

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

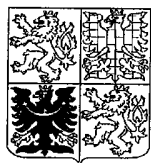
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

4233-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **02. 06. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.06.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/020385**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 12. 99**
(Věstník č. 12/99)

(86) PCT číslo: **PCT/IB97/00630**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/49702**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D	403/04
C 07 D	417/04
C 07 D	413/04
C 07 D	487/04
A 61 K	31/415
A 61 K	31/42
A 61 K	31/425

(71) Přihlašovatel:

PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce:

Marfat Anthony, Mystic, CT, US;

(74) Zástupce:

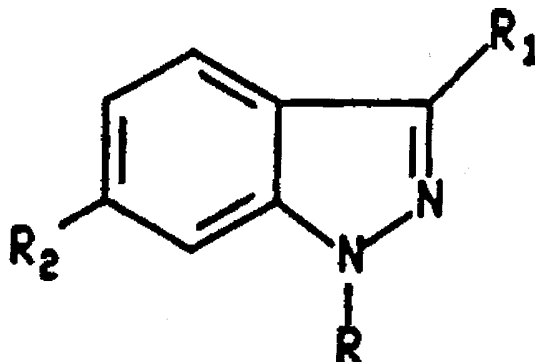
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Deriváty indazolu, farmaceutické kompo-
zice na jejich bázi a způsoby léčení**

(57) Anotace:

Deriváty indazolu obecného vzorce I, kde R, R₁ a R₂ mají specifický význam, farmaceutické kompozice na jejich bázi a způsoby léčení. Sloučeniny obecného vzorce I jsou selektivními inhibitory fosfodiesterasy /PDE/ typu IV nebo produkce faktoru nekrosy nádorů /TNF/ u savců.



01-2576-Ho

Deriváty indazolu, farmaceutické kompozice na jejich bázi
a způsoby léčení

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů indazolu, které jsou selektivními inhibitory fosfodiesterasy (PDE) typu IV nebo produkce faktoru nekrosy nádorů (TNF) a jako takové jsou užitečné při léčbě asthma, arthritidy, bronchitidy, chronické obstruktivní choroby dýchacích cest, psoriasis, alergické rhinitidy, dermatitidy a jiných zánětlivých chorob, poruch centrálního nervového systému, jako je deprese a multiinfarktová demence, AIDS, septického šoku a jiných chorob zahrnujících produkci TNF. Vynález se také týká způsobu používání těchto sloučenin při léčbě výše uvedených chorob u savců, zejména lidí, a farmaceutických kompozic, které tyto sloučeniny obsahují.

Dosavadní stav techniky

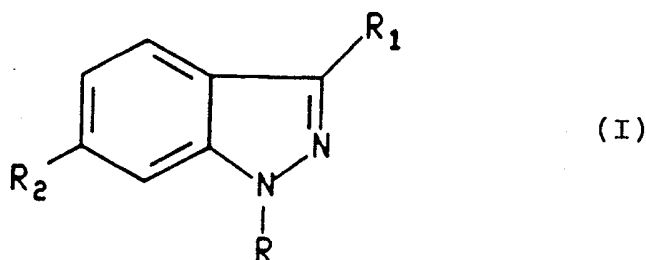
Od té doby, co se zjistilo, že cyklický adenosin-fosfát (AMP) je intracelulárním druhým mediátorem (E. W. Sutherland and T. W. Rall, Pharmacol Rev., 12, 265, 1960), se stala inhibice fosfodiesteras cílem pro modulaci, a v důsledku toho pro terapeutickou intervenci u řady chorobných procesů. V pozdější době byly zjištěny určité třídy PDE (J. A. Beavo et al., Trends in Pharm. Sci. (TIPS), 11, 150, 1990) a jejich selektivní inhibice vedla ke zlepšené chemoterapii (C. D. Nicholson a M. S. Hahid, TIPS, 12, 19, 1991). Zejména se zjistilo, že inhibice PDE typu IV může vést k inhibici uvolňování mediátoru zánětu (M. W. Verghese et al., J. Mol. Cell Cardiol., 12 (suppl. II) S 61, 1989) a relaxaci hladkého svalstva dýchacích cest (T. J. Torphy,

Directions for New Anti-Asthma Drugs, ed. S. R. O'Donnell a C. G. A. Persson, 1988, 37, Birkhauser-Verlag). Sloučeniny, které inhibují PDE typu IV, ale které mají špatnou účinnost proti jiným typům PDE, budou tedy inhibovat uvolňování mediátorů zánětů a vyvolávat relaxaci hladkého svalstva dýchacích cest bez toho, že by měly kardiovaskulární účinky nebo účinky proti krevním destičkám. Také bylo publikováno, že inhibitory PDE_{IV} jsou užitečné při léčení diabetes insipidus (Kidney Int. 37: 362, 1990; Kidney Int. 35: 494) a poruch centrálního nervového systému, jako je deprese a multiinfarktová demence (mezinárodní přihláška PCT WO 92/19594, publikovaná 12. listopadu 1992).

O TNF je známo, že se podílí na mnoha infekčních a autoimunitních chorobách (W. Friers, Fed. of Euro. Bio. Soc. (FEBS) Letters, 285, 199, 1991). Dále se ukázalo, že TNF je hlavním mediátorem zánětlivé odpovědi pozorované při sepsi a septickém šoku (C. E. Spooner et al., Clinical Immunology and Immunopathology, 62 S11, 1992).

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou deriváty indazolu obecného vzorce I



kde

R představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-(CH_2)_m$ -cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, kde m představuje číslo 0 až 2, skupinu $-(CH_2)_m$ -heterocyklyl se 3 až

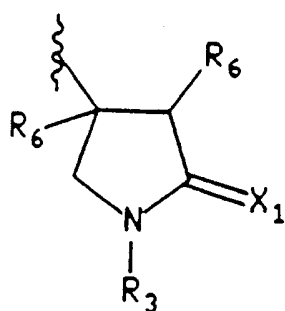
9 atomy uhlíku v heterocyklické části, kde m představuje číslo 0 až 2, alkoxyalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkenylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu $-(Z_1)_b(Z_2)_c$ -aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, kde b a c představuje každý nezávisle číslo 0 nebo 1, Z_1 představuje alkylenskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylenskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku a Z_2 představuje kyslík, síru, skupinu SO_2 nebo NR_{10} , přičemž uvedené skupiny R jsou popřípadě substituovány jedním nebo více substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, hydroxyskupiny, alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkenylskupiny se 2 až 5 atomy uhlíku, alkoxyskupiny s 1 až 5 atomy uhlíku, cykloalkoxyskupiny se 3 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylskupiny, nitroskupiny, skupiny CO_2R_{10} , $C(O)NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}R_{11}$ a $SO_2NR_{10}R_{11}$;

R_1 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, alkenylskupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, fenylskupinu, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo cykloalkylalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž alkylové, alkenylové a fenylové zbytky v R_1 jsou popřípadě substituovány 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z methylskupiny, ethylskupiny, trifluormethylskupiny a halogenu;

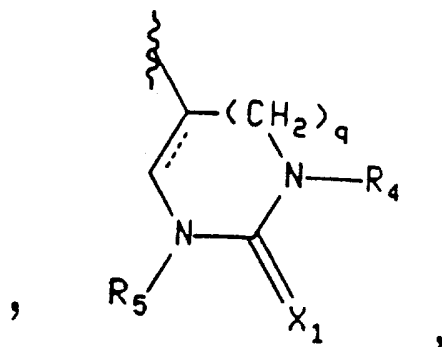
R_2 představuje 2-oxo-4-pyrrolyl-, pyrazolyl-, 2-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl-, 2-oxo-3,4-dihydro-4-pyrimidinyl-, 2-oxotetrahydro-4-pyrimidinyl-, 2-oxotetrahydro-5-pyrimidinyl-, 2-oxo-4-pyrimidinyl- nebo 2-oxo-5-pyrimidinylskupinu, z nichž každá je

10.09.99

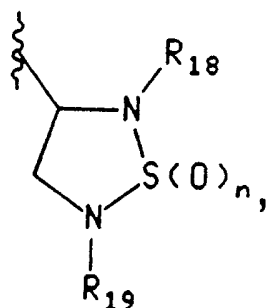
popřípadě substituována 1 až 4 skupinami R_6 ; nebo R^2 představuje skupinu obecného vzorce Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il, Im, In, Io, Ip, Iq, Ir, Is nebo It



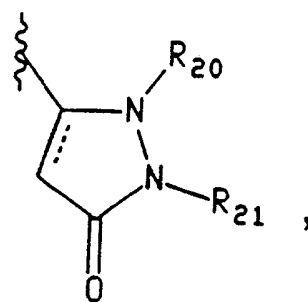
(Ia)



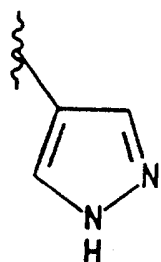
(Ib)



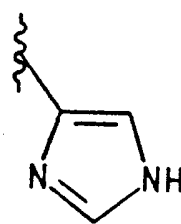
(Ic)



(Id)

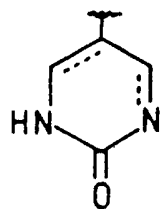


(Ie)

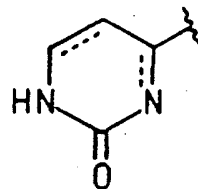


(If)

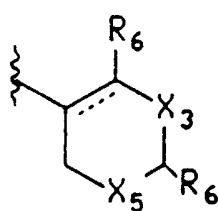
10.09.99



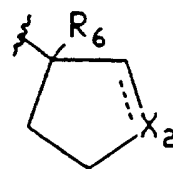
(Ig)



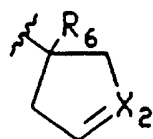
(Ih)



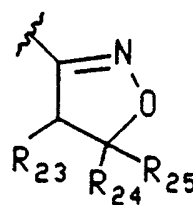
(Ii)



(Ij)

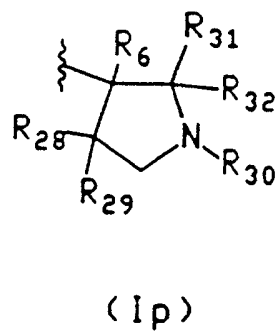
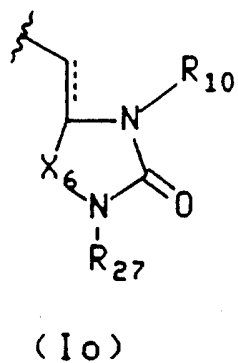
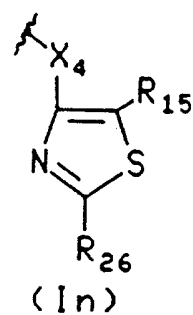
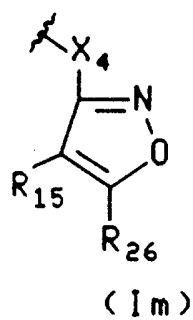


(Ik)

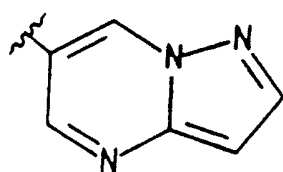


(Il)

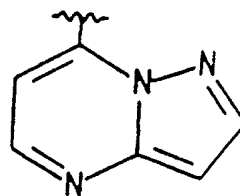
10.09.99



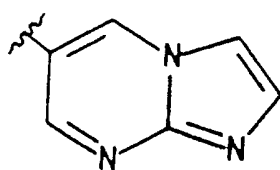
10.09.99



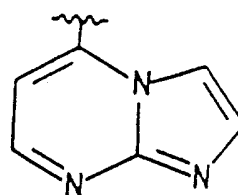
(Iq)



(Ir)



(Is)



(It)

kde

q v obecném vzorci Ib představuje číslo 0 nebo 1;

n v obecném vzorci Ic představuje číslo 0 až 2;

přerušovaná čára v obecných vzorcích Ib, Id, Ig, Ih, Ii, Ij a Io představuje dvojnou vazbu nebo jednoduchou vazbu;

X₁ představuje kyslík nebo síru;

X₂ v obecném vzorci Ik a v obecném vzorci Ij, když v obecném vzorci Ij přerušovaná čára představuje dvojnou vazbu, představuje skupinu CR₅, CR₆, CR₁₆ nebo COC(O)NR₉R₁₂, nebo když přerušovaná čára v obecném vzorci Ij představuje jednoduchou vazbu, X₂ představuje skupinu CR₅R₉, CR₆R₉ nebo CR₁₆R₉;

- X_3 představuje skupinu $C(=Z_3)$, $C(S)$ nebo CR_6R_{10} ;
- X_4 představuje skupinu $-(CH_2)_m$, kde m představuje číslo 0 až 2;
- X_5 představuje vazbu nebo skupinu $-CH_2-$;
- X představuje skupinu $-CH_2-$ nebo $-C(O)-$;
- R_3 představuje vodík, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu $-CHR_7(O)_q(CH_2)_mA$, kde q představuje číslo 0 nebo 1 a m představuje číslo 0 až 2;
- R_4 představuje vodík, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, skupinu $-OC(O)CH_3$, alkenylskupinu se 2 až 3 atomy uhlíku nebo fenylalkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části;
- R_5 představuje vodík, hydroxyskupinu, skupinu $-(CH_2)_mA$, kde m představuje číslo 0 až 2, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkanoylskupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, kde uvedená alkylskupina je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, nitroskupiny, skupiny $-NR_{10}R_{11}$, $-CO_2R_{10}$, $-OR_{10}$, $-OC(O)R_{10}$, $-C(O)R_{10}$, kyanoskupiny, $-C(=Y)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(=Y)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(=Y)R_{10}$, $-NR_{10}C(O)OR_{10}$, $-C(NR_{10})NR_{10}R_{11}$, $-C(NCN)NR_{10}R_{11}$, $-C(NCN)SR_{10}$, $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-S(O)_mR_{10}$, kde m představuje číslo 0 až 2, $-NR_{10}SO_2CF_3$, $-NR_{10}C(O)C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)C(O)OR_{10}$, imidazoylskupiny a 1-(NHR_{10})-2-imidazoylskupiny;

- R_6 při každém svém výskytu představuje nezávisle vodík, halogen, kyanoskupinu, R_{13} , cyklopropylskupinu popřípadě substituovanou R_9 , $-OR_{10}$, $-CH_2OR_{10}$, $-NR_{10}R_{12}$, $-CH_2NR_{10}R_{12}$, $-C(O)OR_{10}$, $-C(O)NR_{10}R_{12}$, $-CH=CR_9R_9$, $-C\equiv CR_9$ a $-C(=Z_3)H$;
- R_7 představuje vodík, skupinu $-C(O)R_8$, imidazolyl-, pyrazolyl-, triazolyl-, tetrazolyl-, oxazolyl-, isoxazolyl-, oxadiazolyl-, thiadiazolyl-, thiazolyl-, oxazolidinyl-, thiazolidinyl- nebo imidazolidinyl- skupinu;
- R_8 při každém svém výskytu představuje nezávisle skupinu $-OR_{10}$, $-NR_{10}R_{12}$ nebo R_{13} ;
- R_9 při každém svém výskytu představuje nezávisle vodík, halogen nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovanou 1 až 3 atomy fluoru;
- R_{10} a R_{11} představuje každý nezávisle vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- R_{12} při každém svém výskytu nezávisle představuje skupinu $-OR_{10}$ nebo R_{10} ;
- R_{13} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- R_{14} představuje při každém svém výskytu nezávisle halogen, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu $-NR_{10}R_{16}$, $-NR_{16}R_{12}$, $-C(=Z_3)R_8$, $-S(O)_mR_{13}$, kde m představuje číslo 0 až 2; $-OR_{12}$, $-OC(O)NR_{10}R_{12}$, $-C(NR_{12})NR_{10}R_{12}$, $-C(NR_{10})SR_{13}$, $-OC(O)CH_3$, $-C(NCN)NR_{10}R_{12}$, $-C(S)-NR_{10}R_{12}$, $-NR_{12}C(O)R_{17}$,

-C(O)R₁₇, oxazolyl-, imidazolyl-, thiazolyl-,
pyrazolyl-, triazolyl- nebo tetrazolylskupinu;

R₁₅ představuje při každém svém výskytu nezávisle vodík
nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě
substituovanou 1 až 3 atomy fluoru;

R₁₆ představuje při každém svém výskytu nezávisle
vodík, supinu R₁₃, -C(O)R₁₃, -C(O)C(O)R₈,
-C(O)NR₁₀R₁₂, -S(O)_mR₁₃, kde m představuje číslo 0 až
2, -C(NCN)SR₁₃, -C(NCN)R₁₃, -C(NR₁₂)R₁₃,
-C(NR₁₂)SR₁₃ nebo -C(NCN)NR₁₀R₁₂;

R₁₇ představuje při každém svém výskytu nezávisle R₁₃,
-C(O)R₁₃, oxazolidinyl-, oxazolyl, thiazolyl-,
pyrazolyl-, triazolyl-, tetrazolyl-, imidazolyl-,
imidazolidinyl-, thiazolidinyl-, isoxazolyl-,
oxadiazolyl, thiadiazolyl, morfolinyl-, piperi-
dinyl-, piperazinyl- nebo pyrrolylskupinu, přičemž
každá z uvedených heterocyklických skupin v R₁₇ je
popřípadě substituována jednou nebo dvěma alkyl-
skupinami s 1 až 2 atomy uhlíku;

R₁₈ představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 5 atomy
uhlíku, alkenylskupinu se 2 až 5 atomy uhlíku,
benzylskupinu nebo fenethylskupinu;

R₁₉ představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 5 atomy
uhlíku, alkanoylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo
benzoylskupinu;

R₂₀ představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy
uhlíku, karboxyskupinu, aminokarboxylskupinu,
alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě sub-
stituovanou karboxyskupinou, -(CH₂)_mC(O)-(alkoxy)

s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo $-(CH_2)_m(aryl)$ s 8 až 10 atomy uhlíku v arylové části, kde m představuje číslo 0 až 2;

R_{21} představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu $-C(=Y)R_{22}$, $-C(=Y)NHR_{22}$, $-C(O)OR_{22}$ nebo $-(CH_2)_nX_7$ (pyridyl), kde n představuje číslo 0 až 5 a X_7 představuje vazbu nebo $-CH=CH-$ a kde uvedená pyridylová část je popřípadě substituována halogenem;

R_{22} představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu $-(CH_2)_m(aryl)$ nebo $-(CH_2)_nX_7$ (pyridyl), kde n představuje číslo 0 až 5 a X_7 představuje vazbu nebo $-CH=CH-$ a kde uvedená pyridylová část je popřípadě substituována halogenem;

R_{23} představuje vodík, R_{15} , alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku substituovanou hydroxyskupinou nebo alkoxyalkyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části;

R_{24} představuje vodík, R_{15} , karboxyskupinu, alkoxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku substituovanou $-NR_{10}R_{11}$; nebo

R_{23} a R_{24} , brány dohromady, tvoří skupinu $-CH_2OCH_2OCH_2-$;

R_{25} představuje vodík, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovanou hydroxyskupinou, $-C(O)R_{10}$, $NR_{10}R_{11}$, $-(CH_2)_mNHC(O)R_{10}$, $-(CH_2)_mNHC(O)R_{13}$, $-(CH_2)_mCO_2R_{10}$, $-(CH_2)_mC(O)NR_{10}R_{11}$,

$-(CH_2)_mC(O)N(OH)R_{10}$, $-(CH_2)_mSO_2NR_{10}R_{11}$, $-(CH_2)_mPO_3H_2$,
 $-(CH_2)_mSO_2NHC(O)R_{13}$ nebo $-(CH_2)_mSO_2NHC(O)(fenyl)$,
 kde m představuje číslo 0 až 4;

R₂₆ představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylskupinu, skupinu $-NR_{10}R_{11}$ nebo $-NR_{10}(alkanoyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části;

R₂₇ představuje R_{10} , $-CH_2CO_2R_{13}$ nebo $-CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$;

R₂₈ představuje $-C(O)R_{10}$, $-C(O)(aryl)$ se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, $-C(O)(heteroaryl)$ se 3 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, $-CO_2R_{10}$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, kyanoskupinu, nitroskupinu, $-CH_2OH$, $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-NHSO_2(aryl)$ se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, $-NHCO_2(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-NR_{10}C(O)R_{10}$ nebo $NHCO_2(aryl)$ s se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části;

R₂₉ představuje R_{15} , kyanoskupinu, karboxyskupinu, formylskupinu, $-C(O)R_{10}$ nebo alkanoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R₃₀ představuje kyanoskupinu, skupinu $-NR_{10}R_{11}$, $-SO_2-$ alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-SO_2aryl$ se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, $-C(O)R_{10}$, $-C(O)aryl$ se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, $-C(O)heteroaryl$ se 3 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, $-C(O)NR_{10}R_{11}$ nebo $-CO_2R_{10}$;

R₃₁ a R₃₂ představuje každý nezávisle vodík, kyanoskupinu, nitroskupinu, skupinu $-CO_2R_{10}$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-CH_2OH$, $-C(O)R_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$ nebo $-NHSO_2R_{10}$;

10.09.99

A představuje pyridyl-, morfolinyl-, piperidinyl-, imidazolyl-, thienyl-, pyrimidinyl-, thiazolyl-, fenyl- nebo naftylskupinu, přičemž každá ze skupin uvedených ve významu A je popřípadě substituována jednou nebo dvěma skupinami R_{14} nebo jednou skupinou R_{15} ;

Z_3 představuje kyslík, skupinu NR_{12} , NOR_{10} , $N(CN)$, $C(CN)_2$, $CR_{10}NO_2$, $CR_{10}C(O)OR_{13}$, $CR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$, $C(CN)NO_2$, $C(CN)C(O)OR_{13}$ nebo $C(CN)C(O)NR_{10}R_{11}$; a

Y představuje kyslík nebo síru;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Přednost se dává sloučeninám obecného vzorce I, kde R představuje cyklopentylskupinu nebo cyklohexylskupinu, R_1 představuje alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, přednostně ethylskupinu, R_2 představuje skupinu obecného vzorce Ia, kde X_1 představuje kyslík a R_6 a R_3 představuje vždy vodík.

Jinou skupinu přednostních sloučenin tvoří sloučeniny obecného vzorce I, kde R představuje cyklopentylskupinu nebo cyklohexylskupinu, R_1 představuje alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, přednostně ethylskupinu, R_2 představuje skupinu obecného vzorce Ib, kde X_1 představuje kyslík, q představuje číslo 1, přerušovaná čára představuje jednoduchou vazbu a R_4 a R_5 představuje vždy vodík.

Jinou skupinu přednostních sloučenin tvoří sloučeniny obecného vzorce I, kde R představuje cyklopentylskupinu nebo cyklohexylskupinu, R_1 představuje alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, přednostně ethylskupinu, R_2 představuje skupinu obecného vzorce Id, kde přerušovaná čára představuje

jednoduchou vazbu, R_{20} představuje methylskupinu a R_{21} představuje vodík nebo skupinu $-C(O)NR_{10}R_{11}$.

Jinou skupinu přednostních sloučenin tvoří sloučeniny obecného vzorce I, kde R představuje cyklopentylskupinu nebo cyklohexylskupinu, R_1 představuje alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, přednostně ethylskupinu, R_2 představuje skupinu obecného vzorce I_o , kde přerušovaná čára představuje jednoduchou vazbu, X_6 představuje skupinu $-CH_2-$ a R_{10} a R_{27} představuje každý vodík.

Jinou skupinu přednostních sloučenin tvoří sloučeniny obecného vzorce I, kde R představuje cyklopentylskupinu nebo cyklohexylskupinu, R_1 představuje alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, přednostně ethylskupinu, R_2 představuje skupinu obecného vzorce I_p , kde R_{31} a R_{32} představuje každý vodík, R_{28} představuje skupinu $-C(O)R_{10}$, $-CO_2R_{10}$, $-C(O)aryl$ se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, kyanoskupinu, nitroskupinu, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)R_{10}$ nebo $-NR_{10}SO_2R_{10}$, R_{29} představuje R_{10} nebo $-C(O)R_{10}$, R_6 představuje vodík a R_{30} představuje $-CO_2R_{10}$, kyanoskupinu nebo $-C(O)R_{10}$. Z této skupiny se větší přednost dává sloučeninám, kde R_6 , R_{31} a R_{32} představuje vždy vodík, R_{30} představuje skupinu $-CO_2CH_3$, R_{28} představuje skupinu $-C(O)CH_3$ a R_{29} představuje skupinu $-CH_3$.

Další skupinu přednostních sloučenin tvoří sloučeniny obecného vzorce I, kde R_2 představuje skupinu obecného vzorce I_c , I_e , I_f , I_g , I_h , I_i , I_j , I_k , I_l , I_m , I_n , I_q , I_r , I_s nebo I_t .

Jako zvláště přednostní sloučeniny podle vynálezu je možno uvést

racemický 4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)pyrrolidin-2-on;

(+)-4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)pyrrolidin-2-on;

(-)-4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)pyrrolidin-2-on
a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Jako další zvláště přednostní sloučeniny podle vynálezu je možno uvést

racemický 4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)pyrrolidin-2-on;

(+)-4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)pyrrolidin-2-on;

(-)-4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)pyrrolidin-2-on
a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Předmětem vynálezu je dále farmaceutická kompozice pro inhibici fosfodiesterasy (PDE) typu IV nebo produkce faktoru nekrózy nádorů (TNF) u savců, která zahrnuje účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli a farmaceuticky vhodný nosič.

Předmětem vynálezu je dále také způsob inhibice fosfodiesterasy (PDE) typu IV a produkce faktoru nekrózy nádorů (TNF), jehož podstata spočívá v tom, že se pacientovi podá účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli.

Předmětem vynálezu je dále také farmaceutická kompozice pro prevenci nebo léčbu asthma, zánětů kloubů, rheumatoidní arthritidy, dnavé arthritidy, rheumatoidní spondylitidy, osteoarthritis a jiných artritických stavů; sepse, septického šoku, endotoxického šoku, sepse vyvolané gram negativními bakteriemi, syndromu toxického šoku, syndromu akutního respiračního distresu, cerebrální malárie, chronické zánětlivé choroby plic, silikózy, pulmonární

sarkoidosy, resorpce kosti, reperfusního poranění, reakce graft-versus-host, odmítání alloštěpu, horečky a myalgie vyvolané infekcí, jako je chřipka, sekundární kachexie vyvolané infekcí nebo maligním procesem, sekundární kachexie vyvolané syndromem získané imunitní nedostatečnosti (AIDS), AIDS, HIV, ARC ("AIDS related complex"), tvorby keloidů, tvorby jizvové tkáně, Crohnovy choroby, ulcerativní kolitis, pyresis, roztroušené sklerosy, diabetes mellitus typu 1, autoimunitní diabetes, diabetes insipidus, systemického lupus erythrematosus, bronchitis, chronické obstrukční choroby dýchacích cest, psoriasis, Bechetovy choroby, anafylaktoidní purpury, nefritis, chronické glomerulonefritis, zánětlivé choroby střev, leukémie, alergické rhinitis, deprese, multiinfarktové demence nebo dermatitis, u savců, který zahrnuje terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli spolu s farmaceuticky vhodným nosičem.

Dále je předmětem vynálezu způsob léčby nebo prevence výše uvedených chorob, při němž se pacientu podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli.

Pokud není uvedeno jinak, rozumí se pod pojmem halogen fluor, chlor, brom nebo jod. Přednostním halogenem je fluor, chlor a brom.

Pokud není uvedeno jinak, rozumí se pod pojmem "alkyl", jak se ho používá v tomto textu, nasycený jedno-mocný uhlovodíkový zbytek s řetězcem přímým, cyklickým nebo rozvětveným.

Pokud není uvedeno jinak, rozumí se pod pojmem "alkoxy", jak se ho používá v tomto textu, skupina vzorce O-alkyl, kde "alkyl" má výše uvedený význam.

Pokud není uvedeno jinak, rozumí se pod pojmem "alkanoyl" skupina vzorce $-C(O)-alkyl$, kde "alkyl" má výše uvedený význam.

Pokud není uvedeno jinak, rozumí se pod pojmem "cykloalkyl", jak se ho používá v tomto textu, nasycený jednomocný uhlovodíkový zbytek s cyklickým řetězcem, jako cyklobutyl, cyklopentyl nebo cykloheptyl.

Pokud není uvedeno jinak, rozumí se pod pojmem "aryl", jak se ho používá v tomto textu, organický zbytek odvozený od aromatického uhlovodíku odstraněním jednoho vodíkového atomu, jako je fenyl nebo naftyl.

Pokud není uvedeno jinak, rozumí se pod pojmem "heterocyklyl", jak se ho používá v tomto textu, aromatická nebo nearomatická heterocyklická skupina obsahující jeden nebo více heteroatomů zvolených ze souboru sestávajícího z kyslíku, síry a dusíku. Do rozsahu heterocyklických skupin spadají také kruhové systémy s anelovanou benzoskupinou a kruhové systémy substituované oxoskupinou. Jako příklad heterocyklické skupiny se 3 atomy uhlíku je možno uvést thiazolylskupinu a jako příklad heterocyklické skupiny s 9 atomy uhlíku je možno uvést chinolinylskupinu. Jako nearomatické heterocyklické skupiny lze uvést pyrrolidinyl-, piperidino-, morfolino-, thiomorfolino- a piperazinylskupinu. Jako příklady aromatických heterocyklických skupin lze uvést pyridinyl-, imidazolyl-, pyrimidinyl-, pyrazolyl-, triazolyl-, pyrazinyl-, tetrazolyl-, furyl-, thienyl-, isoxazolyl- a thiazolylskupinu. Heterocyklickou skupinou s anelovaným benzenovým kruhem je například benzimidazolylskupina.

10.09.99

Pod pojmem "heteroaryl" se rozumí aromatické heterocyklické skupiny, kde přívlastek "heterocyklický" má význam uvedený v předchozím odstavci.

Pokud není uvedeno jinak, pod pojmem "farmaceuticky vhodné soli" se v tomto textu rozumí soli, které tvoří kyselé nebo báze skupiny přítomné ve sloučeninách obecného vzorce I.

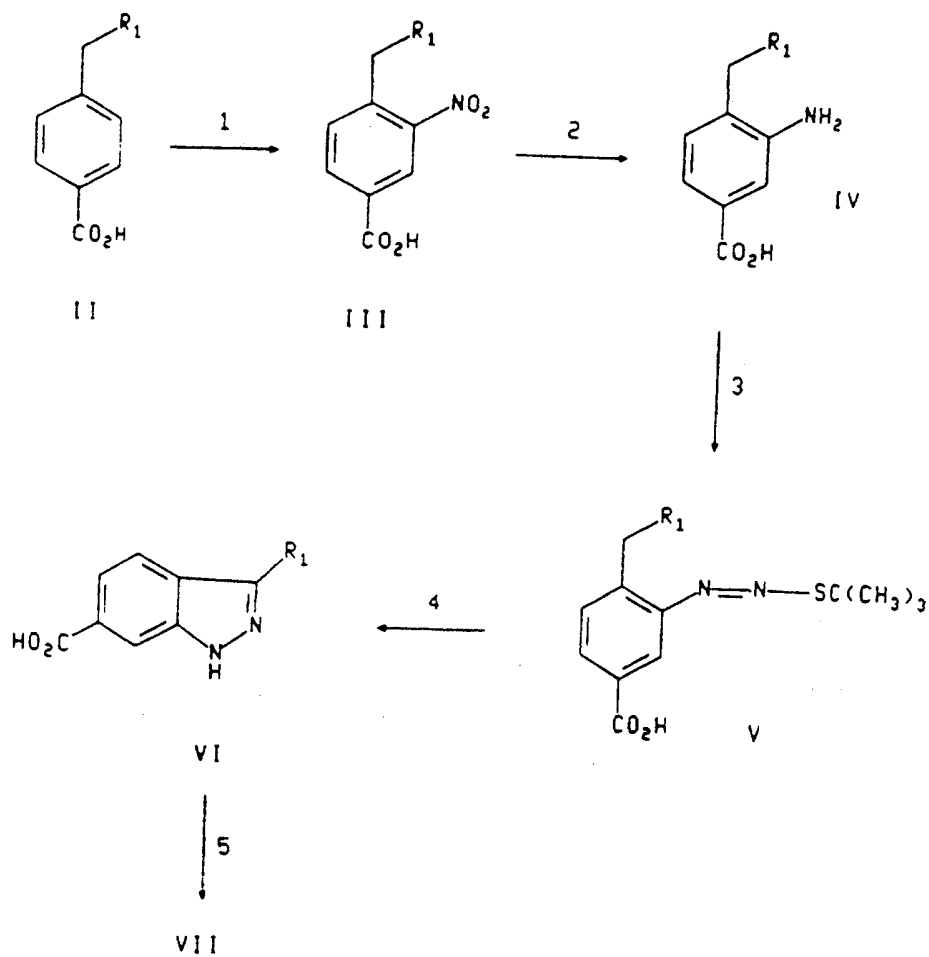
Určité sloučeniny obecného vzorce I mohou obsahovat centra asymetrie, a mohou se tedy vyskytovat v různých enantiomerních formách. Do rozsahu tohoto vynálezu spadají všechny optické isomery a stereoisomery sloučenin obecného vzorce I a jejich směsi. Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou vyskytovat ve formě tautomerů. Předmětem vynálezu je také použití všech těchto tautomerů a jejich směsí.

Následuje podrobnější popis vynálezu.

V následujících reakčních schématech 1 až 3 je ilustrována příprava sloučenin podle vynálezu. Pokud není uvedeno jinak, R a R^1 mají v těchto schématech význam uvedený výše.

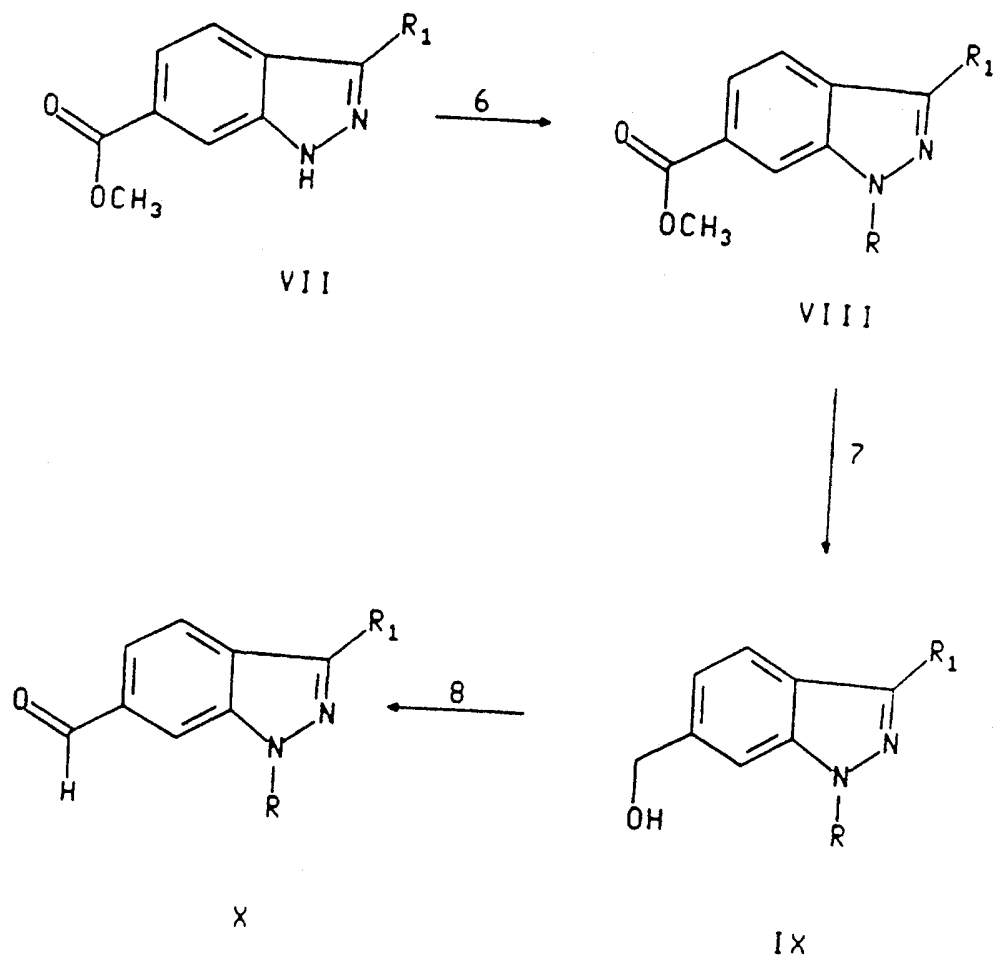
10.09.99

S c h e m a 1



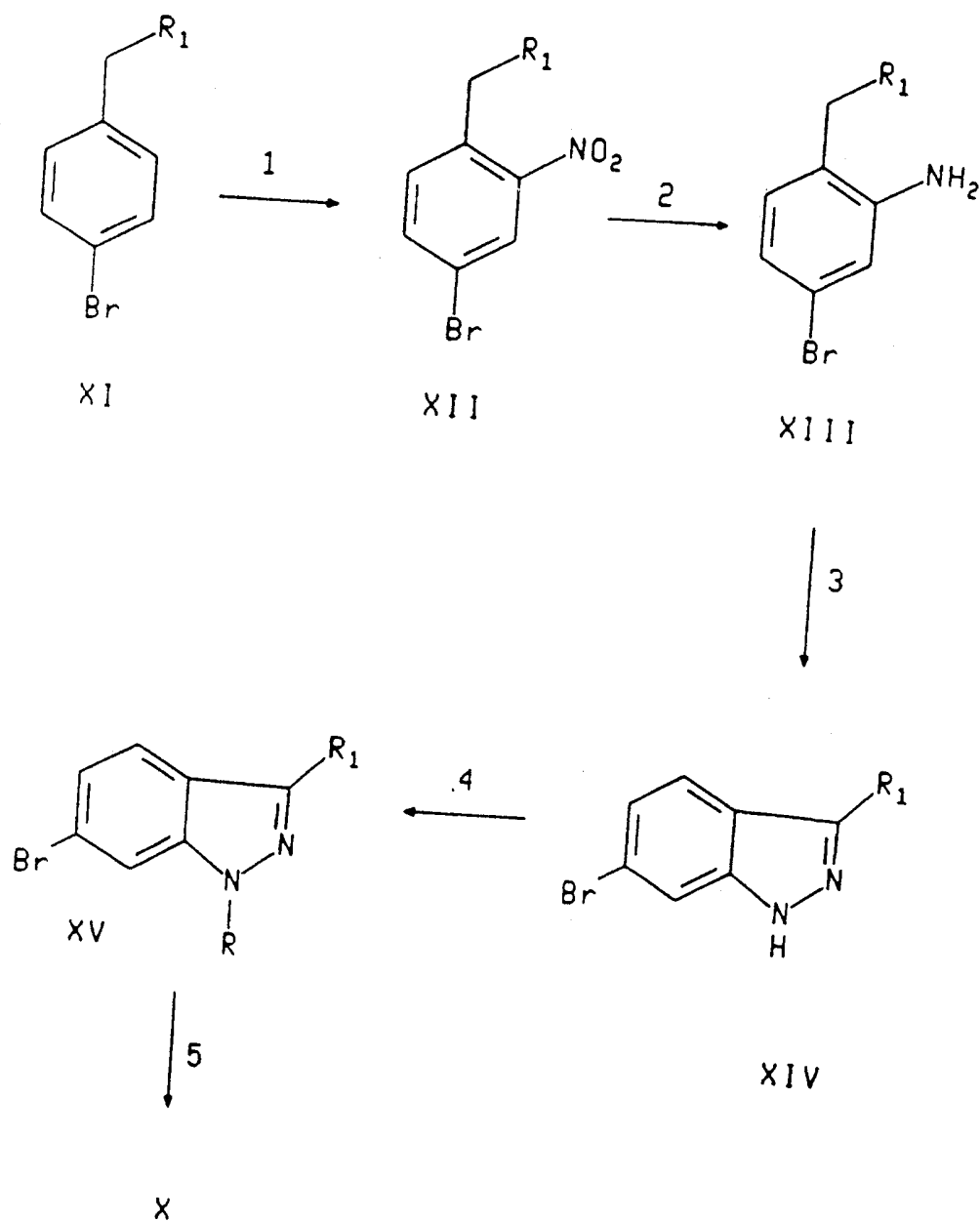
10.09.99

S c h e m a 1 (pokračování)



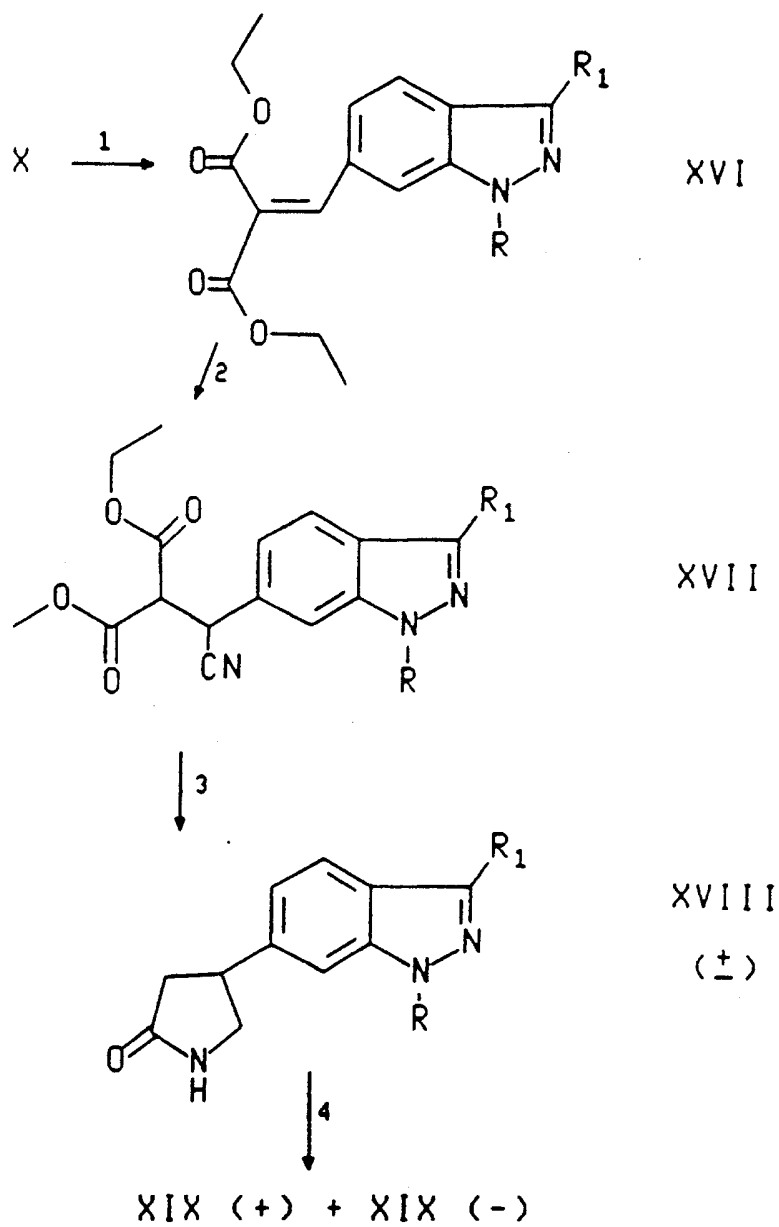
10.09.99

S c h e m a 2



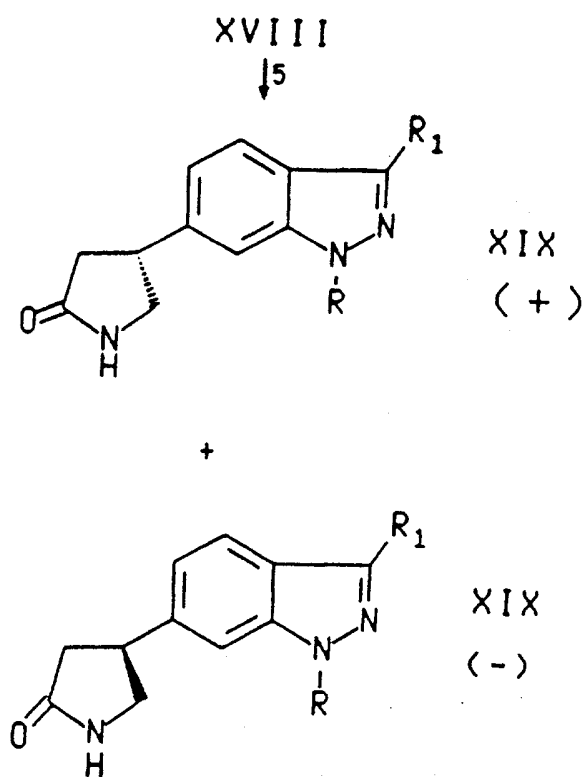
10.09.99

S c h e m a 3



10.09.99

S c h e m a 3 (pokračování)



Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravovat způsoby známými odborníkům v tomto oboru za použití jednoho nebo více postupů znázorněných v předcházejících schemech 1 až 3 a následujících příkladech provedení. Při postupu podle schematu 1 se ve stupni 1 nitruje karboxylová kyselina obecného vzorce II, která je dostupná ze známých obchodních zdrojů nebo je ji možno připravit způsoby známými odborníkům v tomto oboru, za standardních podmínek nitrace ($\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4/0^\circ\text{C}$). Ve stupni 2 postupu podle schematu 1 se výsledný nitrovaný derivát obecného vzorce III hydrogenuje za použití standardních postupů hydrogenace ($\text{H}_2\text{-Pd/C}$ za tlaku) při teplotě okolí (20 až 25°C) po dobu několika (2 až 10) hodin, čímž se získá sloučenina obecného vzorce IV. Ve stupni 3 postupu podle schematu 1 se aminobenzoová kyselina obecného vzorce IV nechá reagovat s bází, jako uhličitanem sodným za vodných podmínek. Reakční směs se mírně zahřívá, dokud se nerozpustí většina výchozí látky, poté ochladí na nižší teplotu (okolo 0°C) a nechá reagovat s dusitanem sodným ve vodě. Po asi 15 minutách se reakční směs pomalu převede do vhodné nádoby obsahující drcený led a silnou kyselinu, jako kyselinu chlorovodíkovou. Reakční směs se 10 až 20 minut míchá a poté při teplotě okolí přidá k roztoku přebytku terc.butylthiolu ve vhodném aprotickém rozpouštědle, jako ethanolu. Hodnota pH reakční směsi se přidavkem anorganické báze, přednostně nasyceného vodného uhličitanu sodného, upraví na 4 až 5. Reakční směs se 1 až 3 hodiny míchá při teplotě okolí a přidá se k ní roztok vodného chloridu sodného. Vzniklá směs se přefiltruje, čímž se oddělí sulfid obecného vzorce V.

Ve stupni 4 postupu podle schematu 1 se sulfid obecného vzorce V převede na odpovídající indazolkarboxylovou kyselinu obecného vzorce VI tak, že se sulfid obecného vzorce V při teplotě místnosti nechá reagovat se silnou bází, přednostně terc.butoxidem draselným, v dimethylsulfo-

xidu (DMSO). Reakční směs se několik hodin (1 až 4 hodiny) míchá a poté okyselí silnou kyselinou, jako kyselinou chlorovodíkovou nebo sírovou, a poté extrahuje obvyklými postupy. Ve stupni 5 postupu podle schematu 1 se indazol-karboxylová kyselina obecného vzorce VI obvyklými postupy známými odborníkům v tomto oboru převede na odpovídající ester obecného vzorce VII. Ve stupni 6 postupu podle schematu 1 se alkyluje ester obecného vzorce VII, tak, že se podrobí obvyklým alkylačním podmínkám (silná báze/různá alkylační činidla a popřípadě katalyzátor na bázi mědi, jako bromid měďný) v polárním aprotickém rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu (THF), N-methylpyrrolidinonu nebo dimethylformamidu (DMF) při teplotě okolí nebo vyšší (25 až 200°C) po dobu 6 až 24, přednostně asi 12 hodin za vzniku sloučeniny obecného vzorce VIII. Ve stupni 7 postupu podle schematu 1 se sloučenina obecného vzorce VIII obvyklými postupy redukce esterů na alkoholy známými odborníkům v tomto oboru převede na odpovídající alkohol obecného vzorce IX. Redukce se přednostně provádí za použití redukčního činidla na bázi hydridu kovu, jako lithiualuminiumhydridu, v polárním aprotickém rozpouštědle při nízké teplotě (asi 0°C). Ve stupni 8 postupu podle schematu 1 se alkohol obecného vzorce IX obvyklými postupy známými odborníkům v tomto oboru oxiduje na odpovídající aldehyd obecného vzorce X. Tak je například oxidaci možno provést za použití katalytického množství rutenistanu tetrapropylamonného a nadbytku N-methylmorfolin-N-oxidu, jak je to popsáno v J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1625 (1987), v bezvodém rozpouštědle, přednostně methylenchloridu.

Ve schematu 2 je znázorněn alternativní způsob výroby aldehydu obecného vzorce X. Ve stupni 1 postupu podle schematu 2 se sloučenina obecného vzorce XI nitruje za obvyklých nitračních podmínek (kyselina dusičná a sírová) za vzniku sloučeniny obecného vzorce XII. Nitroderivát obecného

vzorce XII se ve stupni 2 postupu podle schematu 2 redukuje obvyklými postupy známými odborníkům v tomto oboru na odpovídající amin obecného vzorce XIII. V přednostním provedení se sloučenina obecného vzorce XII redukuje na amin obecného vzorce XIII za použití bezvodého chloridu cínatého v bezvodém aprotickém rozpouštědle, jako ethanolu. Ve stupni 3 postupu podle schematu 2 se amin obecného vzorce XIII převede na odpovídající indazol obecného vzorce XIV tak, že se připraví odpovídající diazoniumtetrafluorboráty způsobem popsáným v A. Roe, Organic Reactions, sv. 5, Wiley, New York, 1949, str. 198 až 206 a následnou cyklizací za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu, způsobem popsáným v R. A. Bartsch a I. W. Yang, J. Het. Chem. 21, 1063 (1984). Ve stupni 4 postupu podle schematu 2 se alkyluje sloučenina obecného vzorce XIV za použití standardních postupů známých odborníkům v tomto oboru (tj. silná báze, polární aprotické rozpouštědlo a alkylhalogenid) za vzniku N-alkylované sloučeniny obecného vzorce XV. Ve stupni 5 postupu podle schematu 2 se ve sloučenině obecného vzorce XV vymění halogen za kov za použití alkylolithia, jako n-butyllithia, v polárním aprotickém rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu, při nízké teplotě (při -50 až -100, přednostně při -78°C). Po následném rozložení dimethylformamidem při nízké teplotě a zahřátí na teplotu okolí se získá intermediární aldehyd obecného vzorce X.

Ve schematu 3 je ilustrována příprava sloučeniny obecného vzorce I, kde R_2 představuje zbytek obecného vzorce Ia, X_1 představuje kyslík a R a R_1 mají výše uvedený význam. Ve stupni 1 postupu podle schematu 3 se intermediární aldehyd obecného vzorce X nechá reagovat v polárním bezvodém rozpouštědle, jako toluenu, s diethylmalonátem za přítomnosti organické báze, jako piperidinu. Reakční směs se zahřívá ke zpětnému toku a voda vznikající během reakce se shromáždí za použití Dean-Starkova odlučovače. Reakce se

provádí po dobu 12 až 30 hodin, čímž se získá intermediární diethylester kyseliny malonové obecného vzorce XVI.

Ve stupni 2 při postupu podle schematu 3 se intermediární diethylester kyseliny malonové obecného vzorce XVI při teplotě okolí (20 až 25°C) nechá reagovat s jedním ekvivalentem kyanidu sodného v bezvodém polárním rozpouštědle, jako ethanolu. Po zpracování kyselinou se získá intermediární kyanosloučenina obecného vzorce XVII. Ve stupni 3 postupu podle schematu 3 se intermediární kyanosloučenina obecného vzorce XVII cyklizuje na pyrrolidin-2-onový derivát obecného vzorce XVIII následujícím čtyřstupňovým postupem. Nejprve se intermediární kyanosloučenina obecného vzorce XVII hydrogenuje za zvýšeného tlaku (137,4 až 171,75 kPa) za přítomnosti kovového katalyzátoru, jako platiny, a kyselého rozpouštědla, jako kyseliny octové. Ve druhém stupni se meziprodukt získaný v prvním stupni zahřívá ke zpětnému toku za přítomnosti organické báze, jako triethylaminu, v aprotickém organickém rozpouštědle, jako toluenu, po dobu asi 10 až 24 hodin. Ve třetím stupni se meziprodukt z druhého stupně nechá reagovat se silnou bází, jako hydroxidem sodným, v polárním protickém rozpouštědle, jako alkoholu, přednostně ethanolu a 30 minut až 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku. Ve čtvrtém stupni se meziprodukt získaný ve třetím stupni pod inertní atmosférou zahřívá na vysokou teplotu, přednostně na 150 až 200°C, po dobu 15 až 30 minut nebo do odeznění vývoje plynu. Surový produkt je možno přechistit. Za použití standardních chromatografických postupů známých odborníkům v tomto oboru se získá pyrrolidin-2-onový derivát obecného vzorce XVIII.

Pyrrolidin-2-onový derivát obecného vzorce XVIII je racemický a za použití separačních technik známých odborníkům v tomto oboru je možno ho rozdělit (nebo opticky rozštěpit) na odpovídající jednotlivé enantiomery. Tyto techniky

jsou popsány v J. March, Advanced Organic Chemistry (4. vydání, J. Wiley & Sons), 1992, str. 118 až 125. Ve stupni 4 při postupu podle schematu 3 se optické štěpení provádí za použití chirální vysokotlaké kapalinové chromatografie, jak je to popsáno dále v příkladu 2.

Sloučeniny obecného vzorce I je také možno připravovat za použití jednoho nebo většího počtu syntetických postupů, které jsou popsány ve zveřejněných patentových přihláškách nebo patentech. Konkrétně za použití meziproductů popsáných výše ve schemech 1 až 3, meziproductů obecných vzorců VIII, X, XV a XVIII, bude odborník v tomto oboru schopen připravit sloučeniny obecného vzorce I za použití obdobných syntetických postupů, které byly popsány pro sloučeniny obecného vzorce I, v nichž je indazolový kruh nahrazen kruhem fenylovým. Tyto obdobné postupy jsou popsány v US patentu č. 5 270 206 (vydaném 14. prosince 1993) a následujících patentových přihláškách: EP 428313 (zveřejněné 2. února 1994); EP 511865 (zveřejněné 4. listopadu 1992); EP 671 389 (zveřejněné 30. března 1995); japonské zveřejněné přihlášce č. 7215952 (zveřejněné 15. srpna 1995); japonské zveřejněné přihlášce č. 7017952 (zveřejněné 20. ledna 1995); PCT přihlášce WO 87/06576 (zveřejněné 5. listopadu 1987); PCT přihlášce WO 91/07178 (zveřejněné 30. května 1991); PCT přihlášce WO 91/15451 (zveřejněné 17. října 1991); PCT přihlášce WO 91/16303 (zveřejněné 31. října 1991); PCT přihlášce WO 92/07567 (zveřejněné 14. května 1992); PCT přihlášce WO 92/19594 (zveřejněné 12. listopadu 1992); PCT přihlášce 93/07111 (zveřejněné 15. dubna 1993); PCT přihlášce WO 93/07141 (zveřejněné 15. května 1993); PCT přihlášce WO 94/12461 (zveřejněné 9. června 1994); PCT přihlášce WO 95/08534 (zveřejněné 30. března 1995); PCT přihlášce WO 95/14680 (zveřejněné 1. června 1995); a PCT přihlášce WO 95/14681 (zveřejněné 1. června 1995). Všechny výše uvedené dokumenty

10.09.99

jsou zde citovány náhradou za přenesení celého jejich obsahu do tohoto textu.

Konkrétně, sloučeniny obecného vzorce I, kde R_2 představuje 2-oxo-4-pyrrolyl-, pyrazolyl-, 2-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl-, 2-oxo-3,4-dihydro-4-pyrimidinyl-, 2-oxotetrahydro-4-pyrimidinyl-, 2-oxotetrahydro-5-pyrimidinyl-, 2-oxo-4-pyrimidinyl- nebo 2-oxo-5-pyrimidinylskupinu, je možno připravovat podobnými způsoby syntézy, jaké jsou popsány ve výše uvedené WO 87/06576. Sloučeniny obecného vzorce I, kde R_2 představuje skupinu obecného vzorce Ia, je možno připravovat podobnými postupy, jaké jsou popsány ve WO 87/06576, WO 91/16303, WO 94/12461, WO 92/19594 nebo WO 93/07141 uvedených výše. Sloučeniny obecného vzorce I, kde R_2 představuje skupinu obecného vzorce Ib, je možno připravovat podobnými postupy, jaké jsou popsány ve WO 87/06576, US patentu 5 270 206, WO 94/12461, WO 92/17567, WO 91/07178 nebo EP 428313 uvedených výše. Sloučeniny obecného vzorce I, kde R_2 představuje skupinu obecného vzorce Ic, je možno připravovat podobnými postupy, jaké jsou popsány ve WO 87/06576 uvedené výše. Sloučeniny obecného vzorce I, kde R_2 představuje skupinu obecného vzorce Id, je možno připravovat podobnými postupy, jaké jsou popsány ve EP 511865 uvedeném výše. Sloučeniny obecného vzorce I, kde R_2 představuje skupinu obecného vzorce Ie nebo If, je možno připravovat podobnými postupy, jaké jsou popsány ve WO 87/06576 nebo WO 94/12461 uvedených výše. Sloučeniny obecného vzorce I, kde R_2 představuje skupinu obecného vzorce Ig nebo Ih, je možno připravovat podobnými postupy, jaké jsou popsány ve WO 87/06576 uvedené výše. Sloučeniny obecného vzorce I, kde R_2 představuje skupinu obecného vzorce Ii, je možno připravovat podobnými postupy, jaké jsou popsány ve WO 91/15451 nebo WO 93/07111 uvedených výše. Sloučeniny obecného vzorce I, kde R_2 představuje skupinu obecného vzorce Ij nebo Ik, je možno

10.09.99

připravovat podobnými postupy, jaké jsou popsány ve WO 93/7111 uvedených výše. Sloučeniny obecného vzorce I, kde R_2 představuje skupinu obecného vzorce Il , je možno připravovat podobnými postupy, jaké jsou popsány ve WO 95/14680 nebo WO 95/14681 uvedených výše. Sloučeniny obecného vzorce I, kde R_2 představuje skupinu obecného vzorce Im nebo In , je možno připravovat podobnými postupy, jaké jsou popsány ve zveřejněné japonské přihlášce č. 7215952 uvedených výše. Sloučeniny obecného vzorce I, kde R_2 představuje skupinu obecného vzorce Io , je možno připravovat podobnými postupy, jaké jsou popsány ve zveřejněné japonské přihlášce č. 7017952 uvedených výše. Sloučeniny obecného vzorce I, kde R_2 představuje skupinu obecného vzorce Ip , je možno připravovat podobnými postupy, jaké jsou popsány ve WO 95/08534 nebo EP 671389 uvedených výše. Sloučeniny obecného vzorce I, kde R_2 představuje skupinu obecného vzorce Iq , Ir , Is nebo It , je možno připravovat podobnými postupy, jaké jsou popsány ve WO 87/06576 uvedených výše.

Sloučeniny obecného vzorce I, které mají bázičnou povahu, jsou schopny tvořit řadu různých solí s nejrozličnějšími anorganickými a organickými kyselinami. Přestože tyto soli musí být pro podávání živočichům farmaceuticky vhodné, často je v praxi žádoucí izolovat sloučeninu obecného vzorce I z reakční směsi nejprve ve formě farmaceuticky nevhodné soli, potom tuto nevhodnou sůl převést na volnou bázi zpracováním alkalickým činidlem a nakonec převést vzniklou volnou bázi na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou. Adiční soli bázičných sloučenin podle vynálezu s kyselinami se snadno vyrábějí tak, že se na výchozí sloučeninu v podobě báze působí v podstatě ekvivalentním množstvím zvolené minerální nebo organické kyseliny ve vodném rozpouštědlovém prostředí nebo ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je methanol nebo ethanol. Požadovanou pevnou sůl je pak možno získat po šetrném odpaření rozpouštědla. Požadovanou sůl

s kyselinou je rovněž možno vysrážet z roztoku volné báze v organickém rozpouštědle tak, že se k tomuto roztoku přidá vhodná minerální nebo organické kyselina. Soli sloučenin obecného vzorce I s kationty je možno připravovat podobným postupem, přičemž se však použije reakce karboxylové skupiny, jako například v tom případě, že R_{24} představuje karboxyskupinu, s vhodným reakčním činidlem obsahujícím vhodný kationt, jako kationt odvozený od sodíku, draslíku, vápníku, hořčíku, amoniový kationt, kationt odvozený od N,N'-dibenzylethylendiaminu, N-methylglukaminu (megluminu), ethanolaminu, tromethaminu nebo diethanolaminu.

Pro podávání člověku při kurativní a profylaktické léčbě zánětlivých chorob přicházejí obvykle v úvahu orální dávky sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných solí podle vynálezu (tyto sloučeniny jsou dále označovány názvem "účinné sloučeniny podle vynálezu") ležící v rozmezí od 0,1 do 1000 mg za den, vztaženo na průměrného dospělého pacienta o hmotnosti 70 kg, přičemž tato dávka se může podávat najednou nebo v podobě několika dílčích dávek. Jedntlivé tablety a kapsle by tedy obvykle měly obsahovat 0,1 až 100 mg účinné sloučeniny ve vhodném farmaceutickém vehikulu nebo nosiči. Dávky v případě intravenosního podávání obvykle leží v rozmezí od 0,1 do 10 mg (jedna dávka). Pro intranasální nebo inhalační podávání přichází v úvahu farmaceutický prostředek v podobě roztoku obsahujícího účinnou sloučeninu v množství 1 až 10 g/litr. Skutečnou dávku, která se bude nejlépe hodit pro každého jednotlivého pacienta, stanoví v praxi ošetřující lékař. Tato dávka se bude měnit podle věku, hmotnosti a odpovědi léčeného pacienta. Výše uvedené dávky mají povahu příkladů vhodných pro průměrné případy, ale v jednotlivých konkrétních případech je samozřejmě možno používat jak vyššího, tak nižšího dávkování. Do rozsahu vynálezu spadá použití sloučeniny podle vynálezu v libovolném dávkování.

10.09.99

Pro podávání člověku za účelem inhibice TNF se může použít různých konvenčních cest. Tak se může použít orálního, parenterálního, topického nebo rektálního podávání (čípky). Obvykle se bude účinná sloučenina podle vynálezu podávat orálně nebo parenterálně v dávce ležící v rozmezí od asi 0,1 do 25 mg/kg tělesné hmotnosti léčeného subjektu za den. Přednostní dávka bude ležet v rozmezí od asi 0,3 do asi 5 mg/kg, v podobě jediné nebo několika dílčích dávek. Přirozeně však bude docházet k určitým změnám dávkování v závislosti na stavu léčeného subjektu. Ošetřující lékař v každém jednotlivém případě stanoví optimální dávku pro konkrétního pacienta.

Pro aplikaci člověku se účinné sloučeniny podle vynálezu mohou podávat samotné, ale obvykle se podávají ve směsi s farmaceutickým ředidlem nebo nosičem, který je zvolen s ohledem na zamýšlenou cestu podávání v souladu se standardní farmaceutickou praxí. Tak například, když se má použít orálního dávkování, jsou vhodnými farmaceutickými prostředky tablety, které jako excipienty obsahují škrob nebo laktosu, nebo tobolky, obsahující účinnou látku buď samotnou nebo ve směsi s excipienty. Pro orální podávání se může použít také elixírů nebo suspenzí, které obsahují aromatizační látky nebo barvicí činidla. Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou podávat ve formě parenterálních injekcí, například intravenózně, intramuskulárně nebo subkutánně. Pro parenterální podávání se nejlépe hodí farmaceutické prostředky v podobě sterilního vodného roztoku, který může také obsahovat jiné přísady, například dostatečné množství solí nebo glukosy pro isotonizaci roztoku.

Účinné sloučeniny je rovněž možno podávat topicky při léčení zánětlivých stavů kůže, a to například ve formě krémů, gelů, past a mastí v souladu se standardní farmaceutickou praxí.

Účinné sloučeniny lze podávat také jiným savcům než člověku. V tomto případě bude dávkování záviset na druhu savce a chorobě nebo stavu, které mají být léčeny. Živočichům je účinné sloučeniny možno podávat ve formě tobolek, bolů, tablet nebo kapalných drenčů a dále také injekčně nebo ve formě implantátů. Takové prostředky se připravují obvyklým postupem v souladu se standardní veterinární praxí. Alternativně je sloučeniny možno podávat spolu s krmivem. Pro tento účel lze připravit koncentrovanou krmivovou přísadu nebo premix, které se mísí s normálním krmivem pro zvířata.

Schopnost sloučenin podle vynálezu nebo jejich farmaceuticky vhodných solí inhibovat fosfodiesterasu IV (PDE_{IV}) je možno stanovit následující zkouškou.

30 až 40 g plicní tkáně člověka se umístí do 50 ml pufru Tris/fenylmethylsulfonylfluorid (PMSF)/sacharosa o pH 7,4 a homogenizuje za použití zařízení Tekmar Tissumizer^(R) (Tekmar Co., 7143 Kemper Road, Cincinnati, Ohio 45249) po dobu 30 sekund při nejvyšší rychlosti. Homogenát se odstřeďuje 70 minut při 48 000 x g při teplotě 4°C. Supernatant se 2 x přefiltruje přes filtr s průměry pórů 0,22 µm a nanese na sloupec Mono-Q FPLC (Pharmacia LKB Biotechnology, 800, Centennial Avenue, Piscataway, New Jersey 08854), který je předem ekvilibrován v pufru Tris/PMSF o pH 7,4. Pro nanášení vzorku na sloupec se používá průtok 1 ml/min a následující promývání a eluce se provádí průtokovou rychlostí 2 ml/min. Vzorek se eluuje ze sloupce za použití vzestupného stupňovitého gradientu chloridu sodného v pufru Tris/PMSF o pH 7,4. Sbírají se frakce o objemu 8 ml. Frakce se zkoušejí na specifickou aktivitu PDE_{IV} , což se provádí hydrolýzou [^3H]cAMP, přičemž se využívá schopnosti známého inhibitoru PDE_{IV} (například rolipramu) inhibovat tuto hydrolýzu. Vhodné frakce se spojí, zředí ethylenglykolem (2 ml ethylenglykolu/5 ml

enzymatického přípravku) a zředěný roztok se skladuje až do použití při teplotě -20°C .

Sloučeniny se rozpustí v dimethylsulfoxidu na koncentraci 10mM a roztoky se zředí v poměru 1 : 25 vodou (400 μM koncentrace sloučeniny, 4% koncentrace dimethylsulfoxidu). Požadované koncentrace se nastaví následujícím sériovým ředěním ve 4% roztoku dimethylsulfoxidu. Výsledná koncentrace dimethylsulfoxidu ve zkumavce je 1%. Pokus se zopakuje za použití dále uvedených látek, které se v uvedeném pořadí přidají do skleněné zkumavky o rozměrech 12 x 75 mm (všechny uváděné koncentrace jsou výsledné koncentrace ve zkumavce):

- i) 25 μl sloučeniny nebo dimethylsulfoxidu (1% v případě kontrolního a slepého pokusu)
- ii) 25 μl Tris pufru o pH 7,5
- iii) [^3H]cAMP (1 μM)
- iv) 25 μl roztoku enzymu PDE_{IV} (v případě slepého pokusu se enzym předběžně inkubuje 5 minut ve vroucí vodě).

Obsah zkumavek se protřepe a potom se zkumavky umístí na 20 minut do vodní lázně o teplotě 37°C , načež se reakce zastaví přenesením zkumavek do lázně s vroucí vodou na dobu 4 minut. Do každé zkumavky umístěné v ledové lázni se přidá promývací pufr (0,5 ml, 0,1M roztok 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinethansulfonové kyseliny (HEPES)/0,1M roztok chloridu sodného, pH 8,5. Obsah každé zkumavky se nanese na sloupec Aff-gel 601 (Biorad Laboratories, P.O. Box 1229, 85A Marcus Drive, Melville, New York, 11 747) (boronátový afinitní gel, objem lože 1 ml), který byl předběžně ekvilibrován v promývacím pufru. [^3H]cAMP se vymyje 2 x 6 ml promývacího pufru a potom se eluuje [^3H]5'AMP pomocí 4 ml 0,25M kyseliny octové. Po vířivém promíchání se 1 ml

10.09.99

eluátu přidá ke 3 ml scintilační kapaliny umístěné ve vhodné nádobě, směs se promíchá vířením a potom se spočítá [³H].

Procentická inhibice se vypočítá z následujícího vzorce:

$$\text{inhibice (\%)} = 1 - \frac{\begin{array}{c} \text{průměr cpm} \\ \text{(zkouš. slouč.)} \end{array} - \begin{array}{c} \text{průměr cpm} \\ \text{(slepý pokus)} \end{array}}{\begin{array}{c} \text{průměr cpm} \\ \text{(kontrol.pokus)} \end{array} - \begin{array}{c} \text{průměr cpm} \\ \text{(slepý pokus)} \end{array}}$$

cpm = počet radioaktivních impulsů/min

Hodnota IC₅₀ je definována jako koncentrace sloučeniny, která inhibuje z 50 % specifickou hydrolýzu [³H]CAMP na [³H]5'AMP.

Schopnost sloučenin podle vynálezu a jejich farmaceuticky vhodných solí inhibovat produkci TNF, a tedy účinnost těchto látek při léčbě chorob zahrnujících produkci TNF, je demonstrována v následujícím testu in vitro.

Periferní lidská krev (100 ml) od dobrovolného dárce se zachytí do ethylendiamintetraoctové kyseliny (EDTA). Izolují se jednojaderné buňky (za použití Ficoll/Hypaque) a promyjí se třikrát neúplným HBSS. Buňky se resuspendují na konečnou koncentraci 1 x 10⁶ buněk/ml v předehrátém RPMI (obsahujícím 5% FCS, glutamin, pen/strep a nystatin). Monocyty se navzorkují do misek s 24 jamkami při koncentraci 1 x 10⁶ buněk/1,0 ml. Buňky se inkubují při 37°C (v atmosféře 5% oxidu uhličitého), v průběhu 2 hodin se nechají přilnout k povrchu jamek a potom se nepřilnuté buňky odstraní jemným opláchnutím. Poté se k buňkám přidá zkušební sloučenina (objem roztoku 10 µl, zkoušejí se vždy

10.09.99

3 až 4 koncentrace) a následuje jednogodinová inkubace. Do příslušných jamek se přidá LPS (10 μ l). Misky se inkubují přes noc (18 hodin) při 37°C. Na konci inkubace se analyzuje TNF pomocí metody sandwich ELISA (souprava R & D Quantikine Kit). Pro každou sloučeninu se metodou lineární regresní analýzy stanoví hodnota IC₅₀.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provedení vynálezu

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1

Methylester 1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-karboxylové kyseliny

A. 3-Nitro-4-propylbenzoová kyselina

9,44 g (57,5 mmol, 1,0 ekv.) 4-propylbenzoové kyseliny se zčásti rozpustí v 50 ml koncentrované kyseliny sírové. Vzniklá směs se ochladí v ledové lázni a během 1 až 2 minut se k ní přikape roztok 4,7 ml (74,7 mmol, 1,3 ekv.) koncentrované kyseliny dusičné v 10 ml koncentrované kyseliny sírové. Reakční směs se 1 hodinu míchá při 0°C a nalije do 1litrové kádinky zpola naplněné ledem. Po 10minutovém míchání se filtrací oddělí vyloučená bílé pevná látka, která se promyje 1 x vodou a vysuší. Získá se 12,01 g (100 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání 106 až 109°C. IR (KBr) 3200-3400, 2966, 2875, 2667, 2554, 1706, 1618, 1537, 1299, 921 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,90 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,59 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 7,63 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,12 (dd, 1H, J = 1,7, 8,0 Hz), 8,33 (d, 1H, J = 1,7 Hz); ^{13}C NMR (75,5 MHz, DMSO- d_6): δ 14,2, 23,7, 34,2,

125,4, 130,5, 132,9, 133,6, 141,4, 149,5, 165,9; Analýza pro $C_{10}H_{11}NO_4 \cdot 1/4H_2O$: vypočteno: C 56,20, H 5,42, N 6,55, nalezeno: C 56,12, H 5,31, N 6,81

B. 3-Amino-4-propylbenzoová kyselina

Směs 11,96 g (57,2 mmol) 3-nitro-4-propylbenzoové kyseliny a 1,5 g 10% palladia na uhlíku (50% vodná vlhkost) ve 250 ml methanolu se umístí do Parrova hydrogenačního zařízení a třepe za tlaku vodíku 171,75 kPa při teplotě okolí (20 až 25°C). Po 1 hodině se reakční směs přefiltruje přes celit. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se vysuší. Získá se 9,80 g (96 %) světle žluté krystalické pevné látky o teplotě tání 139,5 až 142,5°C.

IR (KBr) 3200-2300, 3369, 3298, 2969, 2874, 2588, 1690, 1426, 916, 864 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,90 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,52 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 5,08 (brs, 2H), 6,96 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,05 (dd, 1H, $J = 1,7, 7,8$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz); MS (CL, NH_3) m/z 180 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{10}H_{13}NO_2 \cdot 1/3H_2O$: vypočteno: C 64,85, H 7,89, N 7,56, nalezeno: C 64,69, H 7,49, N 7,86

C. 3-Karboxy-6-propylbenzendiazoterc.butylsulfid

Směs 8,80 g (49,1 mmol, 1,0 ekv.) 3-amino-4-propylbenzoové kyseliny a 2,34 g (22,1 mmol, 0,45 ekv.) uhličitanu sodného v 55 ml vody se mírně zahřívá teplometem, dokud se nerozpustí většina výchozí látky. Reakční směs se ochladí v ledové lázni a přikape se k ní 3,73 g (54,0 mmol, 1,0 ekv.) dusitanu sodného ve 27 ml vody. Po 15 minutách se reakční směs převede do kapací nálevky a během 10 minut přikape do kádinky obsahující 55 g drceného ledu a 10,6 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po 10minutovém míchání se obsah kádinky převede do kapací nálevky a během 5 minut při teplotě místnosti přikape k roztoku 5,31 ml (47,1 mmol,

10.09.99

0,96 ekv.) terc.butylthiolu ve 130 ml ethanolu. Hodnota pH vzniklé směsi se přidavkem nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného nastaví na 4 až 5. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a přidá se k ní 200 ml vodného roztoku chloridu sodného. Vzniklá směs se přefiltruje. Oddělená pevná látka se promyje 1 x vodou a přes noc suší. Získá se 12,25 g (89 %) rezavě hnědého prachu (pozor zapáchá) o teplotě tání 102°C (za rozkladu). IR (KBr) 3200-2400, 2962, 2872, 2550, 1678, 1484, 1428, 1298, 1171 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,84 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 1,48 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 2,42 (m, 2H), 7,29 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,86 (dd, 1H, $J = 1,7, 7,9$ Hz), 13,18 (brs, 1H); MS (termospřej, NH_4OAc) m/z ($\text{M}+\text{H}^+$, báze); Analýza pro $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: vypočteno: C 59,96, H 7,19, N 9,99, nalezeno: C 59,71, H 7,32, N 10,02

D. 3-Ethyl-1H-indazol-6-karboxylová kyselina

Roztok 12,0 g (42,8 mmol, 1 ekv.) 3-karboxy-6-propylbenzendiazoterc.butylsulfidu ve 150 ml dimethylsulfoxidu se během 15 minut přikape k roztoku 44,6 g (398 mmol, 9,3 ekv.) terc.butoxidu draselného ve 200 ml dimethylsulfoxidu o teplotě místnosti. Po dvouhodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs nalije do 1,5 litru 1M kyseliny chlorovodíkové o teplotě 0°C. Vzniklá směs se 5 minut míchá a poté extrahuje 2 x 350 ml ethylacetátu. Ethylacetátové extrakty (pozor - zápach) se spojí, promyjí 2 x 250 ml vody, vysuší síranem hořečnatým a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se vysuší. Získaná zlatohnědá pevná látka se trituruje s 1 litrem směsi diethyletheru a hexanů v poměru 1 : 3 a vysuší. Získá se 7,08 g (87 %) zlatohnědého krystalického prachu o teplotě tání 248 až 251°C.

IR (KBr) 3301, 3300-2400, 2973, 2504, 1702, 1455, 1401, 1219 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,31 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz), 2,94 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,63 (dd, 1H, $J = 1,1, 8,4$ Hz),

7,81 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,06 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz), 12,95 (brs, 1H); MS (Cl, NH_3) m/z 191 ($\text{M}+\text{H}^+$, báze); Analýza pro $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$: vypočteno: C 63,14, H 5,30, N 14,73, nalezeno 62,66, H 5,42, N 14,80.

E. Methylester 3-ethyl-1H-indazol-6-karboxylové kyseliny

8,78 g (45,8 mmol, 1,1 ekv.) hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu se v jedné dávce přidá k roztoku 7,92 g (41,6 mmol, 1,0 ekv.) 3-ethyl-1H-indazol-6-karboxylové kyseliny, 16,9 ml (416 mmol, 10 ekv.) methanolu a 5,59 g (45,8 mmol, 1,1 ekv.) dimethylaminopyridinu ve 250 ml dichlormethanu o teplotě místnosti. Po 18 hodinách při teplotě místnosti se reakční směs zkoncentruje na 150 ml a zředí 500 ml ethylacetátu. Ethylacetátová směs se promyje 2 x 100 ml 1M kyseliny chlorovodíkové, 1 x 100 ml vody a 1 x 100 ml vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se vysuší. Výsledná hnědá pevná látka (7,8 g) se přečistí na sloupci silikagelu za použití gradientu 30 až 50% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se 6,41 g (75 %) zlatohnědé pevné látky o teplotě tání 107 až 108°C.

IR (KBr) 3100-2950, 1723, 1222 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,19 (m, 1H), 7,7 - 7,8 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,05 (q, 2H, $J = 7,7$ Hz), 1,43 (t, 3H, 7,7 Hz); MS (Cl, NH_3) m/z 205 ($\text{M}+\text{H}^+$, báze); Analýza pro $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: vypočteno: C 64,70, H 5,92, N 13,72, nalezeno: C 64,88, H 6,01, N 13,96

F. Methylester 1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-karboxylové kyseliny

1,17 g (29,4 mmol, 1,05 ekv.) hydridu sodného (60% olejová disperze) se v jedné dávce přidá k roztoku 5,7 g (27,9 mmol, 1,0 ekv.) methylesteru 3-ethyl-1H-indazol-6-

-karboxylové kyseliny ve 125 ml bezvodého dimethylformamidu o teplotě místnosti. Po 20 minutách se ke vzniklé směsi přikape 3,89 ml (36,6 mmol, 1,3 ekv.) cyklopentylbromidu. Reakční směs se přes noc míchá při teplotě místnosti a poté nalije do 1 litru vody. Vodná směs se extrahuje 3 x 450 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí 3 x 400 ml vody a 1 x 200 ml vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se vysuší. Výsledný jantarově zbarvený olej se přečistí na sloupci silikagelu za použití 10% ethylacetátu v hexanech (samospád), jako elučního činidla. Získá se 5,48 g (72 %) čirého oleje. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,16 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 7,7 (m, 2H), 5,00 (kvintet, 1H, $J = 7,5$ Hz), 3,97 (s, 3H), 3,01 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,2 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,39 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz); HRMS pro $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: vypočteno: 272,1526, nalezeno: 272,15078

G. (1-Cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)methanol

K roztoku 1,02 g (7,05 mmol, 1,0 ekv.) methylesteru 1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-karboxylové kyseliny v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu o teplotě 0°C se přidá 7 ml (7,0 mmol, 1,0 ekv) 1M roztoku lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu. Po 20 minutách se ke vzniklé směsi opatrně přidá 1 ml methanolu. Reakční směs se nalije do 500 ml 5% kyseliny sírové a extrahuje 3 x 50 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí 2 x 40 ml vody a 1 x 40 ml vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se vysuší. Výsledný čirý olej (1,58 g) se přečistí na sloupci silikagelu. Získá se 1,53 g (89 %) čirého oleje. IR (CHCl_3) 3606, 3411, 3009, 2972, 2875, 1621, 1490 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,65 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,42 (s, 1H), 7,06 (dd, 1H, $J = 1,0, 8,2$ Hz), 4,92 (kvintet, 1H, $J = 7,7$ Hz), 4,84 (s, 2H), 2,98 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,2 (m, 4H), 2,0 (m,

2H), 1,7 (m, 3H), 1,38 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz); MS (termospřej, NH_4Ac) m/z 245 ($\text{M}+\text{H}^+$, báze); HRMS pro $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} + \text{H}$:
vypočteno: 245,1654, nalezeno: 245,1675

H. 1-Cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-karbaldehyd

106 mg (0,301 mmol, 0,05 ekv.) ruthenistanu tetrapropylamonného se přidá k suspenzi 1,47 g (6,02 mmol, 1,0 ekv.) (1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)methanolu, 1,06 g (9,03 mmol, 1,5 ekv.) N-oxidu N-methylmorfolinu a 3,01 g molekulového síta 0,4 nm ve 12 ml bezvodého dichlormethanu o teplotě místnosti. Po 20 minutách se reakční směs nechá projít přes krátký sloupec silikagelu za použití dichlormethanu, jako elučního činidla. Frakce, které obsahují produkt, se zkoncentrují a zbytek se podrobí mžikové chromatografii na sloupci silikagelu za použití 15% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se 924 mg (63 %) světle žluté pevné látky o teplotě tání 41°C .
IR (KBr) 3053, 2966, 2872, 2819, 1695 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10,13 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz), 7,77 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,60 (dd, 1H, $J = 1,2, 8,4$ Hz), 5,00 (kvintet, 1H, $J = 7,5$ Hz), 3,01 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,2 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,39 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz); MS (Cl , NH_3) m/z 243 ($\text{M}+\text{H}^+$, báze); Analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$:
vypočteno: C 74,35, H 7,49, N 11,56, nalezeno: C 74,17, H 7,58, N 11,79

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2

1-Cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-karbaldehyd

A. 4-Brom-2-nitro-1-propylbenzen

125 g (628 mmol, 1,0 ekv.) 1-brom-4-propylbenzenu se v jedné dávce přidá k roztoku 600 ml koncentrované

kyseliny sírové a 200 ml vody o teplotě 10°C. Ke vzniklé směsi se za intenzivního mechanického míchání během 30 minut přikape směs 43,2 ml (691 mmol, 1,1 ekv.) koncentrované kyseliny dusičné (69 až 71%, 16M) ve 150 ml koncentrované kyseliny sírové a 50 ml vody o teplotě místnosti. Ledová lázeň se nechá zahřát na teplotu místnosti. Reakční směs se 68 hodin míchá při teplotě místnosti a nalije do 4litrové kádinky, která je naplněna volně sypaným drceným ledem. Po 1hodinovém míchání se reakční směs převede do 4litrové dělicí nálevky a extrahuje 4 x 800 ml isopropyletheru. Organické extrakty se spojí, promyjí 3 x 800 ml vody a 1 x 500 ml vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se vysuší. Výsledná žlutá kapalina (150 ml) se přečistí chromatografií na silikagelu (2 sloupce, vždy s náplní 3 kg silikagelu) za použití 2% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se 63,9 g (42 %) žluté kapaliny. Požadovaný regioisomer je méně polárním ze dvou isomerů, které vznikly v poměru 1 : 1. Teplota varu: 108°C, 267 Pa IR (CHCl₃) 3031, 2966, 2935, 2875, 1531, 1352 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 2,1, 8,3 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 2,81 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 0,98 (t, 3H, J = 7,4 Hz); ¹³C NMR (75,5 Hz, CDCl₃): δ 13,94, 23,74, 34,43, 119,6, 127,4, 133,3, 135,7, 135,7, 136,4, 149,8; GCMS (EI) m/z 245/243 (M⁺), 147 (báze); HRMS pro C₉H₁₀NO₂Br + H: 243,9973, nalezeno: 243,9954

B. 5-Brom-2-propylfenylamin

121 g (639 mmol, 3,0 ekv.) chloridu cínatého (bezvodého) se v jedné dávce přidá k roztoku 51,9 g (213 mmol, 1,0 ekv.) 4-brom-2-nitro-1-propylbenzenu ve 1200 ml absolutního ethanolu a 12 ml (6 ekv.) vody o teplotě místnosti. Po 24 hodinách při teplotě místnosti se v rotačním odpařováku odstraní většina ethanolu. Zbytek se nalije do 4litrové

kádinky ze tří čtvrtin naplněné drceným ledem a vodou. K reakční směsi se za míchání po částech přidá 150 g pelet hydroxidu sodného až do $\text{pH} = 10$, dokud se většina hydroxidu cíničitého nerozpustí. Reakční směs se rozdělí na poloviny, z nichž každá se extrahuje 2 x 750 ml ethylacetátu. Všechny čtyři ethylacetátové extrakty se spojí, promyjí 1 x 500 ml vždy 1M hydroxidu sodného, vody a vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje, vysuší a žlutý kapalný zbytek se přečistí na sloupci silikagelu (1,2 kg) za použití směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 1 : 12, jako elučního činidla. Získá se 41,83 g (92 %) světle žluté kapaliny.

IR (CHCl_3) 3490, 3404, 3008, 2962, 2933, 2873, 1620, 1491 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,8 - 6,9 (m, 3H), 3,90 (brs, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 0,99 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz); GCMS (EI) m/z 215/213 (M^+), 186/184 (báze); Analýza pro $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NBr}$: vypočteno: C 50,49, H 5,65, N 6,54, nalezeno: C 50,77, H 5,70, N 6,50

C. 6-Brom-3-ethyl-1H-indazol

49,22 g (230 mmol, 1,0 ekv.) 5-brom-2-propylfenyl-aminu se umístí do 3litrové nádoby, chladí v ledové lázni a přidá se k němu roztok 57,5 ml (690 mmol, 3,0 ekv.) koncentrované kyseliny chlorovodíkové ve 165 ml vody ochlazený na 0°C . Vyloučená pevná látka se mele, dokud nevznikne jemná bílá suspenze. K této suspenzi se přidá ještě 100 ml vody a poté během 10 minut přikape roztok 15,9 g (230 mmol, 1,0 ekv.) dusitanu sodného v 75 ml vody. Ledová lázeň se odstaví a reakční směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti a přefiltruje přes nálevku se skleněnou fritou předem ochlazenou na 0°C . Filtrát se ochladí a v ledové lázni se k němu za mechanického míchání během 10 minut přikape roztok/suspenze 32,8 g (313 mmol, 1,36 ekv.) tetrafluorboritanu amonného v 110 ml vody o teplotě 0°C . Vzniklá hustá bílá suspenze

(aryldiazoniumtetrafluorborát) se 1,5 hodiny míchá při 0°C. Reakční směs se přefiltruje a oddělená pevná látka se promyje 1 x 200 ml 5% vodného tetrafluorboritanu amonného (ochlazeného na 0°C), 1 x 150 ml methanolu (ochlazeného na 0°C) a poté 1 x 200 ml diethyletheru a suší za vysokého vakua a poté 1 hodinu při teplotě místnosti. Získá se 54,47 g (76 %) diazoniové soli ve formě špinavě bílé pevné látky.

Do tříhrdlé baňky se umístí 1500 ml chloroformu neobsahujícího ethanol a poté 34,16 g (348 mmol, 2,0 ekv.) octanu draselného (práškovitého a vysušeného) a 2,3 g (8,7 mmol, 0,05 ekv.) 18-crown-6. Po 10 minutách se ke vniklé směsi přidá v jedné dávce diazoniová sůl. Reakční směs se 18 hodin míchá pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti a poté přefiltruje. Oddělená pevná látka se promyje 2x chloroformem a filtrát se zkoncentruje. Získá se 47 g surového produktu (hnědé krystaly), který se podrobí chromatografii na silikagelu (1,23 kg) za použití elučního gradientu 15%, 20% a 40% ethylacetát v hexanech. Získá se 21,6 g (55% výtěžek ve druhém stupni, celkový výtěžek 42 %) zlatohnědých krystalů o teplotě tání 112 až 114°C.

IR (KBr) 3205, 3008, 2969, 2925, 1616, 1340, 1037 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9,86 (bs, 1H), 7,61 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz), 7,57 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,24 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,6$ Hz), 2,99 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz), 1,41 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz); MS (Cl , NH_3) m/z 227/225 ($\text{M}+\text{H}^+$, báze); Analýza pro $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{Br}$: vypočteno: C 48,02, H 4,03, N 12,45, nalezeno: C 48,08, H 3,87, N 12,45

D. 6-Brom-1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol

2,46 g (61,4 mmol, 1,05 ekv.) hydridu sodného (60% olejová disperze) se po 0,5g dávkách přidá k roztoku 13,17 g (58,5 mmol, 1,0 ekv.) 6-brom-3-ethyl-1H-indazolu v 500 ml bezvodého dimethylformamidu o teplotě 10°C. Vzniklá směs se

20 minut míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přikape roztok 8,8 ml (81,9 mmol, 1,4 ekv.) cyklopentylbromidu v 10 ml bezvodého dimethylformamidu. Po 18 hodinách se reakční směs nalije do 2 litrů vody a vodná směs se extrahuje 2 x 1 litrem ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí 2 x 750 ml vody, 1 x 500 ml vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje a vysuší. Surový produkt (20,7 g) se přečistí na sloupci silikagelu (1,1 kg) za použití 3% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se 10,6 g (62 %) jantarové kapaliny.

IR (CHCl₃) 2875, 1606, 1501, 1048 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,56 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,17 (dd, 1H, J = 1,5, 8,5 Hz), 4,83 (kvintet, 1H, J = 7,6 Hz), 2,96 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 2,15 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,36 (t, 3H, J = 7,7 Hz); MS (termospřej, NH₄OAc) m/z 295/293 (M+H⁺, báze); Analýza pro C₁₄H₁₇N₂Br: vypočteno: C 57,35, H 5,84, N 9,55, nalezeno: C 57,48, H 5,83, N 9,90

E. (1-Cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-karbaldehyd

11,6 ml (28,4 mmol, 1,0 ekv.) n-butyllithia (2,45M v hexanech) se přidá k roztoku 8,32 g (28,4 mmol, 1,0 ekv.) 6-brom-1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazolu ve 200 ml bezvodého tetrahydrofuranu ochlazenému na -78°C. Po 30 minutách při -78°C se ke vzniklé směsi přikape 8,8 ml (114 mmol, 4,0 ekv.) bezvodého dimethylformamidu. Reakční směs se míchá při -78°C dalších 30 minut, poté během 1 hodiny zahřeje na teplotu místnosti a přidá se k ní 125 ml 1M kyseliny chlorovodíkové. Po 10minutovém míchání se v rotačním odpařováku odstraní většina tetrahydrofuranu. Zbytek se zředí 500 ml vody a vodná směs se extrahuje 2 x 250 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí 1 x 100 ml vody a 1 x 100 ml vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem

sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje a vysuší. Výsledný žlutý olej se přečistí na sloupci silikagelu za použití 15% ethylacetátu v hexanech (samospád), jako elučního činidla. Získá se 4,70 g (68 %) žluté krystalické pevné látky, jejíž ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) je identické se spektrem sloučeniny z preparativního postupu 1.

P ř í k l a d 1

Racemický 4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)pyrrolidin-2-on

A. Diethylester 2-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl-methylen)malonové kyseliny

Směs 3,74 g (15,4 mmol, 1,0 ekv.) 1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-karbaldehydu, 2,33 ml (15,4 mmol, 1,0 ekv.) diethylmalonátu a 1,52 ml (15,4 mmol, 1,0 ekv.) piperidinu v 60 ml bezvodého toluenu se zahřívá ke zpětnému toku. Pro dokončení reakce se použije Dean-Starkova odlučovače. Po 24 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a v rotačním odpařováku se z ní odstraní toluen. Zbytek se zředí 500 ml ethylacetátu a vzniklý roztok se promyje 2 x 150 ml nasyceného vodného chloridu amonného, 1 x 150 ml vody a 1 x 150 ml vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se vysuší. Získá se 6,87 g surového produktu, který se přečistí na mžikovou chromatografií sloupci silikagelu za použití 10% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se 3,01 g (51 %) produktu ve formě žlutého oleje. IR (CHCl_3) 2974, 2940, 2874, 1724, 1257 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,87 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,52 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H, $J = 1,4, 8,4$ Hz), 4,88 (kvintet, 1H, $J = 7,6$ Hz), 4,3 (m, 4H), 2,96 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,15 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,3 (m, 9H); MS (Cl , NH_3)

m/z 385 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{22}H_{28}N_2O_4$: C 68,74, H 7,34, N 7,27, nalezeno: C 68,50, H 7,15, N 7,23

B. Diethylester 2-[kyano-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)methyl]malonové kyseliny

375 mg (7,65 mmol, 1,0 ekv.) kyanidu sodného se v jedné dávce přidá k roztoku 2,94 g (7,65 mmol, 1,0 ekv.) diethylesteru 2-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-ylmethyl)malonové kyseliny v 50 ml absolutního ethanolu o teplotě místnosti. Po 14 hodinách při teplotě místnosti se reakční směs zkoncentruje v rotačním odpařováku a zbytek se zředí 500 ml ethylacetátu. K ethylacetátové směsi se přidá 200 ml vody a výsledná směs se 1M kyselinou chlorovodíkovou okyselí na pH 3. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se promyje 1 x 100 ml vody a 1 x 100 ml vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se vysuší a výsledný oranžový olej se přečistí na sloupci silikagelu za použití gradientu 15% až 25% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se 2,84 g (90 %) čirého oleje.

IR ($CHCl_3$): 3032, 2974, 2941, 2875, 2250, 1752, 1736, 1244 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,67 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,41 (s, 1H), 7,04 (dd, 1H, $J = 1,4, 8,4$ Hz), 4,89 (kvintet, 1H, $J = 7,6$ Hz), 4,66 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz), 4,3 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 3,96 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz), 2,97 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,15 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,36 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,30 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,06 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); MS (Cl, NH_3) m/z 412 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{23}H_{29}N_3O_4$: C 67,13, H 7,10, N 10,21, nalezeno: C 67,29, H 6,97, N 10,06

C. Racemický 4-(1-Cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)pyrrolidin-2-on

3,0 g oxidu platičitého a 35 ml kyseliny octové se umístí do Parrova hydrogenačního zařízení a za tlaku vodíku 309,15 kPa při teplotě místnosti třepe po dobu 1 hodiny. Ke vzniklé směsi se přidá 2,79 g (6,78 mmol, 1,0 ekv.) diethyl-esteru 2-[kyano-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-methyl]malonové kyseliny rozpuštěného ve 40 ml kyseliny octové. Výsledná směs se třepe za tlaku vodíku 309,15 kPa při teplotě místnosti po dobu 3 hodiny. Reakční směs se přefiltruje přes celit a filtrát se zkoncentruje v rotačním odpařováku a 3 x azeotropicky odpaří s toluenem. Zbytek se vysuší za vysokého vakua při teplotě místnosti. Získá se 3,37 g žlutého oleje, který se rozpustí ve 100 ml toluenu. K toluenovému roztoku se přidá 10 ml triethylaminu a reakční směs se pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku, po 17 hodinách ochladí na teplotu místnosti a v rotačním odpařováku se z ní odstraní toluen. Zbytek se rozpustí ve 250 ml ethylacetátu a ethylacetátový roztok se promyje 3 x 50 ml 1M kyseliny chlorovodíkové, 1 x 50 ml vody a 1 x 50 ml vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se vysuší. Získá se 2,84 g jantarově zbarveného oleje. Tento druhý olej se rozpustí v 60 ml ethanolu a k ethanolickému roztoku se přidá 20 ml 1M hydroxidu sodného. Po 30 minutách při teplotě zpětného toku se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a zkoncentruje v rotačním odpařováku. Zbytek se zředí 200 ml vody, vodná směs se 1M kyselinou chlorovodíkovou okyselí na pH 2 a extrahuje 2 x 100 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí 1 x 50 ml vody a 1 x 50 ml vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se vysuší vodným roztokem chloridu sodného a síranem sodným. Po přefiltrování, zkoncentrování a vysušení filtrátu se získá 2,45 g zlatohnědé amorfnní pevné látky. Tato látka se pod atmosférou dusíku zahřívá v olejové lázni na teplotu 180°C (na plášti). Po 20 minutách při 180°C, po úplném ukončení vývoje plynu, se vzniklá hnědá kapalina ochladí na

teplotu místnosti. Zlatohnědá pevná látka vykrytalovaná během chlazení se podrobí mžikové chromatografii na silikagelu za použití 5% methanolu v dichlormethanu, čímž se získá 1,41 g bílé pevné látky, která se překrysaluje ze směsi ethylacetátu a hexanů. Získá se 1,21 g (celkový výtěžek 60 %) bílých stříbřitých vloček o teplotě tání 197 až 198°C. IR (KBr) 3197, 3093, 2967, 2874, 2828, 1705, 1682 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,65 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,23 (s, 1H), 6,99 (dd, 1H, $J = 1,4, 8,3$ Hz), 6,09 (brs, 1H), 4,89 (kvintet, 1H, $J = 7,7$ Hz), 3,85 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 2,97 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,85 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,14 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,37 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz); MS (Cl , NH_3) m/z 298 ($\text{M}+\text{H}^+$, báze); Analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$: vypočteno: C 72,69, H 7,80, N 14,13, nalezeno: C 72,39, H 7,84, N 14,33

P ř í k l a d 2

(+)-4-(1-Cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)pyrrolidin-2-on
a (-)-4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)pyrrolidin-2-on

958 mg racemického 4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)pyrrolidin-2-onu se chromatograficky rozštěpí na sloupci Chiracel OD 5 cm (vnitřní průměr) x 50 cm (délka). Jako mobilní fáze se použije směsi 88 : 12 heptanu a isopropylalkoholu s přídavným obsahem 0,05 % diethylaminu. Do kolony se v každém cyklu nastříkne 60 mg racemátu ve 4 ml isopropylalkoholu. Eluce se provádí rychlostí 70 ml/min a separace se monitoruje při 230 nm. Dva píky jsou zaznamenány při eluci při 50 a 55 minutách. Získají se frakce s úzkým rozmezím teploty varu eluované při 50 a 55 minutách. Frakce s úzkým rozmezím teploty varu eluovaná při 50 minutách se shromáždí a zkouší při 96 % ee. Tato frakce (8 ml) se zkoncentruje a zbytek se přečistí na sloupci silikagelu pro mžikovou chromatografii za použití 5% methanolu v dichlor-

methanu, jako elučního činidla. Získá se 371 mg bílé pevné látky, která se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanů za vzniku 295 mg stříbřitě bílých vloček o teplotě tání 132 až 135°C.

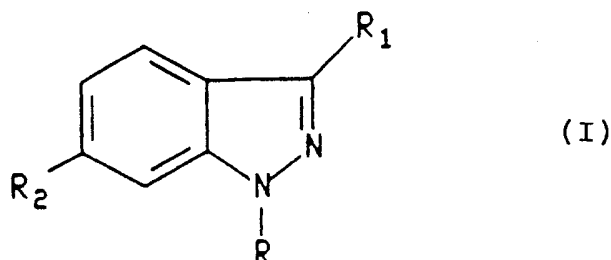
IR (KBr) 3204, 3097, 2967, 2873, 1702 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,65 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,23 (s, 1H), 6,99 (dd, 1H, $J = 1,2, 8,3$ Hz), 5,94 (brs, 1H), 4,89 (kvintet, 1H, $J = 7,6$ Hz), 3,85 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 2,98 (q, 2H, $J = 7,7$ Hz), 2,8 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,2 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,37 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz); MS (Cl , NH_3) m/z 298 ($\text{M}+\text{H}^+$, báze); Analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$: vypočteno: C 72,69, H 7,80, N 14,13, nalezeno: C 72,41, H 7,87, N 14,17; $[\alpha]_D = -34,3^\circ$ ($c = 1,15$, CHCl_3).

Frakce s úzkým rozmezím teploty varu eluovaná při 55 minutách se shromáždí a zkouší při 94 % ee. Tato frakce (13 litrů) se zkoncentruje a zbytek se přečistí na sloupci silikagelu pro mžikovou chromatografii za použití 5% methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se 400 mg bílé pevné látky, která se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanů za vzniku 256 mg bílých krystalů o teplotě tání 132,5 až 135,5°C.

IR (KBr) 3203, 3097, 2967, 2872, 1703 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,65 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,23 (s, 1H), 6,99 (dd, 1H, $J = 1,2, 8,3$ Hz), 5,94 (brs, 1H), 4,89 (kvintet, 1H, $J = 7,6$ Hz), 3,85 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 2,98 (q, 2H, $J = 7,7$ Hz), 2,8 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,2 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,37 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz); MS (Cl , NH_3) m/z 298 ($\text{M}+\text{H}^+$, báze); Analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$: vypočteno: C 72,69, H 7,80, N 14,13, nalezeno: C 72,76, H 7,94, N 14,20; $[\alpha]_D = +32,9^\circ$ ($c = 1,19$, CHCl_3).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Deriváty indazolu obecného vzorce I



kde

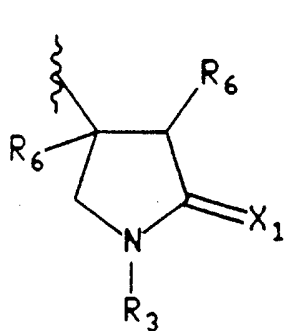
R představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-(CH_2)_m$ -cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, kde m představuje číslo 0 až 2, skupinu $-(CH_2)_m$ -heterocyklyl se 3 až 9 atomy uhlíku v heterocyklické části, kde m představuje číslo 0 až 2, alkoxyalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkenylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu $-(Z_1)_b(Z_2)_c$ -aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, kde b a c představuje každý nezávisle číslo 0 nebo 1, Z_1 představuje alkylenskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylenskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku a Z_2 představuje kyslík, síru, skupinu SO_2 nebo NR_{10} , přičemž uvedené skupiny R jsou popřípadě substituovány jedním nebo více substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, hydroxyskupiny, alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkenylskupiny se 2 až 5 atomy uhlíku, alkoxyskupiny s 1 až 5 atomy uhlíku, cykloalkoxyskupiny se 3 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylskupiny, nitroskupiny, skupiny CO_2R_{10} , $C(O)NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}R_{11}$ a $SO_2NR_{10}R_{11}$;

10.09.99

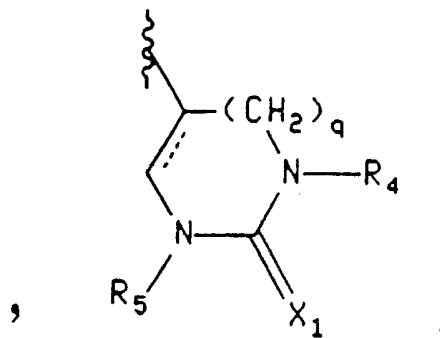
R_1 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, alkenylskupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, fenylskupinu, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo cykloalkylalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž alkylové, alkenylové a fenylové zbytky v R_1 jsou popřípadě substituovány 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z methylskupiny, ethylskupiny, trifluormethylskupiny a halogenu;

R_2 představuje 2-oxo-4-pyrrolyl-, pyrazolyl-, 2-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl-, 2-oxo-3,4-dihydro-4-pyrimidinyl-, 2-oxotetrahydro-4-pyrimidinyl-, 2-oxotetrahydro-5-pyrimidinyl-, 2-oxo-4-pyrimidinyl- nebo 2-oxo-5-pyrimidinylskupinu, z nichž každá je popřípadě substituována 1 až 4 skupinami R_6 ; nebo R^2 představuje skupinu obecného vzorce Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il, Im, In, Io, Ip, Iq, Ir, Is nebo It

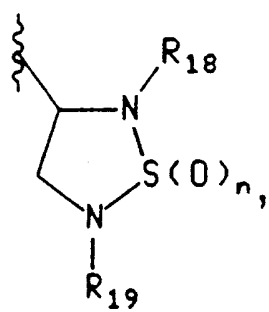
10.09.99



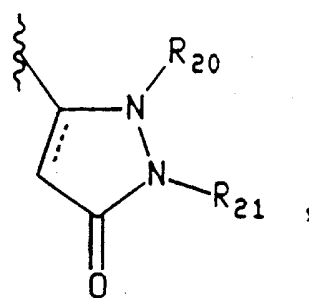
(Ia)



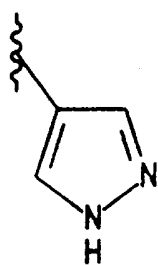
(Ib)



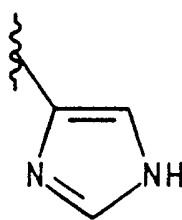
(Ic)



(Id)

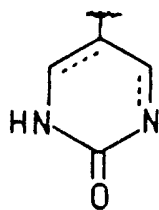


(Ie)

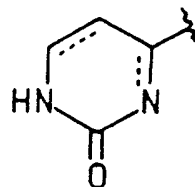


(If)

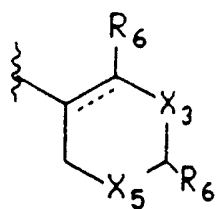
10.09.99



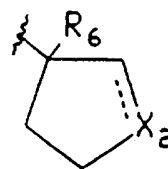
(Ig)



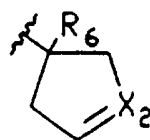
(Ih)



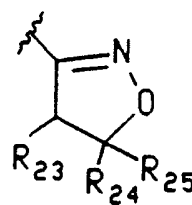
(Ii)



(Ij)

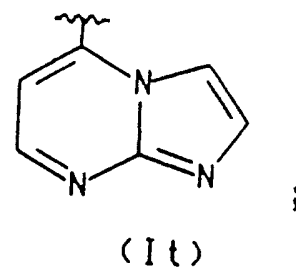
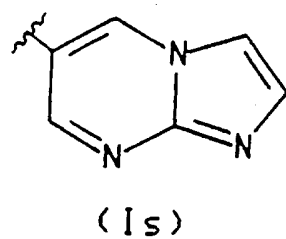
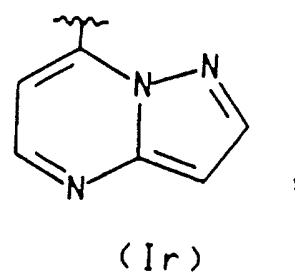
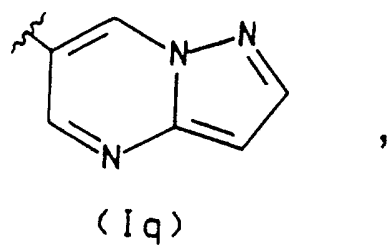
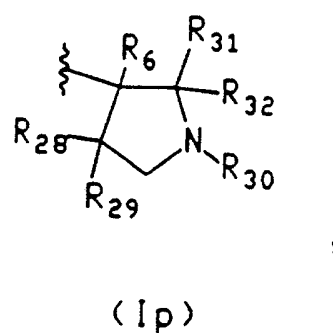
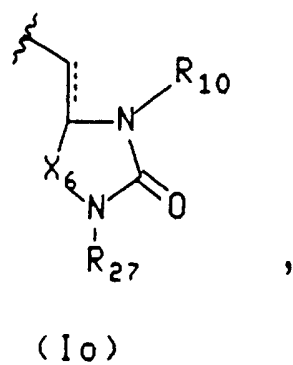
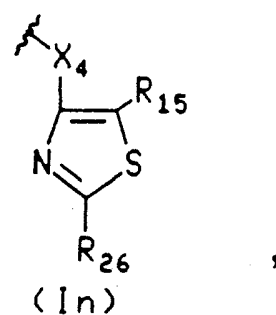
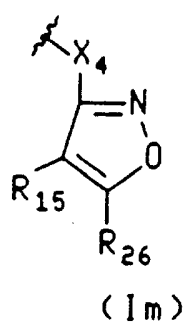


(Ik)



(Il)

10.09.99



kde

q v obecném vzorci I_b představuje číslo 0 nebo 1;

n v obecném vzorci I_c představuje číslo 0 až 2;

prerušovaná čára v obecných vzorcích I_b , I_d , I_g , I_h , I_i , I_j a I_o představuje dvojnou vazbu nebo jednoduchou vazbu;

X_1 představuje kyslík nebo síru;

X_2 v obecném vzorci I_k a v obecném vzorci I_j , když v obecném vzorci I_j prerušovaná čára představuje dvojnou vazbu, představuje skupinu CR_5 , CR_6 , CR_{16} nebo $COC(O)NR_9R_{12}$, nebo když prerušovaná čára v obecném vzorci I_j představuje jednoduchou vazbu, X_2 představuje skupinu CR_5R_9 , CR_6R_9 nebo $CR_{16}R_9$;

X_3 představuje skupinu $C(=Z_3)$, $C(S)$ nebo CR_6R_{10} ;

X_4 představuje skupinu $-(CH_2)_m$, kde m představuje číslo 0 až 2;

X_5 představuje vazbu nebo skupinu $-CH_2-$;

X představuje skupinu $-CH_2-$ nebo $-C(O)-$;

R_3 představuje vodík, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu $-CHR_7(O)_q(CH_2)_mA$, kde q představuje číslo 0 nebo 1 a m představuje číslo 0 až 2;

R_4 představuje vodík, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 2 atomy

uhlíku, skupinu $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, alkenylskupinu se 2 až 3 atomy uhlíku nebo fenylalkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části;

R_5 představuje vodík, hydroxyskupinu, skupinu $-(\text{CH}_2)_m\text{A}$, kde m představuje číslo 0 až 2, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkanoylskupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, kde uvedená alkylskupina je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, nitroskupiny, skupiny $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{OR}_{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, kyanoskupiny, $-\text{C}(=\text{Y})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_{10}\text{C}(=\text{Y})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_{10}\text{C}(=\text{Y})\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$, $-\text{C}(\text{NR}_{10})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{NCN})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{NCN})\text{SR}_{10}$, $-\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{10}$, kde m představuje číslo 0 až 2, $-\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{CF}_3$, $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$, imidazoylskupiny a 1-(NHR_{10})-2-imidazoylskupiny;

R_6 při každém svém výskytu představuje nezávisle vodík, halogen, kyanoskupinu, R_{13} , cyklopropylskupinu popřípadě substituovanou R_9 , $-\text{OR}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{OR}_{10}$, $-\text{NR}_{10}\text{R}_{12}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{12}$, $-\text{CH}=\text{CR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}\equiv\text{CR}_9$ a $-\text{C}(=\text{Z}_3)\text{H}$;

R_7 představuje vodík, skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{R}_8$, imidazolyl-, pyrazolyl-, triazolyl-, tetrazolyl-, oxazolyl-, isoxazolyl-, oxadiazolyl-, thiadiazolyl-, thiazolyl-, oxazolidinyl-, thiazolidinyl- nebo imidazolidinyl- skupinu;

R_8 při každém svém výskytu představuje nezávisle skupinu $-\text{OR}_{10}$, $-\text{NR}_{10}\text{R}_{12}$ nebo R_{13} ;

- R_9 při každém svém výskytu představuje nezávisle vodík, halogen nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovanou 1 až 3 atomy fluoru;
- R_{10} a R_{11} představuje každý nezávisle vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- R_{12} při každém svém výskytu nezávisle představuje skupinu $-OR_{10}$ nebo R_{10} ;
- R_{13} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- R_{14} představuje při každém svém výskytu nezávisle halogen, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu $-NR_{10}R_{16}$, $-NR_{16}R_{12}$, $-C(=Z_3)R_8$, $-S(O)_mR_{13}$, kde m představuje číslo 0 až 2; $-OR_{12}$, $-OC(O)NR_{10}R_{12}$, $-C(NR_{12})NR_{10}R_{12}$, $-C(NR_{10})SR_{13}$, $-OC(O)CH_3$, $-C(NCN)NR_{10}R_{12}$, $-C(S)-NR_{10}R_{12}$, $-NR_{12}C(O)R_{17}$, $-C(O)R_{17}$, oxazolyl-, imidazolyl-, thiazolyl-, pyrazolyl-, triazolyl- nebo tetrazolylskupinu;
- R_{15} představuje při každém svém výskytu nezávisle vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovanou 1 až 3 atomy fluoru;
- R_{16} představuje při každém svém výskytu nezávisle vodík, skupinu R_{13} , $-C(O)R_{13}$, $-C(O)C(O)R_8$, $-C(O)NR_{10}R_{12}$, $-S(O)_mR_{13}$, kde m představuje číslo 0 až 2, $-C(NCN)SR_{13}$, $-C(NCN)R_{13}$, $-C(NR_{12})R_{13}$, $-C(NR_{12})SR_{13}$ nebo $-C(NCN)NR_{10}R_{12}$;
- R_{17} představuje při každém svém výskytu nezávisle R_{13} , $-C(O)R_{13}$, oxazolidinyl-, oxazolyl-, thiazolyl-, pyrazolyl-, triazolyl-, tetrazolyl-, imidazolyl-,

imidazolidinyl-, thiazolidinyl-, isoxazolyl-, oxadiazolyl, thiadiazolyl, morfolinyl-, piperidinyl-, piperazinyl- nebo pyrrolylskupinu, přičemž každá z uvedených heterocyklických skupin v R_{17} je popřípadě substituována jednou nebo dvěma alkylskupinami s 1 až 2 atomy uhlíku;

- R_{18} představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkenylskupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, benzylskupinu nebo fenethylskupinu;
- R_{19} představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkanoylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo benzoylskupinu;
- R_{20} představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinu, aminokarbonylskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou karboxyskupinou, $-(CH_2)_mC(O)-(alkoxy)$ s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo $-(CH_2)_m(aryl)$ s 8 až 10 atomy uhlíku v arylové části, kde m představuje číslo 0 až 2;
- R_{21} představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu $-C(=Y)R_{22}$, $-C(=Y)NHR_{22}$, $-C(O)OR_{22}$ nebo $-(CH_2)_nX_7(pyridyl)$, kde n představuje číslo 0 až 5 a X_7 představuje vazbu nebo $-CH=CH-$ a kde uvedená pyridylová část je popřípadě substituována halogenem;
- R_{22} představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu $-(CH_2)_m(aryl)$ nebo $-(CH_2)_nX_7(pyridyl)$, kde n představuje číslo 0 až 5 a X_7 představuje

vazbu nebo $-\text{CH}=\text{CH}-$ a kde uvedená pyridylová část je popřípadě substituována halogenem;

R_{23} představuje vodík, R_{15} , alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku substituovanou hydroxyskupinou nebo alkoxyalkyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části;

R_{24} představuje vodík, R_{15} , karboxyskupinu, alkoxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku substituovanou $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$; nebo

R_{23} a R_{24} , brány dohromady, tvoří skupinu $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_2-$;

R_{25} představuje vodík, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovanou hydroxyskupinou, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{13}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}_{10}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{PO}_3\text{H}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{13}$ nebo $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{fenyl})$, kde m představuje číslo 0 až 4;

R_{26} představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylskupinu, skupinu $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ nebo $-\text{NR}_{10}(\text{alkanoyl})$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části;

R_{27} představuje R_{10} , $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_{13}$ nebo $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$;

R_{28} představuje $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{aryl})$ se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, $-\text{C}(\text{O})(\text{heteroaryl})$ se 3 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, kyanoskupinu, nitroskupinu, $-\text{CH}_2\text{OH}$,

$-\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NHSO}_2(\text{aryl})$ se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, $-\text{NHCO}_2(\text{alkyl})$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ nebo $\text{NHCO}_2(\text{aryl})$ s se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části;

R_{29} představuje R_{15} , kyanoskupinu, karboxyskupinu, formylskupinu, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ nebo alkanoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R_{30} představuje kyanoskupinu, skupinu $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{SO}_2-$ alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-\text{SO}_2\text{aryl}$ se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{aryl}$ se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, $-\text{C}(\text{O})\text{heteroaryl}$ se 3 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ nebo $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$;

R_{31} a R_{32} představuje každý nezávisle vodík, kyanoskupinu, nitroskupinu, skupinu $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{NHCO}_2\text{R}_{10}$ nebo $-\text{NHSO}_2\text{R}_{10}$;

A představuje pyridyl-, morfolinyl-, piperidinyl-, imidazolyl-, thienyl-, pyrimidinyl-, thiazolyl-, fenyl- nebo naftylskupinu, přičemž každá ze skupin uvedených ve významu A je popřípadě substituována jednou nebo dvěma skupinami R_{14} nebo jednou skupinou R_{15} ;

Z_3 představuje kyslík, skupinu NR_{12} , NOR_{10} , $\text{N}(\text{CN})$, $\text{C}(\text{CN})_2$, $\text{CR}_{10}\text{NO}_2$, $\text{CR}_{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{13}$, $\text{CR}_{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $\text{C}(\text{CN})\text{NO}_2$, $\text{C}(\text{CN})\text{C}(\text{O})\text{OR}_{13}$ nebo $\text{C}(\text{CN})\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$; a

Y představuje kyslík nebo síru;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

2. Deriváty indazolu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R představuje cyklopentylskupinu nebo cyklohexylskupinu, R_1 představuje alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, R_2 představuje skupinu obecného vzorce Ia, kde X_1 představuje kyslík a R_6 a R_3 představuje vždy vodík; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

3. Deriváty indazolu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R představuje cyklopentylskupinu nebo cyklohexylskupinu, R_1 představuje alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, R_2 představuje skupinu obecného vzorce Ib, kde X_1 představuje kyslík, q představuje číslo 1, přerušovaná čára představuje jednoduchou vazbu a R_4 a R_5 představuje vždy vodík; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

4. Deriváty indazolu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R představuje cyklopentylskupinu nebo cyklohexylskupinu, R_1 představuje alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, R_2 představuje skupinu obecného vzorce Id, kde přerušovaná čára představuje jednoduchou vazbu, R_{20} představuje methylskupinu a R_{21} představuje vodík nebo skupinu $-C(O)NR_{10}R_{11}$; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

5. Deriváty indazolu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R představuje cyklopentylskupinu nebo cyklohexylskupinu, R_1 představuje alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, R_2 představuje skupinu obecného vzorce Io, kde přerušovaná čára představuje jednoduchou vazbu, X_6 představuje skupinu $-CH_2-$ a R_{10} a R_{27} představuje každý vodík; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

6. Deriváty indazolu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R představuje cyklopentylskupinu nebo cyklohexylskupinu, R_1 představuje alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, R_2 představuje skupinu obecného vzorce Ip, kde R_{31} a R_{32}

představuje každý vodík, R_{28} představuje skupinu $-C(O)R_{10}$, $-CO_2R_{10}$, $-C(O)$ aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, kyanoskupinu, nitroskupinu, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)R_{10}$ nebo $-NR_{10}SO_2R_{10}$, R_{29} představuje R_{10} nebo $-C(O)R_{10}$, R_6 představuje vodík a R_{30} představuje $-CO_2R_{10}$, kyanoskupinu nebo $-C(O)R_{10}$; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

7. Deriváty indazolu podle nároku 6 obecného vzorce I, kde R_6 , R_{31} a R_{32} představuje vždy vodík, R_{30} představuje skupinu $-CO_2CH_3$, R_{28} představuje skupinu $-C(O)CH_3$ a R_{29} představuje skupinu $-CH_3$; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

8. Deriváty indazolu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R_2 představuje skupinu obecného vzorce Ic, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il, Im, In, Iq, Ir, Is nebo It; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

9. Deriváty indazolu podle nároku 1 zvolené ze souboru sestávajícího z

racemického 4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)pyrrolidin-2-onu;

(+)-4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)pyrrolidin-2-onu;

(-)-4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)pyrrolidin-2-onu a jejich farmaceuticky vhodných solí.

10. Deriváty indazolu podle nároku 1 zvolené ze souboru sestávajícího z

racemického 4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)pyrrolidin-2-onu;

(+)-4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)pyrrolidin-2-onu;

(-)-4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)pyrrolidin-2-onu a jejich farmaceuticky vhodných solí.

10.09.99

11. Deriváty indazolu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R_2 představuje substituent obecného vzorce Ia, kde X představuje kyslík; a jejich farmaceuticky vhodné soli

12. Deriváty indazolu podle nároku 11 obecného vzorce I, kde R představuje cyklohexylskupinu nebo cyklopentylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli

13. Deriváty indazolu podle nároku 12 obecného vzorce I, kde R_1 představuje alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku popřípadě substituovanou 1 až 3 atomy fluoru; a jejich farmaceuticky vhodné soli

14. Deriváty indazolu podle nároku 13 obecného vzorce I, kde R_1 představuje ethylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli

15. Farmaceutická kompozice pro inhibici fosfodiesterasy (PDE) typu IV nebo produkce faktoru nekrózy nádorů (TNF) u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje terapeuticky účinné množství derivátu indazolu obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodné soli a farmaceuticky vhodný nosič.

16. Způsob inhibice fosfodiesterasy (PDE) typu IV a produkce faktoru nekrózy nádorů (TNF) u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se savci podá terapeuticky účinné množství derivátu indazolu obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodné soli.

17. Farmaceutická kompozice pro prevenci nebo léčbu asthma, zánětů kloubů, rheumatoidní arthritidy, dnové arthritidy, rheumatoidní spondylitidy, osteoarthritis a jiných arthritických stavů; sepse, septického šoku, endotoxického šoku, sepse vyvolané gram negativními bakteriemi, syndromu

toxického šoku, syndromu akutního respiračního distresu, cerebrální malárie, chronické zánětlivé choroby plic, silikosisy, pulmonární sarkoidosy, resorpce kosti, reperfusního poranění, reakce graft-versus-host, odmítání alloštěpu, horečky a myalgie vyvolané infekcí, sekundární kachexie vyvolané infekcí nebo maligním procesem, sekundární kachexie vyvolané syndromem získané imunitní nedostatečnosti (AIDS), AIDS, HIV, ARC ("AIDS related complex"), tvorby keloidů, tvorby jizvové tkáně, Crohnovy choroby, ulcerativní kolitis, pyresis, roztroušené sklerosisy, diabetes mellitus typu 1, autoimunitní diabetes, diabetes insipidus, systémového lupus erythematosus, bronchitis, chronické obstrukční choroby dýchacích cest, psoriasis, Bechetovy choroby, anafylaktoidní purpury, nefritis, chronické glomerulonefritis, zánětlivé choroby střev, leukémie, alergické rhinitis, deprese, multiinfarktové demence nebo dermatitis, u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje terapeuticky účinné množství derivátu indazolu obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodné soli spolu s farmaceuticky vhodným nosičem.

18. Způsob léčení asthma, zánětů kloubů, rheumatoidní arthrititis, dnavé arthrititis, rheumatoidní spondylitis, osteoarthritis a jiných arthritických stavů; sepse, septického šoku, endotoxického šoku, sepse vyvolané gram negativními bakteriemi, syndromu toxického šoku, syndromu akutního respiračního distresu, cerebrální malárie, chronické zánětlivé choroby plic, silikosisy, pulmonární sarkoidosy, resorpce kosti, reperfusního poranění, reakce graft-versus-host, odmítání alloštěpu, horečky a myalgie vyvolané infekcí, sekundární kachexie vyvolané infekcí nebo maligním procesem, sekundární kachexie vyvolané syndromem získané imunitní nedostatečnosti (AIDS), AIDS, HIV, ARC ("AIDS related complex"), tvorby keloidů, tvorby jizvové tkáně, Crohnovy choroby, ulcerativní kolitis,

10.09.99

pyresis, roztroušené sklerosy, diabetes mellitus typu 1, autoimunitní diabetes, diabetes insipidus, systemického lupus erythrematosus, bronchitis, chronické obstrukční choroby dýchacích cest, psoriasis, Bechetovy choroby, anafylaktoidní purpury, nefritis, chronické glomerulonefritis, zánětlivé choroby střev, leukémie, alergické rhinitis, deprese, multiinfarktové demence nebo dermatitis, u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se savci podá terapeuticky účinné množství derivátu indazolu obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodné soli.