicu, ploča
se pokrije i podvrgne brojenju (Packard Top Count™) . Provedeno je ispitivanje kao navedeno uporabom 100pM
¹²⁵I-označenog MCP-1 u prisutnosti različitih koncentracija neoznačenog MCP-1. Ne-specifično vezivanje je određeno
inkluzijom 200-strukog molarog viška neoznačenog MCP-1 u reakciji.

Ispitivanje ligand vezivanja sa fragmentima membrane pripremljenim od CHO-CCR2B stanica je pokazalo da je
CCR2B bio prisutan pri koncentraciji od 0.2pmola/mg membranskog proteina te je vezao selektivno MCP-1 s velikim
afinitetom (IC₁₋₄₀ = 110 pM, K_d = 120pM) . Vezivanje ovih membrana je bilo u potpunosti reverzibilno i ekvilibrij je
postignut nakon 45 minuta pri sobnoj temperaturi, te postoji linearni odnos između MCP-1 vezivanja i koncentracije
CHO-CCR2B stanične membrane kada se koristi MCP-1 pri koncentracijama između 100 pM i 500 pM.

Ispitivani spojevi otopljeni u DMSO (5µl) su ispitivani sa 100 pM označene MCP-1 iznad koncentracijskog raspona
(0.1-200µM) u duplikatu uporabom osam točaka doza-odgovor krivulje te je određivana IC₅₀ koncentracija.

b) MCP-1 posredovani protok kalcija u THP-1 stanicama

Humana monocitna stanična linija THP-1 je uzgajana u sintetičkom staničnom kultivacijskom mediju RPMI 1640
oplemenjenom s 10% fetalnog telećeg seruma, 2 mM glutamina i penicilin-streptomicinom (pri 50µg streptomicina/ml,
Gibco BRL) . THP-1 stanice se isperu u HBSS (pomanjkanje Ca²⁺ i Mg²⁺) + 1 mg/ml BSA te se resuspenziraju u istom
puferu pri gustoći od 3 x 10⁶ stanica/ml. Stanicama se zatim dodaje 1 mM FURA-2/AM tijekom 30 minuta na 37°C,
isperu se dvaput u HBSS, resuspenziraju pri 1 x 10⁶ stanica/ml. THP-1 stanična suspenzija (0.9 ml) se dodaje u 5 ml
kivetu opremljenu magnetskom miješalicom i u kojoj se nalazi 2.1 ml ranije zagrijane (37°C) HBSS koja sadrži 1 mg/ml
BSA, 1 mM MgCl₂ i 2 mM CaCl₂. Kiveta se smjesti u fluorescentni spektrofotometar (Perkin Elmer, Norwalk, CT) i
preinkubira tijekom 4 minute na 37°C uz miješanje. Fluorescencija je snimana tijekom 70 sekundi i stanice su
stimulirane dodavanjem hMCP-1 u kivete nakon 10 sekundi. [Ca²⁺] je mjereno ekscitacijom na 340 nm i 380 nm
alternativno te je neposredno zatim mjereno intenzitet emisije fluorescencije na 510 nm. Odnos intenziteta emitirane
fluorescencije nakon ekscitacije na 340 nm i 380 nm, je izračunat i određen da bi se dobila koncentracija citoplazmatskog
[Ca²⁺] prema jednadžbi:

$$[Ca^{2+}]_i = K_d \frac{(R - R_{min}) (Sf2/Sb2)}{(R_{max} - R)}$$

gdje je K_d za FURA-2 Ca^{2+} kompleks na 37°C 224 nm. R_{max} je maksimalni fluorescentni odnos određen nakon dodavanja 10 mM Ionamycina, R_{min} je minimalni odnos određen nakon dodavanja Ca^{2+} slobodne otopine koja sadrži 5 mM EGTA, te Sf2/Sb2 je odnos vrijednosti fluorescencije pri ekscitaciji 380 nm određenih kao R_{min} i R_{max} .

Stimulacija THP-1 stanica pomoću hMCP-1 inducira brzo, kratkotrajno povećanje $[Ca^{2+}]_i$ na specifičan o dozi ovisan način. Krivulja doza odgovor ukazuje na aproksimativnu vrijednosti EC_{50} od 2 nM. Ispitivani spojevi otopljeni u DMSO (10 µl) su testirani na inhibiciju oslobađanja kalcija njihovim dodavanjem u staničnu suspenziju 10 sekundi prije dodavanja liganda te je mjereno smanjenje kratkotrajnog povećanja $[Ca^{2+}]_i$. Ispitivani spojevi su također provjeravani na nedostatak agonizma dodavanjem umjesto hMCP-1.

c) Ispitivanje hMCP-1 posredovane kemotakse

Ispitivanje kemotakse in vitro je provedeno uporabom ili humane monocitne stanične linije THP-1 ili uporabom miješanih monocita periferne krvi dobivenih iz svježe humane krvi pročišćene od eritrocita sedimentiranjem te zatim gradiranim centrifugiranjem gustoće iznad 9.6% (tež/vol) natrij metrizoata i 5.6% (tež/vol) polisaharida, gustoće 1.077 g/ml (Lymphoprep™ Nycomed). Mjerena je stanična migracija kroz polikarbonatne membrane brojenjem prošlih stanica ili izravno pomoću Coulter brojača ili neizravno uporabom kolorimetrijskih ispitivanja mjerenjem cijepanja tetrazolijevih soli pomoću mitohondrijskog respiratornog lanca (Scudiero D.A. i sur. 1988, Cancer Res., 48, 4827-4833).

Kemoatraktanti su stavljeni u mikrotitarsku ploču sa 96 posudica koja predstavlja donji dio komore za kemotaksu i koja je opremljena sa uokvirenom filter membranom bez PVP-a i veličine pora 5 µm polikarbonatnog adheziva (NeuroProbe MB serije, Cabin John, MD 20818, USA) prema uputama proizvođača. Kemoatraktanti se odgovarajući razrijede u sintetičnom mediju stanične kulture, RPMI 1640 (Gibco) oplemenjenom s 2 mM glutamina i 0.5% BSA. Iz svakog razrjeđenja su uklonjeni plinovi uz vakuum tijekom 30 minuta i zatim je smješteno (400 µl) u donju posudicu komore te su THP-1 stanice (5×10^5 u 100 µl RPMI 1640+0.5% BSA) inkubirane u svakoj posudici gornje komore. Za inhibiciju kemotakse, kemoatraktant je držan na konstantnoj submaksimalnoj koncentraciji koja je određena već ranije za svaki kemokin te je dodan u donju posudicu zajedno s ispitivanim spojevima otopljenim u DMSO (konačna koncentracija DMSO < 0.05% vol/vol) pri različitim koncentracijama. Komora je inkubirana tijekom 2 sata na 37°C uz 5% CO_2 . Iz gornjih posudica je uklonjen medij te se zatim posudice isperu s 200 µl fiziološke otopine prije nego li se otvore komore, osuši se površina membrane i zatim se ploča sa 96 posudica centrifugira na 600 g tijekom 5 minuta da bi se pokupile stanice. Supernatant (150 µl) se aspirira i zatim se ponovno u posudice doda 10 µl reagensa stanične proliferacije, WST-1, {4-[3-(4-jodofenil)-2-(4-nitrofenil)-2H-5-tetrazolij]-1,3-benzen disulfonat} te elektron kupirajući reagens (Boehringer Mannheim, Cat.no.1644 807). Ploča se inkubira na 37°C tijekom 3 sata te se očita apsorpcija topivog formazan produkta na mikrotitarskom čitaču ploče na 450 nm. Podaci se unesu u grafikone korigirani za slučajna pomicanja koja nisu uzrokovana kemoatraktantima te se odrede prosječne apsorpcijske vrijednosti, standardne pogreške i signifikantne vrijednosti. hMCP-1 inducira staničnu migraciju ovisno o koncentraciji s karakterističnim bifaznim odgovorom, maksimalno 0,5-1.0 nm.

Spojevi ispitivani za prikazani izum općenito imaju IC_{50} vrijednosti manje od 50 µM u hMCP-1 receptor vezivanje ispitivanju opisanom u ovom tekstu. Na primjer za spoj iz primjera 3.23 IC_{50} je 7.38 µM.

Izum je nadalje prikazan, ali nije ograničen, slijedećim Primjerima.

Opći postupci

N,N-dimetilformamid (DMF) je sušen iznad 4 Å molekularnih sita. Anhidridni tetrahidrofuran (THF) je dobiven iz Aldrich SUKESAL™ boca. Ostali komercijalno raspoloživi reagensi i otapala su korišteni bez daljnjih pročišćavanja osim kada je to posebno navedeno. Ekstrakti iz organskih otapala su sušeni iznad anhidridnog $MgSO_4$. 1H , ^{13}C i ^{19}F NMR su snimani na Bruker WM200, WM250, WM300 ili WM400 uređajima uporabom Me_2SO-d_6 s Me_4Si ili CCl_3F kao interni standard osim kada je to drugačije naznačeno. Kemijski pomaci su u δ (ppm) i multipliteti su označeni prema slijedećem: s, singlet; d, dublet; dd, dublet i dubleti; t, triplet; dt, dublet tripleta; q, kvartet; m, multiplet; br, broad (prijev. razvučen). Maseni spektar je sniman na VG 12-12 quadrupole, VG 70-250SE, VG ZAB 2-SE ili VG modified AEI/Kratos MS9 spektrometrima. Za TLC analize korištene su Merck precoated TLC ploče (silikagel 60 F254, d=0.25 mm). Sjetlosna kromatografija je provedena na siliciju (Merck Kieselgel: Art 9385). Talište je određivano pomoću Kofler bloka ili pomoću Buchi aparature za određivanje tališta i vrijednosti nisu korigirane. Sve temperature su u stupnjevima Celzijusa. U Primjeru 3.11 i primjerima nakon njega, prinosi su, na primjer "52% prinosa (2 koraka)", što znači da naveden ukupan prinos za oba koraka alkiliranja odgovarajućeg indola i zatim hidrolize estera.

Primjer 1Etil N-(4-klorbenzil)indol-2-karboksilat

- 5 Etil indol-2-karboksilat (0.5 g) se otopi u DMF i u jednom obroku se doda natrij hidrid (0.116g). Reakcija se miješa tijekom jednog sata, zatim se kapajući dodaje 4-klorbenzil klorid (0.468 g). Miješanje se nastavi tijekom slijedeća dva sata te se zatim reakcija prekine dodavanjem vode. Reakcijska smjesa se podijeli između vode i etil acetata. Spojeni organski ekstrakti se suše (MgSO₄) i koncentriraju in vacuo te se ostatak pročisti kromatografijom na koloni uporabom izoksan-5% etil acetata kao eluenta da bi se dobio željeni produkt kao bijela krutina (0.61 g, 74%), talište 107-108°C;
- 10 NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.25 (t, 3H), 4.3 (q, 2H), 5.8 (s, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.55 (d, 1H), 7.7 (d, 1H); M/z (+) 314 (MH⁺).

Primjeri 1.01-1.09

- 15 Ponovljen je postupak opisan u Primjeru 1 uz uporabu odgovarajućeg indol-2-karboksilnog estera i benzil halida. Tako su dobiveni spojevi opisani ispod u tekstu.

Primjer 1.01:

Etil N-(3-klorbenzil)indol-2-karboksilat 58% prinosa; M/z (+) 314 (MH⁺).

20

Primjer 1.02:

Etil N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat 60% prinosa; M/z (+) 349 (MH⁺).

Primjer 1.03:

- 25 Etil N-(3,4-diklorbenzil)-5-nitroindol-2-karboksilat 93% prinosa, talište 133-4°C; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.26 (t, 3H), 4.24 (q, 2H), 5.86 (s, 2H), 6.80-8.80 (m, 7H); M/z (-) 393 (M⁺), 391, 250, 136, 113.

Primjer 1.04:

- 30 Etil 5-brom-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat 85% prinosa, talište 95-96°C; NMRδ(CD₃SOCD₃) 1.24 (t, 3H) / 4.28 (q, 2H), 5.82 (s, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.30-7.63 (5H), 7.98 (s, 1H).

Primjer 1.05:

- 35 Etil N-(3,4-diklorbenzil)-5-fenilindol-2-karboksilat 36% prinosa; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.23 (t, 3H), 4.28 (q, 2H), 5.82 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.24-7.68 (m, 11H), 7.96 (s, 1H); M/z (+) 423 (M⁺), 350, 220, 159.

Primjer 1.06:

- Etil N-(3,4-diklorbenzil)-5-(N-morfolin)indol-2-karboksilat 57% prinosa; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.24 (t, 3H), 3.03 (t, 4H), 3.73 (t, 4H), 4.25 (q, 2H), 5.76 (s, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.05-7.30 (m, 4H), 7.48 (t, 2H); M/z (+) 433 (M⁺), 364.

Primjer 1.07:

- 40 Etil N-(3,4-diklorbenzil)-5-(N-pirolidin)indol-2-karboksilat 100% prinosa; M/z (+) 417 (M⁺).

Primjer 1.08:

- 45 Etil N-(3,4-diklorbenzil)-5-fenoksiindol-2-karboksilat 75% prinosa; M/z (+) 440 (M⁺).

Primjer 1.09:

- 50 Etil N-(3,4-diklorbenzil)-5-metoksi-3-(trans-2-metoksikarbonilciklopropan-1-il)indol-2-karboksilat: 85% prinosa; NMRδ (CDCl₃) 1.34 (t, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 2.02 (m, 1B), 2.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.22-4.48 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.80-7.35 (m, 6H); M/z (+) 476 (M⁺), 444, 430, 163, 123, 102.

Primjer 1.10:

- Metil 3-brom-5-klor-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat 43% prinosa; NMRδ (CD₃SOCD₃) 3.85 (s, 3H), 5.8 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.615 (d, 1H), 7.72 (d, 1H).

Primjer 1.11:

- 55 Etil 3-acetil-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat 47% prinosa; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.25 (t, 3H), 2.6 (s, 3H), 4.4 (q, 2H), 5.6 (s, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.4 (m, 5H), 8.0 (d, 1H); M/z (+) 390 (M⁺).

Primjer 1.12:

- 60 Etil 5-acetil-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat 78% prinosa; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.25 (t, 3H), 2.6 (s, 3H), 4.3 (q, 2H), 5.85 (s, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.9 (m, 1H), 8.45 (m, 1H); M/z (+) 390 (M⁺).

Primjer 1.13:

Izopropil N-(3,4-diklorbenzil)-3-metilindol-2-karboksilat 79% prinosa; NMR δ (CD₃SOCD₃) 1.25 (d, 6H) , 2.55 (s, 3H) , 5.1 (m, 1H) , 5.7 (s, 2H) , 6.85 (m, 1H) , 7.1 (m, 1H) , 7.3 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.7 (d, 1H); M/z (+) 376 (M⁺) .

Primjer 2Etil 3-brom-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat

Praškasti natrij hidroksid (0.5 g) se dodaje u jednom obroku u snažno miješanu otopinu etil 3-bromindol-2-karboksilata (0.3 g) , 3,4-diklorbenzil bromida (0.32 g) i tetra-n-butilamonij hidrogensulfata (50 mg) u diklormetanu. Reakcija se miješa tijekom tri sata i zatim se podijeli između 2M HCl i etil acetata. Spojeni organski ekstrakti se suše (MgSO₄) i koncentriraju in vacuo te se ostatak pročisti kromatografijom na koloni uporabom izohexsan-5% etil acetata kao eluenta da bi se dobio željeni konačni produkt kao bezbojno ulje (0.35 g, 73%); NMR δ (CDOCl₃) 1.42 (t, 3H) , 4.41 (q, 2H) , 5.73 (s, 2H) , 6.84 (d, 1H) , 7.18-7.40 (m, 5H) , 7.74 (d, 1H) ; M/z (+) 428 (MH⁺) , 426, 346, 159.

Primjeri 2.01-2.02

Ponovljen je postupak opisan u Primjeru 21 uz uporabu odgovarajućeg indol-2-karboksilnog estera i benzil halida. Tako su dobiveni spojevi opisani ispod u tekstu.

Primjer 2.01:

Etil N-(3,4-diklorbenzil)-6-nitroindol-2-karboksilat 67% prinosa; NMR δ (CDOCl₃) 1.40 (t, 3H) , 4.38 (q, 2H) , 5.83 (s, 2H) , 6.88 (m, 1H) , 7.13 (m, 1H) , 7.37 (d, 1H) , 7.43 (s, 1H) , 7.80 (d, 1H) , 8.04 (dd, 1H) , 8.32 (s, 1H) ; M/z (+) 393 (M⁺) , 339, 246, 171, 138.

Primjer 2.02:

Etil N-(3,4-diklorbenzil)-4-nitroindol-2-karboksilat 69% prinosa; NMR δ (CDOCl₃) 1.44 (t, 3H) , 4.42 (q, 2H) , 5.84 (s, 2H) , 6.84 (m, 1H) / 7.13-7.68 (m, 4H) , 8.07 (s, 1H) , 8.22 (d, 1H); M/z (+) 393 (M⁺) , 339, 246, 171, 138.

Primjer 2.03:

Etil N-(3,4-diklorbenzil)-5,7-difluorindol-2-karboksilat 83% prinosa; NMR δ (CDOCl₃) 1.4 (t, 3H) , 4.4 (q, 2H) , 5.9 (s, 2H) , 6.8-6.9 (m, 2H) , 7.1-7.4 (m, 4H) ; M/z (+) 386 (MH⁺) , 385, 384, 383.

Primjer 2.04:

Etil N-(3,4-diklorbenzil)-4-trifluorometil-indol-2-karboksilat 71% prinosa; M/z (+) 416 (MH⁺).

Primjer 2.05:

Etil N-(3,4-diklorbenzil)-5-trifluorometil-indol-2-karboksilat 71% prinosa; M/z (+) 416 (MH⁺).

Primjer 2.06:

Etil N-(3,4-diklorbenzil)-7-trifluorometil-indol-2-karboksilat 53% prinosa; M/z (+) 416 (MH⁺).

Primjer 2.07:

Etil 4-klor-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat 87% prinosa; M/z (+) 382 (M⁺).

Primjer 2.08:

Etil 4,5-diklor-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat 67% prinosa; M/z (+) 417 (M⁺).

Primjer 2.09:

Etil N-(3,4-diklorbenzil)-4-fluorindol-2-karboksilat 86% prinosa; M/z (+) 366 (M⁺).

Primjer 2.10:

Etil N-(3,4-diklorbenzil)-6-fluorindol-2-karboksilat 71% prinosa; M/z (+) 366 (M⁺).

Primjer 2.11:

Etil N-(3,4-diklorbenzil)-7-fluorindol-2-karboksilat 71% prinosa; M/z (+) 366 (M⁺).

Primjer 2.12:

Etil 7-brom-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat 74% prinosa; M/z (+) 427 (M⁺).

Primjer 2.13:

Metil 3-aiaino-N-(3,4-diklorbenzil) indol-2-karboksilat 64% prinos; NMR δ (CD₃SOCD₃) 3.8 (s, 3H) , 5.6 (s, 2H) , 6.0 (s, 2H) , 6.8-7.0 (m, 2H) , 7.2-7.5 (m, 4H) , 7.8 (d, 1H) ; M/z (+) 349 (M⁺).

Primjer 2.14:

Etil 5,7-diklor-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat; M/z (+) 415 (M⁺), 159.

Primjer 2.15:

Etil 7-klor-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat; M/z (+) 381 (M⁺), 335, 308, 300, 159.

Primjer 2.16:

Dietil N-(3,4-diklorbenzil)indol-2,5-dikarboksilat; M/z (+) 420 (M⁺), 391, 279, 167, 149.

Primjer 2.17:

Etil N-(3,4-diklorbenzil)-7-metoksiindol-2-karboksilat; M/z (+) 378 (M⁺), 279, 167, 149.

Primjer 2.18:

Etil 6-brom-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat; M/z (+) 425 (M⁺), 159.

Primjer 2.19:

Etil N-(3,4-diklorbenzil)-5-trifluorometoksi-indol-2-karboksilat; M/z (+) 431 (M⁺), 159.

Primjer 2.20:

Etil N-(3,4-diklorbenzil)-5-metilindol-2-karboksilat; M/z (+) 362 (M⁺), 279, 167, 149.

Primjer 2.21:

Etil N-(3,4-diklorbenzil)4,6-bis-trifluoro-metilindol-2-karboksilat; M/z (+) 428 (M⁺), 437, 402, 374, 340, 159.

Primjer 2.22:

Etil N-(3,4-diklorbenzil) -5-inetansulfonil-indol-2-karboksilat; M/z (+) 425 (M⁺), 159.

Primjer 2.23:

Etil 4,7-diklor-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat; M/z (+) 415 (M⁺), 159.

Primjer 2.24:

Etil 7-acetil-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat; M/z (+) 390 (M⁺), 232.

Primjer 2.25:

Etil 5-t-butil-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat; M/z (+) 404 (M⁺) , 391, 279, 242, 167, 149.

Primjer 2.26:

Etil 6,7-diklor-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat; M/z (+) 415 (M⁺), 371, 344, 334, 159.

Primjer 2.27:

Etil N-(3,4-diklorbenzil)-7-metilindol-2-karboksilat; M/z (+) 362 (M⁺), 279, 167, 149.

Primjer 2.28:

Etil N-(3,4-diklorbenzil)-6-trifluorometil-indol-2-karboksilat; M/z (+) 415 (M⁺), 159.

Primjer 2.29:

Etil 5,6-diklor-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat; M/z (+) 415 (M⁺), 159.

Primjer 2.30:

Etil 3-klor-N-(3,4-diklorbenzil)-5-fluorindol-2-karboksilat 81% prinos; NMR δ (CD₃SOCD₃) 1.26 (t, 3H) , 4.32 (q, 2H), 5.79 (s, 2H) , 6.88 (dd, 1H) , 7.28-7.39 (m, 2H) , 7.44 (dd, 1H) , 7.52 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H) .

Primjer 2.31:

Metil 4-acetoksi-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat 91% prinos; NMR δ (CD₃SOCD₃) 2.36 (s, 3H) , 3.8 (s, 3H) , 5.81 (s, 2H) , 6.92 (d, 2H) , 7.28-7.37 (m, 3H) , 7.51 (t, 2H) ; M/z (+) 394 (M⁺) , 392.

Primjer 2.32:

Metil 4-acetoksi-N-(3,4-difluorbenzil)indol-2-karboksilat 66% prinosa; NMR δ (CD₃SOCD₃) 2.49 (s, 3H) , 3.96 (s, 3H), 5.94 (s, 2H) , 6.93-7.0 (m, 1H) , 7.04 (d, 1H) , 7.23-7.33 (m, 1H) , 7.36-7.49 (d, 1H) ; M/z (+) 360 (MH⁺) 318.

5 **Primjer 2.33:**

Metil 4-acetoksi-N-(4-klorbenzil)indol-2-karboksilat 27% prinosa; NMR δ (CD₃SOCD₃) 2.37 (s, 3H) / 3.81 (s, 3H) , 5.81 (s, 2H) , 6.90 (d, 1H) , 7.06 (d, 2H) , 7.12 (m, 4H) , 7.49 (d, 1H) ; M/z (+) 360 (MH⁺) , 358.

Primjer 2.34:

10 Metil 4-acetoksi-N-(3-klorbenzil)indol-2-karboksilat 88% prinosa; NMR δ (CD₃SOCD₃) 2.28 (s, 3H) , 3.74 (s, 3H), 5.75 (s, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.16-7.27 (m, 4H) , 7.38 (d, 1H) ; M/z (+) 358 (M⁺) , 316.

Primjer 2.35:

15 Etil 3-amino-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat 44% prinosa; NMR δ (CD₃SOCD₃) 1.21 (t, 3H) , 4.21 (q, 2H) , 5.56 (s, 2H) / 6.0 (s, 2H) , 6.86 (dd, 1H) , 6.98 (t, 1H) , 7.23 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.4 (d, 1H) , 7.48 (d, 1H), 7.85 (d, 1H); M/z (+) 363 (M⁺) .

Primjer 2.36:

20 Etil 4-amino-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat 61% prinosa; NMR δ (CD₃SOCD₃) 1.25 (t, 3H) , 4.25 (q, 2H) , 5.7 (2xs, 4H) , 6.2 (d, 1H) , 6.6 (d, 1H) , 6.9 (d, 1H) , 7.0 (dd/ 1H) , 7.25 (s, 1H) , 7.5 (d, 1H) , 7.6 (s, 1H) ; M/z (+) 365 (MH⁺) , 363.

Primjer 325 N-(3-klorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina

Etil N-(3-klorbenzil)indol-2-karboksilat (0.47 g) se otopi u THF/MeOH (1:1) i doda se natrij hidroksid (2M, 4.5 ml) te se reakcija miješa tijekom 16 sati. Reakcija se zatim koncentrira in vacuo do suhoga i ostatak se otopi u vodi. Otopina se zakiseli do pH 3 dodavanjem kap po kap octene kiseline što rezultira precipitacijom bijele krutine koja se ukloni filtriranjem, zatim se ispere vodom i suši in vacuo da bi se dobio željeni konačni produkt (0.35 g, 82%), talište 188-189°; NMR δ (CD₃SOCD₃) 5.85 (s, 2H) , 6.90 (d, 1H) , 7.1 (m, 2H) , 7.3 (m, 4H) , 7.55 (d, 1H) , 7.7 (d, 1H) ; M/z (-) 284 (M-H⁺).

Primjeri 3.01-3.66

35 Ponovljen je postupak opisan u Primjeru 3 uz uporabu odgovarajućeg indol-2-karboksilnog estera. Tako su dobiveni spojevi opisani ispod u tekstu.

Primjer 3.01:

40 N-(4-klorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 85% prinosa, talište 206-207°; NMR δ (CD₃SOCD₃) 5.85 (s, 2H) , 7.00 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.55 (d, 1H) , 7.70 (d, 1H); M/z (-) 284 (M-H⁺).

Primjer 3.02:

45 N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 77% prinosa, talište 198-198°; NMR δ (CD₃SOCD₃) 5.85 (s/ 2H) , 6.9 (d, 2H) , 7.1 (t, 1H) , 7.3 (m, 3H) , 7.5 (t, 2H) , 7.70 (d, 1H) ; M/z (-) 318 (M-H⁺).

Primjer 3.03:

50 N-(3,4-diklorbenzil)-5-nitroindol-2-karboksilna kiselina 27% prinosa, talište 275-276°; NMR δ (CD₃SOCD₃) 5.93 (s, 2H) , 6.90 (dd, 1H) , 7.38 (d, 1H) , 7.52 (d, 1H) , 7.80 (d, 1H) , 8.14 (dd, 1H), 8.78 (d, 1H); M/z (-) 365 (M⁺), 363, 319, 175, 159, 139, 108.

Primjer 3.04:

55 5-brom-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 70% prinosa, talište 232-233°; NMR δ (CD₃SOCD₃) 5.83 (s, 2H) , 7.80 (dd, 1H) , 7.23-7.58 (m, 5H) , 7.9 (s, 1H) ; M/z (-) 399 (M⁺) , 398, 354, 145.

Primjer 3.05:

N-(3,4-diklorbenzil)-5-fenilindol-2-karboksilna kiselina 84% prinosa NMR δ (CD₃SOCD₃) 5.88 (s, 2H) , 6.95 (d, 1H) , 7.20-7.70 (m, 10H) , 7.95 (s, 1H) ; M/z (-) 396 (M⁺) , 394, 350.

60 **Primjer 3.06:**

N-(3,4-diklorbenzil)-5-(N-morfolino)indol-2-karboksilna kiselina 73% prinosa; NMR δ (CD₃SOCD₃) 3.02 (t, 4H), 3.73

(t, 4H) , 5.80 (s, 2H) , 6.92 (d, 1H) , 7.12 (m, 3H) , 7.29 (s, 1H), 7.40 (d/ 1H), 7.52 (d, 1H); M/z (-) 405 (M^+) , 364.

Primjer 3.07:

N-(3,4-diklorbenzil)-5-(N-pirolidin)indol-2-karboksilna kiselina 28% prinosa; M/z (-) 389 (M^+).

Primjer 3.08:

N-(3,4-diklorbenzil)-5-fenoksiindol-2-karboksilna kiselina 83% prinosa; M/z (-) 412 (M^+) .

Primjer 3.09:

N- (3 ,4-diklorbenzil) -5- (4-dimetilaminofenil) -indol-2-karboksilna kiselina 83% prinosa; M/z (-) 439 (M^+).

Primjer 3.10:

N-(3,4-diklorbenzil)-5-metoksi-3-(trans-2-karboksiciklopropan-1-il)indol-2-karboksilna kiselina 81% prinosa; NMRStCDClg) 1.39 (m, 1H) , 1.77 (m, 1H) , 1.92 (m, 1H) , 2.80 (m, 1H) , 3.83 (s, 3H) , 3.88 (s, 3H) , 5.64 (s, 2H) , 6.80-7.30 (m, 6H) ; M/z (-) 434 (M^+), 432.

Primjer 3.11:

N-(3-metilbenzil)-5-nitroindol-2-karboksilna kiselina 56% prinosa (2 koraka) ; M/z (-) 309 ($M-H^+$) , 265.

Primjer 3.12:

N-(3-klorbenzil)-5-nitroindol-2-karboksilna kiselina 51% prinosa (2 koraka); M/z (-) 329 ($M-H^+$) , 285.

Primjer 3.13:

N-(3-metoksibenil)-5-nitroindol-2-karboksilna kiselina 22% prinosa (2 koraka); M/z (-) 325 ($M-H^+$) , 281, 205, 161.

Primjer 3.14:

5-nitro-N-(3-trifluorometilbenzil)-indol-2-karboksilna kiselina 56% prinosa (2 koraka) ; M/z (-) 363 ($M-H^+$), 319.

Primjer 3.15:

N-(4-metoksibenil)-5-nitroindol-2-karboksilna kiselina 36% prinosa (2 koraka) ; M/z (-) 325 ($M-H^+$), 281, 205, 161, 151, 107.

Primjer 3.16:

N- (3-nitrobenzil)-5-nitroindol-2-karboksilna kiselina 43% prinosa (2 koraka); M/z (-) 340 ($M-H^+$) , 296.

Primjer 3.17:

N- ([5-klor-tien-2-il]metil) -5-nitroindol-2-karboksilna kiselina 65% prinosa (2 koraka) ; M/z (-) 335 ($M-H^+$), 255, 161.

Primjer 3.18:

5-nitro-N-(4-trifluorometoksibenil)indol-2-karboksilna kiselina 49% prinosa (2 koraka) ; M/z (-) 379 ($M-H^+$), 335.

Primjer 3.19:

5-fluor-N- (3-metilbenzil) indol--2-karboksilna kiselina 15% prinosa (2 koraka) ; M/z (-) 282 ($M-H^+$), 238, 146.

Primjer 3.20:

N-(3-klorbenzil)-5-fluorindol-2-karboksilna kiselina 87% prinosa (2 koraka); M/z (-) 302 ($M-H^+$), 258.

Primjer 3.21:

5-fluor-N-(3-metoksibenil)indol-2-karboksilna kiselina 83% prinosa (2 koraka) ; M/z (-) 298 ($M-H^+$), 254, 146.

Primjer 3.22:

5-fluor-N-(3-trifluorometilbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 100% prinosa (2 koraka) ; M/z (-) 336 ($M-H^+$), 292.

Primjer 3.23:

5-fluor-N-(4-metoksibenil)indol-2-karboksilna kiselina 73% prinosa (2 koraka); M/z (-) 298 ($M-H^+$), 254.

Primjer 3.24:

5-fluor-N-(3-nitrobenzil)indol-2-karboksilna kiselina 100% prinosa (2 koraka); M/z (-) 313 ($M-H^+$), 269.

Primjer 3.25:

N-([3-5-klor-tien--2-il]metil)-5-fluorindol-2-karboksilna kiselina 53% prinosa (2 koraka) ; M/z (-) 308 ($M-H^+$), 228.

Primjer 3.26:

N-(6-klorpiperonil)-5-fluorindol-2-karboksilna kiselina 100% prinosa (2 koraka) ; M/z (-) 346 (M-H⁺) , 302, 272.

Primjer 3.27:

5-fluor-N-(4-trifluorometoksibenzil)indol-2-karboksilna kiselina 21% prinosa (2 koraka) ; M/z (-) 352 (M-H⁺) 308.

Primjer 3.28:

N-(3-klorbenzil)-6-fluorindol-2-karboksilna kiselina 44% prinosa (2 koraka) ; M/z (-) 302 (M-H⁺), 258.

Primjer 3.29:

6-fluor-N-(3-metoksibenzil)indol-2-karboksilna kiselina 45% prinosa (2 koraka); M/z (-) 298 (M-H⁺), 254.

Primjer 3.30:

6-fluor-N-(3-trifluorometilbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 58% prinosa (2 koraka); M/z (-) 336 (M-H⁺), 292.

Primjer 3.31:

6-fluor-N-(4-metoksibenzil)indol-2-karboksilna kiselina 52% prinosa (2 koraka); M/z (-) 298, (M-H⁺) 254.

Primjer 3.32:

6-fluor-N-(3-nitrobenzil)indol-2-karboksilna kiselina 72% prinosa (2 koraka) ; M/z (-) 313 (M-H⁺), 269.

Primjer 3.33:

N-([5-klor-tien-2-il]metil)-6-fluorindol-2-karboksilna kiselina 67% prinosa (2 koraka); M/z (-) 308 (M-H⁺), 228.

Primjer 3.34:

N-(6-klorpiperonil)-6-fluorindol-2-karboksilna kiselina 64% prinosa (2 koraka); M/z (-) 346 (M-H⁺), 302.

Primjer 3.35:

6-fluor-N-(4-trifluorometoksibenzil)indol-2-karboksilna kiselina 55% prinosa (2 koraka); M/z (-) 352 (M-H⁺) 308.

Primjer 3.36:

N-(3-klorbenzil)-4, 6-dimetoksiindol-2-karboksilna kiselina 99% prinosa (2 koraka); M/z (-) 344 (M-H⁺), 300.

Primjer 3.37:

4,6-dimetoksi-N-(3-trifluormetilbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 96% prinosa (2 koraka); M/z (-) 378 (M-H⁺), 334.

Primjer 3.38:

N-([5-klor-tien-2-il]metil)-4,6-dimetoksiindol-2-karboksilna kiselina 92% prinosa (2 koraka); M/z (-) 350 (M-H⁺), 270.

Primjer 3.39:

4,6-dimetoksi-N-(4-trifluorometoksibenzil)-indol-2-karboksilna kiselina 88% prinosa (2 koraka) ; M/z (-) 394 (M-H⁺), 350.

Primjer 3.40:

5,6-dimetoksi-N-(3-metilbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 66% prinosa (2 koraka); M/z (-) 324 (M-H⁺), 280.

Primjer 3.41:

N- (3-klorbenzil)-5,6-dimetoksiindol-2-karboksilna kiselina 76% prinosa (2 koraka); M/z (-) 344 (M-H⁺), 300.

Primjer 3.42:

5,6-dimetoksi-N-(3-trifluorometilbenzil) indol-2-karboksilna kiselina 66% prinosa (2 koraka); M/z (-) 378 (M-H⁺), 334.

Primjer 3.43:

3-brom-N-(3-metilbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 100% prinosa (2 koraka) ; M/z (-) 344 (M-H⁺), 342, 300, 298.

Primjer 3.44:

3-brom-N- (3-klorbenzil) indol-2-karboksilna kiselina 92% prinosa (2 koraka) ; M/z (-) 364 (M-H⁺), 362, 320, 318.

Primjer 3.45:

3-brom-N-(3-metoksibenzil)indol-2-karboksilna kiselina 85% prinosa (2 koraka) ; M/z (-) 360 ((M-H⁺), 358, 316, 314, 195.

Primjer 3.46:

3-brom-N-(3-trifluorometilbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 91% prinosa (2 koraka); M/z (-) 396 (M-H⁺), 354, 352.

Primjer 3.47:

5 3-brom-N-(4-metoksibenzil)indol-2-karboksilna kiselina 54% prinosa (2 koraka); M/z (-) 358 (M-H⁺), 316, 314.

Primjer 3.48:

3-brom-N-(3-nitrobenzil)indol-2-karboksilna kiselina 59% prinosa (2 koraka); M/z (-) 373 (M-H⁺), 331, 329, 249.

Primjer 3.49:

10 3-brom-N-([5-klor-tien-2-il]metil)indol-2-karboksilna kiselina 82% prinosa (2 koraka); M/z (-) 370 (M-H⁺), 368, 290, 288.

Primjer 3.50:

15 3-brom-N-(6-klorpiperonil)indol-2-karboksilna kiselina 55% prinosa (2 koraka); M/z (-) 408 (M-H⁺), 406, 196, 194.

Primjer 3.51:

3-brom-N-(4-trifluoronietoksibenzil)indol-2-karboksilna kiselina 24% prinosa (2 koraka); M/z (-) 414 (M-H⁺), 412, 370, 368.

Primjer 3.52:

20 N-(3,4-diklorbenzil)-4-fenilindol-2-karboksilna kiselina 62% prinosa; M/z 396 (M⁺), 394, 352, 350, 213.

Primjer 3.53:

25 N-(3,4-diklorbenzil)-4-(4-dimetilaminofenil)-indol-2-karboksilna kiselina 73% prinosa; M/z 439 (M⁺), 437, 395, 393.

Primjer 3.54:

N-(3,4-diklorbenzil)-4-(tien-2-il)indol-2-karboksilna kiselina 36% prinosa; M/z 402 (M⁺), 400, 358, 356, 320, 318, 276, 274.

Primjer 3.55:

30 N-(3,4-diklorbenzil)-5-(tien-2-il)indol-2-karboksilna kiselina 54% prinosa; M/z 402 (M⁺), 400, 358, 356, 212, 113.

Primjer 3.56:

35 N-(3,4-diklorbenzil)-6-(tien-2-il)indol-2-karboksilna kiselina 57% prinosa; M/z 402 (M⁺), 400, 358, 356, 322.

Primjer 3.57:

N-(3,4-diklorbenzil)-5-metoksiindol-2-karboksilna kiselina 76% prinosa, talište 206-207°; M/z 350 (M⁺), 348, 306, 304.

Primjer 3.58:

40 N-(3,4-diklorbenzil)-3-(trans-2-karboksi-ciklopropil)indol-2-karboksilna kiselina 60% prinosa, talište 184-185°; M/z 404 (M⁺), 402, 360, 358.

Primjer 3.59:

45 5-klor-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 79% prinosa, talište 227-228°; NMRδ(CD₃SOCD₃) 5.82 (s, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.77 (s, 1H); M/z 354 (M⁺), 352, 308, 145.

Primjer 3.60:

50 6-klor-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 68% prinosa, talište 219-220°; M/z 354 (M⁺), 352, 310, 308, 145.

Primjer 3.61:

N-(3,4-diklorbenzil)-4-metoksiindol-2-karboksilna kiselina 58% prinosa, talište 220-221°; M/z 350 (M⁺), 348, 306, 306, 304.

Primjer 3.62:

55 N-(3,4-diklorbenzil)-6-trifluorometilindol-2-karboksilna kiselina 52% prinosa, talište 238-239°; M/z 388 (M⁺), 386, 344, 342, 196.

Primjer 3.63:

60 N-(3,4-diklorbenzil)-6-metoksiindol-2-karboksilna kiselina 74% prinosa, talište 165-166°; M/z 350 (M⁺), 348, 306, 304.

Primjer 3.64:

N-(3,4-diklorbenzil)-6-nitroindol-2-karboksilna kiselina 78% prinosa, talište 256-257°; M/z 365 (M^+), 363, 321, 319, 173, 145.

5 **Primjer 3.65:**

N-(3,4-diklorbenzil)-4-nitroindol-2-karboksilna kiselina 39% prinosa, talište 296-297°; M/z 365 (M^+), 363, 321, 319, 173, 145.

Primjer 3.66:

10 N-(3,4-diklorbenzil)-5-(karboksimetilamino)-indol-2-karboksilna kiselina 55% prinosa, talište 26-207°; M/z (-) 393 (M^+), 391, 347, 333, 226, 139.

Primjer 3.67:

15 5,7-diklor-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 32% prinosa (2 koraka); M/z (-) 388 (M^+), 344.

Primjer 3.68:

7-klor-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 81% prinosa (2 koraka); M/z (-) 354 (M^+), 308.

Primjer 3.69:

20 N-(3,4-diklorbenzil)indol-2,5-dikarboksilna kiselina 49% prinosa (2 koraka); M/z (-) 364 (M^+), 362, 332, 318, 202, 180.

Primjer 3.70:

25 N-(3,4-diklorbenzil)-7-metoksiindol-2-karboksilna kiselina 66% prinosa (2 koraka); M/z (-) 350 (M^+), 348, 304.

Primjer 3.71:

6-brom-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 79% prinosa (2 koraka); M/z (-) 398 (M^+), 354.

Primjer 3.72:

30 N-(3,4-diklorbenzil)-5-trifluorometoksiindol-2-karboksilna kiselina 68% prinosa (2 koraka); M/z (-) 404 (M^+), 402, 358.

Primjer 3.73:

N-(3,4-diklorbenzil)-5-metilindol-2-karboksilna kiselina 59% prinosa (2 koraka); M/z (-) 334 (M^+), 332, 288.

35 **Primjer 3.74:**

N-(3,4-diklorbenzil)-4,6-bis-trifluorometilindol-2-karboksilna kiselina 62% prinosa (2 koraka); M/z (-) 456 (M^+), 454, 410.

Primjer 3.75:

40 N-(3,4-diklorbenzil)-5-metansulfonilindol-2-karboksilna kiselina 74% prinosa (2 koraka); M/z (-) 398 (M^+), 396, 352.

Primjer 3.76:

4,7-diklor-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 76% prinosa (2 koraka); M/z (-) 389 (M^+), 344.

Primjer 3.77:

45 7-acetil-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 57% prinosa (2 koraka); M/z (-) 362 (M^+), 360, 316.

Primjer 3.78:

5-t-butil-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 59% prinosa (2 koraka); M/z (-) 376 (M^+), 374, 330.

50 **Primjer 3.79:**

6,7-diklor-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 86% prinosa (2 koraka); M/z (-) 388 (M^+), 386, 344, 342.

Primjer 3.80:

55 N-(3,4-diklorbenzil)-7-metilindol-2-karboksilna kiselina 55% prinosa (2 koraka); M/z (-) 334 (M^+), 332, 290, 288.

Primjer 3.81:

N-(3,4-diklorbenzil)-6-trifluorometilindol-2-karboksilna kiselina 74% prinosa (2 koraka); M/z (-) 388 (M^+), 386, 344, 342.

60 **Primjer 3.82:**

5,6-diklor-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 76% prinosa (2 koraka); M/z (-) 388 (M^+), 386, 344, 342.

Primjer 3.83:

N-(3,4-diklorbenzil)-3-metilindol-2-karboksilna kiselina 84% prinosa; NMR δ (CD₃SOOCD₃) 2.55 (s, 2H) , 5.8 (s, 2H) 6.85 (d, 1H) , 7.1 (t, 1H) , 7.3 (m, 2H) , 7.5 (m, 2H) , 7.7 (m, 1H) ; M/z (-) 332 (M-H⁺).

Primjer 3.84:

3-acetil-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 46% prinosa, talište 163-164°; NMR δ (CD₃SOOCD₃) 2.65 (s, 3H) , 5.6 (s, 2H) , 7.05 (m, 1H) , 7.3 (m, 2H) , 7.5 (m, 1H) , 7.6 (m, 3H) , 8.05 (m, 1H); M/z (-) 362 (M⁺).

Primjer 3.85:

5-acetil-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 92% prinosa, talište 261-262°; NMR δ (CD₃SOOCD₃) 2.6 (s, 3H) , 5.9 (s, 2H) , 6.9 (m, 1H) , 7.3 (m, 1H) , 7.5 (m, 2H) , 7.65 (d, 1H) , 7.9 (m, 1H) , 8.45 (m, 1H) ; M/z (-) 360 (M-H⁺).

Primjer 3.86:

N-(3,4-diklorbenzil)-4-hidroksiindol-2-karboksilna kiselina 81% prinosa; NMR δ (CD₃SOOCD₃) 5.78 (s, 2H) , 6.43 (d, 1H) , 6.88-6.94 (m, 2H) , 7.08 (t, 1H) , 7.27 (d, 1H) , 7.36 (s, 1H) , 7.52 (d, 1H) , 9.89 (s, 1H) ; M/z (-) 336 (M⁺), 334, 292, 290.

Primjer 3.87:

N-(3,4-diklorbenzil)-4-trifluorometilindol-2-karboksilna kiselina 85% prinosa; M/z (-) 388 (M⁺).

Primjer 3.88:

N-(3,4-diklorbenzil)-5-trifluorometilindol-2-karboksilna kiselina 79% prinosa; M/z (-) 388 (M⁺).

Primjer 3.89:

N-(3,4-diklorbenzil)-7-trifluorometilindol-2"-karboksilna kiselina 82% prinosa; M/z (-) 388 (M⁺).

Primjer 3.90:

4-klor-N-(3,4-diklorbenzil) indol-2-karboksilna kiselina 60% prinosa; M/z (~) 354 (M⁺).

Primjer 3.91:

4,5-diklor-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 87% prinosa; M/z (-) 389 (M⁺).

Primjer 3.92:

N-(3,4-diklorbenzil)-4-fluorindol-2-karboksilna kiselina 71% prinosa; M/z (-) 338 (M⁺).

Primjer 3.93:

N-(3,4-diklorbenzil)-6-fluorindol-2-karboksilna kiselina 95% prinosa; M/z (-) 338 (M⁺).

Primjer 3.94:

N"(3,4-diklorbenzil)-7-fluorindol--karboksilna kiselina 87% prinosa; M/z (-) 338 (M⁺).

Primjer 3.95:

7-broin-N-(3,4-diklorbenzil) indol"-2-karboksilna kiselina 63% prinosa; M/z (-) 399 (M⁺).

Primjer 3.96:

N-(3,4-diklorbenzil)-4-(3-trifluorometil-fenil)indol-2-karboksilna kiselina 68% prinosa; M/z (-) 462 (M-H⁺).

Primjer 3.97:

N-(3,4-diklorbenzil)-4-(4-trifluorometil-fenil)indol-2-karboksilna kiselina 85% prinosa; M/z (-) 462 (M-H⁺).

Primjer 3.98:

N-3,4-diklorbenzil)-4-(2-fluorfenil)indol-2-karboksilna kiselina 45% prinosa; M/z (-) 412 (M-H⁺).

Primjer 3.99:

N-(3,4-diklorbenzil)-4-(3-metilfenil)indol-2-karboksilna kiselina 65% prinosa; M/z (-) 408 (M-H⁺).

Primjer 3.100:

4-(3-aminofenil)-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 51% prinosa; M/z (-) 409 (M-H⁺).

Primjer 3.101:

4-(4-klorfenil)-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 65% prinosa; M/z (-) 428 (M-H⁺).

Primjer 3.102:

N-(3,4-diklorbenzil)-4-(4-metoksifenil)indol-2-karboksilna kiselina 83% prinosa; M/z (-) 424 (M-H⁺).

Primjer 3.103:

N-(3,4-diklorbenzil)-4-(2-naftil)indol-2-karboksilna kiselina 84% prinosa; M/z (-) 444 (M-H⁺).

Primjer 3.104:

4-(5-klortien-2-il)-N-(3,4-diklorbenzil)-indol-2-karboksilna kiselina 78% prinosa; M/z (-) 434 (M-H⁺).

Primjer 3.105:

N-(3,4-diklorbenzil)-4-(tien-3-il)indol-2-karboksilna kiselina 84% prinosa; M/z (-) 400 (M-H⁺).

Primjer 3.106:

N-(3,4-diklorbenzil)-4-(2-piridil)indol-2-karboksilna kiselina 70% prinosa; M/z (-) 397 (M⁺).

Primjer 3.107:

N-(3,4-diklorbenzil)-4-(3-piridil)indol-2-karboksilna kiselina 50% prinosa; M/z (-) 397 (M⁺).

Primjer 3.108:

3-brom-5-klor-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 93% prinosa; NMRδ (CD₃SOOCD₃) 5.82 (s, 2H) , 6.91 (dd, 1H) , 7.3-7.4 (m, 2H) , 7.52 (d, 1H) , 7.56 (d, 1H) , 7.66 (d, 1H) ; M/z (-) 430 (M-H⁺), 386.

Primjer 3.109:

3-klor-N-(3,4-diklorbenzil)-5-fluorindol-2-karboksilna kiselina 94% prinosa; NMRδ (CD₃SOOCD₃) 5.81 (s, 2B.) , 6.90 (dd, 1H) , 7.24 (t, 1H) , 7.34-7.40 (m, 2H) , 7.67 (dd, 1H) ; M/z (+) 374 (MH⁺), 372, 370, 330, 328, 326.

Primjer 3.110:

5-amino-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 78% prinosa; NMRδ (CD₃SOOCD₃) 5.70 (s, 2H) , 6.70 (m, 2H) , 6.88 (dd, 1H) , 7.0 (s, 1H) , 7.22 (in, 2H) , 7.49 (d, 1H) ; M/z (-) 335, 333, 289.

Primjer 3.111:

4-amino-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina 61% prinosa; M/z (-) 335, 333, 291, 289.

Primjer 4

N-(3,4-diklorbenzil)-5-acetilaminoindol-2-karboksilna kiselina

Metil N-(3,4-diklorbenzil)-5-acetilaminoindol-2-karboksilat (88 mg) i litij jodid (300 mg) se otope u piridinu i zagrijevaju uz refluks tijekom 8 sati, zatim se ohlade na sobnu temperaturu i uliju u 2M HCl te ekstrahiraju s dietil eterom. Spojeni organski ekstrakti se suše (MgSO₄) i koncentriraju in vacuo dajući ulje koje se pročisti kromatografijom na koloni upotrebljavajući DCM-2% metanol kao eluent da bi se dobio željeni konačni produkt kao bijela krutina (19 mg, 22%), talište 245-246°; NMRδ (CD₃SOOCD₃) 2.02 (s, 3H) , 5.82 (s, 2H) , 6.90 (d, 1H) , 7.20-7.55 (m, 5H) , 8.02 (s, 1H), 9.83 (s, 1H) ; M/z (+) 377 (MH⁺) , 278.

Primjer 5

Etil N-(3,4-diklorbenzil)-5-(4-[N,N-dimetilamino]fenil) indol-2-karboksilat

Etil 5-brom-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat (0.3 g), 4-dimetilaminiobenzon borna kiselina (0.13 g) i tetrakis trifenilfosfin-paladij(O) (20 mg) se otope u degasiranoj smjesi otapala toluen/etanol/2M kalij karbonat (2:2:1) u atmosferi argona i zagrijevaju na 80°C tijekom 16 sati. Reakcija se zatim ohladi na sobnu temperaturu i podijeli između 2M HCl i etil acetata. Spojeni organski ekstrakti se suše (MgSO₄) i koncentriraju in vacuo. Ostatak se pročisti kromatografijom na koloni upotrebljavajući i-heksan-15% etl acetata kao eluent da bi se dobio željeni konačni produkt kao svijetlo smeđa krutina (0.25 g, 76%); NMRδ (CDCl₃) 1.38 (t, 3H), 2.98 (s, 6H) , 4.38 (q, 2H) , 5.78 (s, 2H) , 6.80-7.80 (m, 11H) ; M/z (+) 467 (M⁺) , 319, 280, 239.

Primjeri 5.01-5.05

Ponovljen je postupak opisan u Primjeru 5 uz uporabu odgovarajućeg bromindola i borne kiseline. Tako su dobiveni spojevi opisani ispod u tekstu.

Primjer 5.01:

Etil N-(3,4-diklorbenzil)-4-fenilindol-2-karboksilat 100% prinosa; M/z (+) 424 (M^+), 390, 130, 116.

Primjer 5.02:

5 Etil N-(3,4-diklorbenzil)-4-(4-[N,N-dimetil-amino]fenil) indol-2-karboksilat 100% prinosa; M/z (+) 467 (M^+), 241, 198, 131, 130, 118.

Primjer 5.03:

10 Etil N-(3,4-diklorbenzil)-4-(tien-2-il)indol-2-karboksilat 79% prinosa; M/z (+) 430 (M^+), 350, 348, 215.

Primjer 5.04:

Etil N-(3,4-diklorbenzil)-5-(tien-2-il)indol-2-karboksilat 30% prinosa; M/z (+) 430 (M^+), 398, 396, 350, 348, 130.

Primjer 5.05:

15 Etil N-(3,4-diklorbenzil)-6-(tien-2-il)indol-2-karboksilat 61% prinosa; M/z (+) 430 (M^+), 350, 348, 215.

Primjer 5.06:

20 Etil N-(3,4-diklorbenzil)-4-(3-trifluoroinetil-fenil) indol-2-karboksilat 87% prinosa; NMR δ (CD_3SOCD_3) 1.2 (t, 3H), 4.3 (q, 2H), 5.9 (s, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.9 (s, 1H), 8.0 (m, 1H); M/z (+) 492 (M^+).

Primjer 5.07:

25 Etil N-(3,4-diklorbenzil)-4-(4-trifluorometil-fenil) indol-2-karboksilat 81% prinosa; NMR δ (CD_3SOCD_3) 1.3 (t, 3H), 4.3 (q, 2H), 5.9 (s, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.9 (s, 4H); M/z (+) 492 (M^+).

Primjer 5.08:

30 Etil N-(3,4-diklorbenzil)-4-(2-fluorfenil)-indol-2-karboksilat 97% prinosa; NMR δ (CD_3SOCD_3) 1.25 (t, 3H) / 4.3 (q, 2H), 5.9 (s, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.4 (m, 7H), 7.7 (m, 1H); M/z (+) 442 (M^+).

Primjer 5.09:

35 Etil N-(3,4-diklorbenzil)-4-(3-metilfenil)-indol-2-karboksilat 78% prinosa; NMR δ (CD_3SOCD_3) 1.25 (t, 3H), 2.4 (s, 3H), 4.25 (q, 2H), 5.85 (s, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 2H); M/z (+) 438 (M^+).

Primjer 5.10:

Etil 4-(3-aminofenil)-N-(3,4-diklorbenzil)-indol-2-karboksilat 52% prinosa; NMR δ (CD_3SOCD_3) 1.3 (t, 3H), 4.3 (q, 2H), 5.9 (s, 2H), 6.6 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.55 (t, 2H); M/z (+) 439 (M^+).

Primjer 5.11:

40 Etil 4-(4-klorfenil)-N-(3,4-diklorbenzil)-indol-2-karboksilat 81% prinosa; NMR δ (CD_3SOCD_3) 1.2 (t, 3H), 4.3 (q, 2H), 5.9 (s, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.5 (m, 9H); M/z (+) 458 (MH^+).

Primjer 5.12:

45 Etil N-(3,4-diklorbenzil)-4-(4-nietoksifenil)-indol-2-karboksilat 57% prinosa; NMR δ (CD_3SOCD_3) 1.25 (t, 3H), 3.8 (s, 3H), 4.3 (q, 2H), 5.9 (s, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 4H); M/z (+) 454 (MH^+).

Primjer 5.13:

50 Etil N-(3,4-diklorbenzil)-4-(2-naftil)indol-2-karboksilat 78% prinosa; NMR δ (CD_3SOCD_3) 1.2 (t, 3H), 4.3 (q, 2H), 5.9 (s, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.5 (m, 6H), 7.6 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.0 (m, 3H), 8.2 (s, 1H); M/z (+) 474 (MH^+).

Primjer 5.14:

55 Etil 4-(5-klortien-2-il)-N-(3,4-diklorbenzil)-indol-2-karboksilat 18% prinosa; NMR δ (CD_3SOCD_3) 1.3 (t, 3H), 4.3 (q, 2H), 5.85 (s, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.5 (m, 4H); M/z (+) 466 (MH^+).

Primjer 5.15:

Etil N-(3,4-diklorbenzil)-4-(tien-3-il)indol-2-karboksilat 73% prinosa; NMR δ (CD_3SOCD_3) 1.3 (t, 3H), 4.3 (q, 2H), 5.9 (s, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.5 (m, 4H), 7.7 (m, 1H), 7.9 (m, 1H); M/z (+) 430 (MH^+).

Primjer 6

Etil N-(3,4-diklorbenzil)-4-(2-piridil)indol-2-karboksilat Etil 4-brom-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat (0.15 g),

2-(tri-n-butilstanil)piridin (0.155 g) , litij klorid (30 mg) i tetrakis trifenilfosfin-paladij(O) (15 mg) se otope u anhidridnom degasiranom toluenu u atmosferi argona i zagrijavaju se tijekom 16 sati na 105°C. Reakcija se zatim ohladi na sobnu temperaturu i podijeli između vode i diklormetana. Spojeni organski ekstrakti se suše (MgSO⁴) i koncentriraju in vacuo. Ostatak se pročisti kromatografijom na koloni upotrebljavajući i-heksan-30% etil acetat kao eluent dajući željeni konačni produkt kao bijelu krutinu (0.08 g, 54%) ; M/z (+) 425 (M⁺).

Primjer 6.01

Ponovljen je postupak opisan u Primjeru 6 uz uporabu odgovarajućeg bromindola i eril stanana. Tako je dobiven spoj opisan ispod u tekstu.

Etil N-(3,4-diklorbenzil)-4-(3-piridil)indol-2-karboksilat 34% prinosa; M/z (+) 425 (M⁺) .

Primjer 7

1-(3,4-diklorbenzil)-N-fenilsulfonylindol-2-karboksianid

Otopina N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilne kiseline (0.23 g) , benzensulfonainida (129 mg) , dimetilaminopiridina (0.22 g) i 1-etil-3-(3-dimetilaniinopropil) karbodiimid klorida (0.19 g) u diklormetanu se miješa tijekom 24 sata na sobnoj temperaturi. Doda se 2N HCl i reakcija se snažno miješa tijekom dva sata te se zatim ekstrahira pomoću diklormetana. Spojeni organski ekstrakti se suše (MgSO₄) i koncentriraju dajući željeni konačni produkt kao bijelu kristaliničnu krutinu (122 mg, 32%) ; NMRδ (CD₃SOCD₃) 5.65 (s, 2H) , 6.73 (dd, 1H) , 7.12 (m, 2H) , 7.30 (t, 1H) , 7.38 (d, 1H) , 7.56 (m, 4H) , 7.7 (m, 2H) , 7.91 (d, 2H) ; M/z (-) 457 (M-H⁺).

Primjeri 7.01-7.04

Ponovljen je postupak opisan u Primjeru 6 uz uporabu odgovarajućeg amina ili sulfonamida. Tako su dobiveni spojevi opisani ispod u tekstu.

Primjer 7.01:

1-(3,4-diklorbenzil)-N-(metansulfonyl)indol-2-karboksiamid 44% prinosa; NMRδ (CD₃SOCD₃) 3.30 (s, 3H) , 5.77 (s, 2H) , 6.91 (dd, 1H) , 7.16 (t, 1H) , 7.33 (m, 2H) , 7.51 (d, 1H) , 7.56 (d, 1H) , 7.60 (s, 1H) , 7.74 (d, 1H); M/z (+) 397 (MH⁺).

Primjer 7.02:

1-(3,4-diklorbenzil)-N-(3,5-dimetilizoksiazol-4-sulfonyl)indol-2-karboksiamid 37% prinosa; NMRδ (CD₃SOCD₃) 2.32 (s, 3H) , 2.62 (s, 3H) , 5.68 (s, 2H) , 6.77 (dd, 1H) , 7.13 (s, 1H) , 7.15 (t, 1H) , 7.33 (t, 1H) , 7.42 (d, 1H) , 7.56 (s, 1H) , 7.58 (d, 1H) , 7.71 (d, 1H); M/z (-) 476 (M-H⁺).

Primjer 7.03:

1-(3,4-diklorbenzil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilkarbonil)indol 10% prinosa; NMRδ (CD₃SOCD₃) 2.79 (s, 3H) , 3.77 (s, 2H) , 5.48 (s, 2H) , 6.87 (s, 1H) , 7.05 (dd, 1H) , 7.11 (t, 1H) , 7.23 (m, 1H) , 7.35 (d, 1H) , 7.45 (s, 1H) , 7.49 (d, 1H) , 7.65 (d, 1H); M/z (+) 476 (MH⁺).

Primjer 7.04:

1-(3,4-diklorbenzil)-N-metilindol-2-karboksiamid 54% prinosa; NMRδ (CD₃SOCD₃) 2.75 (d, 3H) , 5.81 (s, 2H) , 6.99 (dd, 1H) , 7.10 (t, 1H) , 7.14 (s, 1H) , 7.22 (t, 1H) , 7.32 (d, 1H) , 7.50 (m, 2H) , 7.66 (d, 1H) , 8.53 (brs, 1H); M/z (-) 331 (M-H⁺) .

Primjer 8

N-(3,4-diklorbenzil)-2-cijanoindol i N-(3,4-diklorbenzil)-indol-2-karboksiamid

U otopinu N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilne kiseline (0.23 g) u piridinu na 0° se doda metansulfonyl klorid (1 ml) i reakcija se miješa tijekom dva sata. Zatim se kroz reakcijsku smjesu propušta tijekom 15 minuta amonijak u plinovitom stanju te se nakon toga koncentrira in vacuo. Ostatak se otopi u svježem piridinu, ohladi se na 0°C i kapajući se dodaje 1ml metansulfonyl klorida. Reakcija se zatim miješa tijekom 16 sati, zatim se koncentrira in vacuo i ostatak se podijeli između 1N HCl i diklormetana. Spojeni organski ekstrakti se suše (MgSO₄) i koncentriraju te dobivena krutina pročisti kromatografijom na koloni upotrebljavajući diklormetan-10%etil acetat kao eluent da bi se dobio N-(3,4-diklorbenzil)-2-cijanoindol u obliku žutih kristalića (58 mg, 27%); NMRδ (CD₃SOCD₃) 5.82 (s, 2H) , 6.95-7.70 (m, 7H) , 8.03 (m, 1H); M/z (+) 300 (M⁺) , 161, 159; (337 mg, 16%); M/z (+) 318 (M⁺) , 274, 161, 159, 71, 57.

Primjer 9Etil S-amino-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat

- 5 Natrij boronhidrid (1,19 g) u etanolu se kapajući dodaje u etil N-(3,4-diklorbenzil)-5-nitroindol-2-karboksilat (12,4 g) i kositar klorid dihidrat (35,6 g) u etanolu na 60°C i reakcija se miješa tijekom 5 sati. Smjesa se zatim ohladi, učini bazičnom pomoću 2N natrij hidroksida i ekstrahira s etil acetatom. Spojeni organski ekstrakti se suše (MgSO₄) i koncentriraju da bi se dobilo ulje koje kristalizira pod zasićenjem i-heksanom. Filtracija daje željeni konačni produkt kao blijedo smeđu krutinu (1,18 g, 18%); NMRδ (CDCl₃) 1.32 (t, 3H), 4.26 (q, 2H), 6.69 (s, 2H), 6.78-7.35 (m, 7H); M/z (-) 363 (M⁺), 274, 267, 265, 151, 121, 102.

Ponovljen je gore opisan postupak uz uporabu odgovarajućeg nitroindola. Tako je dobiven spoj opisan ispod u tekstu.

Primjer 9.1:

- 15 Etil 4-amino-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat 43% prinosa; M/z (+) 364, 362, 203, 159, 131.

Primjer 10Metil 5-acetilamino-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat

- 20 Metil N-(3,4-diklorbenzil)-5-aminoindol-2-karboksilat (0,28 g) se otopi u octenom anhidridu i zagrijava se na 90°C tijekom jednog sata. Za vrijeme hlađenja, naslovni spoj kristalizira u obliku bijelih iglica koje se filtriraju, isperu dietil eterom i suše in vacuo dajući željeni konačni produkt (0,1 g, 32%); NMRδ (CD₃SOCD₃) 2.03 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.80 (s, 2H), 6.88 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.52 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 9.88 (s, 1H); M/z (-) 391 (M⁺), 389.

Primjer 11Metil N-(3,4-diklorbenzil)-5-(etoksikarbonilmetilamino)-indol-2-karboksilat

- 30 Natrij cijanoborohidrid (0,2 g) se doda u jednom obroku u metil N-(3,4-diklorbenzil)-5-aminoindol-2-karboksilat (0,16 g), etil gliksalat (0,2 ml 50% tež. otopine u toluenu) i octenu kiselinu (0,1 ml) u 3 ml metanola. Reakcija se miješa tijekom 5 minuta i zatim se podijeli između etil acetata i 2M kloridne kiseline. Spojeni organski ekstrakti se suše (MgSO₄) i koncentriraju dajući ulje koje kristalizira za vrijeme zasićenja i-heksanom. Filtracija daje željeni konačni produkt kao bijeli prah (0,136 g, 67%); NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.18 (t, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.82 (d, 2H), 4.08 (q, 2H), 5.72 (s, 2H), 6.60-7.50 (m, 7H); M/z (+) 435 (M⁺), 133.

Priprema polaznih materijala

- 40 Polazni materijali za gore navedene Primjere su ili komercijalno raspoloživi na tržištu ili se uobičajenim postupcima mogu pripremiti iz poznatih materijala. Na primjer slijedeće reakcije (Postupci A-J) su primjeri ali ne ograničavajući za pripremu nekih od polaznih materijala u gore navedenim reakcijama.

Postupak A

- 45 Etil 5-(N-morfolino)indol-2-karboksilat

- 5-N-morfolino-2-nitrotoluen (2 g) u THF se kapajući dodaje u otopinu kalij etoksida (1,12 g) i dietil oksalata (1,8 ml) u THF dajući snažno purpurnu otopinu koja se miješa tijekom 16 sati i zatim se koncentrira in vacuo. Ostatak se trituriira dietil eterom i filtrira dajući purpurnu krutinu koja se otopi u etanolu koji sadrži octenu kiselinu (2 ml). Dodaju se cikloheksan (2 ml) i 10% Pd/C (0,2 g) te se smjesa refluksira zagrijavanjem tijekom 18 sati, ohladi se na sobnu temperaturu, filtrira i koncentrira in vacuo. Ostatak se trituriira s dietil eterom i filtrira da bi se dobio željeni polazni materijal kao blijedo smeđa krutina u 50%-tnom prinosu NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.32 (t, 3H), 3.03 (t, 4H), 3.73 (t, 4H), 4.29 (q, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 11.60 (brs, 1H); M/z (+) 275 (MH⁺), 229.

- 55 Gore opisani postupak se ponovi upotrebljavajući odgovarajući 2-nitrotoluen. Tako su dobiveni spojevi navedeni dalje u tekstu.

- Etil 5-N-pirolidinoindol-2-karboksilat 21% prinosa; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.29 (t, 3H), 1.92 (t, 4H), 3.20 (t, 4H), 4.29 (q, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 11.40 (brs, 1H); M/z (+) 259 (MH⁺).

- 60 Etil 5-fenoksiindol-2-karboksilat 36% prinosa; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.32 (t, 3H), 4.33 (q, 2H), 6.90-7.48 (m, 9H), 11.85 (brs, 1H); M/z (+) 282 (MH⁺), 240, 200, 198.

Intermedijeri korišteni u pripremi ovih polaznih materijala su pripremljeni na slijedeći način.

5-N-morfolino-2-nitrotoluen

- 5 Smjesa 5-fluoro-2-nitrotoluen (11 g), morfolina (8.1 ml) i kalij karbonata (12.8 g) u dimetilsulfoksidu se zagrijava i miješa na 100°C tijekom 3 sata i zatim se ohladi na sobnu temperaturu. Reakcija se zatim ulije u vodu i rezultirajuća žuta krutina se ukloni filtriranjem te rekristalizira iz metanola dajući željeni polazni materijal u obliku žutih iglica (13.4 g, 85%), talište 205-206°; NMRδ (CD₃SOCD₃) 3.28 (s, 3H), 3.37 (t, 4H), 3.71 (t, 4H), 6.87 (m, 2H), 8.00 (d, 1H); M/z (+) 223 (MH⁺), 206.

- 10 Gore opisani postupak se ponovi upotrebljavajući odgovarajući amino ili hidroksi spoj. Tako su dobiveni spojevi navedeni dalje u tekstu.

5-N-pirolidino-2-nitrotoluen 90% prinosa; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.97 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 3.36 (m, 4H), 6.44 (m, 2H), 8.00 (d, 1H); M/z (+) 207 (MH⁺), 190.

- 15 5-fenoksi-2-nitrotoluen 100% prinosa; NMRδ (CDCl₃) 2.58 (s, 3H), 6.83 (m, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 8.04 (d, 1H); M/z (+) 230 (MH⁺).

Postupak B

- 20 Etil 5-broniindol-2-karboksilat

- 4-bromfenilhidrazin hidroklorid (15 g), etil piruvat (11 ml) i octena kiselina (1 ml) se otape u etanolu i zagrijavaju pri refleksu tijekom dva sata, zatim se ohlade na sobnu temperaturu pri čemu dolazi do precipitacije žute krutine koja se ukloni filtriranjem i suši se in vacuo dajući etil piruvat 4-bromfenilhidrazon (16.3 g, 71%), talište 153-154°; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.23 (t, 3H), 2.03 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 9.88 (brs, 1H); M/z (-) 285 (M⁺), 283, 171, 169, 113.

- 30 Praškasti hidrazon se pomiješa sa 100 g polifosforne kiseline i rezultirajuća pasta se zagrijava na 110°C tijekom jednog sata, zatim se ohladi na sobnu temperaturu. Uz miješanje se doda voda te se rezultirajuća blijedo smeđa krutina ukloni filtriranjem i rekristalizira iz etanola da bi se dobio željeni polazni materijal kao žuti prah (5.80 g, 38%), talište 160-161°; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.42 (t, 3H), 4.42 (q, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.73-7.40 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 9.21 (brs, 1H); M/z (-) 268 (M⁺), 266, 196, 194, 157.

- 35 Gore opisani postupak se ponovi upotrebljavajući odgovarajući hidrazin. Tako su dobiveni spojevi navedeni dalje u tekstu.

(Zabilješka: kada se dobiju dva izomerna produkta, oni se odvajaju kromatografijom na koloni).

- 40 Etil 4-bromindol-2-karboksilat 5% prinosa (2 koraka); NMRδ (CDCl₃) 1.43 (t, 3H), 4.42 (q, 2H), 7.12-7.40 (m, 4H), 9.20 (brs, 1H); M/z (-) 268 (M⁺), 266, zajedno s etil 6-bromindol-2-karboksilat 3% prinosa (2 koraka); NMRδ (CDCl₃) 1.42 (t, 3H), 4.42 (q, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 9.00 (brs, 1H); M/z (-) 268 (M⁺), 266, 109.

- 45 Etil 4-nitroindol-2-karboksilat 19% prinosa (2 koraka), talište 225-226°; NMRδ (CDCl₃) 1.38 (t, 3H), 4.41 (q, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 12.76 (brs, 1H); M/z (+) 235 (MH⁺), zajedno s etil 6-nitroindol-2-karboksilat 21% prinosa (2 koraka), talište 195-196°; NMRδ (CDCl₃) 1.37 (t, 3H), 4.39 (q, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 12.61 (brs, 1H); M/z (+) 235 (M⁺).

- 50 Etil 5,7-difluorindol-2-karboksilat 29% prinosa (2 koraka); NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.3 (t, 3H), 4.3 (q, 2H), 7.1-7.4 (m, 4H), 12.5 (bs, 1H).

- 55 Etil 4-trifluorometilindol-2-karboksilat 12% prinosa (2 koraka), talište 147-148°; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.3 (t, 3H), 4.4 (q, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 12.4 (bs, 1H); M/z (+) 257 (M⁺), zajedno s etil 6-trifluorometilindol-2-karboksilat 8% prinosa (2 koraka), talište 181-182°; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.35 (t, 3H), 4.4 (q, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 12.3 (bs, 1H); M/z (+) 257 (M⁺).

- Etil 5-t-butilindol-2-karboksilat 21% prinosa (2 koraka), talište 102-103°; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.3 (t+s, 12H), 4.3 (q, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.35 (m, 2H)/ 7.6 (m, 1H), 11.7 (bs, 1H); M/z (+) 245 (M⁺).

- 60 Etil 4-metoksiindol-2-karboksilat 2% prinosa (2 koraka), talište 169-170°; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.3 (t, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.3 (q, 2H), 6.5 (d, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (t, 1H); M/z (+) 219 (M⁺), zajedno s etil 6-metoksiindol-2

-karboksilatoin. 26% prinosa (2 koraka), talište 130-131°; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.3 (t, 3H) , 3.85 (s, 3H) , 4.3 (q, 2H) 6.7 (d, 1H), 6.85 (s, 1H) 7.05 (s, 1H) , 7.5 (d, 1H); M/z (+) 219 (M⁺) .

Etil 4-klorindol-2-karboksilat 16% prinosa (2 koraka), talište 141-142°; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.3 (t, 3H) , 4.3 (q, 2H), 7.1 (s, 1H) 7.15 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.4 (d, 1H), 12.2 (bs, 1H); M/z (+) 223 (M⁺) , zajedno s etil 6-klorindol-2-karboksilat 30% prinosa (2 koraka) , talište 173-174°; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.3 (t, 3H) , 4.3 (q, 2H) , 7.05 (d, 1H), 7.15 (s, 1H) , 7.45 (s, 1H) , 7.65 (d, 1H), 12.0 (bs, 1H); M/z (+) 223 (M⁺) .

Etil 7-klorindol-2-karboksilat 26% prinosa (2 koraka), talište 104-105°; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.35 (t, 3H) , 4.35 (q, 2H), 7.05 (t, 1H) , 7.25 (s, 1H) 7.35 (d, 1H) , 7.6 (d, 1H) , 12.05 (bs, 1H) ; M/z (+) 223 (M⁺) .

Etil 5-metilindol-2-karboksilat 1% prinosa (2 koraka) , talište 157-158°; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.3 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.3 (q, 2H) , 7.05 (m, 2H) , 7.35 (m, 2H) , 11.7 (bs, 1H) ; M/z (+) 203 (M⁺) .

Etil 6,7-diklorindol-2-karboksilat 18% prinosa (2 koraka) talište 134-135°; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.3 (t, 3H) , 4.3 (q, 2H), 7.25 (s+d, 2H) , 7.65 (d, 1H) , 12.24 (bs, 1H) ; M/z (+) 257 (M⁺) .

Etil 5-m-etansulfonilindol-2-karboksilat 40% prinosa (2 koraka) , talište 161-162°; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.3 (t, 3H), 3.15 (s, 3H) 4.35 (q, 2H) , 7.4 (s, 1H) , 7.6 (d, 1H) , 7.75 (d, 1H) / 8.3 (s, 1H) , 12.4 (bs, 1H) ; M/z (+) 268 (MH⁺) .

Etil 7-metilindol-2-karboksilat 13% prinosa (2 koraka) , talište 119-120°; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.35 (t, 3H) , 2.5 (s, 3H), 4.35 (q, 2H) , 6.95 (d, 1H) , 7.05 (d, 1H) , 7.15 (s, 1H) , 7.45 (d, 1H) , 11.6 (bs, 1H) ; M/z (+) 203 (M⁺) .

Etil 4,5-diklorindol-2-karboksilat 6% prinosa (2 koraka), talište 204-205°; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.35 (t, 3H), 4.35 (q, 2H), 7.1 (s, 1H) , 7.4 (m, 2H) , 12.42 (bs, 1H) ; M/z (+) 258 (M⁺) , zajedno s etil 5, 6-diklorindol-2-karboksilat 30% prinosa (2 koraka), talište 210-211°; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.35 (t, 3H) , 4.35 (q, 2H) , 7.15 (s, 1H) , 7.6 (s, 1H) , 7.95 (s, 1H) , 12.14 (bs, 1H) ; M/z (+) 258 (M⁺) .

Etil 7-trifluorometilindol-2-karboksilat 22% prinosa (2 koraka) , talište 74-75°; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.35 (t, 3H) , 4.35 (q, 2H) , 7.25 (t, 1H) , 7.35 (s, 1H) , 7.6 (d, 1H) , 7.95 (d, 1H) , 11.9 (bs, 1H) ; M/z (+) 257 (M⁺) .

Etil 4-fluorindol-2-karboksilat 3% prinosa (2 koraka); NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.35 (t, 3H) , 4.35 (q, 2H) , 6.85 (t, 1H), 7.15 (s, 1H) , 7.25 (m, 2H) , 12.2 (bs, 1H) ; M/z (+) 207 (M⁺) , zajedno s etil 6-fluorindol-2-karboksilat 3% prinosa (2 koraka); NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.35 (t, 3H) , 4.35 (q, 2H) , 6.95 (t, 1H) , 7.15 (m, 2H), 7.65 (t, 1H), 11.9 (bs, 1H); M/z (+) 207 (M⁺) .

Etil 7-fluorindol-2-karboksilat 23% prinosa (2 koraka), talište 131-132°; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.3 (t, 3H) , 4.3 (q, 2H), 7.0 (m, 2H) , 7.2 (m, 1H) , 7.5 (m, 1H) , 12.3 (bs, 1H) ; M/z (+) 207 (M⁺) .

Postupak C

Etil 3-bromindol-2-karboksilat

Otopina broma (2.72 ml) u DMF-u se kapajući tijekom 10 minuta dodaje u otopinu etil indol-2-karboksilata u DMF-u. Reakcija se miješa tijekom 30 minuta, zatim se ulije u vodu pri čemu precipitira blijedo žuta krutina koja se ukloni filtriranjem i rekristalizira iz etil acetata da bi se dobio željeni polazni materijal u obliku bijelih iglica (10.2 g, 72%), talište 150-151°; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.44 (t, 3H) , 4.45 (q, 2H), 7.22 (m, 1H) , 7.38 (m, 2H) , 7.66 (d, 1H) , 9.27 (brs, 1H); M/z (-) 268 (M⁺), 266, 196, 194.

Gore opisani postupak se ponovi upotrebljavajući odgovarajući indol. Tako je dobiven spoj naveden dalje u tekstu.

Metil 3-brom-5-klorindol-2-karboksilat 97% prinosa; NMRδ (CD₃SOCD₃) 3.91 (s, 3H) , 7.36 (dd, 1H) , 7.5 (d, 1H), 7.54 (d, 1H) , 12.47 (brs, 1H) ; M/z (+) 291, 289 (MH⁺) .

Postupak D

Etil 3-klorindol-2-karboksilat

Etil 3-klorindol-2-karboksilat (3 g) i fosfor pentaklorid (9 g) se zagrijevaju na 90°C tijekom jednog sata. Smjesa se zatim ohladi na sobnu temperaturu, ulije se u vodu i rezultirajuća krutina se filtrira i pročisti kromatografijom na koloni upotrebljavajući izoheksan-20% etil acetat kao eluent da bi se dobio željeni konačni produkt kao bijelu krutina (1.25 g, 35%); NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.3 (t, 3H) , 4.4 (q, 2H) , 7.2 (t, 1H) , 7.35 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 12.5 (bs, 1H);

M/z (-) 222 (M-H⁺).

Gore opisani postupak se ponovi upotrebljavajući odgovarajući indol. Tako je dobiven spoj naveden dalje u tekstu.

- 5 Etil 3-klor-5-fluorindol-2-karboksilat 60% prinosa; NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.35 (t, 3H), 4.36 (q, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 12.22 (bs, 1H); M/z (+) 244 (MH⁺), 242.

Postupak E

- 10 Izopropil 3-metilindol-2-karboksilat

Natrij boronhidrid (0.23 g) se dodaje u miješanu otopinu etil 3-formilindol-2-karboksilata (0.2 g) i 10% paladija na ugljiku (0.11 g) u 45 ml izopropanola. Otopina se zagrijava uz refluks tijekom 4 sata, ohladi se i filtrira kroz Celit. Otopina se podijeli između etil acetata i vode. Spojeni organski ekstrakti se suše (MgSO₄) i koncentriraju in vacuo te se ostatak pročisti kromatografijom na koloni upotrebljavajući izohexsan-10% etil acetat kao eluent da bi se dobio željeni konačni produkt kao bijela krutina (0.05 g, 25%); NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.3 (d, 6H), 2.5 (s, 3H), 5.2 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.6 (d, 1H), 11.3 (bs, 1H).

Postupak F

- 20 Etil 3-acetilindol-2-karboksilat, etil 5-acetilindol-2-karboksilat i etil 7-acetilindol-2-karboksilat

Acetil klorid (0.76 ml) se dodaje u suspenziju anhidridnog aluminij klorida (1.42 g) u 1,2-dikloretanu (20 ml) na 0°C. Reakcija se miješa tijekom 5 minuta i zatim se kapajući tijekom 10 minuta dodaje otopina etil indol-2-karboksilata (1 g) u 1,2-dikloretanu (20 ml). Reakcija se zagrijava uz refluks tijekom jednog sata, ohladi se i ulije u smjesu led/voda. Otopina se podijeli između etil acetata i zasićene vodene otopine natrij hidrogen karbonata. Spojeni organski slojevi se suše (MgSO₄) i koncentriraju in vacuo te se ostatak pročisti kromatografijom na koloni upotrebljavajući izohexsan-10% etil acetat kao eluent dajući prvo etil 7-acetilindol-2-karboksilat kao bijelu krutinu (0.18 g, 15%); NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.35 (t, 3H), 2.7 (s, 3H), 4.4 (q, 2H), 7.3 (m, 2H), 8.05 (m, 2H), 10.7 (bs, 1H); M/z (+) 232 (MH⁺), te nakon toga etil 3-acetilindol-2-karboksilat kao bijelu krutinu (0.2 g, 16%); NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.35 (t, 3H), 2.6 (s, 3H), 4.4 (q, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 12.4 (bs, 1H); M/z (+) 232 (MH⁺), te zatim etil 5-acetilindol kao bijelu krutinu (0.5 g, 42%); NMRδ (CD₃SOCD₃) 1.35 (t, 3H), 2.6 (s, 3H), 4.35 (q, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.4 (s, 1H), 12.2 (bs, 1H); M/z (+) 232 (MH⁺).

- 35 **Postupak G**

Metil 4-hidroksiindol-2-karboksilat

Boron tribromid (73.1 ml, 1.0 M otopina u DCM) se kapajući dodaje u otopinu metil 4-metoksiindol-2-karboksilata (5 g) u DCM (200 ml) ohlađenu na -78°C pod atmosferom argona. Reakcija se ostavi zagrijati na sobnu temperaturu i zatim se podijeli između diklormetana i zasićene vodene otopine natrij hidrogen karbonata. Spojeni organski ekstrakti se suše (MgSO₄) i koncentriraju in vacuo te se ostatak pročisti kromatografijom na koloni upotrebljavajući izohexsan-50% etil acetat kao eluent dajući konačni produkt kao žutu krutinu (2.98 g, 64%); NMRδ (CD₃SOCD₃) 3.82 (s, 3H), 6.36 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 9.66 (s, 1H), 11.72 (bs, 1H); M/z (+) 192 (MH⁺).

- 45 **Postupak H**

Metil 4-acetoksiindol-2-karboksilat

50 Metil 4-hidroksiindol-2-karboksilat (0.5 g) i 4-dimetil-aminopiridin (50 mg) se otape u octenom anhidridu (5 ml) te se zagrijavaju na 80°C tijekom tri sata. Dozvoli se reakciji hlađenje preko noći pri čemu precipitiraju bijeli kristali koji se uklone filtriranjem te se suše in vacuo (0.44 g, 72%); NMRδ (CD₃SOCD₃) 2.34 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.80 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 12.1 (bs, 1H); M/z (-) 232 (M-H⁺).

- 55 **Postupak I**

Metil N-(3,4-diklorbenzil)-4-hidroksiindol-2-karboksilat

60 Natrij metoksid (92 mg) se dodaje u metil 4-acetoksi-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilat u metanolu (10 ml) i reakcija se miješa tijekom 4 sata. Reakcija se zatim zakiseli pomoću 2M kloridne kiseline pri čemu precipitira bijela krutina koja se ukloni filtriranjem te se suši in vacuo (0.21 g, 77%); NMRδ (CD₃SOCD₃) 3.80 (s, 3H), 5.74 (s, 2H), 6.45 (d, 1H), 6.75-6.82 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.04-7.15 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 9.89 (s, 1H); M/z (+) 318

(MH⁺).

Gore opisani postupak se ponovi upotrebljavajući odgovarajući indol. Tako su dobiveni spojevi navedeni u daljnjem tekstu.

Metil N-(4-klorbenzil)-4-hidroksiindol-2-karboksilat 77% prinosa; NMR δ (CD₃SOCD₃) 3.79 (s, 3H), 5.76 (s, 2H), 6.45 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 9.89 (s, 1H); M/z (+) 318 (MH⁺), 316.

Metil N-(3-klorbenzil)-4-hidroksiindol-2-karboksilat 94% prinosa; NMR δ (CD₃SOCD₃) 3.8 (s, 3H), 5.78 (s, 2H), 6.45 (d, 1H), 6.9-6.96 (m, 2H), 7.03-7.14 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 9.9 (s, 1H); M/z (+) 318 (MH⁺), 316.

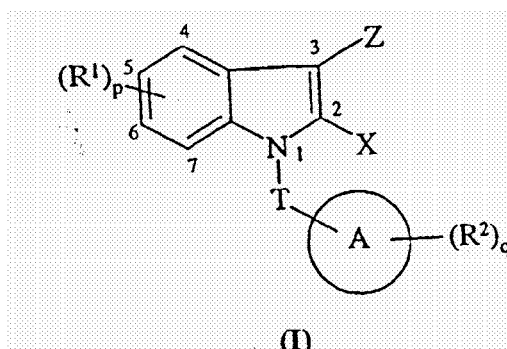
Postupak J

Etil 4-nitroindol-2-karboksilat

Etil 4-nitroindol-2-karboksilat (2.3 g) i 10%-tni paladij na ugljiku (0.5 g) u etanolu (400 ml) se miješaju u atmosferi vodika tijekom tri sata. Reakcija se zatim filtrira kroz Celite i koncentrira da bi se dobio konačni produkt kao blijedo smeđa krutina (1.4 g, 70%); NMR δ (CD₃SOCD₃) 1.3 (t, 3H), 4.3 (q, 2H), 5.4 (s, 2H), 6.1 (d, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.9 (dd, 1H), 7.3 (s, 1H), 11.4 (bs, 1H); M/z (+) 205 (MH⁺).

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Uporaba spoja formule (I)



gdje:

R¹ je nezavisno izabran između trifluorometil, C₁₋₄alkil, halogen, hidroksi, C₁₋₄alkoksi, C₁₋₄alkanoil, C₁₋₄alkanoil-oksi, karboksi, trifluorometoksi, amino, cijano, C₁₋₄alkil-amino, di (C₁₋₄alkil) amino, C₁₋₄alkanoilamino, nitro, karbamoil, C₁₋₄alkoksikarbonil, tiol, C₁₋₄alkilsulfanil, C₁₋₄alkil-sulfinil, C₁₋₄alkilsulfonil, sulfonamido, karbamoil C₁₋₄alkil, N-(C₁₋₄alkil)₂karbamoilC₁₋₄alkil, N-(C₁₋₄alkil)₂karbamoil-C₁₋₄alkil, hidroksiC₁₋₄alkil, C₁₋₄alkoksiC₁₋₄alkil, morfolin, pirolidinil, karboksiC₁₋₄alkilamino, R³ i -OR³ (gdje je R³ po izboru supstituirani aril ili po izboru supstituirani 5-ero ili 6-ero člani heteroaril prsten);

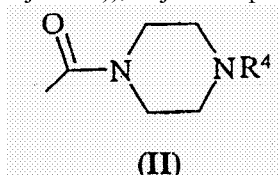
p je 0-4 i R¹ može imati jednake ili različite vrijednosti kada je p 2-4 uz uvjet da samo jedan R¹ može biti izabran iz skupine amino, C₁₋₄alkilamino, di(C₁₋₄alkil) amino, morfolin ili pirolidinil;

T je formule

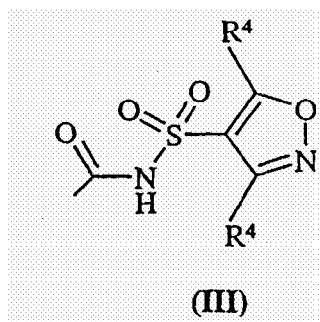


gdje je R⁴ nezavisno izabran između vodika ili C₁₋₄alkil i m = 1-3 te R⁴ može imati različite vrijednosti kada je m 2 ili 3;

X je CO₂R⁴, SO₃H, cijano, -SO₂NHR⁴ (gdje je R⁴ isti kao ranije određen), -SO₂NHAr (gdje je Ar po izboru supstituirani fenil ili po izboru supstituirani 5-ero ili 6-ero člani heteroaril prsten), -CONHR⁵ (gdje je R⁵ H, cijano, C₁₋₄alkil, OH, -SO₂-C₁₋₄alkil, -SO₂CF₃, -SO₂-fenil, - (CHR⁴), -COOH, (gdje je r 1-3 i R⁴ (isti kao što je ranije određen) može imati različite vrijednosti kada je r 2-3)), ili je X skupina formule (II)



ili X predstavlja skupinu formule (III)



gdje skupine određene kao R^4 mogu imati različite vrijednosti unutar određenja R^4 koje je ranije navedeno;

A je izabran između fenil, naftil, furil, piridil i tienil;

R^2 je nezavisno izabran između trifluorometil, C_{1-4} alkil, halogen, hidroksi, CF_3O- , C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} alkanoil, C_{1-4} alkanoiloksi, amino, cijano, C_{1-4} alkilamino, $(C_{1-4}\text{-alkil})_2$ amino, C_{1-4} alkanoilamino, nitro, karboksi, karbamoil, C_{1-4} alkoksikarbonil, tiol, C_{1-4} alkilsulfanil, C_{1-4} alkilsulfinil, C_{1-4} alkilsulfonil, sulfonamido, karbamoil- C_{1-4} alkil, N-(C_{1-4} alkil)-karbamoil- C_{1-4} alkil, N-(C_{1-4} alkil) $_2$ karbamoil- C_{1-4} alkil, hidroksi- C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi- C_{1-4} alkil ili zajedno dvije vrijednosti R^2 mogu formirati divalentni radikal formule $-O(CH_2)_{1-4}O-$ vezan na susjedne atome ugljika prstena A;

q je 0-4 i R^2 može imati jednake ili različite vrijednosti kada je q 2-4;

Z je vodik, fluor, klor, brom, jod, metil, trifluorometil, hidroksimetil, acetyl, karboksi- C_{3-6} cikloalkil ili $(CHR^4)_r-NR^6R^7$ (gdje je r 0-2, R^6 i R^7 su svaki zasebno izabrani između H i C_{1-4} alkil ili R^6 i R^7 zajedno sa dušikom na kojeg su vezani tvore 5-ero ili 6-ero člani ne-aromatski prsten koji po izboru može sadržavati jedan dodatni heteroatom izabran između O, N ili S);

ili njegovih farmaceutski prihvatljivih soli ili in vivo hidrolizirajućih estera; **naznačena time**, da služi u proizvodnji lijeka za antagonizam MCP-1 posredovanih učinaka kod toplokrvnih životinja.

2. Uporaba spoja formule (I), ili farmaceutski prihvatljive soli ili in vivo hidrolizirajućeg estera prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da služi u lijeka za liječenje oboljenja ili medicinskih stanja posredovanih s MCP-1 gdje su oboljenja ili medicinska stanja izabrana između reumatoidnog artritisa, glomerularnog nefritisa, plućne fibroze, restenoze, alveolitisa, astme, ateroskleroze, psorijaze, hipersenzitivnih reakcija kože odgođenog tipa, upalnih oboljenja crijeva, multiple skleroze, traume mozga, inzulta, reperfuzijskih ozljeda, ishemije, infarkta miokarda i odbacivanja organa kod transplantacije.

3. Uporaba spoja prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da je R^1 nezavisno izabran između trifluorometil, C_{1-4} alkil, halogen, hidroksi, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} alkanoil, C_{1-4} alkanoiloksi, amino, cijano, C_{1-4} alkilamino, di (C_{1-4} alkil) amino, C_{1-4} alkanoilamino, nitro, karbamoil, C_{1-4} alkoksikarbonil, tiol, C_{1-4} alkilsulfanil, C_{1-4} alkil-sulfinil, C_{1-4} alkilsulfonil, sulfonamido, karbamoil- C_{1-4} alkil, N-(C_{1-4} alkil) karbamoil- C_{1-4} alkil, N-(C_{1-4} alkil) $_2$ karbamoil- C_{1-4} alkil, hidroksi- C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi- C_{1-4} alkil, morfolino, piroldinil, karboksi- C_{1-4} alkilamino, R^3 i $-OR^3$ (gdje je R^3 po izboru supstituirani fenil ili po izboru supstituirani 5-ero ili 6-ero člani heteroaril prsten);

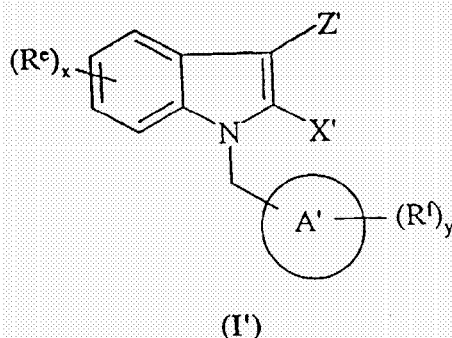
p je 0-4 i R^1 može imati jednake ili različite vrijednosti kada je p 2-4 uz uvjet da samo jedan od R^1 može biti izabran iz skupine amino, C_{1-4} alkilamino, di (C_{1-4} alkil) amino, morfolino ili piroldinil;

Z je vodik, fluor, klor, brom, jod, metil, trifluorometil, hidroksimetil, karboksi- C_{3-6} cikloalkil ili $-(CHR^4)_r-NR^6R^7$ (gdje je r 0-2, R^6 i R^7 su svaki zasebno izabrani između H i C_{1-4} alkil ili R^6 i R^7 zajedno sa dušikom na kojeg su spojeni formiraju 5-ero ili 6-ero člani ne-aromatski prsten koji po izboru sadrži dodatni heteroatom izabran između O, N i S);

te X, T, A, R^2 i q imaju vrijednosti koje su već ranije u tekstu određene;

ili njegove farmaceutski prihvatljive soli ili in vivo hidrolizirajućeg estera.

4. Uporaba spoja prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da je spoj formule (I) spoj formule (I'):



gdje:

R^e je metoksi, fluor, klor, brom, nitro, amino, fenoksi, trifluorometil, karboksi ili hidroksi;

x je 1 ili 2 uz uvjet da postoji barem jedna metoksi skupina;

X' je karboksi, $-\text{CONHSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CONHEt}$ ili $-\text{CONHMe}$;

A' je fenil ili tienil;

5 R^f je klor, brom, metil, metoksi, nitro, trifluorometil ili trifluorometoksi;

y je 1 ili 2;

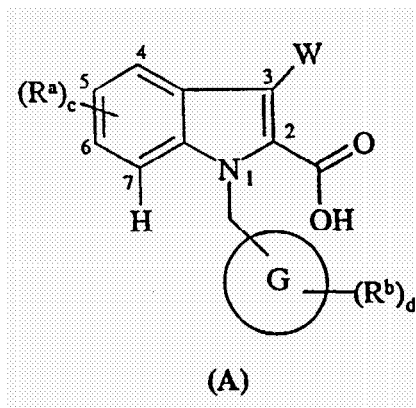
Z' je vodik, metilbrom ili karboksiciklopropil;

kao i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli ili in vivo hidrolizirajućih estera.

10 5. Uporaba spoja prema bilo kojem ranije navedenom zahtjevu, **naznačena time**, da $A(R^2)_q$ ili $A'(R^f)_y$ je 3-klorfenil, 4-klorfenil, 3-fluorfenil, 4-fluorfenil, 3-trifluorometil-fenil, 3,4-diklorfenil ili 3,4-difluorfenil.

6. Uporaba spoja prema bilo kojem ranije navedenom zahtjevu, **naznačena time**, da je X ili X' karboksi.

7. Spoj formule (A) :



15 **naznačen time**, da R^a je 4-metoksi, 4-fenil, 4-amino, 4-tien-2-il, 5-kloro, 5-metoksi, 5-nitro, 5-bromo, 5-fenoksi, 5-fluoro, 5-karboksi-metilamino, 5-amino, 6-fluoro, 6-trifluorometil, 6-nitro ili 6-kloro;

c je 0,1 ili 2 uz uvjet da je prisutna samo jedna metoksi skupina;

W je vodik, brom, metil ili trans-ciklopropil-2-karboksilna kiselina;

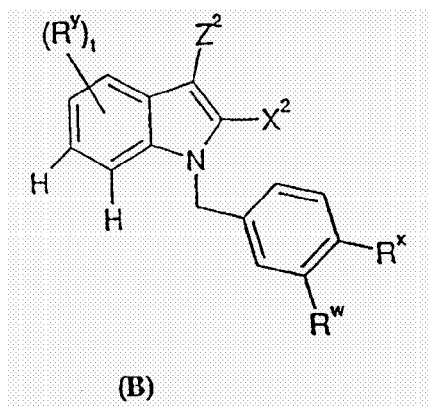
G je fenil ili tien-2-il;

20 kada je G fenil, R^b je 3-kloro, 3-trifluorometil, 3-nitro, 3-metoksi, 4-trifluorometil, 4-trifluorometoksi ili 4-kloro;

kada je G tien-2-il, R^b je 5-kloro;

d je 1 ili 2; ili njegova farmaceutski prihvatljivu sol ili in vivo hidrolizirajući ester.

8. Spoj formule (B):



25 **naznačen time**, da

X^2 je karboksi, $-\text{CONHSO}_2\text{CH}_3$ ili $-\text{CONHSO}_2$ -fenil; Z^2 ima bilo koje značenje za Z i Z' koje su navedene u ranijem tekstu; R^w i R^x su nezavisno halogeni; R^y je nezavisno izabran i ima bilo koje značenje za R^1 ili R^e koje je ranije određeno u tekstu; t je 1 ili 2; kao i njegove farmaceutski prihvatljive soli.

9. Spoj formule (I) prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je izabran između:

30 N-(3,4-diklorbenzil)-5-nitroindol-2-karboksilna kiselina;

N-(3-metilbenzil) -5-nitroindol-2-karboksilna kiselina;

N-(3-klorbenzil)-5-nitroindol-2-karboksilna kiselina;

5-nitro-N-(3-trifluorometilbenzil)indol-2-karboksilna kiselina;

5-fluor-N-(3-trifluorometilbenzil)indol-2-karboksilna kiselina;

35 6-fluor-N-(3-trifluorometilbenzil) indol-2-karboksilna kiselina;

3-brom-N-(3-trifluorometilbenzil) indol-2-karboksilna kiselina;

N-(3,4-diklorbenzil)-4- (tien-2-il)indol-2-karboksilna kiselina;

- N-(3,4-diklorbenzil)-3-(trans-2-karboksiciklopropil)indol-2-karboksilna kiselina;
 5-klor-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina;
 6-klor-N-(3,4-diklorbenzil) indol-2-karboksilna kiselina;
 N-(3,4-diklorbenzil)-4-metoksiindol-2-karboksilna kiselina;
 5 7-klor-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina;
 N-(3,4-diklorbenzil)indol-2,5-dikarboksilna kiselina;
 N-(3,4-diklorbenzil)-5-metilindol-2-karboksilna kiselina;
 5,6-diklor-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina;
 N-(3,4-diklorbenzil)-3-metilindol-2-karboksilna kiselina;
 10 N-(3,4-diklorbenzil)-4-hidroksiindol-2-karboksilna kiselina;
 N-(3,4-diklorbenzil)-5-trifluometilindol-2-karboksilna kiselina;
 4-klor-N-(3,4-diklorbenzil) indol-2-karboksilna kiselina;
 N-(3,4-diklorbenzil)-4-fluorindol-2-karboksilna kiselina;
 N-(3,4-diklorbenzil)-6-fluorindol-2-karboksilna kiselina;
 15 N-(3,4-diklorbenzil)-7-fluorindol-2-karboksilna kiselina;
 4-(3-aminofenil)-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina;
 N-(3,4-diklorbenzil)-4-(tien-3-il) indol-2-karboksilna kiselina;
 N-(3,4-diklorbenzil)-4-(2-piridil)indol-2-karboksilna kiselina;
 N-(3,4-diklorbenzil)-4-(3-piridil)indol-2-karboksilna kiselina;
 20 3-brom-5-klor-N-(3,4-diklorbenzil)indol-2-karboksilna kiselina;
 3-klor-N-(3,4-diklorbenzil)-5-fluorindol-2-karboksilna kiselina; te
 4-amino-N-(3,4-diklorbenzil) indol-2-karboksilna kiselina;
 ili njihove farmaceutski prihvatljive soli ili in vivo hidrolizirajući esteri.
10. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da sadrži spoj prema bilo kojem zahtjevu 7, 8 ili 9 ili njegovu
 25 farmaceutski prihvatljivu sol ili in vivo hidrolizirajući ester zajedno s farmaceutski prihvatljivom podlogom ili
 sredstvom za razrjeđivanje.

SAŽETAK

- 30 Izum se odnosi na uporabu spoja formule (I) u kojoj Z, X, T, A, R¹, R², p i q imaju bilo koje značenje navedeno u tekstu,
 kao i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli ili in vivo hidrolizirajućih estera u liječenju oboljenja ili stanja
 posredovanih s monocitnim kemoatraktantnim proteinom-1 (MCP-1). Određeni spojevi formule (I) su novi i oni su
 zajedno sa svojim farmaceutskim pripravcima slijedeći oblici prikazanog izuma.