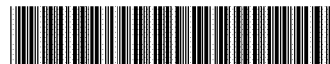




(19) **REPUBLIKA HRVATSKA**
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20050185 A2

HR P20050185 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP:

A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 209/16 (2006.01)
C07D 209/30 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)

(21) Broj prijave u HR:

P20050185A

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR:

25.02.2005.

(43) Datum objave prijave patenta u HR:

31.05.2006.

(86) Broj međunarodne prijave:

PCT/US03/025062

Datum podnošenja međunarodne prijave

12.08.2003.

(87) Broj međunarodne objave:

WO 04/019935

Datum međunarodne objave

11.03.2004.

(31) Broj prve prijave: 60/407,438

(32) Datum podnošenja prve prijave: 29.08.2002.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc., 900 Ridgebury Road, P.O.
Box 368, Ridgefield, 06877-0368 CT, US

(72) Izumitelj:

Daniel R. Marshall, 900 Ridgebury Road, P.O.Box 368, Ridgefield, 06877-
0368 CT, US

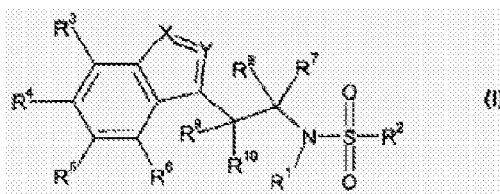
(74) Punomoćnik:

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

(54) Naziv izuma:

**DERIVATI 3-(SULFONAMIDOETIL)-INDOLA KOJI SE UPOTREBLJAVAJU KAO MIMETICI
GLUKOKORTIKOIDA U LIJEČENJU UPALNIH, ALERGIJSKIH I PROLIFERATIVNIH BOLESTI**

(57) Sažetak: Opisani su spojevi formule (I)



u kojoj su R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, X i Y definirani kao u opisu, ili njihovi tautomeri, predlijekovi, solvati ili soli, farmaceutski pripravci koji sadrže takove spojeve i postupci modulacije funkcije receptora glukokortikoida, te postupci za liječenje bolesti ili stanja posredovanih s funkcijom receptora glukokortikoida ili su karakterizirane s upalnim, alergijskim ili proliferativnim procesima u pacijentu kojem se daju ovi spojevi.

HR P20050185 A2

OPIS IZUMA**Područje izuma**

- 5 Predloženi izum odnosi se na mimetike ili ligande glukokortikoida, na postupke za pripremu takovih spojeva, na njihovu upotrebu u farmaceutskim sastavima i na njihovu upotrebu u modulaciji funkcije glukokortikoid receptora, na liječenje bolesnih stanja ili stanja posredovanih s funkcijom glukokortikoid receptora u pacijentu kojem je potrebno takovo liječenje i na druge upotrebe.

10 **Pozadina izuma**

Glukokortikoidi, razred kortikosteroidea, su endogeni hormoni s istaknutim učincima na imunosni sistem i sisteme od više organa. Oni potiskuju mnoštvo imunosnih i upalnih funkcija inhibicijom upalnih citokina kao što su IL-1, IL-2, IL-6 i TNF, inhibicijom metabolita arahidonske kiseline koji uključuju prostaglandine i leukotriene, depleciju T-limfocita i redukciju ekspresije adezijskih molekula na endotelne stanice (P.J. Barnes, Clin. Sci., 1998, 94, str. 557-572; P.J. Barnes et al., Trends Pharmacol. Sci., 1993, 14, str. 436-441). Osim ovih učinaka, glukokortikoidi stimuliraju proizvodnju glukoze u jetri i katabolizam proteina, imaju ulogu u ravnoteži elektrolita i vode, reduciraju apsorpciju kalcija i inhibiraju funkciju osteoblasta.

20 Protu-upalno i imuno supresivno djelovanje endogenih glukokortikoida stimuliralo je razvoj sintetičkih derivata glukokortikoida uključiv deksametazona, prednisona i prednisolona (L. Parente, Glucocorticoids, N.J. Goulding i R.J. Flowers (izd.), Boston: Birkhauser, 2001, str. 35-54). Oni su pronašli široku upotrebu u liječenju upalnih, imunosnih i alergijskih poremećaja, uključiv reumatske bolesti kao što je reumatoidni artritis, mladenački artritis i ankilozni spondilitis, dermatološke bolesti uključiv psorijazu i pemfigus, alergijske poremećaje uključiv alergijski rinitis, atopičan dermatitis i dodirni dermatitis, plućna stanja uključiv astmu i kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (COPD), i druge imunosne i upalne bolesti uključiv Crohnovu bolest, ulcerativni kolitis, sistemski eritematozni lupus, autoimunosni kronično aktivan hepatitis, osteoartritis, tendonitis i bursitis (J. Toogood, Glucocorticoids, N.J. Goulding i R.J. Flowers (izd.), Boston: Birkhauser, 2001, str. 161-174). Oni se također mogu upotrijebiti kao pomoćna sredstva u sprečavanju odbacivanja organa kod transplantacije.

30 Nažalost, osim željenih terapijskih učinaka gluko-kortikoida, njihova upotreba je povezana s brojnim sporednim učincima, od kojih neki mogu biti ozbiljni i opasni za život. Oni uključuju promjene u tekućini i ravnoteži elektrolita, edem, porast težine, hipertenziju, slabljenje mišića, razvoj ili pogoršanje dijabetesa melitusa i osteoporoze. Zbog toga je posebno poželjan spoj koji pokazuje smanjen profil sporednih učinaka uz zadržavanje jakih protu-upalnih učinaka, posebno kod liječenja kronične bolesti.

Učinci glukokortikoida su posredovani na razini stanice s glukokortikoid receptorom (R.H. Oakley i J. Cidlowski, Glucocorticoids, N.J. Goulding i R.J. Flowers (izd.), Boston: Birkhauser, 2001, str. 55-80). Glukokortikoid receptor je član razreda strukturno srodnih intracelularnih receptora koji, kad su povezani s ligandom, mogu djelovati kao faktor transkripcije koji uzrokuje ekspresiju gena (R.M. Evans, Science, 1988, 240, str. 889-895). Drugi članovi porodice steroid receptora uključuju mineralokortikoid, progesteron, estrogen i androgen receptore. Osim gore spomenutih učinaka glukokortikoida, hormoni koji djeluju na tu porodicu receptora imaju istaknuti utjecaj na homeostazu tijela, metabolizam minerala, reakciju na stres i razvoj spolnih karakteristika. Publikacija Glucocorticoids, N.J. Goulding i R.J. Flowers (izd.), Boston: Birkhauser, 2001, je stoga ovdje uvrštena u cijelosti kao literatura da bi se bolje opisalo stanje tehnike.

Bio je predložen molekularni mehanizam na kojem se temelje korisni protu-upalni učinaci i neželjeni sporedni učinci (npr. S. Heck et al., EMBO J, 1994, 17, str. 4087- 4095; H.M. Reichardt et al., Cell, 1998, 93, str. 531-541; F. Tronche et al., Curr. Opin. in Genetics i Dev., 1998, 8, str. 532-538). Smatra se da su mnogi od metaboličkih i kardiovaskularnih sporednih učinaka posljedica procesa koji se naziva transaktivacija. Kod transaktivacije, nakon translokacije glukokortikoid receptora, povezanog s ligandom na jezgri, slijedi vezanje elemenata reakcije na glukokortikoid (GREs, e. glucocorticoid response elements) u području promotora gena povezanih sa sporednim učincima, na primjer, fosfoenolpiruvat karboksil kinaze (PEPCK) u slučaju povećane proizvodnje glukoze. Posljedica je povećana brzina transkripcije tih gena, za koju se vjeruje da na kraju ima za posljedicu opažene sporedne učinke. Misli se da do protu-upalnih učinaka dolazi zbog procesa koji se naziva transrepresija. Općenito, transrepresija je proces neovisan o vezanju DNA koji je posljedica inhibicije staza posredovanih s NF- κ B i AP-1, a koji dovodi do opadanja regulacije mnogih upalnih i imunosnih medijatora. Osim toga, vjeruje se da brojni opaženi sporedni učinci mogu biti posljedica unakrsne reaktivnosti sada dostupnih glukokortikoida s drugim receptorima steroida, posebno s receptorima mineralokortikoida i progesterona.

60 Stoga, dakle, moguće otkriće liganada za gluko-kortikoid receptor, koji su visoko selektivni i koji nakon vezanja mogu disociirati staze transaktivacije i transrepreseije, osiguralo bi terapijska sredstva smanjenog profila sporednih učinaka.

Opisani su sistemi pokusa za određivanje učinaka na transaktivaciju i transrepresiju (npr. C.M. Bamberger i H.M. Schulte, Eur. J. Clin. Invest., 2000, 30 (dodatak 3), str. 6-9). Selektivnost za gluko-kortikoid receptor se može utvrditi usporedbom sklonosti vezanja za taj receptor sa sklonošću vezanja drugih porodica receptora steroida, uključiv one koji su gore spomenuti.

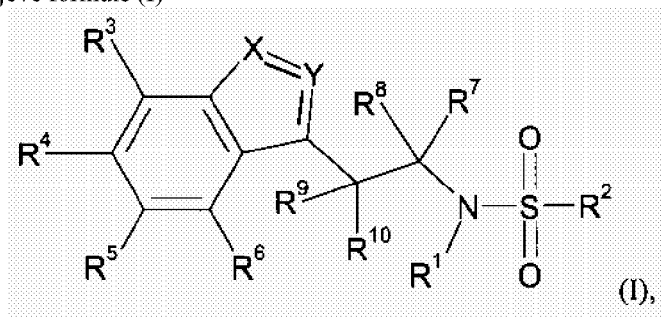
Glukokortikoidi također stimuliraju proizvodnju glukoze u jetri procesom koji se naziva glukoneogeneza i vjeruje se da taj proces posreduju slučajevi trans-aktivacije. Povećana proizvodnja glukoze može pogoršati tip II dijabetesa, zbog čega se spoj koji selektivno inhibira proizvodnju glukoze posredovanu s glukokortikoidom može terapijski upotrijebiti kod takove indikacije (J.E. Freidman et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, str. 31475-31481).

Novi ligandi za glukokortikoid receptor su bili opisani u znanstvenoj i patentnoj literaturi. Na primjer, PCT međunarodna publikacija br. WO 99/33786 opisuje trifenilpropanamidne spojeve s mogućom upotrebom u liječenju upalnih bolesti. PCT međunarodna publikacija br. WO 00/66522 opisuje nesteroidne spojeve kao selektivne modulatore glukokortikoid receptora s mogućom upotrebom u liječenju metaboličkih i upalnih bolesti. PCT međunarodna publikacija br. WO 99/41256 opisuje tetracikličke modulatore glukokortikoid receptora koji se mogu upotrijebiti u liječenju imunskih, autoimunskih i upalnih bolesti. U.S. patent br. 5,688,810 opisuje razne nesteroidne spojeve kao modulatore receptora gluko-kortikoida i drugih receptora steroida. PCT međunarodna publikacija br. WO 99/63976 opisuje nesteroidne, glukokortikoid antagoniste koji su selektivni u jetri i koji se mogu upotrijebiti u liječenju dijabetesa. PCT međunarodna publikacija br. WO 00/32584 opisuje nesteroidne spojeve koji imaju protu-upalno djelovanje s disocijacijom između protu-upalnih i metaboličkih učinaka. PCT međunarodna publikacija br. WO 98/54159 opisuje nesteroidne ciklički supstituirane acilanilide s miješanim djelovanjem gestagena i androgena. U.S. patent br. 4,880,839 opisuje acilanilide koji imaju progestacionalno djelovanje, a EP 253503 opisuje acilanilide s antiandrogenim svojstvima. PCT međunarodna publikacija br. WO 97/27852 opisuje amide koji su inhibitori farnesil-protein transferaze.

Spoj za koji je pronađeno da u pokusu vezanja stupa u interakciju s glukokortikoid receptorom, može biti agonist ili antagonist. Agonistička svojstva spoja mogu se ocijeniti u gore opisanim pokusima transaktivacije ili u pokusima transrepresije. S učinkovitošću dokazanom kod dostupnih glukokortikoidnih lijekova kod upalnih i imunskih bolesti i s njihovim sporednim učincima, ostaje potreba za novim glukokortikoid receptor agonistima sa selektivnošću prema drugim članovima porodice receptora steroida i disocijacijom djelovanja transaktivacije i transrepresije. Alternativno, može se pronaći da spoj ima antagonističko djelovanje. Kao što je gore spomenuto, glukokortikoidi stimuliraju proizvodnju glukoze u jetri. Povećana proizvodnja glukoze uzrokovana sa suviškom glukokortikoida može pogoršati dijabetes ili pokrenuti latentni dijabetes. Stoga, dakle, ligand za glukokortikoid receptor, za koji je pronađeno da je antagonist, može se upotrijebiti, između ostalog, za liječenje ili prevenciju dijabetesa.

Kratki opis izuma

Ovaj izum se odnosi na spojeve formule (I)



u kojoj

R^1 je vodik ili C_1 - C_5 -alkil, koji je prema potrebi neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana iz skupine koju čine C_1 - C_5 -alkil, C_2 - C_5 -alkenil, C_2 - C_5 -alkinil, hidroksi, halogen, ili okso;

R^2 je C_1 - C_5 -alkil, karbocikl, aril ili heteroarilna skupina, koja je prema potrebi supstituirana s jednim do pet supstituenta, pri čemu je svaki supstituent skupine R^2 neovisno odabran iz niza koju čine C_1 - C_5 -alkil, C_2 - C_5 -alkenil, C_2 - C_5 -alkinil, C_3 - C_8 -cikloalkil, heterociklil, aril, heteroaril, C_1 - C_5 -alkoksi, C_2 - C_5 -alkeniloksi, C_2 - C_5 -alkiniloksi, aril-oksi, acil, C_1 - C_5 -alkoksikarbonil, C_1 - C_5 -alkanoiloksi, aminokarbonil, C_1 - C_5 -alkilaminokarbonil, C_1 - C_5 -dialkilamino-karbonil, amino karboniloksi, C_1 - C_5 -alkilaminokarboniloksi, C_1 - C_5 -dialkilaminokarboniloksi, C_1 - C_5 -alkanoilamino, C_1 - C_5 -alkoksi karbonilamino, C_1 - C_5 -alkilsulfonilamino, C_1 - C_5 -alkil-aminosulfonil, C_1 - C_5 -dialkilaminosulfonil, halogen, hidroksi, karboksi, cijano, trifluometil, trifluormetoksi, nitro ili amino skupina u kojoj je dušikov atom prema potrebi neovisno mono- ili disupstituiran sa C_1 - C_5 -alkilom ili arilom; ili ureido skupina u kojoj je dušikov atom prema potrebi neovisno supstituiran sa C_1 - C_5 -alkilom; ili C_1 - C_5 -alkiltio skupina u kojoj je sumporni atom prema potrebi oksidiran u sulfoksid ili sulfon;

pri čemu je svaki supstituent skupine R^2 prema potrebi neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana iz niza koji čine C_1-C_5 -alkil, C_1-C_5 -alkoksi, halogen, hidroksi, okso, cijano ili amino skupina u kojoj je dušikov atom prema potrebi neovisno mono- ili disupstituiran sa C_1-C_5 -alkilom,

R^3 , R^4 , R^5 i R^6 su međusobno neovisno vodik ili C_1-C_5 -alkil, C_2-C_5 -alkenil, C_2-C_5 -alkinil, C_3-C_8 -cikloalkil, heterociklil, aril, heteroaril, C_1-C_5 -alkoksi, C_2-C_5 -alkeniloksi, C_2-C_5 -alkiniloksi, ariloksi, acil, C_1-C_5 -alkoksikarbonil, C_1-C_5 -alkanoiloksi, aminokarbonil, C_1-C_5 -alkilaminokarbonil, C_1-C_5 -dialkilaminokarbonil, amino-karboniloksi, C_1-C_5 -alkilamino karboniloksi, C_1-C_5 -dialkil-aminokarboniloksi, C_1-C_5 -alkanoilamino, C_1-C_5 -alkoksi-karbonilamino, C_1-C_5 -alkilsulfonil amino, C_1-C_5 -alkilamino-sulfonil, C_1-C_5 -dialkilaminosulfonil, halogen, hidroksi, karboksi, cijano, trifluormetil, trifluormetoksi, trifluormetiltio, nitro ili amino skupina u kojoj je dušikov atom prema potrebi neovisno mono- ili disupstituiran sa C_1-C_5 -alkilom; ili ureido skupina u kojoj je dušikov atom prema potrebi neovisno supstituiran sa C_1-C_5 -alkilom; ili C_1-C_5 -alkiltio skupina u kojoj je sumporni atom prema potrebi oksidiran u sulfoksid ili sulfon,

pri čemu je svaki od R^3 , R^4 , R^5 i R^6 prema potrebi neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana iz niza koji čine C_1-C_3 -alkil, C_1-C_3 -alkoksi, halogen, hidroksi, okso, cijano, amino ili trifluormetil;

R^7 i R^8 su međusobno neovisno vodik ili C_1-C_5 -alkil, od kojih je svaki prema potrebi supstituiran s jednim do tri supstituenta,

pri čemu je svaki supstituent skupina R^7 i R^8 odabran neovisno iz niza koji čine C_1-C_5 -alkil, C_2-C_5 -alkenil, C_2-C_5 -alkinil, C_3-C_8 -cikloalkil, heterociklil, aril, hetero-aril, C_1-C_5 -alkoksi, C_2-C_5 -alkeniloksi, C_2-C_5 -alkiniloksi, ariloksi, acil, C_1-C_5 -alkoksikarbonil, C_1-C_5 -alkanoiloksi, aminokarbonil, C_1-C_5 -alkilaminokarbonil, C_1-C_5 -dialkilamino-karbonil, amino karboniloksi, C_1-C_5 -alkilaminokarboniloksi, C_1-C_5 -dialkilaminokarboniloksi, C_1-C_5 -alkanoilamino, C_1-C_5 -alkoksi karbonilamino, C_1-C_5 -alkilsulfonilamino, C_1-C_5 -alkil-aminosulfonil, C_1-C_5 -dialkilaminosulfonil, halogen, hidroksi, karboksi, cijano, trifluormetil, trifluormetoksi, trifluormetiltio, nitro ili amino skupina u kojoj je dušikov atom prema potrebi neovisno mono- ili disupstituiran sa C_1-C_5 -alkilom; ili ureido skupina u kojoj je dušikov atom prema potrebi neovisno supstituiran sa C_1-C_5 -alkilom; ili C_1-C_5 -alkiltio skupina u kojoj je sumporni atom prema potrebi oksidiran u sulfoksid ili sulfon,

pri čemu je svaki supstituent skupina R^7 i R^8 prema potrebi neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana iz niza koji čine C_1-C_3 -alkil, C_1-C_3 -alkoksi, halogen, hidroksi, okso, cijano, amino, ili trifluormetil,

svaki od R^9 i R^{10} je vodik ili C_1-C_5 -alkil, i svaki je prema potrebi supstituiran s jednim do tri supstituenta,

pri čemu je svaki supstituent skupina R^9 i R^{10} neovisno odabran iz niza koji čine C_1-C_5 -alkil, C_2-C_5 -alkenil, C_2-C_5 -alkinil, C_3-C_8 -cikloalkil, heterociklil, aril, heteroaril, C_1-C_5 -alkoksi, C_2-C_5 -alkeniloksi, C_2-C_5 -alkiniloksi, ariloksi, acil, C_1-C_5 -alkoksikarbonil, C_1-C_5 -alkanoiloksi, aminokarbonil, C_1-C_5 -alkilaminokarbonil, C_1-C_5 -dialkilaminokarbonil, aminokarboniloksi, C_1-C_5 -alkil-aminokarboniloksi, C_1-C_5 -dialkilaminokarboniloksi, C_1-C_5 -alkanoilamino, C_1-C_5 -alkoksikarbonilamino, C_1-C_5 -alkil-sulfonilamino, C_1-C_5 -alkilaminosulfonil, C_1-C_5 -dialkilamino-sulfonil, halogen, hidroksi, karboksi, cijano, trifluor-metil, trifluormetoksi, trifluormetiltio, nitro ili amino skupina u kojoj je dušikov atom prema potrebi neovisno mono- ili disupstituiran sa C_1-C_5 -alkilom; ili ureido skupina u kojoj je dušikov atom prema potrebi neovisno supstituiran sa C_1-C_5 -alkilom; ili C_1-C_5 -alkiltio skupina u kojoj je sumporni atom prema potrebi oksidiran u sulfoksid ili sulfon,

pri čemu je svaki supstituent skupina R^9 i R^{10} prema potrebi neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana iz niza koji čine C_1-C_3 -alkil, C_1-C_3 -alkoksi, halogen, hidroksi, okso, cijano, amino, ili trifluormetil,

X je skupina CH_2 koja je prema potrebi supstituirana s jednim ili dva supstituenta ili skupina NH koja je prema potrebi supstituirana s jednim supstituentom ako nema proizvoljne veze na X, ili

je CH skupina koja je prema potrebi supstituirana s jednim supstituentom ili N ako postoji proizvoljna veza na X; i

Y je skupina CH_2 koja je prema potrebi supstituirana s jednim ili dva supstituenta, ili NH skupina koja je prema potrebi supstituirana s jednim supstituentom ako nema proizvoljne veze na Y, ili

je skupina CH koja je prema potrebi supstituirana s jednim supstituentom, ili N ako postoji proizvoljna veza na Y,

pri čemu je svaki supstituent skupina X i Y neovisno odabran iz niza koji čine C_1-C_3 -alkil, C_1-C_3 -alkoksi, halogen, hidroksi, okso, cijano, amino ili trifluormetil,

pri čemu svaka crtkana linija predstavlja proizvoljnu vezu, pod uvjetom da u spoju formule (I) ne postoji nijedna ili postoji jedna proizvoljna veza,

ili njihove tautomere, predlijeckove, solvate ili njihove soli.

U jednom obliku izum uključuje spojeve formule (I), u kojoj:

R^1 je vodik ili C_1-C_5 -alkil, koji je prema potrebi neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana iz skupine koju čine C_1-C_5 -alkil, C_2-C_5 -alkenil, C_2-C_5 -alkinil, hidroksi, halogen ili okso;

R^2 je C_1-C_5 -alkil, fenil, naftil, ili heteroarilna skupina, od kojih je svaka skupina prema potrebi supstituirana s jednim do pet supstituenata,

pri čemu je svaki supstituent skupine R^2 neovisno odabran iz niza koji čine C_1-C_5 -alkil, C_2-C_5 -alkenil, C_2-C_5 -alkinil, C_3-C_8 -cikloalkil, heterociklil, fenil, naftil, heteroaril, C_1-C_5 -alkoksi, C_2-C_5 -alkeniloksi, C_2-C_5 -alkinil-oksi, ariloksi, trifluormetil, trifluormetoksi, halogen, ili amino skupina u kojoj je dušikov atom prema potrebi neovisno mono- ili disupstituiran sa C_1-C_5 -alkilom ili arilom ili C_1-C_5 -alkiltio;

pri čemu je svaki supstituent skupine R^2 prema potrebi neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana iz niza koji čine C_1-C_5 -alkil, C_1-C_5 -alkoksi, halogen, hidroksi, okso, cijano, ili amino skupina u kojoj je dušikov atom prema potrebi neovisno mono- ili disupstituiran sa C_1-C_5 -alkilom,

R^3 , R^4 , R^5 i R^6 su međusobno neovisno vodik ili C_1 - C_5 -alkil, C_2 - C_5 -alkenil, C_2 - C_5 -alkinil, C_3 - C_8 -cikloalkil, C_1 - C_5 -alkoksi, C_2 - C_5 -alkeniloksi, C_2 - C_5 -alkiniloksi, ariloksi, acil, C_1 - C_5 -alkoksikarbonil, C_1 - C_5 -alkanoiloksi, halogen, hidroksi, karboksi, cijano, trifluormetil, trifluormetoksi, trifluormetiltio ili C_1 - C_5 -alkiltio skupina u kojoj je sumporni atom prema potrebi oksidiran u sulfoksid ili sulfon;

5 R^7 i R^8 su međusobno neovisno vodik ili C_1 - C_5 -alkil, i svaka skupina je prema potrebi supstituirana s jednim do tri supstituenta,

pri čemu je svaki supstituent skupina R^7 i R^8 neovisno odabran iz niza koji čine C_1 - C_5 -alkil, C_2 - C_5 -alkenil, C_2 - C_5 -alkinil, C_3 - C_8 -cikloalkil, aril, halogen, trifluormetil, trifluormetoksi, trifluormetiltio ili C_1 - C_5 -alkiltio skupina u kojoj je sumporni atom prema potrebi oksidiran u sulfoksid ili sulfon;

10 pri čemu je svaki supstituent skupina R^7 i R^8 neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana iz skupine koju čine C_1 - C_3 -alkil, C_1 - C_3 -alkoksi, halogen, hidroksi, okso, cijano, amino ili trifluormetil,

R^9 i R^{10} su vodik ili C_1 - C_5 -alkil, i svaki je prema potrebi supstituiran s jednim do tri supstituenta,

pri čemu je svaki supstituent skupina R^9 i R^{10} neovisno odabran iz niza koji čine C_1 - C_5 -alkil, C_2 - C_5 -alkenil, C_2 - C_5 -alkinil, C_3 - C_8 -cikloalkil, aril, halogen, trifluormetil, trifluormetoksi, trifluormetiltio ili C_1 - C_5 -alkiltio skupina u kojoj je sumporni atom prema potrebi oksidiran u sulfoksid ili sulfon;

15 pri čemu je svaki supstituent skupina R^9 i R^{10} neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana iz niza koji čine C_1 - C_3 -alkil, C_1 - C_3 -alkoksi, halogen, hidroksi, okso, cijano, amino ili trifluormetil, ili njihove tautomere, predlijeckove, solvate ili njihove sol.

20 U drugom obliku izum uključuje spojeve formule (I), u kojoj

R^1 je vodik;

R^2 je fenil ili heteroarilna skupina, od kojih je svaka skupina prema potrebi supstituirana s jednim do tri supstituenta,

pri čemu je svaki supstituent skupine R^2 neovisno odabran između C_1 - C_5 -alkila ili halogenog,

25 pri čemu je svaki supstituent skupine R^2 prema potrebi neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana između C_1 - C_5 -alkila;

R^3 , R^4 , R^5 i R^6 su međusobno neovisno vodik ili halogen;

R^7 i R^8 su međusobno neovisno vodik ili C_1 - C_5 -alkil, od kojih je svaki prema potrebi supstituiran s jednim do tri supstituenta,

pri čemu je svaki supstituent skupina R^7 i R^8 neovisno C_1 - C_5 -alkil, i

30 pri čemu je svaki supstituent skupina R^7 i R^8 prema potrebi neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana između C_1 - C_3 -alkila; i

svaki od R^9 i R^{10} je vodik,

ili njihove tautomere, predlijeckove, solvate ili njihove soli.

35 U drugom obliku izum uključuje spojeve formule (I), u kojoj barem jedan od R^1 , R^2 , R^7 , R^8 , R^9 ili R^{10} je C_1 - C_5 -alkil, ili njihove tautomere, predlijeckove, solvate ili njihove soli.

Također, u drugom obliku izum uključuje spojeve formule (I), u kojoj svaki supstituent skupine R^2 je prema potrebi neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana iz niza koji čine metil, metoksi, klor, brom ili dimetilamino,

40 ili njihove tautomere, predlijeckove, solvate ili njihove soli.

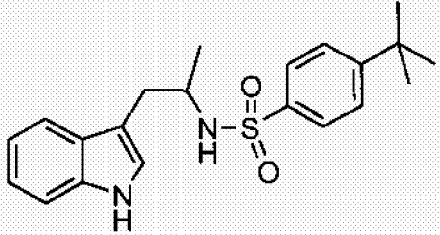
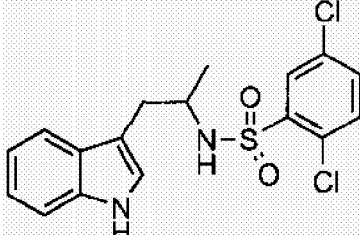
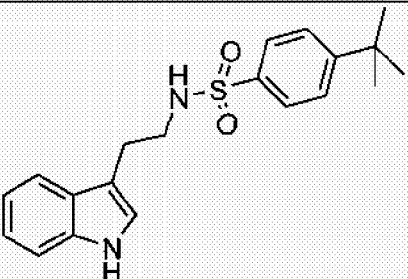
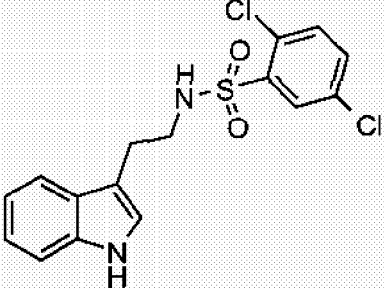
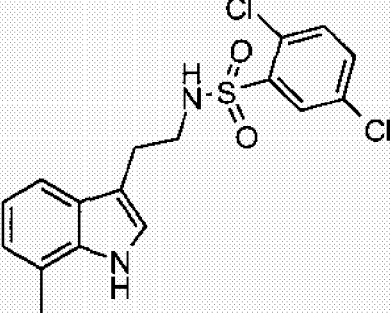
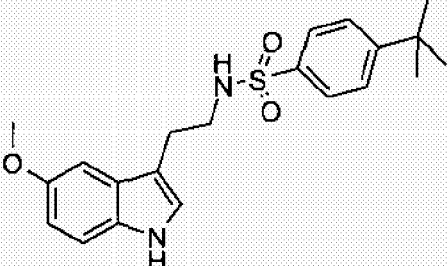
Također, u drugom obliku izum uključuje spojeve formule (I), u kojoj R^2 je C_1 - C_5 -alkil, fenil, naftil, 2-tiofen ili 3-tiofenska skupina, ili njihove tautomere, predlijeckove, solvate ili njihove soli.

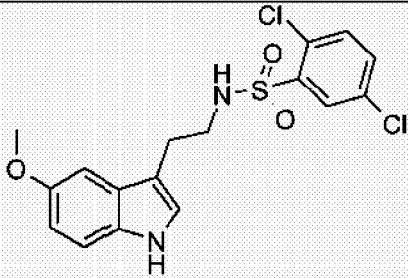
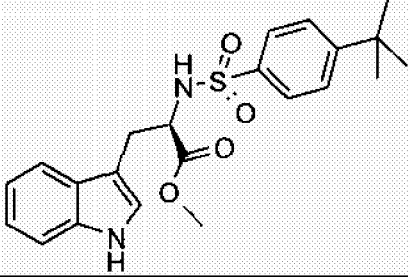
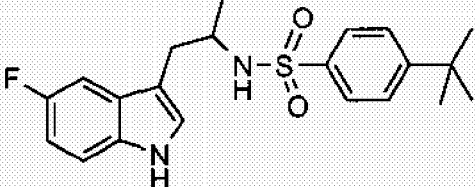
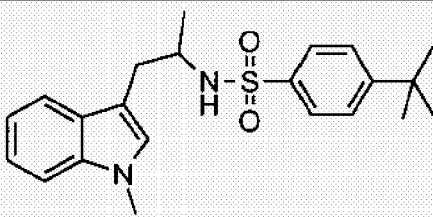
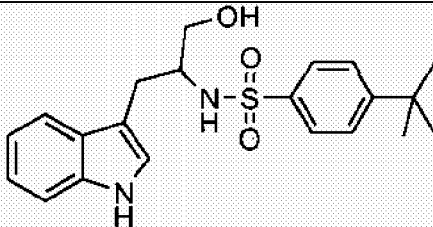
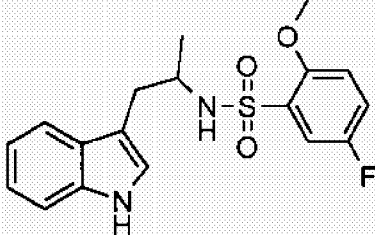
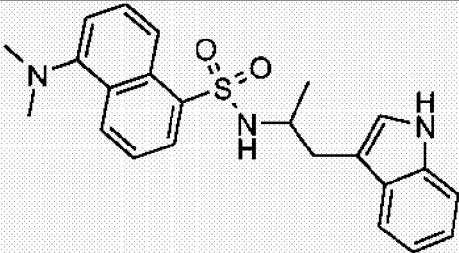
45 Važan aspekt izuma uključuje spojeve formule (I), u kojoj X je NH skupina i Y je CH skupina, ili njihove tautomere, predlijeckve, solvate ili njihove soli.

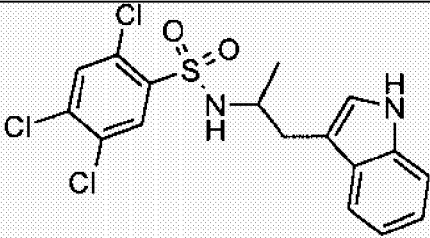
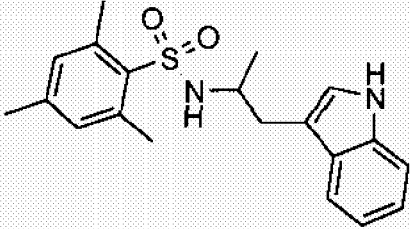
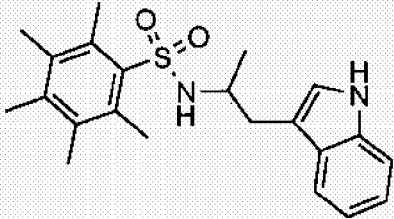
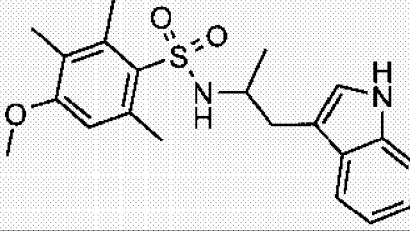
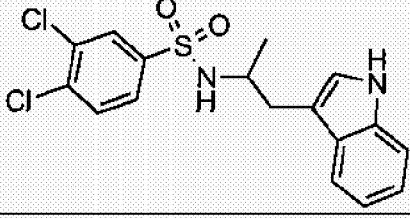
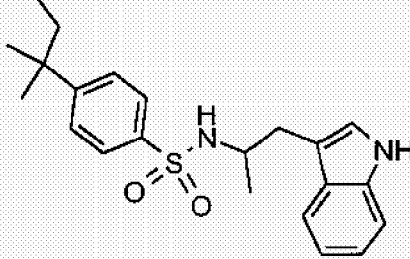
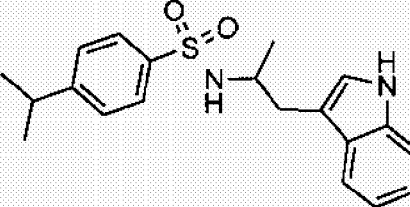
Ostali aspekti izuma uključuju spojeve formule (I), u kojoj X i Y nisu supstituirani, ili obadva, X i Y predstavljaju skupine CH ili CH_2 , ili su X i Y obadva N ili NH skupina, ili jedan od X i Y je CH ili CH_2 skupina, a drugi od X i Y je N ili NH skupina, ili njihove tautomere, predlijeckve, solvate ili njihove soli.

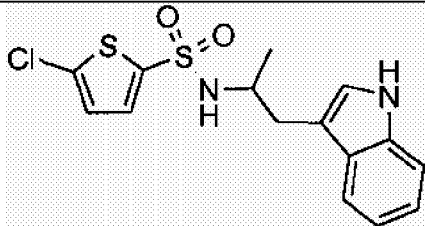
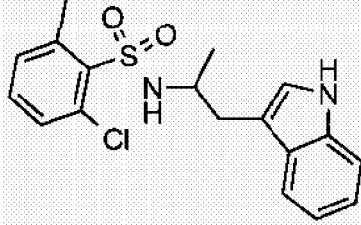
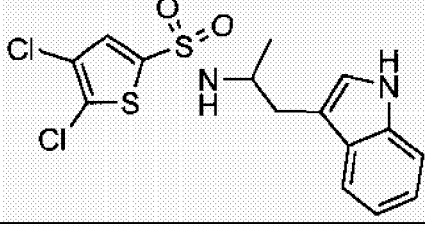
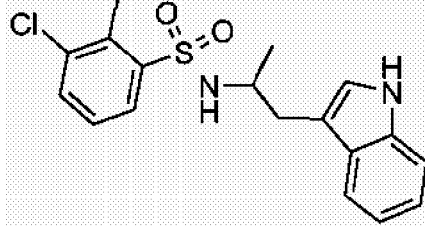
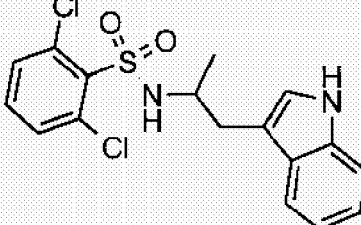
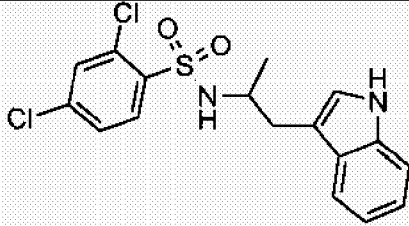
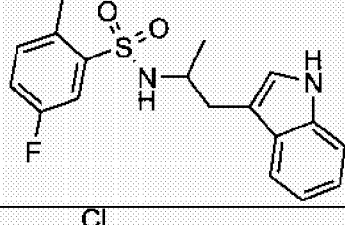
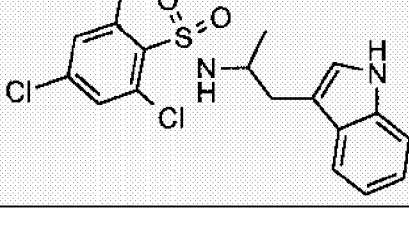
50 N ili NH skupina, ili njihove tautomere, predlijeckve, solvate ili njihove soli.

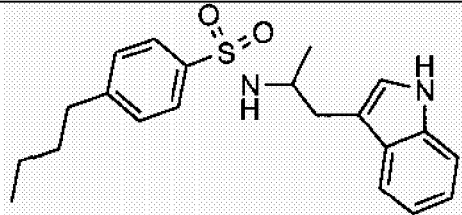
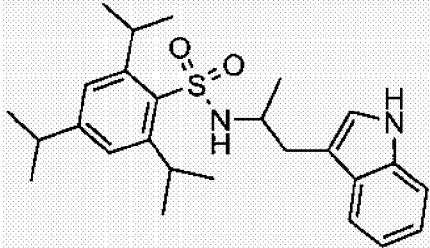
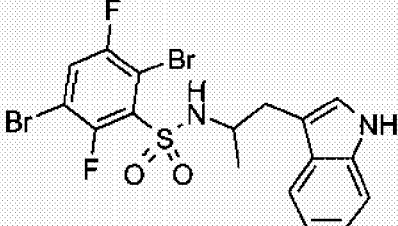
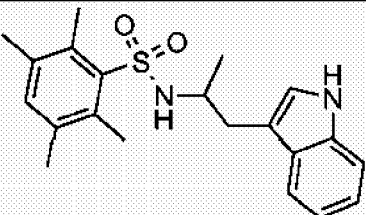
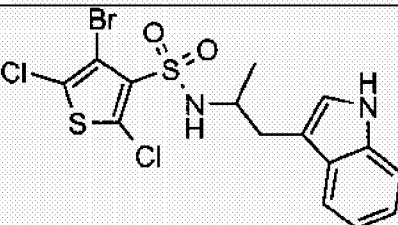
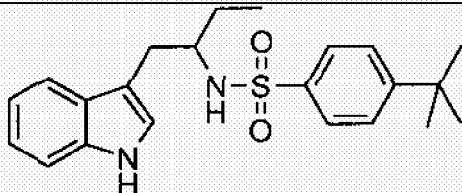
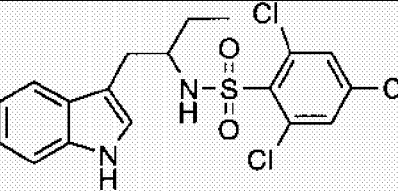
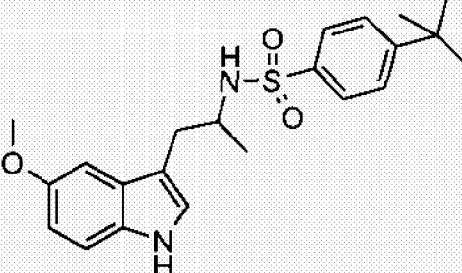
Slijedeći spojevi su tipični primjeri spojeva formule (I) prema izumu:

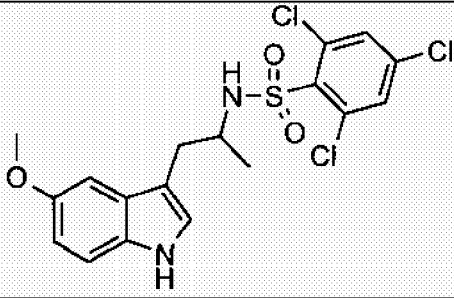
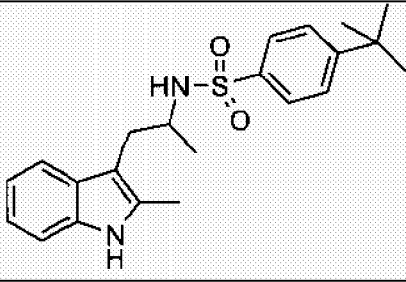
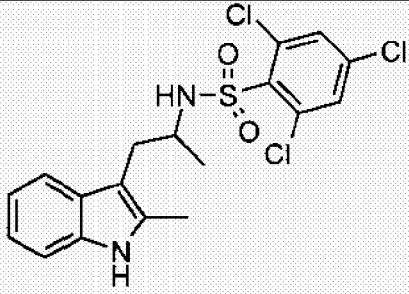
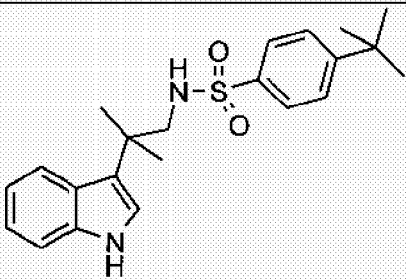
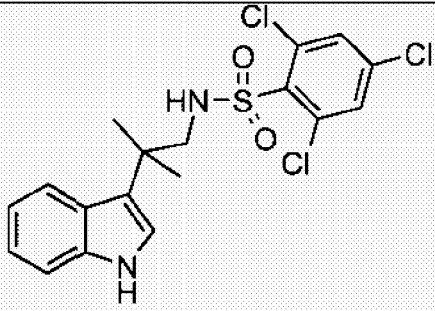
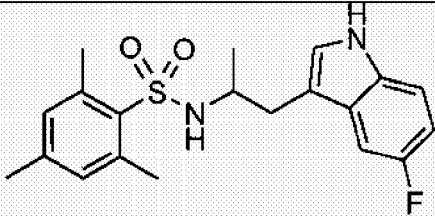
Naziv spoja	Struktura spoja
4-terc-butil-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid	
2,5-diklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid	
4-terc-butil-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]benzensulfonamid	
2,5-diklor-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]benzensulfonamid	
2,5-diklor-N-[2-(7-metil-1H-indol-3-il)etil]benzen-sulfonamid	
4-terc-butil-N-[2-(5-metoksi-1H-indol-3-il)etil]-benzensulfonamid	

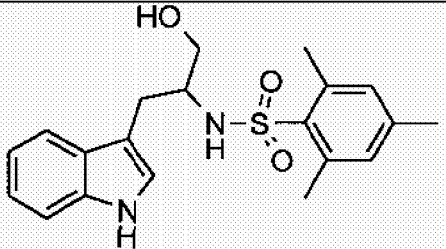
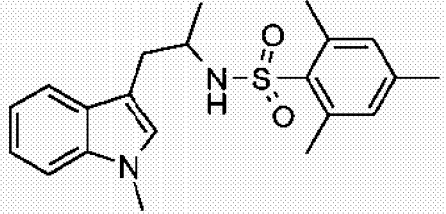
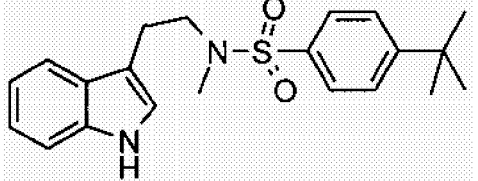
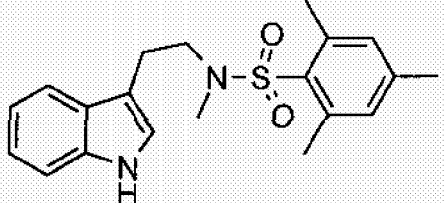
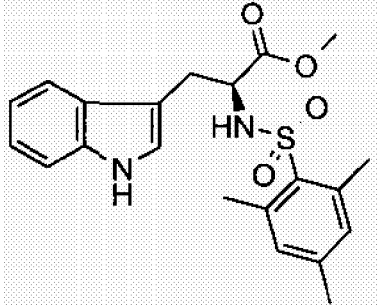
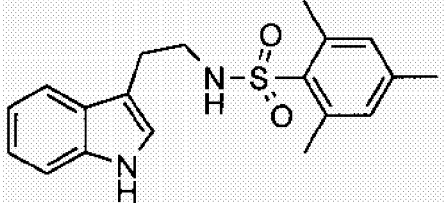
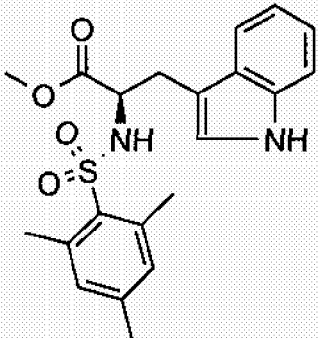
2,5-diklor-N-[2-(5-metoksi-1H-indol-3-il)etil]-benzen-sulfonamid	
(R)-2-(4-terc-butilbenzen-sulfonilamino)-3-(1H-indol-3-il)propionska kiselina metil ester	
4-terc-butil-N-[2-(5-fluor-1H-indol-3-il)-1-metil-etil]benzensulfonamid	
4-terc-butil-N-[1-metil-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-etil]benzensulfonamid	
4-terc-butil-N-[1-hidroksimetil-2-(1H-indol-3-il)-etil]benzensulfonamid	
5-fluor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2-metoksi-benzensulfonamid	
5-dimetilaminonaftalen-1-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid	

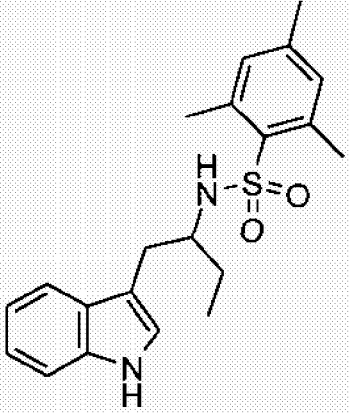
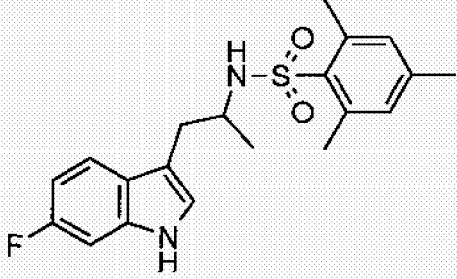
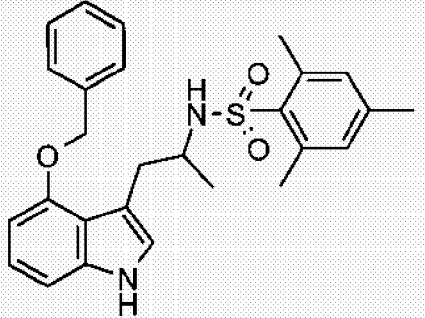
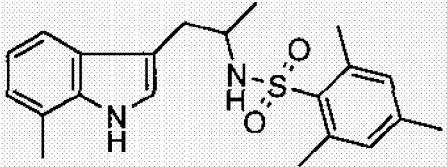
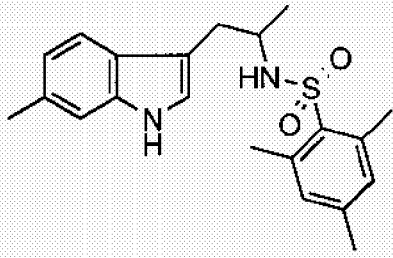
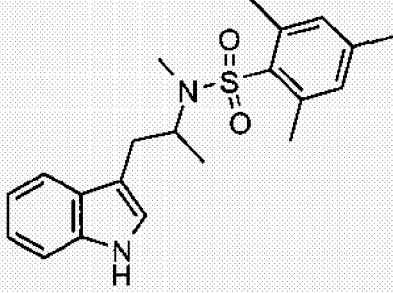
2,4,5-triklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-benzensulfonamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-trimetilbenzensulfonamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,3,4,5,6-pentametilbenzensulfonamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-4-metoksi-2,3,6-trimetilbenzensulfonamid	
3,4-diklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid	
4-(1,1-dimetilpropil)-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metil-etil]benzensulfonamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-4-izopropil-benzen-sulfonamid	

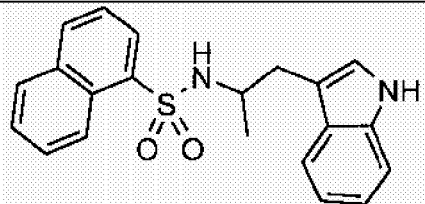
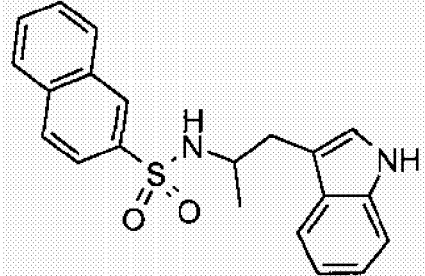
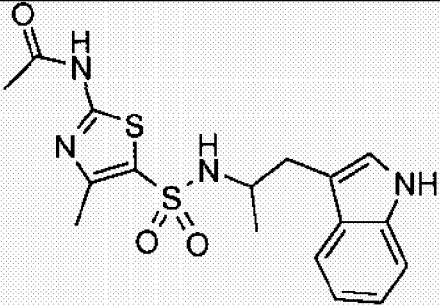
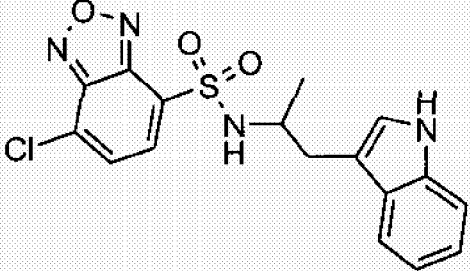
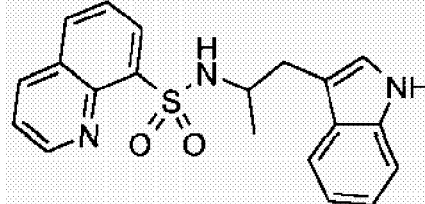
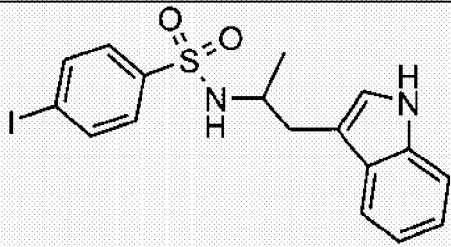
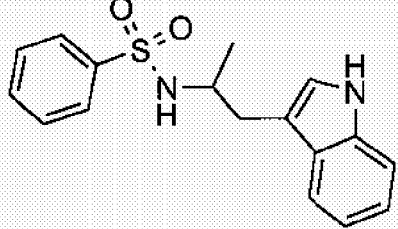
5-klortiofen-2-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid	
2-klor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-6-metilbenzensulfonamid	
4,5-diklortiofen-2-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid	
3-klor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2-metilbenzensulfonamid	
2,6-diklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzensulfonamid	
2,4-diklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzensulfonamid	
5-fluor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2-metilbenzensulfonamid	
2,4,6-triklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzensulfonamid	

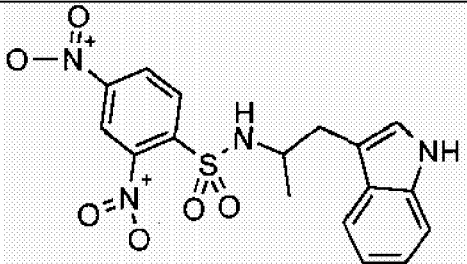
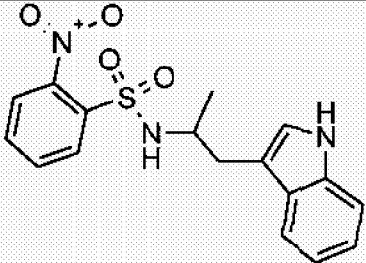
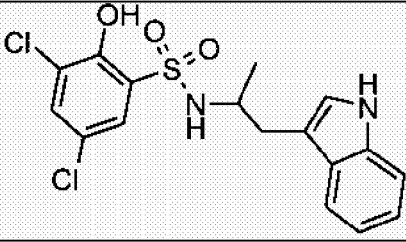
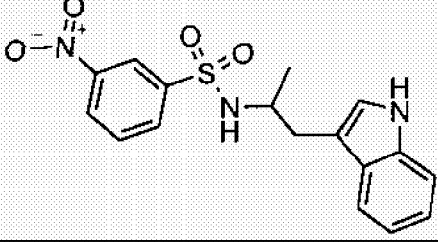
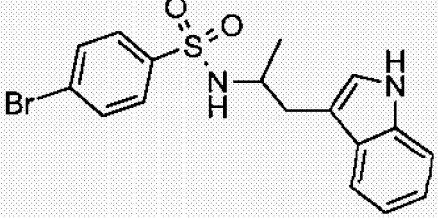
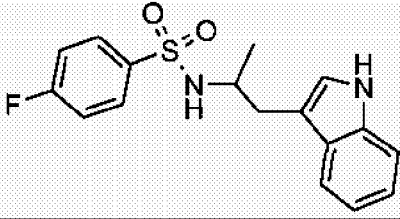
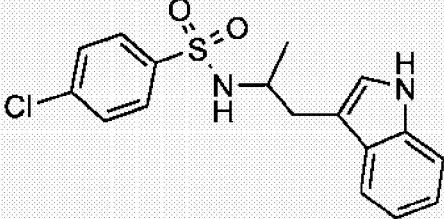
4-butyl-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-triizopropil-benzensulfonamid	
2,5-dibrom-3,6-difluor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metil-etil]benzensulfonamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,3,5,6-tetra-metil-benzensulfonamid	
4-brom-2,5-diklortiofen-3-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-etil]-amid	
4-terc-butil-N-[1-(1H-indol-3-ilmetil)propil]benzen-sulfonamid	
2,4,6-triklor-N-[1-(1H-indol-3-ilmetil)propil]-benzen-sulfonamid	
4-terc-butil-N-[2-(5-metoksi-1H-indol-3-il)-1-metil-etil]benzensulfonamid	

2,4,6-triklor-N-[2-(5-metoksi-1H-indol-3-il)-1-metil-etil]benzensulfonamid	
4-terc-butyl-N-[1-metil-2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]benzensulfonamid	
2,4,6-triklor-N-[1-metil-2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]benzensulfonamid	
4-terc-butyl-N-[2-(1H-indol-3-il)-2-metilpropil]-benzensulfonamid	
2,4,6-triklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-2-metilpropil]-benzensulfonamid	
N-[2-(5-fluor-1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-trimetil-benzensulfonamid	

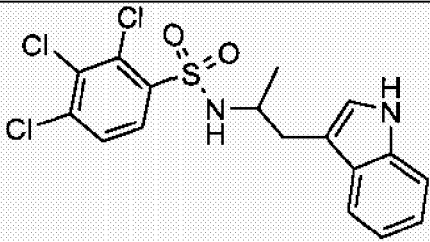
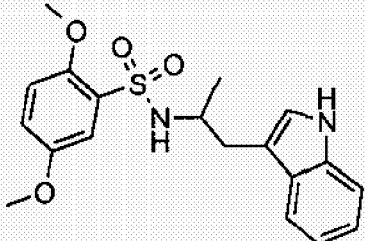
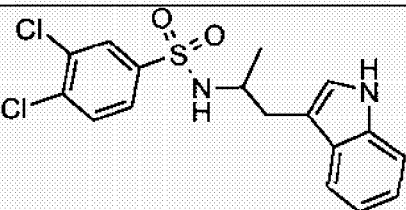
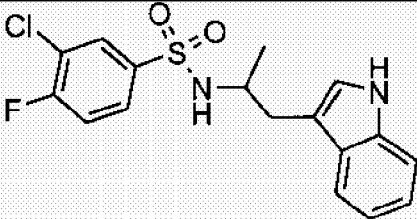
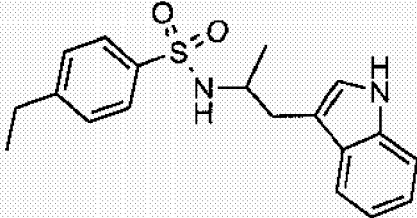
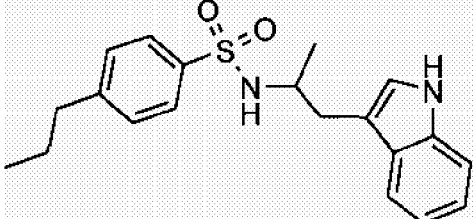
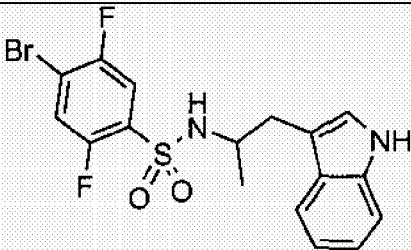
N-[1-hidroksimetil-2-(1H-indol-3-il)etil]-2,4,6-trimetilbenzensulfonamid	
2,4,6-trimetil-N-[1-metil-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-etil]benzensulfonamid	
4-terc-butil-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-N-metilbenzen-sulfonamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-2,4,6-N-tetrametilbenzen-sulfonamid	
(S)-3-(1H-indol-3-il)-2-(2,4,6-trimetilbenzen-sulfonil-amino)propionska kiselina metil ester	
N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-2,4,6-trimetilbenzensulfonamid	
(R)-3-(1H-indol-3-il)-2-(2,4,6-trimetilbenzen-sulfonil-amino)propionska kiselina metil ester	

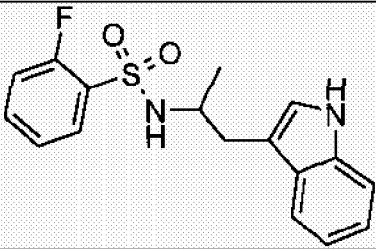
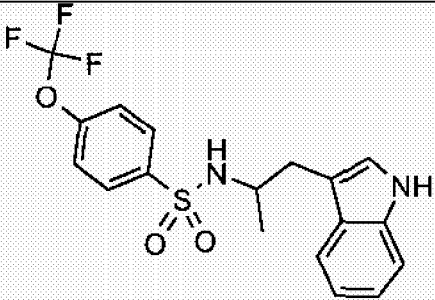
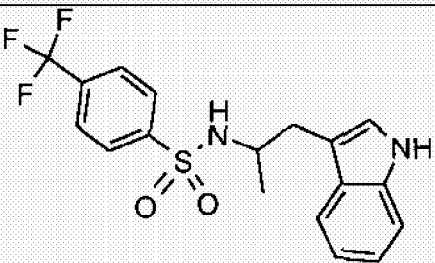
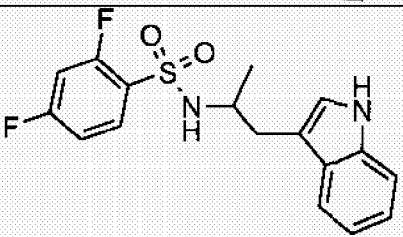
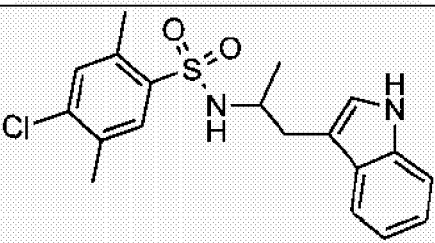
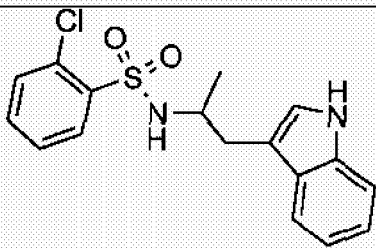
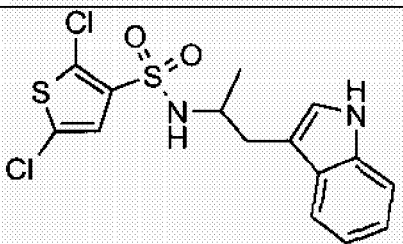
N-[1-(1H-indol-3-ilmetil)-propil]-2,4,6-trimetilbenzensulfonamid	
N-[2-(6-fluor-1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-trimetilbenzensulfonamid	
N-[2-(4-benziloksi-1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-trimetilbenzensulfonamid	
2,4,6-trimetil-N-[1-metil-2-(7-metil-1H-indol-3-il)-etil]benzensulfonamid	
2,4,6-trimetil-N-[1-metil-2-(6-metil-1H-indol-3-il)-etil]benzensulfonamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6,N-tetrametilbenzensulfonamid	

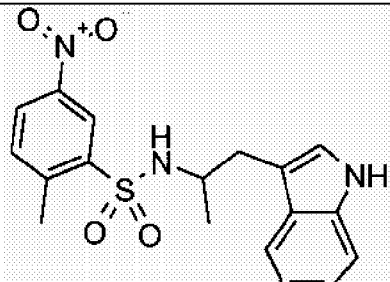
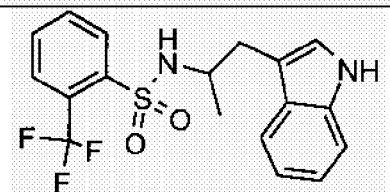
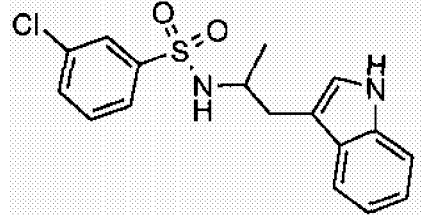
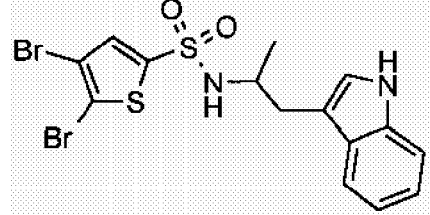
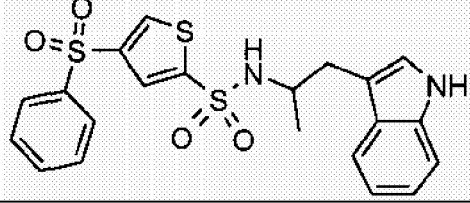
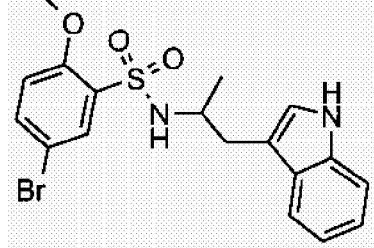
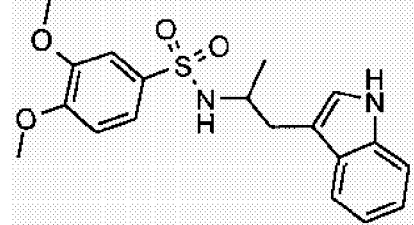
naftalen-1-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid	
naftalen-2-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid	
N-{5-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletilsulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}acetamid	
7-klorbenzo[1,2,5]-oksa-diazol-4-sulfonska kiselina-[2-(1H-indol-3-il)-1-metil-etil]amid	
kinolin-8-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-4-jodbenzen-sulfonamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzensulfonamid	

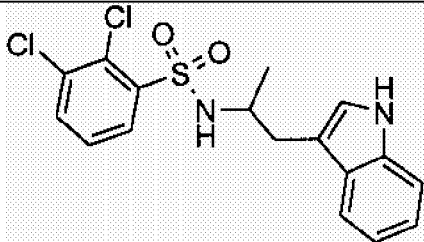
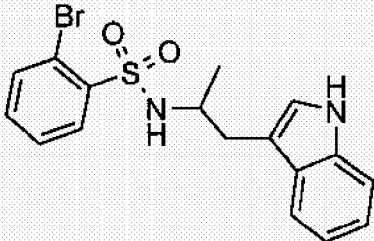
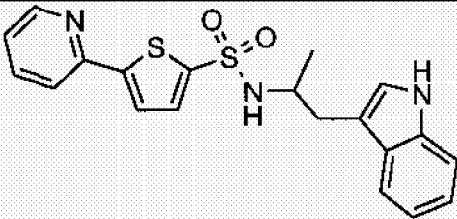
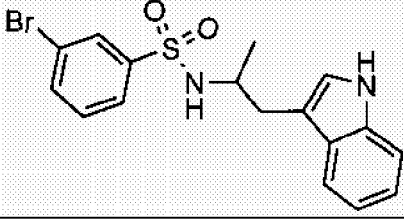
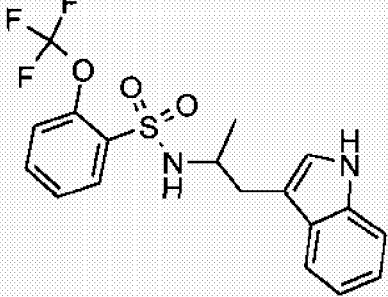
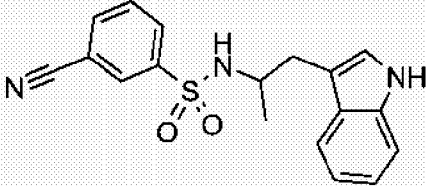
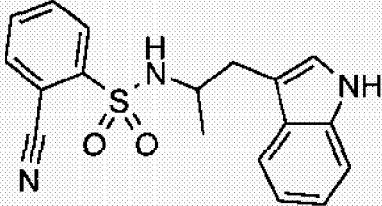
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4-dinitro-benzen-sulfonamid	
N[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2-nitrobenzen-sulfon-amid	
3,5-diklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-3-nitrobenzen-sulfon-amid	
4-brom-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzensulfon-amid	
4-fluor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid	
4-klor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzensulfon-amid	

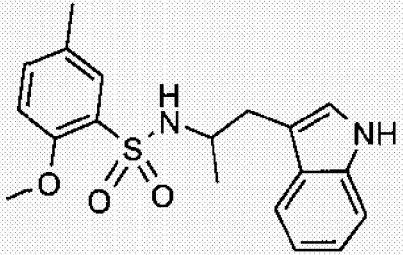
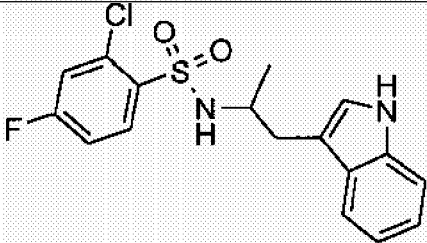
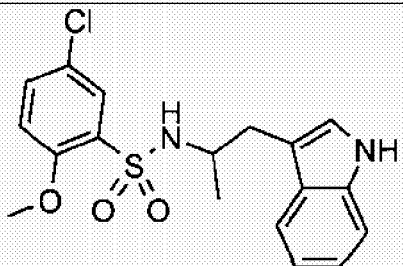
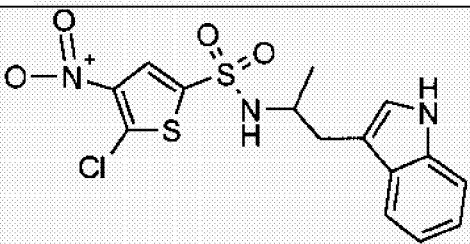
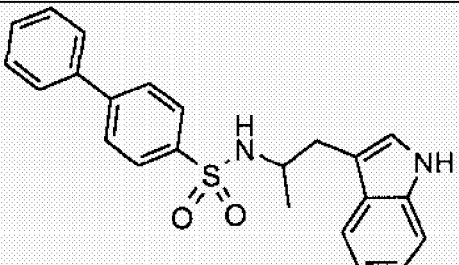
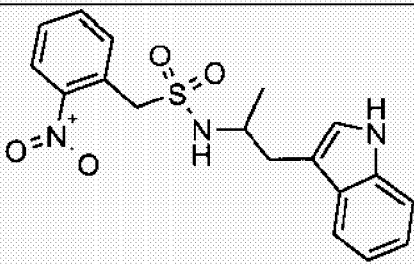
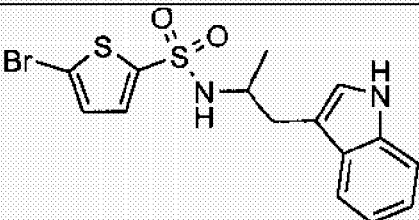
4-klor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-3-nitrobenzensulfonamid	
N-{4-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletilsulfamoil]-fenil}-acetamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-4-nitrobenzen-sulfonamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-4-metoksibenzen-sulfonamid	
2-(2,2,2-trifluoracetil)-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin-7-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-etil]amid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-3-metilbenzen-sulfonamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2-nitro-4-trifluor-metilbenzen-sulfonamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-3-trifluormetil-benzensulfonamid	

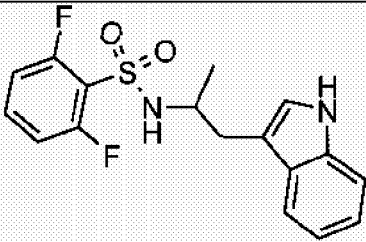
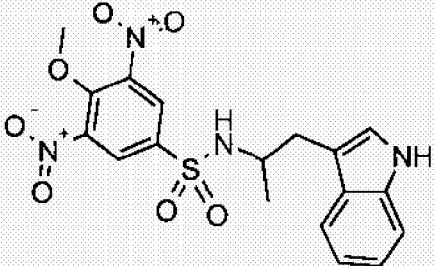
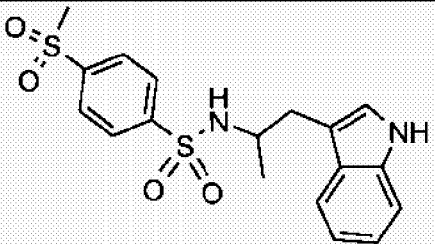
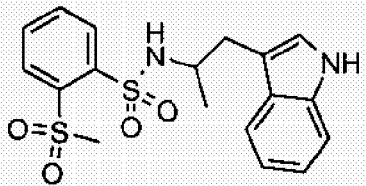
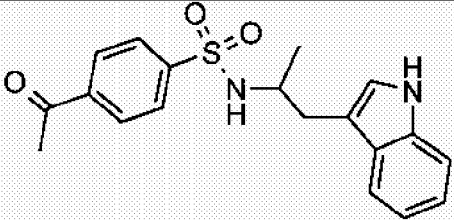
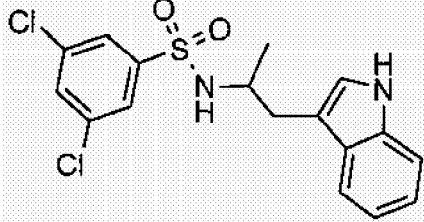
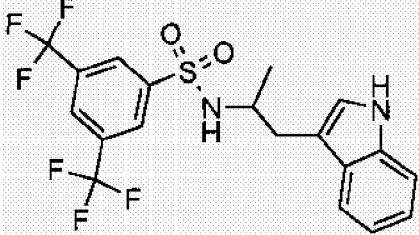
2,3,4-triklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-benzensulfonamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,5-dimetoksi-benzensulfonamid	
3,4-diklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid	
3-klor-4-fluor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-benzensulfonamid	
4-etil-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-4-propilbenzen-sulfonamid	
4-brom-2,5-difluor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-benzensulfonamid	

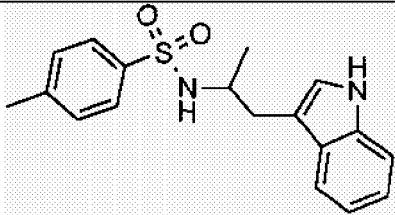
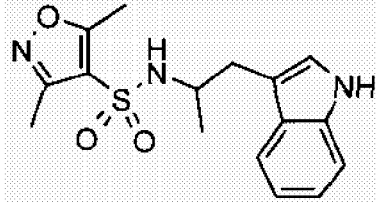
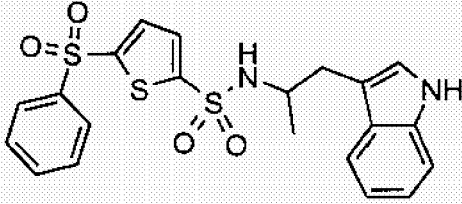
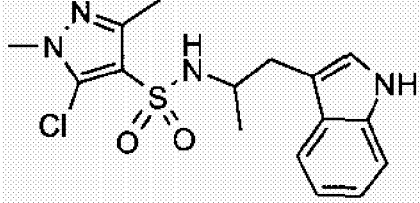
2-fluor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-4-trifluor-metoksi-benzensulfonamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-4-trifluormetil-benzensulfonamid	
2,4-difluor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid	
4-klor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,5-dimetil-benzensulfonamid	
2-klor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfon-amid	
2,5-diklortiofen-3-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid	

N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2-metil-5-nitro-benzensulfonamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2-trifluorometil-benzensulfonamid	
3-klor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzensulfonamid	
4,5-dibromtiofen-2-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid	
4-benzensulfoniltiofen-2-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-etil]-amid	
5-brom-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2-metoksi-benzensulfonamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-3,4-dimetoksi-benzen-sulfonamid	

2,3-diklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid	
2-brom-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzensulfon-amid	
5-piridin-2-iltiofen-2-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-amid	
3-brom-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2-trifluor-metoksi-benzensulfonamid	
3-cijano-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid	
2-cijano-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid	

N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2-metoksi-5-metil-benzensulfonamid	
2-klor-4-fluor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-benzensulfonamid	
5-klor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2-metoksi-benzensulfonamid	
5-klor-4-nitrotiofen-2-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-amid	
bifenil-4-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-(2-nitrofenil)metan-sulfonamid	
5-bromtiofen-2-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid	

2,6-difluor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-4-metoksi-3,5-dinitrobenzensulfonamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-4-metansulfonilbenzensulfonamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2-metansulfonilbenzensulfonamid	
4-acetil-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid	
3,5-diklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid	
N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-3,5-bis-trifluor-metilbenzensulfonamid	

N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-4-metilbenzen-sulfonamid	
3,5-dimetilizoksazol-4-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-amid	
5-benzensulfoniltiofen-2-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid	
5-klor-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-tiosulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid	

ili njihovi tautomeri, predlijekovi, solvati ili njihove soli.

Spojevi formule (I) kojima se daje prednost uključuju slijedeće:

- 5 5-dimetilaminonaftalen-1-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid;
- N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-trimetil-benzensulfonamid;
- N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,3,4,5,6-penta-metilbenzensulfonamid;
- N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-4-metoksi-2,3,6-trimetilbenzensulfonamid;
- 2-klor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-6-metil-benzensulfonamid;
- 10 2,6-diklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;
- 2,4,6-triklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-benzensulfonamid;
- N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-triizopropil-benzensulfonamid;
- 4-brom-2,5-diklortiofen-3-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid;
- 4-terc-butil-N-[1-(1H-indol-3-ilmetil)propil]benzen-sulfonamid;
- 15 2,4,6-triklor-N-[1-(1H-indol-3-ilmetil)propil]benzen-sulfonamid;
- N-[2-(5-fluor-1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-tri-metilbenzensulfonamid;
- N-[1-(1H-indol-3-ilmetil)propil]-2,4,6-trimetil-benzensulfonamid;
- N-[2-(6-fluor-1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-tri-metilbenzensulfonamid;
- 2,4,6-trimetil-N-[1-metil-2-(6-metil-1H-indol-3-il)-etil]benzensulfonamid; i
- 20 2,4,6-trimetil-N-[1-metil-2-(7-metil-1H-indol-3-il)-etil]benzensulfonamid,

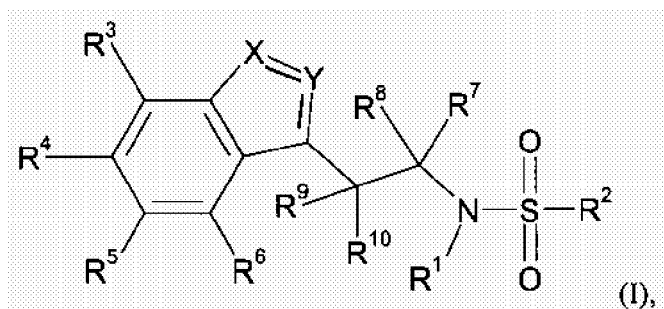
ili njihove tautomere, predlijekove, solvate ili njihove soli.

Spojevi formule (I) kojima se daje veću prednost uključuju:

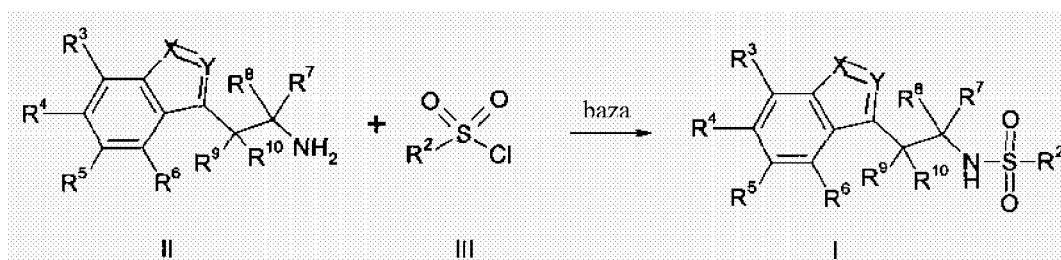
- 25 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-trimetil-benzensulfonamid;
- 2,4,6-triklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-benzensulfonamid;
- N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-triizopropil-benzensulfonamid;
- 4-brom-2,5-diklortiofen-3-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid;
- 2,4,6-triklor-N-[1-(1H-indol-3-ilmetil)propil]benzen-sulfonamid;
- N-[2-(5-fluor-1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-tri-metilbenzensulfonamid;
- 30 N-[1-(1H-indol-3-ilmetil)propil]-2,4,6-trimetil-benzensulfonamid;
- N-[2-(6-fluor-1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-tri-metilbenzensulfonamid; i
- 2,4,6-trimetil-N-[1-metil-2-(6-metil-1H-indol-3-il)-etil]benzensulfonamid,

ili njihove tautomere, predlijekove, solvate ili njihove soli.

Izum također predviđa postupak za pripremu spoja formule (I)



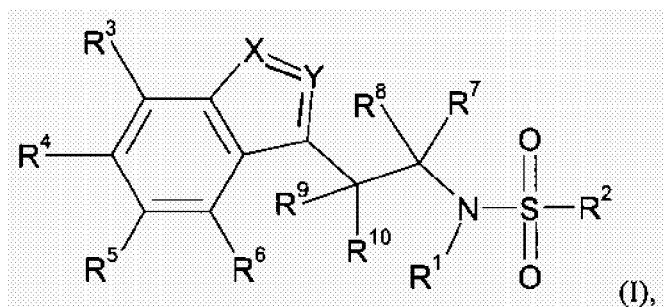
- 5 u kojoj R^1 je H, a R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X i Y su definirani kao u zahtjevu 1, koji obuhvaća reakciju aminoetilnog heterocikla formule (II) sa sulfonil halidom formule (III) u prisutnosti prikladne baze,



čime se dobije spoj formule (I).

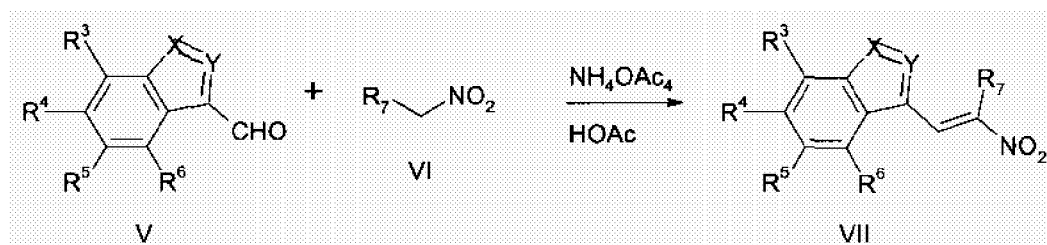
10

Izum nadalje predviđa postupak za pripremu spoja formule (I)



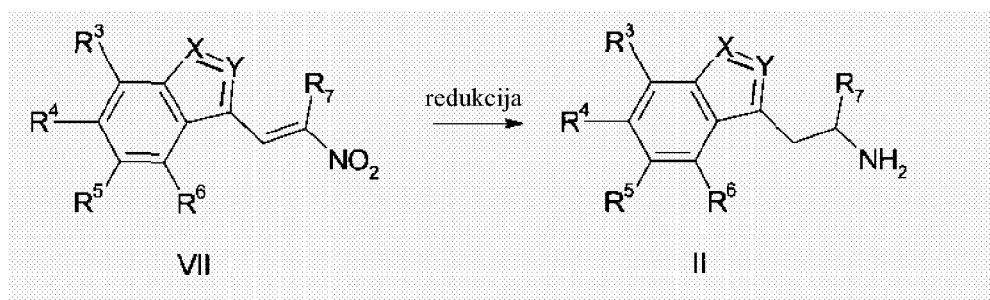
u kojoj R^1 , R^8 i R^9 su H, a R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , X i Y su definirani kao u zahtjevu 1, koji obuhvaća

- 15 a) reakciju aldehyda formule (V) s nitro spojem formule (VI) u prisutnosti amonijevog acetata i octene kiseline, čime se dobije nitroalken formule (VII)



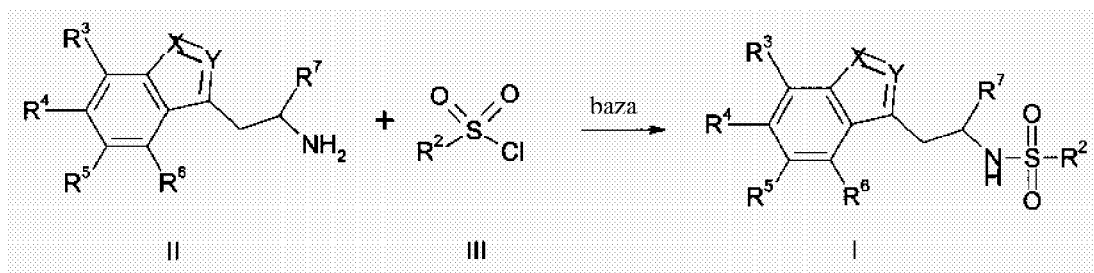
b) redukciju nitroalkena formule (VII) s prikladnim redukcijским sredstvom, čime se dobije intermedijat formule (II)

20



i

c) reakciju intermedijata formule (II) sa sulfonil halidom formule (III) u prisutnosti prikladne baze,



čime se dobije spoj formule (I).

U drugom aspektu izuma, spojevi prema izumu se formuliraju u farmaceutske sastave koji sadrže učinkovitu količinu, ponajprije farmaceutski učinkovitu količinu spoja prema izumu ili njegovog tautomera, predlijeka, solvata ili njegove soli, i farmaceutski prihvatljivo pomoćno sredstvo ili nosač.

Izum također predviđa postupak za modulaciju funkcije glukokortikoid receptora u pacijentu, koji uključuje davanje pacijentu učinkovite količine spoja prema izumu ili tautomera, predlijeka, solvata ili njegove soli.

Izum nadalje predviđa postupak za liječenje bolesnog stanja ili stanja posredovanog s funkcijom glukokortikoid receptora u pacijentu kojem je potrebno takovo liječenje, koji uključuje davanje pacijentu učinkovite količine farmaceutski prihvatljivog spoja prema izumu ili tautomera, predlijeka, solvata ili njegove soli.

Osim toga, izum također predviđa postupak za liječenje bolesti ili bolesnog stanja odabranog iz skupine koju čine tip II dijabetesa, debljina, kardiovaskularne bolesti, hipertenzija, arterioskleroza, neurološke bolesti, tumori nadbubrežne žlezde i hipofize, i glaukom, kod pacijenta kojem je potrebno takovo liječenje, koji uključuje davanje pacijentu učinkovite količine farmaceutski prihvatljivog spoja prema izumu ili tautomera, predlijeka, solvata ili njegove soli.

Izum predviđa postupak za liječenje bolesti koje karakteriziraju upalni, alergijski ili proliferativni procesi u pacijentu kojem je potrebno takovo liječenje, koji uključuje davanje pacijentu učinkovite količine farmaceutski prihvatljivog spoja prema izumu ili tautomera, predlijeka, solvata ili njegove soli.

U izvedbi izuma kojoj se daje prednost, radi se o bolestima koje karakteriziraju upalni, alergijski ili proliferativni procesi, i koje su odabrane iz skupine koju čine: (i) plućne bolesti; (ii) reumatske bolesti/auto-imunosne bolesti ili bolesti zglobova; (iii) alergijske bolesti; (iv) vaskularne bolesti; (v) dermatološke bolesti; (vi) bubrežne bolesti; (vii) bolesti jetre; (viii) gastro-intestinalne bolesti; (ix) proktološke bolesti; (x) očne bolesti; (xi) bolesti u području uha, nosa i grla (ENT); (xii) neurološke bolesti; (xiii) bolesti krvi; (xiv) tumorske bolesti; (xv) endokrine bolesti; (xvi) bolesti pri presađivanju organa i tkiva, te bolesti graft-versus-host; (xvii) teška stanja šoka; (xviii) supstitucijska terapija; i (xix) bol koja potječe od upale.

U drugoj izvedbi izuma kojoj se daje prednost, bolest karakterizira upalni, alergijski ili proliferativni proces i ona je odabrana iz skupine koju čine: tip I dijabetesa, osteoartritis, Guillain-Barre-ov sindrom, restenoza nakon perkutane transluminalne koronarne angioplastije, Alzheimerova bolest, akutna i kronična bol, ateroskleroza, reperfuzijska ozljeda, bolesti koštane resorpcije, kongestivno otkazivanje srca, miokardijalni infarkt, opekline, višestruka ozljeda organa kao posljedica traume, akutni gnojni meningitis, nekrozni enterokolitis, i sindromi povezani s hemodijalizom, leukoferezom i transfuzijom granulocita.

Izum nadalje predviđa postupke za liječenje bolesnog stanja ili gore spomenutog stanja u pacijentu kojem je potrebno takovo liječenje, koji postupak uključuje davanje pacijentu uzastopce ili istovremeno:

(a) učinkovite količine farmaceutske prihvatljivog spoja prema izumu ili njegovog tautomera, predlijeka, solvata ili njegove soli; i

(b) farmaceutske prihvatljiv glukokortikoid.

- 5 Izum nadalje predviđa postupak za ispitivanje funkcije glukokortikoid receptora u uzorku, koji obuhvaća: (a) dodir uzorka s odabranom količinom spoja prema izumu ili njegovog tautomera, predlijeka, solvata ili njegove soli; i (b) detekciju količine spoja prema izumu ili njegovog tautomera, predlijeka, solvata ili njegove soli koja je u uzorku povezana na glukokortikoid receptore. U izvedbi izuma kojoj se daje prednost, spoj prema izumu ili njegov tautomer, predlijek, solvat ili njegova sol je obilježena s dokazivim markerom odabranim između radioaktivnog sredstva za obilježavanje, fluorescentnog sredstva za obilježavanje, kemiluminescentnog sredstva za obilježavanje, kromofora i spin sredstva za obilježavanje.

- 15 Izum također predviđa postupak za slikanje razdiobe glukokortikoid receptora u uzorku ili pacijentu, koji obuhvaća: (a) dodir s uzorkom ili davanje pacijentu spoja prema izumu ili njegovog tautomera, predlijeka, solvata ili njegove soli koja s dokazivim markerom; (b) detekciju prostorne razdiobe i količine spoja prema izumu ili njegovog tautomera, predlijeka, solvata ili njegove soli, s dokazivim markerom, povezan na glukokortikoidne receptore u uzorku ili pacijentu upotrebom sredstva za slikanje s kojim se dobije sliku; i (c) prikaz slike prostorne razdiobe i količine spoja prema izumu ili njegovog tautomera, predlijeka, solvata ili njegove soli, s dokazivim markerom, povezanog na glukokortikoidne receptore u uzorku. U izvedbi izuma kojoj se daje prednost, sredstvo za slikanje je odabrano između radioscintigrafije, 20 slikanja pomoću nuklearne magnetske rezonancije (e. nuclear magnetic resonance imaging, MRI), kompjuterske tomografije (CT pretraživanje, c. CT scan) ili tomografije pomoću emisije pozitrona (c. positron emission tomography, (PET).

- 25 Izum također predviđa garnituru za in vitro dijagnostičko određivanje funkcije glukokortikoid receptora u uzorku, koja sadrži: (a) dijagnostički učinkovitu količinu spoja prema izumu ili njegovog tautomera, predlijeka, solvata ili njegove soli; i (b) upute za upotrebu dijagnostičke garniture.

Definicije pojmova i upotrijebljenih naziva

- 30 Značenje pojmova koji ovdje nisu posebno definirani bit će stručnjaku objašnjeno u svjetlu opisa i smisla. Međutim, kako se rabi u ovom opisu i priloženim patentnim zahtjevima, i ako nije navedeno drugačije, slijedeći pojmovi imaju navedena značenja prema slijedećim dogovorima.

A. Kemijski nazivi, pojmovi i dogovori

- 35 U skupinama, radikalima ili u dolje definiranim jedinicama, broj ugljikovih atoma je često naveden ispred skupine, na primjer, C₁-C₁₀-alkil znači alkilnu skupinu ili radikal koji ima 1 do 10 ugljikovih atoma. Pojam "niži" upotrijebljen za bilo koju skupinu koja sadrži ugljik znači skupinu koja sadrži od 1 do 8 ugljikovih atoma, kao i odgovarajuće cikličke skupine (tj. cikličke skupine koje moraju imati najmanje 3 atoma za tvorbu prstena). Općenito, za skupinu koja sadrži 40 dvije ili više podskupina, posljednja nazvana skupina je mjesto spajanja radikala, na primjer, "alkilariil" znači monovalentan radikal formule Alk-Ar-, dok "arilalkil" znači monovalentan radikal formule Ar-Alk- (gdje Alk je alkilna skupina i Ar je arilna skupina). Nadalje, smatra se da upotreba pojma koji označava monovalentan radikal, tamo gdje bi odgovarao dvovalentan radikal, označava dotičan dvovalentan radikal i obratno. Ako nije navedeno drugačije, za kontrolu uobičajenih definicija pojmova pretpostavlja se da su u svim formulama i skupinama postignute uobičajene 45 stabilne valencije atoma.

Pojmovi "alkil" ili "alkilna skupina" znače razgranati ili ravan zasićen alifatski ugljikovodični monovalentan radikal. Primjeri za taj pojam su skupine metil, etil, n-propil, 1-metiletil (izopropil), n-butil, n-pentil, 1,1-di-metiletil (terc-butil) i slično. Može pisati skraćeno "Alk".

- 50 Pojmovi "alkenil" ili "alkenilna skupina" znače razgranat ili ravan alifatski ugljikovodični monovalentan radikal koji sadrži najmanje jednu dvostruku vezu ugljik-ugljik. Primjeri za taj pojam su skupine kao etenil, propenil, n-butenil, izobutenil, 3-metilbut-2-enil, n-pentenil, heptenil, oktenil, decenil i slično.

- 55 Pojmovi "alkinil" ili "alkinilna skupina" znače razgranat ili ravan alifatski ugljikovodični monovalentan radikal koji sadrži najmanje jednu trostruku vezu ugljik-ugljik. Primjeri za taj pojam su skupine kao etinil, propinil, n-butilin, 2-butilin, 3-metilbutinil, n-pentinil, heptinil, oktinil, decinil i slično.

- 60 Pojmovi "alkilen" ili "alkilenska skupina" znače razgranat ili ravan zasićen alifatski ugljikovodični dvovalentan radikal koji ima navedeni broj ugljikovih atoma. Primjeri za taj pojam su skupine kao metilen, etilen, propilen, n-butilen i slično, i one se ovdje mogu alternativno i ekvivalentno nazvati -(alkil)-.

Pojmovi "alkenilen" ili "alkenilenska skupina" znače razgranat ili ravan alifatski ugljikovodični dvovalentan radikal koji ima navedeni broj ugljikovih atoma i najmanje jednu dvostruku vezu ugljik-ugljik. Primjeri za taj pojam jesu skupine kao etenilen, propenilen, n-butenilen i slično, i one se mogu ovdje alternativno i ekvivalentno označavati kao - (alkilenil)-.

Pojmovi "alkinilen" ili "alkinilenska skupina" znače razgranat ili ravan alifatski ugljikovodični divalentan radikal koji sadrži najmanje jednu trostruku vezu ugljik-ugljik. Primjeri za ovaj pojam jesu skupine kao etinilen, propinilen, n-butenilen, 2-butenilen, 3- metilbutinilen, n-pentinilen, heptinilen, oktinilen, decinilen i slično, i one se mogu ovdje alternativno i ekvivalentno označavati kao -(alkinil)-.

Pojmovi "alkoksi" ili "alkoksi skupina" znače monovalentan radikal formule $\text{AlkO}-$, gdje Alk je alkilna skupina. Primjeri za ovaj pojam jesu skupine kao metoksi, etoksi, propoksi, izopropoksi, butoksi, sek-butoksi, terc-butoksi, pentoksi i slično.

Pojmovi "ariloksi", "ariloksi skupina", znače monovalentan radikal formule $\text{ArO}-$, gdje Ar je aril. Primjeri za ovaj pojam jesu skupine kao fenoksi, naftoksi i slično.

Pojmovi "alkilkarbonil", "alkilkarbonilna skupina", "alkanoil", ili "alkanoilna skupina" znače monovalentan radikal formule $\text{AlkC(O)}-$, gdje Alk je alkil ili vodik.

Pojmovi "arilkarbonil", "arilkarbonilna skupina", "aroil" ili "aroilna skupina" znače monovalentan radikal formule $\text{ArC(O)}-$, gdje Ar je aril.

Pojmovi "acil" ili "acilna skupina" znače monovalentan radikal formule $\text{RC(O)}-$, gdje R je supstituent odabran između vodika ili organskog supstituenta. Primjeri uključuju alkil, aril, arilalkil, cikloalkil, heterociklil, heteroaril, heteroarilalkil i slično. Kao takav, ovaj pojam obuhvaća alkilkarbonilne skupine i arilkarbonilne skupine.

Pojmovi "acilamino" ili "acilamino skupina" znače monovalentan radikal formule $\text{RC(O)N(R)}-$, gdje svaki R je supstituent odabran između vodika ili skupine supstituenta.

Pojmovi "alkoksikarbonil" ili "alkoksikarbonilna skupina" znači monovalentan radikal formule $\text{AlkO-C(O)}-$, gdje Alk je alkil. Primjeri alkoksikarbonilnih skupina uključuju metoksikarbonil, etoksikarbonil, terc-butil-oksikarbonil i slično.

Pojmovi "ariloksikarbonil" ili "ariloksikarbonilna skupina" znače monovalentan radikal formule $\text{ArO-C(O)}-$, gdje Ar je aril.

Pojmovi "alkilkarboniloksi" ili "alkilkarboniloksi skupina" ili "alkanoiloksi" ili "alkanoiloksi skupina" znače monovalentan radikal formule $\text{AlkC(O)O}-$, gdje Alk je alkil.

Pojmovi "arilkarboniloksi" ili "arilkarboniloksi skupina" ili "aroiloksi" ili "aroiloksi skupina" znače monovalentan radikal formule $\text{ArC(O)O}-$, gdje Ar je aril.

Pojmovi "alkilaminokarboniloksi" ili "alkilamino-karboniloksi skupina" znače monovalentan radikal formule $\text{R}_2\text{NC(O)O}-$, gdje svaki R je neovisno vodik ili niži alkil.

Pojam "alkoksikarbonilamino" ili "alkoksikarbonilamino skupina" znače monovalentan radikal formule $\text{ROC(O)NH}-$, gdje R je niži alkil.

Pojmovi "alkilkarbonilamino" ili "alkilkarbonilamino skupina" ili "alkanoilamino" ili "alkanoilamino skupina" znače monovalentan radikal formule $\text{AlkC(O)NH}-$, gdje Alk je alkil. Primjeri alkilkarbonilamino skupine uključuju acetamido ($\text{CH}_3\text{C(O)NH}-$).

Pojmovi "alkilaminokarboniloksi" ili "alkilamino-karboniloksi skupina" znače monovalentan radikal formule $\text{AlkNHC(O)O}-$, gdje Alk je alkil.

Pojmovi "amino" ili "amino skupina" znače -NH_2 skupine.

Pojmovi "alkilamino" ili "alkilamino skupina" znače monovalentan radikal formule $(\text{Alk})\text{NH}-$, gdje Alk je alkil. Primjeri alkilamino skupine uključuju metilamino, etil-amino, propilamino, butilamino, terc-butilamino, i slično.

Pojmovi "dialkilamino" ili "dialkilamino skupina" znače monovalentan radikal formule $(\text{Alk})(\text{Alk})\text{N}-$, gdje svaki Alk je neovisno alkil. Primjeri dialkilamino skupine uključuju dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, dipropilamino, etilpropilamino i slično.

- 5 Pojmovi "supstituirani amino" ili "supstituirana amino skupina" znače monovalentan radikal formule $-\text{NR}_2$, gdje svaki R je neovisan supstituent odabran između vodika ili navedenih supstituenata (ali gdje obadva R ne mogu biti vodik). Primjeri supstituenata uključuju alkil, alkanol, aril, arilalkil, cikloalkil, heterociklil, heteroaril, heteroarilalkil i slično.

- 10 Pojmovi "alkoksikarbonilamino" ili "alkoksikarbonil-amino skupina" znače monovalentan radikal formule $\text{AlkOC}(\text{O})\text{NH}-$, gdje Alk je alkil.

Pojmovi "ureido" ili "ureido skupina" znače monovalentan radikal formule $\text{R}_2\text{NC}(\text{O})\text{NH}-$, gdje svaki R je neovisno vodik ili alkil.

- 15 Pojmovi "halogen" ili "halogena skupina" znače fluor, klor, brom, ili jod.

Pojam "halo" znači jedan ili više vodikovih atoma skupine koji su zamijenjeni s halogenim skupinama.

- 20 Pojmovi "haloalkil" ili "haloalkil skupine" znače razgranat ili ravan zasićen alifatski ugljikovodični monovalentan radikal, u kojem je jedan ili je više njegovih vodikovih atoma međusobno neovisno zamijenjeno s halogenim atomima. Primjeri za ovaj pojam su skupine kao klormetil, 1,2-dibrometil, 1,1,1-trifluorpropil, 2-jodobutil, 1-klor-2-brom-3-fluor pentil i slično.

- 25 Pojmovi "sulfanil", "sulfanilna skupina", "tioeter", ili "tioeterska skupina" znače dvovalentan radikal formule $-\text{S}-$.

Pojmovi "alkiltio" ili "alkiltio skupina" znače monovalentan radikal formule $\text{AlkS}-$, gdje Alk je alkil. Primjeri ove skupine uključuju metiltio, etiltio, n-propiltio, izopropiltio, n-butiltio i slično.

- 30 Pojmovi "ariltio" ili "ariltio skupina" znače monovalentan radikal formule $\text{ArS}-$, gdje Ar je aril.

Pojmovi "sulfinil", "sulfinilna skupina", "tionil", ili "tionilna skupina" znače dvovalentan radikal formule $-\text{SO}-$.

- 35 Pojmovi "sulfonil" ili "sulfonilna skupina" znače dvovalentan radikal formule $-\text{SO}_2-$.

Pojmovi "sulfonilamino" ili "sulfonilamino skupina" znače dvovalentan radikal formule $-\text{SO}_2\text{NR}-$, gdje R je vodik ili skupina supstituenta.

- 40 Pojmovi "aminosulfonil" ili "aminosulfonilna skupina" znače monovalentan radikal formule NR_2SO_2- , gdje je svaki R neovisno vodik ili skupina supstituenta.

- 45 Pojmovi "karbocikl" ili "karbociklička skupina" znače postojan alifatski 3- do 15-člani monociklički ili policiklički monovalentan ili dvovalentan radikal koji sadrži samo ugljikove i vodikove atome i koji može imati jedan ili više kondenziranih ili premoštenih prstenova, ponajprije 5- do 7-člani monociklički ili 7- do 10-člani biciklički prsten. Ako nije navedeno drugačije, karbocikl može biti povezan na bilo kojem ugljikovom atomu koji daje u stabilnu strukturu i, ako je supstituiran, on može biti supstituiran na bilo kojem prikladnom ugljikovom atomu koji daje stabilnu strukturu. Ovaj pojam obuhvaća cikloalkil (uključiv spiro cikloalkil), cikloalkilen, cikloalkenil, cikloalkenilen, cikloalkinil, cikloalkinilen i slično.

- 50 Pojmovi "cikloalkil" ili "cikloalkilna skupina" znače stabilan alifatski zasićen 3- do 15-člani monociklički ili policiklički monovalentan radikal koji sadrži samo ugljikove i vodikove atome i koji može imati jedan ili više kondenziranih ili premoštenih prstenova, ponajprije 5- do 7-člani monociklički ili 7- do 10-člani biciklički prsten. Ako nije navedeno drugačije, cikloalkilni prsten može biti povezan na bilo kojem ugljikovom atomu koji daje stabilnu strukturu, i, ako je supstituiran, on može biti supstituiran na bilo kojem prikladnom ugljikovom atomu koji daje stabilnu strukturu. Primjeri cikloalkilnih skupina uključuju ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, ciklo-heksil, cikloheptil, ciklooktil, ciklononil, ciklodecil, norbornanil, adamantil, tetrahidronaftil (tetralin), 1-dekalinil, biciklo[2.2.2]oktanil, 1-metilciklopropil, 2-metilciklopentil, 2-metilciklooctil i slično.

- 60 Pojmovi "cikloalkenil" ili "cikloalkenilna skupina" znače stabilan alifatski 5- do 15-člani monociklički ili policiklički monovalentan radikal koji ima najmanje jednu dvostruku vezu ugljik-ugljik i sadrži samo ugljikove i vodikove atome koji mogu uključiti i jedan ili više kondenziranih ili premoštenih prstenova, ponajprije 5- do 7-člani monociklički ili 7- do 10-člani biciklički prsten. Ako nije navedeno drugačije, cikloalkenilni prsten može biti povezan na bilo kojem

ugljikovom atomu koji daje stabilnu strukturu i, ako je supstituiran, on može biti supstituiran na bilo kojem prikladnom ugljikovom atomu koji daje stabilnu strukturu. Primjeri cikloalkenilnih skupina uključuju ciklopentenil, cikloheksenil, cikloheptenil, ciklooktenil, ciklononenil, ciklodecenil, norbornenil, 2-metilciklopentenil, 2-metilciklooctenil i slično.

- 5 Pojmovi "cikloalkinil" ili "cikloalkinilna skupina" znače stabilan alifatski 8- do 15-člani monociklički ili polociklički monovalentan radikal koji ima najmanje jednu trostruku vezu ugljik-ugljik i sadrži samo ugljikove i vodikove atome koji može uključiti i jedan ili više kondenziranih ili premoštenih prstenova, ponajprije 8- do 10-člani monociklički ili 12- do 15-člani biciklički prsten. Ako nije navedeno drugačije, cikloalkinilni prsten može biti povezan na bilo kojem ugljikovom atomu koji daje stabilnu strukturu i, ako je supstituiran, on može biti supstituiran na bilo kojem prikladnom ugljikovom atomu koji daje stabilnu strukturu. Primjeri cikloalkinilnih skupina uključuju ciklooktinil, ciklononenil, ciklodecinil, 2-metilciklooktinil i slično.

- 15 Pojmovi "cikloalkilen" ili "cikloalkilenska skupina" znače stabilan zasićen alifatski 3- do 15-člani monociklički ili policiklički dvovalentan radikal koji sadrži samo ugljikove i vodikove atome koji mogu sadržavati jedan ili više kondenziranih ili premoštenih prstenova, ponajprije 5- do 7-člani monociklički ili 7- do 10-člani biciklički prsten. Ako nije navedeno drugačije, cikloalkilni prsten može biti povezan na bilo kojem ugljikovom atomu koji daje stabilnu strukturu i, ako je supstituiran, on može biti supstituiran na bilo kojem prikladnom ugljikovom atomu koji daje stabilnu strukturu. Primjeri cikloalkilenske skupine uključuju ciklopentilen i slično.

- 20 Pojmovi "cikloalkenilen" ili "cikloalkenilenska skupina" znače stabilan alifatski 5- do 15-člani monociklički ili policiklički dvovalentan radikal koji ima najmanje jednu dvostruku vezu ugljik-ugljik i sadrži samo ugljikove i vodikove atome koji mogu sadržavati jedan ili više kondenziranih ili premoštenih prstenova, ponajprije 5- do 7-člani monociklički ili 7- do 10-člani biciklički prsten. Ako nije navedeno drugačije, cikloalkenilenski prsten može biti povezan na bilo kojem ugljikovom atomu koji daje stabilnu strukturu i, ako je supstituiran, on može biti supstituiran na bilo kojem prikladnom ugljikovom atomu koji daje stabilnu strukturu. Primjeri ciklo-alkenilenske skupine uključuju ciklopentenilen, ciklo-heksenilen, cikloheptenilen, ciklooktenilen, ciklo-nonenilen, ciklodecenilen, norbornenilen, 2-metilciklo-pentenilen, 2-metilciklooktenilen i slično.

- 30 Pojmovi "cikloalkinilen" ili "cikloalkinilenska skupina" znače stabilan alifatski 8- do 15-člani monociklički ili policiklički dvovalentan radikal koji ima najmanje jednu trostruku vezu ugljik-ugljik i sadrži samo ugljikove i vodikove atome, koji mogu sadržavati jedan ili više kondenziranih ili premoštenih prstenova, ponajprije 8- do 10-člani monociklički ili 12- do 15-člani biciklički prsten. Ako nije navedeno drugačije, cikloalkinilenaki prsten može biti povezan na bilo kojem ugljikovom atomu koji daje stabilnu strukturu i, ako je supstituiran, on može biti supstituiran na bilo kojem prikladnom ugljikovom atomu koji daje stabilnu strukturu. Primjeri ciklo-alkenilene skupine uključuju ciklooktinilen, ciklo-nonenilen, ciklodecinilen, 2-metilciklooktinilen i slično.

- 40 Pojmovi "aril" ili "arilna skupina" znače aromatski karbociklički monovalentan ili dvovalentan radikal od 6 do 14 ugljikovih atoma koji ima jedan prsten (npr. fenil ili fenilen) ili višestruko kondenzirane prstenove (npr. naftil ili antranil). Ako nije navedeno drugačije, arilni prsten može biti povezan na bilo kojem ugljikovom atomu koji daje stabilnu strukturu i, ako je supstituiran, on može biti supstituiran na bilo kojem prikladnom ugljikovom atomu koji daje stabilnu strukturu. Primjeri cikloalkenilenske skupine uključuju fenil, naftil, antril, fenantril, indanil, indenil, bifenil i slično. On se može pisati skraćeno kao "Ar".

- 45 Pojmovi "heteroaril" ili "heteroarilna skupina" znače stabilan aromatski 5- do 14-člani, monociklički ili policiklički monovalentan ili dvovalentan radikal koji može sadržavati jedan ili više kondenziranih ili premoštenih prstenova, ponajprije 5- do 7-člani monociklički ili 7- do 10-člani biciklički radikal, koji ima od jednog do četiri heteroatoma u prstenu neovisno odabrane između dušika, kisika i sumpora, u kojem bilo koji sumporni heteroatom može biti prema potrebi oksidiran i bilo koji dušikov heteroatom može biti prema potrebi oksidiran ili bikvaterniziran. Ako nije navedeno drugačije, heteroarilni prsten može biti povezan na bilo kojem prikladnom heteroatomu ili ugljikovom atomu koji daje stabilnu strukturu i, ako je supstituiran, on može biti supstituiran na bilo kojem prikladnom heteroatomu ili ugljikovom atomu koji daje stabilnu strukturu. Primjeri i heteroarili kojima se daje prednost uključuju furanil, tienil, pirolil, oksazolil, tiazolil, imidazolil, pirazolil, izoksazolil, izotiazolil, oksadiazolil, triazolil, tetrazolil, tiadiazolil, piridinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, indolizinil, indolil, azaindolil, dihidro-indolil, izoindolil, benzofuranil, dihidrobenzofuranil, benzotienil, dihidrobenzotienil, indazolil, benzimidazolil, benzotiazolil, benzoksazolil, benzisoksazolil, benz-pirazolil, purinil, kinolizinil, kinolinil, dihidro-kinolinil, tetrahidrokinolinil, izokinolinil, dihidro-izokinolinil, tetrahidroizokinolinil, cinolinil, ftalazinil, kinazolinil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil, karbazolil, akridinil, fenazinil, fenotiazinil, i fenoksazinil, i slično.

- 60 Pojmovi "heterocikl", "heterociklička skupina", "heterociklil", ili "heterociklilna skupina" znače stabilan nearomatski 5- do 14-člani monociklički ili policiklički, monovalentan ili dvovalentan prsten koji može sadržavati jedan ili više kondenziranih ili premoštenih prstenova, ponajprije 5- do 7-člani monociklički ili 7- do 10-člani biciklički prsten, koji ima od jednog do tri heteroatoma u prstenu neovisno odabrana između dušika, kisika i sumpora, u kojem bilo koji

sumporni heteroatom može biti prema potrebi oksidiran i bilo koji dušikov heteroatom može biti prema potrebi oksidiran ili kvaterniziran. Ako nije navedeno drugačije, heterociklični prsten može biti povezan na bilo kojem prikladnom heteroatomu ili ugljikovom atomu koji daje stabilnu strukturu i, ako je supstituiran, on može biti supstituiran na bilo kojem prikladnom heteroatomu ili ugljikovom atomu koji daje stabilnu strukturu. Primjeri i heterocikli kojima se daje prednost uključuju pirolinil, pirolidinil, pirazolinil, pirazolidinil, piperidinil, morfolinil, tiomorfolinil, piperazinil, tetra-hidropiranil, tetrahidrotiopiranil, tetrahidrofuranil, heksahidropirimidinil, heksahidropiridazinil i slično.

Pojam "spojevi izuma" i ekvivalentni izrazi znače da su time obuhvaćeni spojevi formule (I) kako su ovdje opisani, uključiv i njihove tautomere, predlijeke, soli, posebno farmaceutski prihvatljive soli, i njihove solvate i hidrate, tamo gdje to smisao dopušta. Općenito i ponajprije, podrazumijeva se da spojevi izuma i formule koje označavaju spojeve izuma obuhvaćaju samo njihove stabilne spojeve, a isključuju nestabilne spojeve, čak ako se može smatrati da je i nestabilan spoj obuhvaćen i opisan s formulom spoja. Slično tome, ako se spominju intermedijati, bez obzira jesu li oni ili nisu predmet patentnih zahtjeva, znači da su time obuhvaćene i njihove soli i solvati, gdje to smisao dozvoljava. Zbog jasnoće, posebni slučajevi su, ako to smisao dozvoljava, ponekad navedeni u opisu, ali ti slučajevi su čisto ilustrativni i nije predviđeno da se time isključuju i drugi slučajevi ako to smisao dozvoljava.

Pojmovi "proizvoljno" ili "prema potrebi" znače da slučaj ili okolnosti koje se iza njih opisuju mogu ili se ne moraju pojaviti i da opis uključuje slučajeve ili okolnosti koje se pojavljuju i slučajeve koji se ne pojavljuju. Na primjer, "prema potrebi supstituirani aril" znači da taj arilni radikal može ili ne mora biti supstituiran i da opis uključuje obadva slučaja, supstituirane arilne radikale i arilne radikale koji nemaju supstitucije.

Pojmovi "stabilan spoj" ili "stabilna struktura" znači spoj koji je dovoljno čvrst da izdrži izolaciju iz reakcijske smjese do upotrebljivog stupnja čistoće i formulaciju u učinkovito terapijsko ili dijagnostičko sredstvo. Na primjer, spoj koji bi imao "promjenljivu valenciju" ili koji je karbanion ne smatra se spojem prema izumu.

Pojam "supstituiran" znači da je bilo koji, jedan ili više vodikovih atoma skupine ili jedinice, bez obzira je li ona posebno označena ili nije, zamijenjen sa supstituentom odabranim iz navedene skupine supstituenata, pod uvjetom da nije prekoračena normalna valencija atoma i da supstitucija daje stabilan spoj. Ako se vidi da se veza prema supstituentu križa s vezom koja povezuje dva atoma u prsten, tada takav supstituent može biti povezan na bilo koji atom na prstenu. Kako je supstituent naveden bez navoda atoma preko kojeg je taj supstituent povezan s ostatkom spoja, tada taj supstituent može biti povezan preko bilo kojeg atoma u tom supstituentu. Na primjer, ako supstituent je piperazinil, piperidinil ili tetrazolil, i ako nije navedeno drugačije, ta piperazinilna, piperidinilna ili tetrazolilna skupina može biti povezana s ostatkom spoja izuma preko bilo kojeg atoma te piperazinilne, piperidinilne ili tetrazolilne skupine.

Općenito, ako se bilo koji supstituent ili skupine pojavljuje više nego jednom u bilo kojem konstituentu ili spoju, njegova definicija je za svako pojavljivanje neovisna o njegovoj definiciji u svakom drugom pojavljivanju. Tako na primjer, ako je skupina supstituirana s 0 do 2 R^5 , tada je ta skupina prema potrebi supstituirana s do dvije skupine R^5 , a skupina R^5 kad kod se pojavljuje odabrana je neovisno iz definiranog popisa mogućih radikala R^5 . Međutim, takove kombinacije supstituenata i/ili varijabli su dozvoljene samo ako takove kombinacije imaju za posljedicu stabilne spojeve.

U specifičnoj izvedbi, pojam "otprilike" ili "približno" znači unutar 20%, ponajprije unutar 10%, i još bolje unutar 5% od date vrijednosti ili područja.

Iskorištenje svake ovdje opisane reakcije izraženo je kao postotak od teorijskog iskorištenja.

B. Sol, predlijeke, derivati i solvati, pojmovi i dogovori

Pojmovi "predlijeke" ili "derivat predlijeke" znače kovalentno povezan derivat ili nosač nosač izvornog spoja ili tvari aktivnog lijeka koja se podvrgava najmanje jednoj biološkoj pretvorbi prije nego ona pokaže svoj farmakološki učinak (učinke). Općenito, takovi predlijekevi imaju skupine koje se mogu odcijepiti metabolički i oni se brzo pretvaraju in vivo i daju izvorni spoj, na primjer, hidrolizom u krvi, i oni općenito uključuju esterske i amidne analoge izvornih spojeva. Predlijeke se formulira sa ciljem poboljšane kemijske postojanosti, boljeg prihvatanja od strane pacijenta i zbog poboljšane biološke raspoloživosti, produljenog trajanja djelovanja, poboljšane selektivnosti prema organima, poboljšanog formuliranja (npr. povećane topivosti u vodi) i/ili zbog smanjenih sporednih efekata (npr. toksičnosti). Općenito, sami predlijekevi imaju slabo ili nikakvo biološko djelovanje i oni su postojani pod uobičajenim uvjetima. Predlijekevi se mogu lako proizvesti iz izvornih spojeva primjenom postupaka koji su poznati u struci, kao što su npr. postupci opisani u Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen i H. Bundgaard (izd.), Gordon & Breach, 1991, posebno poglavlje 5: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (izd.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan (izd.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder et al. (izd.), sv. 42, Academic Press, 1985, posebno str. 309-396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5. izd., M. Wolff (izd.), John Wiley & Sons, 1995, posebno sv. 1 i str. 172-178 i str. 949-982;

Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi & V. Stella (izd.), Am. Chem. Soc., 1975; i Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche (izd.), Elsevier, 1987, od kojih je svaka publikacija ovdje uvrštena u cjelosti kao literatura.

Pojam "farmaceutski prihvatljiv predlijek", kako se ovdje rabi, znači predlijek spoja izuma koji je u smislu zakonske medicinske prosudbe prikladan za upotrebu u dodiru s tkivom čovjeka i nižih životinja time što ne uzrokuje toksičnost, nadražnost, alergijsku reakciju i slično, ima primjeren omjer koristi i opasnosti i učinkovit je za predviđenu upotrebu, kao i njegovi amfoterni oblici, tamo gdje su oni mogući.

Pojam "sol" znači ionski oblik izvornog spoja ili proizvod reakcije između izvornog spoja s prikladnom kiselinom ili bazom, kojom nastaje kiselinska sol ili bazična sol izvornog spoja. Soli spojeva predloženog izuma mogu se sintetizirati iz izvornih spojeva koji sadrže bazičnu ili kiselinsku skupinu uobičajenim kemijskim postupcima. Općenito, soli se pripremaju reakcijom slobodnog bazičnog ili kiselinskog izvornog spoja sa stehiometrijskim količinama ili sa suviškom željene anorganske ili organske kiseline ili baze koja tvori sol u prikladnom otapalu ili u raznim kombinacijama otapala.

Pojam "farmaceutski prihvatljiva sol" znači sol spoja izuma koja je u smislu zakonske medicinske prosudbe prikladna za upotrebu u dodiru s tkivom ljudi i nižih životinja time što ne uzrokuje toksičnost, nadražnost, alergijsku reakciju i slično, ima primjeren omjer koristi i opasnosti, općenito se topi u vodi ili u ulju ili se može dispergirati, i učinkovita je za njezinu predviđenu upotrebu. Ovaj pojam uključuje farmaceutski prihvatljive kiselinske adicijske soli i farmaceutski prihvatljive bazične adicijske soli. Kako se spojevi predloženog izuma mogu upotrijebiti u obliku slobodne baze i u obliku soli, u praksi se zapravo upotrebljava oblik soli koji količinom odgovara upotrebi oblika baze. Popis prikladnih soli može se naći, npr., u S.M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, str. 1-19, koja publikacija je stoga ovdje uvrštena u cjelosti kao literatura.

Pojam "farmaceutski prihvatljiva kiselinska adicijska sol" znači one soli koje zadržavaju biološku učinkovitost i svojstva slobodne baze i koje nisu biološki ili inače nepoželjne, a nastaju s anorganskim kiselinama kao što su solna kiselina, bromovodična kiselina, jodovodična kiselina, sumporna kiselina, sulfaminska kiselina, dušična kiselina, fosforna kiselina, i slično, i s organskim kiselinama kao što su octena kiselina, trikloroctena kiselina, trifluoroctena kiselina, adipinska kiselina, alginska kiselina, askorbinska kiselina, aspartinska kiselina, benzensulfonska kiselina, benzojeva kiselina, 2-acetoksibenzojeva kiselina, maslačna kiselina, kamforna kiselina, kamforsulfonska kiselina, cinaminska kiselina, limunska kiselina, diglukonska kiselina, etansulfonska kiselina, glutaminska kiselina, glikolna kiselina, glicero-fosforna kiselina, hemisulfinska kiselina, heptanska kiselina, heksanska kiselina, mravlja kiselina, fumarna kiselina, 2-hidroksietansulfonska kiselina (isetionska kiselina), mliječna kiselina, maleinska kiselina, hidroksi-maleinska kiselina, jabučna kiselina, malonska kiselina, bademova kiselina, mesitilensulfonska kiselina, metan-sulfonska kiselina, naftalensulfonska kiselina, nikotinska kiselina, 2-naftalensulfonska kiselina, oksalna kiselina, pamoinska kiselina, pektinska kiselina, feniloctena kiselina, 3-fenilpropionska kiselina, pikrinska kiselina, pivalinska kiselina, propionska kiselina, piruvinska kiselina, piruvinska kiselina, salicilna kiselina, stearinska kiselina, sukcinska kiselina, sulfanilna kiselina, vinska kiselina, p-toluensulfonska kiselina, undekanska kiselina, i slično.

Pojam "farmaceutski prihvatljiva bazična adicijska sol" znači one soli koje zadržavaju biološku učinkovitost i svojstva slobodnih kiselina i koje nisu biološki ili inače nepoželjne, nastaju s anorganskim bazama kao što su amonijak ili hidroksidi, karbonati ili bikarbonati amonijaka ili metalnih kationa kao što su natrij, kalij, litij, kalcij, magnezij, željezo, cink, bakar, mangan, aluminij, i slično. Posebno su povoljne soli amonijaka, kalija, natrija, kalcija i magnezija. Soli dobivene od farmaceutski prihvatljivih organskih netoksičnih baza uključuju soli primarnih, sekundarnih i tercijarnih amina, kvaterne aminske spojeve, supstituirane amine uključiv prirodno nastale supstituirane amine, cikličke amine i bazične smole za ionsku izmjenu, kao što su metilamin, dimetilamin, trimetilamin, etilamin, dietilamin, trietilamin, izopropilamin, tripropilamin, tributilamin, etanolamin, dietanolamin, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilamino-etanol, dicikloheksilamin, lizin, arginin, histidin, kafein, hidrabamin, holin, betaine, etilendiamin, glukozamin, metilglukamin, teobromin, purine, piperazin, piperidin, N-etilpiperidin, tetrametilamonijeve spojeve, tetraetilamonijeve spojeve, piridin, N,N-dimetilanilin, N-metilpiperidin, N-metilmorfolin, dicikloheksilamin, di-benzilamin, N,N-dibenzilfenetilamin, 1-efenamin, N,N'-di-benziletilendiamin, poliaminske smole, i slično. Posebno povoljne organske netoksične baze su izopropilamin, dietilamin, etanolamin, trimetilamin, dicikloheksilamin, holin, i kafein.

Pojam "solvat" znači fizički povezan spoj s jednom ili više molekula otapala ili kompleks promjenljive stehiometrije nastao s otoljenom tvari (na primjer, spoja formule (I)) i otapala, na primjer vode, etanola ili octene kiseline. Taj fizički spoj može uključiti različite stupnjeve ionskih i kovalentnih veza, uključiv i vodikove veze. U određenim slučajevima, solvati se mogu izolirati, na primjer, ako je jedna ili je više molekula otapala ugrađeno u kristalnu rešetku kristalinične krutine. Općenito, odabrana otapala ne interferiraju s biološkim djelovanjem otopljene tvari. Solvati obuhvaćaju fazu otopine i solvate koji se mogu izolirati. Tipični solvati uključuju hidrate, etanolate, metanolate, i slično.

Pojam "hidrat" znači solvat u kojoj molekula(e) otapala je (su) H₂O.

Spojevi predloženog izuma, kako su dolje opisani, uključuju njihove slobodne baze ili kiseline, njihove soli, solvate i predlijekove i u svoju strukturu mogu uključiti oksidirane sumporne atome ili kvaternizirane dušikove atome, iako to nije izričito navedeno ili prikazano, posebno njihovi farmaceutski prihvatljivi oblici. Takovi oblici, posebno farmaceutski prihvatljivi oblici, su predviđeni opsegom priloženih patentnih zahtjeva.

C. Pojmovi i dogovori o izomerima

Pojam "izomeri" znači spojeve koji imaju isti broj i vrstu atoma, i stoga istu molekulsku masu, ali se razlikuju po rasporedu ili konfiguraciji njihovih atoma u prostoru. Ovaj pojam uključuje stereoizomere i geometrijske izomere.

Pojmovi "stereoizomer" ili "optički izomer" znače stabilan izomer koji ima najmanje jedan kiralni atom ili ograničenu rotaciju koja dovodi do asimetrije međusobno okomitih ravnina (npr. određeni bifenili, aleni i spiro spojevi) i oni mogu zakretati ravninu polariziranog svjetla. Zbog središta asimetrije i postojanja druge kemijske strukture, koja u spojevima izuma može dovesti do stereoizomerije, izum obuhvaća stereoizomere i njihove smjese. Spojevi izuma i njihove soli uključuju asimetrične ugljikove atome i oni stoga mogu postojati kao jednostruki stereoizomeri, racemati, i kao smjese enantiomera i diastereomera. Tipično, takovi spojevi se pripremaju kao racemične smjese. Međutim, po želji, takovi spojevi se mogu proizvesti ili izolirati kao čisti stereoizomeri, tj. kao pojedinačni enantiomeri ili diastereomeri, ili kao smjese obogaćene s jednim stereoizomerom. Pojedinačni stereo-izomeri spojeva mogu se proizvesti sintezom iz optički čistih polaznih materijala koji sadrže željena kiralna središta ili pripravom smjesa enantiomernih proizvoda i zatim separacijom ili rastavljanjem, kao i pretvorbom smjese diastereomera i zatim rastavljanjem ili prekrizalizacijom, kromatografskim tehnikama, upotrebom kiralnih sredstava za rastavljanje, ili izravnim rastavljanjem enantiomera na kiralnim kromatografskim stupcima, o čemu će se dolje raspravljati s više pojedinosti. Polazni spojevi posebne stereokemije su komercijalno dostupni ili se mogu proizvesti dolje opisanim postupcima i rastavljaju se tehnikama koje su dobro poznate u struci.

Pojam "enantiomeri" znači par stereoizomera koji su međusobne zrcalne slike koje se ne pokrivaju.

Pojmovi "diastereoizomeri" ili "diastereomeri" znače stereoizomere koji nisu međusobne zrcalne slike.

Pojmovi "racemična smjesa" ili "racemat" znače smjesu koji sadrži jednake dijelove pojedinačnih enantiomera.

Pojam "ne-racemična smjesa" znači smjesu koja sadrži nejednake dijelove pojedinačnih enantiomera.

Pojam "geometrijski izomer" znači stabilan izomer koji je posljedica ograničene slobode rotacije oko dvostruke veze (npr. cis-2-buten i trans-2-buten) ili u cikličkoj strukturi (npr. cis-1,3-diklorciklobutan i trans-1,3-diklorciklobutan). Zbog dvostruke veze ugljik-ugljik (olefinska veza), C=N dvostruka veza, cikličke strukture i sličnog, koje mogu biti prisutne u spojevima izuma, izum obuhvaća i sve razne stabilne geometrijske izomere i njihove smjese koje su posljedica rasporeda supstituenata oko tih dvostrukih veza i tih cikličkih struktura. Supstituenti i izomeri su označeni upotrebom oznaka cis/trans ili upotrebom sistema E ili Z, pri čemu pojam "E" znači viši red supstituenata na suprotnoj strani od dvostruke veze, a pojam "Z" znači viši red supstituenata na strani dvostruke veze. Iscrpna rasprava o E i Z izomerizmu data je u J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4. izd., John Wiley & Sons, 1992, što je ovdje uvršteno u cjelosti kao literatura. Nekoliko slijedećih primjera predstavlja jednostruke E izomere, jednostruke Z izomere i smjese E/Z izomera. Utvrđivanje E i Z izomera može se provesti analitičkim postupcima kao što su kristalografija sa X zrakama, ¹H NMR i ¹³C NMR.

Neki spojevi izuma mogu postojati u više tautomernih oblika. Kao što je gore spomenuto, spojevi izuma uključuju sve takove tautomere.

U struci je dobro poznato da je biološko i farmakološko djelovanje spoja osjetljivo prema stereokemiji spoja. Tako, na primjer, enantiomeri često pokazuju različito biološko djelovanje koje uključuje i razlike u farmakokinetičkim svojstvima, uključiv metabolizam, vezanje proteina, i slično, i farmakološka svojstva, uključiv tip pokazanog djelovanja, stupanj djelovanja, toksičnost, i slično. Tako će stručnjak ocijeniti da jedan enantiomer može biti aktivniji ili da može pokazati korisne učinke ako je bogatiji s jednim enantiomerom ili ako se rastavi od drugog enantiomera. K tome, stručnjak će iz ovog opisa i iz znanja poznatog iz stanja tehnike znati kako rastaviti, obogatiti ili selektivno proizvesti enantiomere spojeva izuma. Tako, dakle, iako se može upotrijebiti racemičan oblik lijeka, on je često manje učinkovit nego kad se daje jednaku količinu enantiomerno čistog lijeka; u stvari, u nekim slučajevima jedan enantiomer može biti farmakološki neaktivan i više će poslužiti jednostavno kao sredstvo za razređivanje. Na primjer, iako se je ibuprofen ranije davao kao racemat, pokazalo se je da je samo S izomer ibuprofena učinkovit kao protu-upalno sredstvo (međutim, u slučaju ibuprofena, iako je R izomer neaktivan, on se in vivo pretvara u S izomer, pa je tako brzina djelovanja racemičnog oblika lijeka manja od brzina djelovanja čistog S izomera). Osim toga, farmakološko djelovanje enantiomera može imati i drugačije biološko djelovanje. Na primjer, S penicilamin je terapijsko sredstvo za kroničan artritis, dok je R penicilamin toksičan. U stvari, neki očišćeni enantiomeri imaju prednost u odnosu na racemate, a bilo je

o objavljeno da očišćeni pojedinačni izomeri imaju veću brzinu prodiranja kroz kožu u usporedbi s racemičnom smjesom. Vidi U.S. patente br. 5,114,946 i 4,818,541.

Tako, ako je jedan enantiomer farmakološki aktivniji, manje toksičan, ili ima bolju raspoloživost u tijelu od drugog enantiomera, bit će terapijski korisnije dati taj povoljniji enantiomer. Na taj način se pacijent podvrgnut liječenju izlaže nižoj ukupnoj dozi lijeka i nižoj dozi enantiomera koji je možda toksičan ili je inhibitor drugog enantiomera.

Priprava čistih enantiomera ili smjesa željenog enantiomernog suviška (ee) ili enantiomerne čistoće popraćena je s jednim ili više od mnogih postupaka (a) separacije ili rastavljanja enantiomera, ili (b) enantio-selektivne sinteze, koji su stručnjaku poznati, ili njihovom kombinacijom. Ti postupci rastavljanja se općenito temelje na kiralnom prepoznavanju i uključuju, na primjer, kromatografiju upotrebom kiralnih štacionarnih faza, enantioselektivno kompleksiranje, rastavljanje ili sintezu upotrebom kiralnih pomoćnih sredstava, enantioselektivnu sintezu, enzimsko i ne-enzimsko kinetičko rastavljanje, ili spontanu enantioselektivnu kristalizaciju. Takovi postupci su općenito opisani u Chiral Separation Techniques: Practical Approach (2. izd.), G. Subramanian (izd.), Wiley-VCH, 2000; T.E. Beesley i R.P.W. Scott, Chiral Kromatografy, John Wiley & Sons, 1999; i Satinder Ahuja, Chiral Separations by Chromatografy, Am. Chem. Soc., 2000. Nadalje, jednako dobro su poznati postupci za količinsko utvrđivanje enantiomernog suviška ili čistoće, na primjer, GC, HPLC, CE ili NMR, i utvrđivanje apsolutne konfiguracije i konformacije, na primjer, pomoću CD ORD, kristalografijom sa X zrakama ili pomoću NMR-a.

Općenito, svi tautomerni oblici i izomerni oblici i smjese, kako pojedinačnih geometrijskih izomera ili stereoizomera ili racemičnih ili neracemičnih smjesa, kemijske strukture ili predviđenog spoja, ako nije posebno označena specifična stereokemija ili izomerni oblik, nalazi se u nazivu spoja ili u strukturi.

D. Pojmovi i uobičajeni nazivi za farmaceutsko davanje, dijagnostiku i liječenje

Pojam "pacijent" uključuje oboje, humane i nehumane sisavce.

Pojam "učinkovita količina" znači količinu spoj prema izumu koja je, u smislu u kojem ju se daje ili upotrebljava, dovoljna za postizanje željenog učinka ili rezultata. Ovisno o smislu, pojam učinkovite količine može uključiti ili on može biti sinonim za farmaceutski učinkovitu količinu ili dijagnostički učinkovitu količinu.

Pojmovi "farmaceutski učinkovita količina" ili "terapijski učinkovita količina" znači količinu spoja prema izumu koja je, kad se daje pacijentu kojem je to potrebno, dovoljna za liječenje bolesti, uvjeta ili poremećaja za koje se upotrebljavaju ovi spojevi. Ta količina je dovoljna za izazivanje biološke ili medicinske reakcije tkiva, sistema ili pacijenta kojeg se želi ispitati ili liječiti.

Količina spoja prema izumu koja predstavlja terapijski učinkovitu količinu mijenja se ovisno o faktorima kao što je spoj i njegovo biološko djelovanje, sastav upotrijebljen za aplikaciju, vrijeme davanja, način davanja, brzina izlučivanja spoja, trajanje liječenja, vrsta bolesnog stanja ili poremećaja koji se liječi i njegova ozbiljnost, lijekovi upotrijebljeni u kombinaciji sa spojem ili istovremeno sa spojevima izuma, i starost, tjelesna težina, opće zdravlje, spol i način prehrane pacijenta. Stručnjak može tu terapijski učinkovitu količinu utvrditi rutinski na temelju svog stručnog znanja, stanja tehnike i ovog opisa.

Pojam "dijagnostički učinkovita količina" znači količinu spoja prema izumu koja upotrijebljena za dijagnostički postupak, uređaj ili pokus je dovoljna za postizanje željenog dijagnostičkog učinka ili željenog biološkog djelovanja potrebnog za dijagnostički postupak, uređaj ili pokus. Ta količina je dovoljna da izazove biološku ili medicinsku reakciju u dijagnostičkom postupku, uređaju ili pokusu koji može uključiti biološku ili medicinsku reakciju u pacijentu ili u in vitro ili in vivo tkivu ili sistemu koji se želi ispitati ili liječiti. Količina spoja prema izumu, koja predstavlja dijagnostički učinkovitu količinu, mijenja se ovisno o faktorima kao što je spoj i njegovo biološko djelovanje, primijenjen dijagnostički postupak, uređaj ili pokus, sastav upotrijebljen za aplikaciju, vrijeme davanja, način davanja, brzina izlučivanja spoja, trajanje aplikacije, o lijekovima i drugim spojevima koji su upotrijebljeni u kombinaciji sa spojem ili istovremeno sa spojevima izuma, i, ako je pacijent subjekt dijagnostičke aplikacije, o starost, tjelesnoj težini, općem zdravlju, spolu i način prehrane pacijenta. Stručnjak može tu dijagnostički učinkovitu količinu utvrditi rutinski na temelju svog općeg stručnog znanja, stanja tehnike i ovog opisa.

Pojam "modulirati" znači sposobnost spoja da mijenja funkciju receptora glukokortikoida na primjer, tako da ga veže i da stimulira ili inhibira funkcionalne reakcije glukokortikoid receptora.

Pojam "modulator" u smislu opisa spojevi prema izumu znači spoj koji modulira funkciju glukokortikoid receptora. Kao takovi, modulatori uključuju, ali se ne ograničavaju samo na agoniste, djelomične agoniste, antagoniste i djelomične antagoniste.

Pojam "agonist" u smislu ovog opisa spojeva prema izumu znači spoj koji, kad se veže na glukokortikoid receptor, pojačava ili povećava funkciju glukokortikoid receptora. Kao takovi, agonisti uključuju djelomične agoniste i potpune agoniste.

- 5 Pojam "potpuni agonist" u smislu opisa spojeva prema izumu znači spoj koji uzrokuje maksimalnu stimulacijsku reakcije glukokortikoid receptora, čak kad su prisutni i uštedeni (nezauzeti) glukokortikoid receptori.

Pojam "djelomičan agonist" u smislu opisa spojeva prema izumu znači spoj koji nije sposoban izazvati maksimalnu stimulacijsku reakciju glukokortikoid receptora, čak pri koncentracijama dovoljnim za zasićenje prisutnih
10 glukokortikoid receptora.

Pojam "antagonist" u smislu opisa spojeva prema izumu znači spoj koji izravno ili posredno inhibira ili potiskuje funkciju glukokortikoid receptora. Kao takovi, antagonisti uključuju djelomične antagoniste i potpune antagoniste.

- 15 Pojam "potpuni antagonist" u smislu opisa spojeva prema izumu znači spoj koji uzrokuje maksimalnu inhibiciju reakcije glukokortikoid receptora, čak kad su prisutni i uštedeni (nezauzeti) glukokortikoid receptori.

Pojam "djelomičan antagonist" u smislu opisa spojeva prema izumu znači spoj koji nije sposoban uzrokovati maksimalnu inhibiciju reakcije glukokortikoid receptora, čak pri koncentracijama dovoljnim za zasićenje prisutnih
20 glukokortikoid receptora.

Pojmovi "liječenje" ili "tretman" znače liječenje bolesnog stanja u pacijentu, i oni uključuju: (i) prevenciju pojave bolesnog stanja u pacijentu, posebno ako je taj pacijent genetski ili drugačije sklon bolesnom stanju, ali još nije dijagnosticirano da je ono prisutno; (ii) inhibiciju ili ublažavanje bolesnog stanja u pacijentu, tj. zaustavljanje ili usporavanje njegovog razvoja; ili (iii) oslobađanje pacijenta od bolesnog stanja, tj. uzrokovanje regresije ili izlječenja
25 bolesnog stanja.

Opis izuma u pojedinostima

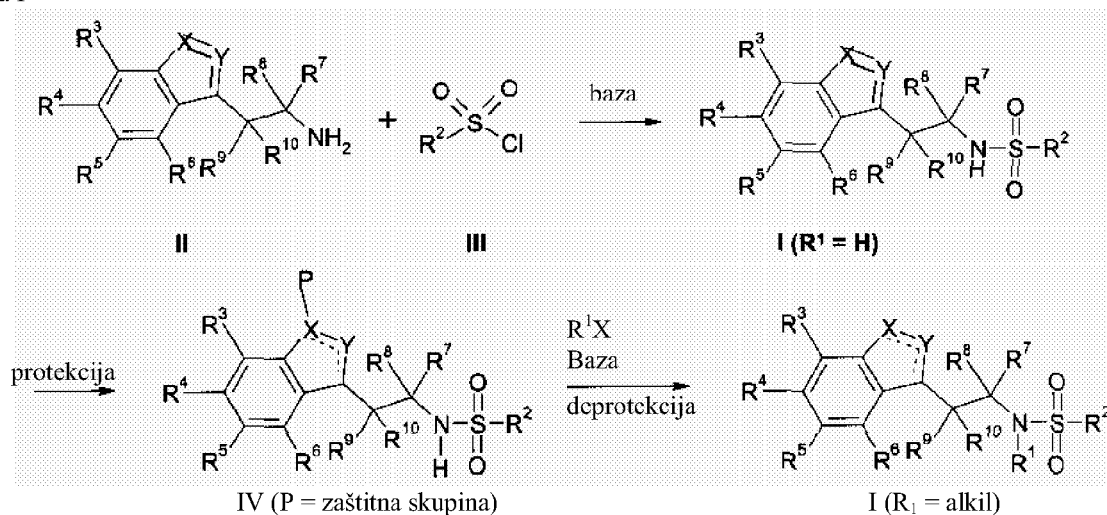
- 30 Opći postupci sinteze spojevi formule (I)

Izum također predviđa postupke za pripremu spojeva formule (I). U svim shemama, ako nije navedeno drugačije, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X i Y u donjim formulama imaju značenje koje je gore navedeno za R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X i Y u formuli (I) izuma. Intermedijati upotrijebljeni za pripremu spojeva izuma su komercijalno
35 dostupni ili ih stručnjak može lako proizvesti postupcima koji su mu poznati.

Optimalni uvjeti reakcije i vrijeme reakcija može se mijenjati ovisno o pojedinačnim upotrijebljenim reaktantima. Ako nije navedeno drugačije, otapala, temperature, tlakove i ostale uvjete reakcije prosječan stručnjak može lako odabrati. Specifični postupci su opisani u odlomku s primjerima sinteze. Tipično, napredovanje reakcije se prati pomoću
40 tankoslojne kromatografije (TLC), ako je poželjno, a intermedijati i proizvodi se mogu očistiti kromatografijom na silika gelu i/ili prekrizalizacijom.

Spojevi formule (I) mogu se proizvesti postupcima koji su prikazani u shemi I.

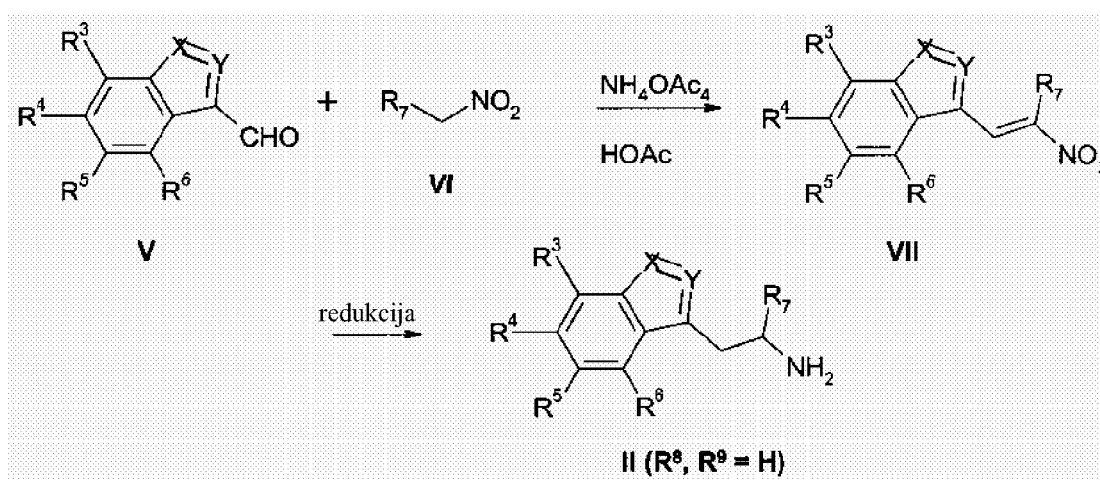
- 45 Shema I



Kako je prikazano u shemi I, prema potrebi supstituirani aminoetilni heterocikl (II) reagira sa sulfonil halidom, ponajprije sa sulfonil kloridom, u prisutnosti prikladne baze kao što je trietilamin, čime se dobije željeni spoj formule (I) u kojoj R^1 je H. Ako se želi alkilnu skupinu na R^1 , tada treba zaštititi svaki aktivan vodik ako je prisutan (ako X ili Y predstavlja NH). Primjer prikladne zaštitne skupine je terc-butoksi-karbonilna (t-Boc) skupina, koju se može povezati reakcijom spoja formule (I) u kojoj R^1 predstavlja H s di-terc-butil-dikarbonatom u prisutnosti baze kao što je 4-dimetilamino-piridin. Zatim zaštićeni intermedijat (IV) reagira s alkil halidom R^1X , gdje X predstavlja halogen, ponajprije I ili Br, u prisutnosti baze kao što je kalijev karbonat. Deprotekciju se vrši, na primjer, obradom s trifluorocetenom kiselinom, ili grijanjem u slučaju t-Boc zaštine skupine, čime se dobije željeni spoj formule (I) u kojoj R^1 predstavlja alkil ili supstituirani alkil.

Sulfonil kloridi R^2SO_2Cl (III) su komercijalno dostupni ili se oni mogu lako proizvesti postupcima koji su stručnjaku poznati. Intermedijati (II) se također mogu dobiti komercijalno ili se mogu proizvesti postupcima koji su poznati u struci. Na primjer, kako je prikazano u shemi II, intermedijati formule (II) mogu se proizvesti iz aldehida (V).

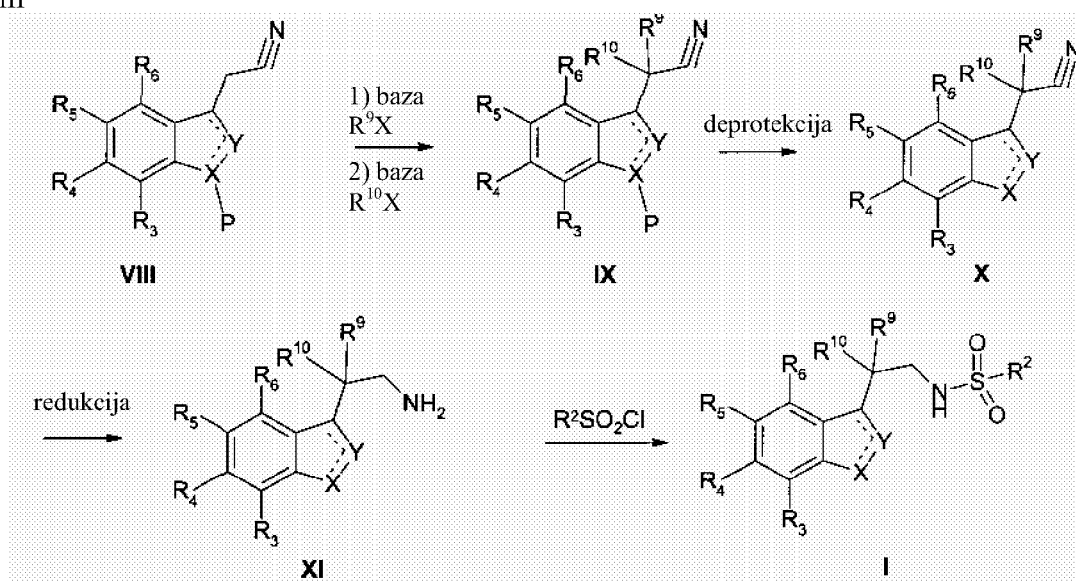
Shema II



Kako je prikazano u shemi II, aldehyd (II) reagira s nitro spojem (VI) u prisutnosti amonijevog acetata i octene kiseline, čime se dobije nitroalken (VII). Redukcijom alkena i nitro skupine, na primjer s boran/THF-om i trimetilsilil kloridom dobije se intermedijat (II) u kojem svaki od R^8, R^9 i R^{10} predstavlja H.

Postupak kojim se mogu dobiti spojevi formule (I) u kojoj R^9 i/ili R^{10} predstavljaju alkilne skupine prikazan je u shemi III.

Shema III



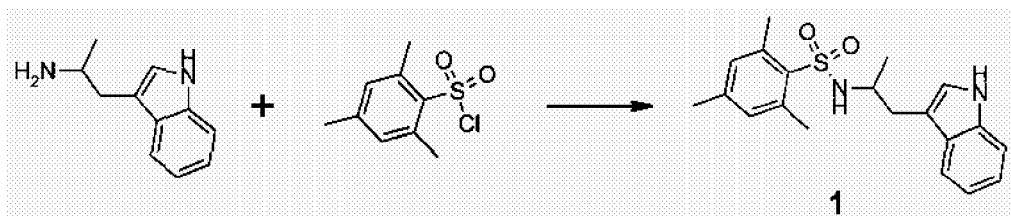
Kako je prikazano u shemi III, prema potrebi supstituirani cijanometilheterocikl (VIII) se obradi s bazom kao što je natrijev hidrid u prikladnom otapalu kao što je DMSO ili THF. Ako X ili Y predstavlja skupinu NH, nju se mora zaštititi s prikladnom zaštitnom skupine P kako je prikazano u VIII. Jedan primjer prikladne zaštitne skupine je terc-butoksi karbonilna (t-Boc) skupina. Obradi se s bazom i zatim se doda R^9X , gdje X je halogen. Ako se želi spoj s R^{10} , koja također može biti alkilna skupina, može se ponoviti postupak s bazom i $R^{10}X$. Ako se želi da R^9 i R^{10} budu jednake alkilne skupine, obje alkilne skupine se mogu dodati istovremeno obradom sa cijanometilhetero-ciklom (VIII) s najmanje dva ekvivalenta baze i alkil halida. Zatim se nakon odstranjivanja zaštitne skupine, na primjer, obradom spoja formule (IX) s kiselinom, ako P predstavlja t-Boc skupinu, dobije spoj formule (X). Redukcijom cijano skupine u spoju formule (X) obradom spoja formule (X) s redukcijskim sredstvom kao što je litij-aluminijev hidrid, dobije se spoj formule (XI). Reakcijom spoja formule (XI) sa sulfonil halidom u prisutnosti baze, kako je opisano za intermedijat II u shemi I, dobije se željeni spoj formule (I).

Da bi se izum bolje razumio, daju se slijedeći primjeri. Ovi primjeri imaju svrhu prikaza izvedbi ovog izuma, i nisu zamišljeni kao ograničenje smisla izuma u bilo kojem smislu, a to će stručnjak prepoznati. Posebni reagenti ili uvjeti mogu se mijenjati ako je to potrebno za pojedinačne spojeve. Upotrijebljeni polazni materijali su komercijalno dostupni ili ih stručnjak može lako proizvesti iz komercijalno dostupnih materijala.

Eksperimentalni primjeri

Primjer 1

Sinteza N-12-(1H-indol-3-il)-1-metiltil-2,4,6-trimetil-benzensulfonamida

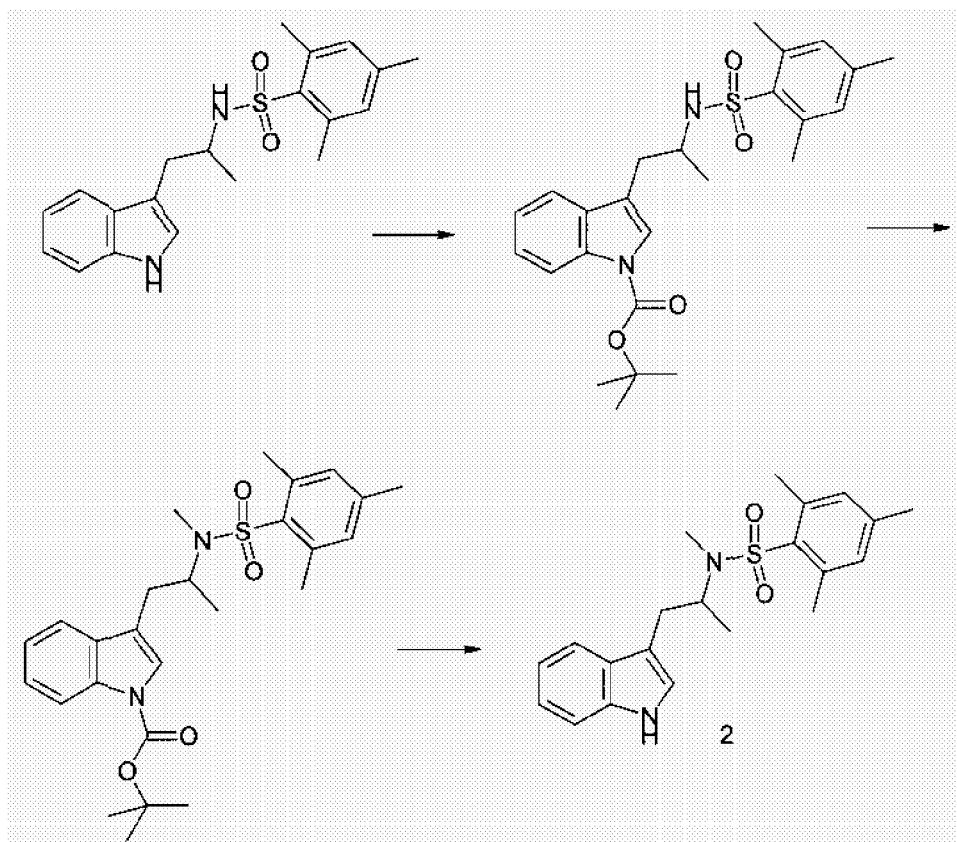


α -metil triptamin (34,9 mg, 0,2 mmola) se stavi u scintilacijsku bočicu od 20 ml i doda se 4 ml CH_2Cl_2 . K tome se doda mesitilensulfonil klorid (43,7 mg, 0,2 mmola) i trietilamin (0,042 ml, 0,3 mmola). Homogenu smjesu se miješa 14 sati. Reakcijsku smjesu se stavi izravno na umetak za ekstrakciju sa slojem krute faze NH_2/CBA koji je prethodno ispran sa CH_2Cl_2 (svaki s 1 g sorbenta, Varian Bond-elut) i temeljito se ispere filtracijom pod vakuumom. Umetak se ispere dva puta sa po 3 ml CH_2Cl_2 . Filtrat se koncentrira u vakuumu i ostatak se očisti na pločici za preparativnu kromatografiju (silika gel, pločica 1,0 mm, 50% EtOAc/heksan), čime se dobije 29,2 mg naslovnog spoja (iskorištenje 39%) kao bijelu krutu tvar.

Rastavljanje gornjih racemata na enantiomere izvršeno je kako slijedi: racemat (19,0 mg, 0,05 mmola) se otopi u 8 ml 10%-tne otopine izopropanol/heksana. 2,0 ml te otopine se ubrizga na HPLC (stupac: Chiracel OD 1,0 mm, brzina protoka: 5 m/min). Prvi isprani enantiomer se skupini kod 30,8 minuta, a drugi kod 35,2 minute. Taj ciklus se ponovi još tri puta, čime se dobije 5,0 prvog ispranog enantiomera (iskorištenje 53%) i 5,5 mg drugog (iskorištenje 58%).

Primjer 2

Sinteza N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-N-tetra-metilbenzensulfonamida



5

N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-trimetil-benzen-sulfonamid (400 mg, 1,12 mmola) (primjer 1) se otopi u 15 ml acetonitrila. K tome se doda 4-dimetilaminopiridin (14,0 mg, 0,12 mmola) i di-terc-butil karbonat (244 mg, 1,12 mmola). Reakcijsku smjesu se miješa preko noći. Otapalo se odstrani u vakuumu i ostatak se otopi u 20 ml EtOAc. Organsku fazu se ispere dva puta sa po 20 ml zasićene otopine amonijevog klorida (NH_4Cl) i 20 ml zasićene otopine NaCl. Organsku fazu se osuši preko magnezijevog sulfata (MgSO_4) i koncentrira u vakuumu, čime se dobije 416 mg 3-[2-(2,4,6-trimetilbenzensulfonilamino)-propil]indol-1-karboksilna kiselina terc-butil estera kao sivo bijelu krutu tvar (81%-tno iskorištenje). ^1H NMR i LC-MS analize su pokazale materijal dovoljne čistoće za daljnju reakciju.

10

15

3-[2-(2,4,6-trimetilbenzensulfonilamino)propil]indol-1-karboksilna kiselina terc-butil ester (200 mg, 0,44 mmola) se stavi u tikvicu s okruglim dnom od 5 ml i otopi se u 2 ml DMF-a. K tome se doda K_2CO_3 (338 mg, 2,20 mmola) i metil jodid (0,035 ml, 0,55 mmola). Reakcijsku smjesu se grije 16 sati pri 50°C . Kad se ohladi, reakcijsku smjesu se razrijedi s 15 ml EtOAc. Organsku fazu se ispere četiri puta sa po 10 ml vode i jednom s 10 ml zas. otopine NaCl. Organsku fazu se osuši preko magnezijevog sulfata i koncentrira se u vakuumu, čime se dobije 201 mg 3-{2-[metil-(2,4,6-trimetil benzensulfonil)amino]propil} indol- 1-karboksilna kiselina terc-butil estera kao viskozno ulje (97%-tno iskorištenje).

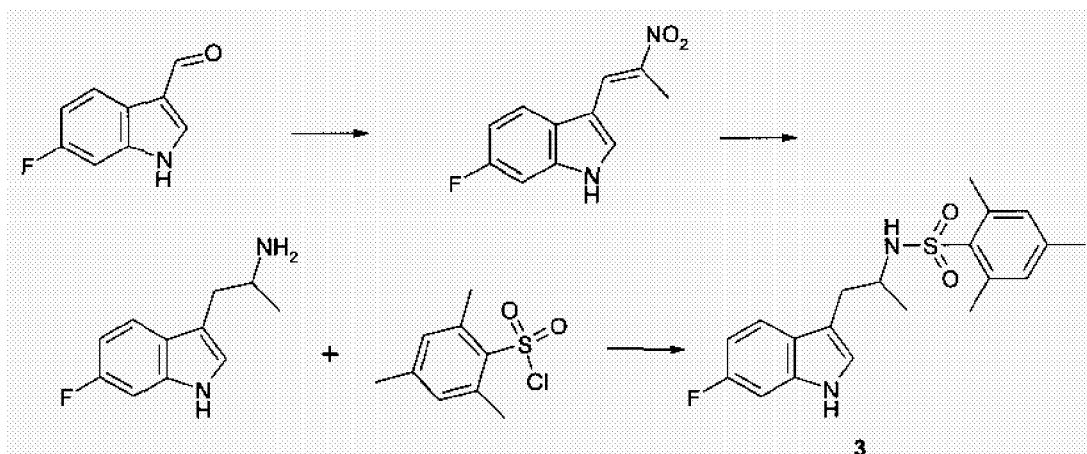
20

25

3-{2-[metil-(2,4,6-trimetilbenzensulfonil)amino]-propil}-indol-1-karboksilna kiselina terc-butil ester (100 mg, 0,21 mmola) se stavi u mikrovalnu cijev i otopi se u dikloretanu. Otopinu se grije uzastopce tri puta po 20 minuta pri 180°C . TLC analiza pokazuje stvaranje polarnije mrlje. Otopinu se stavi izravno na pločicu za preparativnu HPLC i očisti se (pločica 1,0 mm, 50% EtOAc/heksan), čime se dobije 29,8 mg naslovnog spoja kao bijelu krutu tvar (38%-tno iskorištenje).

Primjer 3

N-[2-(6-fluor-1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-trimetil-benzensulfonamid



3

- 5 6-fluorindol-3-karboksaldehid (206,8 mg, 1,27 mmola), amonijev acetat (245,0 mg, 3,18 mmola) i nitroetan (0,271 ml, 5,08 mmolova) se stave u scintilacijsku bočicu. Doda se octenu kiselinu (0,21 ml) i bočicu se grije s pištoljem sve dok se dobije homogenu otopinu. Reakcijsku posudu se stavi u ultrazvučnu kupelj namještenu na maksimum. Nakon 10 minuta, reakcijska smjesa postane heterogena. Bočicu se grije kao što je prethodno opisano. Ti ciklusi se ponavljaju sve dok se dobije trajnu homogenost. Zatim se reakcijsku posudu izloži 14 sati ultrazvuku. Sadržaj reakcijske smjese se razrijedi s 10 ml CH_2Cl_2 i ispere se s 20 ml H_2O . Organsku fazu se pusti da prođe kroz umetak silika gela i koncentrira se, čime se dobije 243 mg 6-fluor-3-((E)-2-nitropropenil)-1H-indola kao obiman crveni prah (88%-tno iskorištenje).

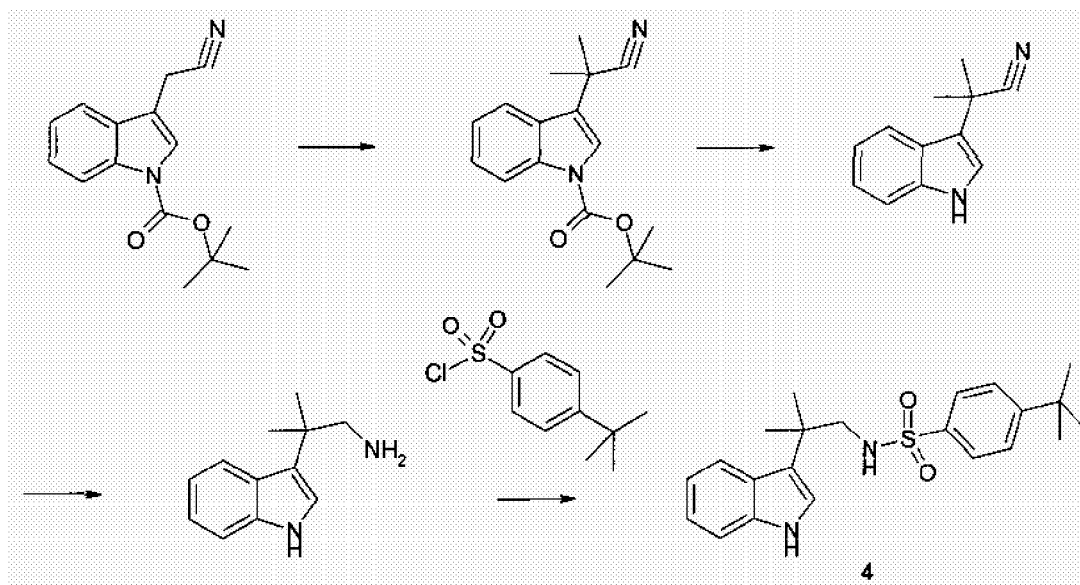
- 15 6-fluor-3-((E)-2-nitropropenil)-1H-indol (101 mg, 0,46 mmola) se stavi pod plinom dušikom u tikvicu s okruglim dnom od 10 ml i doda se 3 ml suhog THF-a. K tome se doda trimetilsilil klorid (0,350 ml, 2,76 mmola) i 1 M otopine BH_3/THF -a (2,76 ml, 2,76 mmola). Reakcijsku smjesu se miješa 16 sati. TLC analiza pokazuje potpuni utrošak polazanog materijala. MeOH se doda kap po kap da se pogasi zaostali BH_3 . Kad prestane razvijanje plina, reakcijsku smjesu se koncentrira u vakuumu u uljasti ostatak. Doda se 5 ml MeOH i smjesu se ponovno koncentrira u vakuumu. Taj ciklus se provede 4 puta, čime se dobije 2-(6-fluor-1H-indol-3-il)-1-metiletilamin. ^1H NMR i LC-MS pokazuju amski proizvod dovoljne čistoće za daljnju reakciju.

- 20 2-(6-fluor-1H-indol-3-il)-1-metiletilamin (77,8 mg, 0,46 mmola) se suspendira u 5 ml CH_2Cl_2 . Doda se trietilamin (0,145 ml, 1,04 mmola) i amin se potpuno otopi. K tome se doda mesitilensulfonil klorid (135 mg, 0,62 mmola) i reakcijsku smjesu se miješa preko noći. Reakcijsku smjesu se stavi izravno na umetak za ekstrakciju sa slojem krute faze NH_2/CBA koji je prethodno ispran sa CH_2Cl_2 (svaki s 1 g sorbenta, Varian Bond-elut) i temeljito se ispere filtracijom pod vakuumom. Umetak se ispere dva puta sa po 3 ml CH_2Cl_2 . Filtrat se koncentrira u vakuumu i ostatak se očisti na pločici za preparativnu kromatografiju (silika gel, pločica 1,0 mm, 50% EtOAc/heksan), čime se dobije 29,2 mg naslovnog spoja (iskorištenje 39%) kao bijelu krutu tvar. Nakon čišćenja se dobije 37,9 mg naslovnog spoja (22%-tno iskorištenje) kao bijelu krutu tvar.

30

Primjer 4

Sinteza 4-terc-butil-N-[2-(1H-indol-3-il)-2-metilpropil]-benzensulfonamida



4

60%-tnu disperziju NaH (600 mg, 15 mmolova) se stavi u suhu bocu pod dušikom. Sivu krutu tvar se ispere tri puta sa po 20 ml heksana. K tome se doda 20 ml suhog DMSO i 20 ml THF-a. Zatim se bocu ohladi u ledenoj kupelji. K toj smjesi se doda 3-(cijanometilindol-1-karboksilna kiselina-terc-butil ester (2,56 g, 10,0 ml) u 5 ml THF-a. Smjesu se pusti zagrijati na sobnu temperaturu tijekom perioda od 1 sata. Zatim se bocu ponovno ohladi i kap po kap doda se MeI (0,934 ml, 15,0 mmolova). Reakcijsku smjesu se miješa 1 sat. TLC analiza pokazuje potpuni utrošak polaznog materijala.

Reakciju se pogasi s vodom, razrijedi se s 50 ml etera i ispere s 50 ml zas. otopine NaCl. Organsku fazu se osuši preko magnezijevog sulfata i koncentrira u vakuumu. Kromatografijom (0-10% eter/heksan) dobije se 0,883 g 3-(cijanodimetilmetil)indol-1-karboksilna kiselina-terc-butil estera (31%-tno iskorištenje) i 0,341 g 3-(cijanometil-metil)indol-1-karboksilna kiselina-terc-butil estera (13%).

3-(cijanodimetilmetil)indol-1-karboksilna kiselina-terc-butil ester (0,883 g, 3,12 mmola) se otopi u 5 ml EtOAc. K tome se doda 5 kapi koncentrirane solne kiseline. Reakcijsku smjesu se miješa 2 sata, zatim se otapalo odstrani u vakuumu, čime se dobije 0,517 g 2-(1H-indol-3-il)-2-metilpropionitrila (75%-tno iskorištenje) kao bistro ulje.

2-(1H-indol-3-il)-2-metilpropionitril (0,375 g, 2,03 mmola) se otopi u 10 ml suhog etera i smjesu se ohladi u ledenoj kupelji. K tome se u jednom obroku doda litij aluminijev hidrid (LiAlH_4) (0,310 g, 8,14 mmolova). Reakcijsku smjesu se miješa 1 sat. TLC analiza pokazuje potpuni utrošak polaznog materijala. Reakcijsku smjesu se pogasi s 20 ml zasićene otopine amonijevog klorida i smjesu se razrijedi s 30 ml EtOAc. Organsku fazu se ispere s 20 ml zas. otopine NaCl. Dobivenu organsku fazu se osuši preko magnezijevog sulfata i koncentrira, čime se dobije 0,173 g 2-(1H-indol-3-il)-2-metilpropilamina (46%-tno iskorištenje).

2-(1H-indol-3-il)-2-metilpropilamin (50 mg, 0,27 mmola), trietilamin (0,096 ml, 0,78 mmola) i 4-terc-butil-fenilsulfonil klorid se dodaju k 2 ml CH_2Cl_2 . Reakcijsku smjesu se miješa preko noći i zatim se stavi izravno na umetak za ekstrakciju sa slojem krute faze NH_2/CBA koji je prethodno ispran sa CH_2Cl_2 (svaki s 1 g sorbenta, Varian Bond-elut) i temeljito se ispere filtracijom pod vakuumom. Umetak se ispere dva puta sa po 3 ml CH_2Cl_2 . Filtrat se koncentrira u vakuumu i ostatak se očisti na pločici za preparativnu kromatografiju (silika gel, pločica 1,0 mm, 50% EtOAc/heksan), čime se dobije 12,2 mg naslovnog spoja (iskorištenje 12%).

Ispitivanje bioloških svojstava

Spojevi izuma su ispitani u pogledu vezanja na steroid receptor pokusom kompeticijskog vezanja fluorescentne polarizacije. Detaljan opis za pripremu kompleksa rekombinantnog glukokortikoid receptora (GR) upotrijebljenog za pokus dat je u U.S. patentnoj publikaciji br. US 2003/0017503, koja je podnesena 20. maja 2002.g. i koja odgovara U.S. privremenoj prijavi br. 60/291,877 podnesenoj 18 maja 2001.g. Ovi su dokumenti ovdje uvršteni u cjelosti kao literatura. Priprava uzorka deksametazona obilježenog s tetrametil rodaminom (TAMRA) izvršena je postupkom iz standardne literature (M. Pons et al., J. Steroid Biochem., 1985, 22, str. 267-273).

A. Pokus kompeticijskog vezanja glukokortikoid receptora

Stupanj 1. Karakterizacija fluorescentnog uzorka

- 5 Najprije se moraju izmjeriti valne duljine za maksimalnu pobudu i emisiju fluorescentnog uzorka. Primjer takovog uzorka je deksametazon obilježen s rodaminom (TAMRA).

10 Zatim je afinitet uzorka prema steroid receptoru utvrđen pokusom titracije. Vrijednost fluorescentne polarizacije uzorka u pokusnom puferu je izmjerena na SLM- 8100 fluorometru upotrebom gore opisanih maksimalnih vrijednosti pobude i emisije. Dodani su alikvoti lizata vektora ekspresije i nakon svakog dodatka izmjerena je polarizacija fluorescencije sve dok se više nije opažala nikakva daljnja promjena vrijednosti polarizacije. Za izračunavanje konstante disocijacije uzorka iz vrijednosti polarizacije dobivenih za lizat povezan na uzorak primijenjena je regresijska analiza ne-linearnih najmanjih kvadrata.

15 Stupanj 2. Pretraživanje inhibitora u uzorku vezanja

U ovom pokusu korištena je polarizacija fluorescencije (e. fluorescence polarization, FP) za brojčano određivanje sposobnosti ispitnih spojeva u nadmetanju s deksametazonom, obilježenim s tetrametil rodaminom (TAMRA) u pogledu vezanja na kompleks humanog glukokortikoid receptora (GR) dobivenog iz sistema ekspresije u insektu. Pokusni pufer je bio: 10 mM TES, 50 mM KCl, 20 mM Na₂MoO₄·2H₂O, 1,5 mM EDTA, 0,04% masa/volumen CHAPS, 10% vol/vol glicerol, 1 mM ditiotritol, pH 7,4. Ispitni spojevi su otopljeni na 1 mM u čistom DMSO i zatim su dalje razrijeđeni na 20 10x pokusnu koncentraciju u pokusnom puferu nadopnjenom s 10% vol/vol DMSO. Ispitni spojevi su serijski razrijeđeni 10x na pokusnu koncentraciju u 10%-tnom DMSO koji je sadržavao pufer u polipropilenskim pločicama s 96 jamica. Reakcijske smjese za vezanje su pripravljene u crnim mikrotitarskim pločicama Dynex s 96 jamica uzastopnim dodatkom slijedećih pokusnih komponenata u svaku jamicu: 15 µl 10x otopine ispitnog spoja, 85 µl GR-a koji je 25 sadržavao lizat bakulovirusa razrijeđen 1:170 u pokusnom puferu, i 50 µl 15 nM deksametazona obilježenog s TAMRA. Pozitivne kontrole bile su reakcije smjesa koje nisu sadržavale nijedan ispitni spoj; negativne kontrole (slijepe) bile su reakcije smjesa koje su sadržavale 0,7 µM do 2 µM deksametazona. Reakcijske smjese za vezanje inkubirane su 1 sat pri sobnoj temperaturi zatim je polarizacija fluorescencije očitana u LJI analizatoru namještenom na 550 nm ekscitacije i 580 nm emisije, s postavljenim dikromatskim zrcalom Rhodamine 561. Vrijednosti IC₅₀ su utvrđene pomoću 30 iterativnog namještanja nelinearne krivulje podataka FP signala prema logističkoj jednadžbi sa 4-parametra.

Spojevi za koje je pronađeno da se vežu na gluko-kortikoid receptor mogu se ispitati u pogledu vezanja na progesteron receptor (PR), estrogen receptor (ER) i na mineralokortikoidne receptore da se ispita selektivnost spoja za GR. Protokoli za PR i MR su isti kao i za gornji postupak za GR, sa slijedećim izuzecima: PR insektni stanični lizat je razrijeđen 1:7.1 35 i MR lizat je razrijeđen 1:9.4. PR uzorak je s TAMRA obilježen mifepriston, upotrijebljen u pokus pri krajnjoj koncentraciji od 5 nM, a negativne kontrole (slijepe) su bile reakcijske smjese koje su sadržavale mifepriston koncentracijom od 0,7 µM do 2 µM.

ER protokol je sličan kao i gornji protokoli, ali se koristi garnitura za PanVera receptor i uzorak obilježen s fluoresceinom. Komponente za pokus su pripravljene u istim volumenima kao gore, tako da su dobivene krajnje 40 pokusne koncentracije za ER od 15 nM i za uzorak ES2 od 1 nM. K tome, redoslijed dodavanja komponenata je promijenjen u odnosu na gornje pokus: u pločice je prvi dodan uzorak, zatim je slijedio receptor i ispitni spoj. Pločice su očitane u LJI analizatoru namještenom na 485 nm pobude i 530 nm emisije, s postavljenim dikromatskim zrcalom Fluorescein 505.

45 Spojevi za koje je pronađeno da se vežu na gluko-kortikoid receptor mogu se ocijeniti u pogledu disocijacije transaktivacije i transrepresije pomoću pokusa spomenutih u poglavlju o pozadini izuma (C.M. Bamberger i H.M. Schulte, Eur. J. Clin. Invest., 2000, 30 (dodatak 3) 6-9) ili dolje opisanim pokusima.

50 B. Pokusi glukokortikoid receptora u stanicama

1. Indukcija aromataze u fibroblastima (pokus transaktivacije u stanici)

Deksametazon, sintetički ligand za glukokortikoid receptor (GR), inducira ekspresiju aromataze u humanim stanicama fibroblastima prepucija. Aktivnost aromataze se mjeri pretvorbom testosterona u estradiol u mediju za kulturu. Spojevi 55 koji pokazuju vezanje na GR ocijenjeni su u pogledu njihove sposobnosti da induciraju aktivnost aromataze humanim fibroblastima prepucija.

Humane stanice fibroblasti prepucija (ATCC kat. br. CRL-2429, oznaka CCD112SK) su stavljene u pločice s 96 jamica gustoćom od 50.000 stanica po jamici 5 dana prije upotrebe, u Iscove modificirani Dulbecco medij (GibcoBRL Life Technologies kat. br. 12440-053) nadopunjen s 10% FBS-om filtriranim preko ugljena (Clonetech kat. br. SH30068) i 60 gentamicinom (GibcoBRL Life Technologies kat. br. 15710-064). Na dan pokusa, medij u jamicama je zamijenjen sa

svježim medijem. Stanice su obrađene s ispitnim spojevima pri krajnjim koncentracijama od 10^{-5} M do 10^{-8} M, i testosteronom krajnje koncentracije od 300 ng/ml. Svaka jamica je imala ukupni volumen od 100 μ L. Pripravljena su po dva uzorka. Kontrolne jamice su sadržavale: (a) jamice koje su dobile samo testosteron, i (b) jamice koje su dobile testosteron i 2M deksametazon da se osigura maksimalnu indukciju aromataze. Pločice su inkubirane pri 37°C preko

5 noći (15 do 18 sati) i supernatanti su skupljeni na kraju inkubacije. Estradiol u supernatantu je izmjereno pomoću ELISA garniture za estradiol (proizvod tvrtke ALPCO, dobiven od American Laboratory Products kat. br. 020-DR-2693) prema uputama proizvođača. Količina estradiola je obrnuto proporcionalna ELISA signalima u svakoj jamici. Mjera kojom ispitni spojevi induciraju aromatazu izražena je kao relativan postotak prema deksametazonu. Vrijednosti EC_{50} ispitnih spojeva su dobivene nelinearnim usklađivanjem s krivuljama.

2. Inhibicija proizvodnje IL-6 u fibroblastima (pokus za transrepresiju u stanicama)

Humane stanice fibroblasti prepucija proizvode IL-6 kao reakciju na stimulaciju s pro-upalnim citokinom IL-1. Ta upalna reakcija, izmjerena kao proizvodnja IL-6, može se učinkovito inhibirati s deksametazonom, sintetičkim ligandom za glukokortikoid receptor (GR).

15 Spojevi koji pokazuju vezanje na GR su ispitani u pogledu njihove sposobnosti da inhibiraju proizvodnju IL-6 u humanim fibroblastima prepucija.

Stanice fibroblasti humanog prepucija (ATCC kat. br. CRL-2429) su stavljene u pločice s 96 jamica gustoćom od 5.000 stanica po jamici dan prije upotrebe u Iscove modificirani Dulbecco-ov medij (GibcoBRL Life Technologies kat. br. 12440-053) nadopunjen s 10%-tnim FBS filtriranim preko ugljena (Clonotech kat. br. SH30068) i gentamicinom (GibcoBRL Life Technologies kat. br. 15710-064). Slijedeći dan je medij u jamicama zamijenjen sa svježim medijem. Stanice su obrađene s IL-1 (rhIL-1 α , R&D Systems, kat. br. 200-LA) do krajnje koncentracije od 1 ng/mL, i s ispitnim spojevima do krajnjih koncentracija od 10^{-5} M do 10^{-8} M u ukupnom volumenu od 200 μ L po jamici. Pripravljena su po

25 dva uzorka. U usporedbene kontrolne jamice nisu dodani ispitni spojevi ili IL-1. U jamice za pozitivnu kontrolu dodan je samo IL-1 i predstavnik maksimalne (ili 100%) količine proizvodnje IL-6. Pločice su inkubirane pri 37°C preko noći (15 do 18 sati) i supernatanti su skupljeni na kraju inkubacije. Količine IL-6 u supernatantima su utvrđene pomoću ELISA garniture za IL-6 (MedSystems Diagnostics GmbH, Beč, Austrija, kat. br. BMS213TEN) prema uputama proizvođača. Opseg inhibicije IL-6 sa ispitnim spojevima izražen je u postocima u odnosu na pozitivne kontrole. Vrijednosti IC_{50} ispitnih spojeva utvrđene su pristajanjem s nelinearnom krivuljom.

Ocjenjivanje agonističkog ili antagonističkog djelovanja spojeva koji se vežu na glukokortikoid receptor može se utvrditi bilo kojim pokusom.

3. Modulacija indukcije tirozine aminotransferaze (TAT) u stanicama hepatoma štakora

Ispitivanje spojeva u pogledu agonističkog ili antagonističkog djelovanja u indukciji tirozin amino-transferaze (TAT) u stanicama hepatoma štakora

Stanice H4-II-E-C3 su inkubirane preko noći u pločicama s 96 jamica (20.000 stanica/100 μ L/jamici) u MEM mediju koji je sadržavao 10% s toplinom inaktiviranog FBS-a i 1% ne-esencijalnih amino kiselina. Slijedeći dan su stanice

40 stimulirane 18 sati s navedenim koncentracijama deksametazona ili ispitnog spoja (otopljenog u DMSO, krajnja DMSO koncentracija 0,2%). Kontrolne stanice su obrađene s 0,2% DMSO. Nakon 18 sati, stanice su lizirane u puferu koji je sadržavao 0,1% Tritona X-100 i TAT djelovanje je izmjereno fotometrijskim pokusom upotrebom tirozina i alfa-ketoglutarata kao supstrata.

45 Za mjerenje antagonističkog djelovanja, stanice hepatoma su prethodno stimulirane dodatkom deksametazona (rasponi koncentracija od 3×10^{-9} M do 3×10^{-8} M) kratko prije dodatka ispitnog spoja k stanicama. Steroidalan ne-selektivan GR/PR antagonist mifepriston je upotrijebljen kao kontrola.

4. Modulacija indukcije MMTV-Luc u HeLa stanicama

Ispitivanje spojeva u pogledu agonističkog ili antagonističkog djelovanja u stimulaciji MMTV-(mišji tumorski virus sisavca) promotora u stanicama HeLa

HeLa stanice su stabilno ko-transfektirane s pHLLuc-plazmidom koji je sadržavao fragment MMTV-LTR (-200 do +100 u odnosu na početno mjesto transkripcije) kloniran ispred gena luciferaze (Norden, 1988) i pcDNA3.1 plazmid (Invitrogen) koji ima svojstvo ekspresije otpornosti na selektivan antibiotik GENETICIN®. Odabrani su klonovi s najboljom indukcijom MMTV promotora i oni su upotrijebljeni za daljnje pokuse.

Stanice su uzgajane preko noći u mediju DMEM bez fenol crvenog, nadopunjenim s 3% CCS (govedi serum obrađen s ugljenom) i zatim su prenesene u pločice s 96 jamica (15.000 stanica/100 μ L/jamici). Slijedeći dan je aktivacija MMTV promotora stimulirana dodatkom ispitnog spoja ili deksametazona otopljenog u DMSO (krajnja koncentracija 0,2%).

Kontrolne stanice su obrađene samo s DMSO. Nakon 18 sati stanice su lizirane s reagentom za lizu stanica (Promega, kat. br. E1531), dodan je reagent za pokus luciferaze (Promega, kat. br. E1501) i luminescencija je izmjerena pomoću luminometra (BMG, Offenburg).

- 5 Za mjerenje antagonističkog djelovanja, MMTV promotor je prethodno stimuliran dodatkom deksametazona (3×10^{-9} M do 3×10^{-8} M) kratko prije dodatka ispitnog spoja k stanicama. Steroidni neselektivan GR/PR antagonist mifepriston je upotrijebljen kao kontrola.

5. Modulacija proizvodnje IL-8 u stanicama U937

- 10 Ispitivanje spojeva u pogledu agonističkog ili antagonističkog djelovanja u inhibiciji sekrecije IL-8 inducirane s LPS-om u stanicama U-937 posredstvom GR-a

15 Stanice U-937 su inkubirane 2 do 4 dana u RPMI1640 mediju koji je sadržava 10% CCS (goveđi serum obrađen s ugljenom). Stanice su prenesene u pločice s 96 jamica (40.000 stanica/100 μ l/jamici) i stimulirane su s 1 μ g/ml LPS-a (otoplje u PBS-u) u prisutnosti ili u odsutnosti deksametazona ili ispitnog spoja (otopljen u DMSO, krajnja koncentracija 0,2%). Kontrolne stanice su obrađene s 0,2% DMSO. Nakon 18 sati, IL-8 koncentracija u supernatantu stanica je izmjerena pomoću ELISA pomoću garniture "OptEIA human IL-8 set" (Pharmingen, kat. br. 2654KI).

- 20 Za mjerenje antagonističkog djelovanja, s LPS-inducirana IL-8 sekrecija je inhibirana dodatkom deksametazona (3×10^{-9} M do 3×10^{-8} M) kratko prije dodatka ispitnog spoja k stanicama. Steroidni ne-selektivan GR/PR antagonist mifepriston je upotrijebljen kao kontrola.

6. Modulacija ICAM-Luc ekspresije u HeLa stanicama

- 25 Ispitivanje spojeva u pogledu agonističkog ili antagonističkog djelovanja u inhibiciji s TNF-alfa-inducirane aktivacije ICAM-promotora u HeLa stanicama

30 HeLa stanice su stabilno ko-transfektirane s plazmidom koji sadrži 1.3 kb fragment humanog ICAM-promotora (-1353 do -9 u odnosu na mjesto početka transkripcije, Ledebur i Parks, 1995) kloniran ispred gena luciferaze i pcDNA3.1 plasmida (Invitrogen) koji ima svojstvo ekspresije otpornosti prema antibiotiku GENETICINO. Odabrani su klonovi s najboljom indukcijom ICAM-promotora i oni su upotrijebljeni za daljnje pokuse. Stanice su prenesene u pločice s 96 jamica (15.000 stanica/100 μ l/jamici) u DMEM mediju nadopunjenim s 3% CCS-a. Aktivacija ICAM promotora je inducirana slijedeći dan dodatkom 10 ng/ml rekombinantnog TNF-alfa (R&D System, kat. br. 210-TA). Stanice su istovremeno obrađene s ispitnim spojem ili s deksametazonom (otopljen u DMSO, krajnja koncentracija 0,2%). Kontrolne stanice su obrađene samo s DMSO. Nakon 18 sati, stanice su lizirane s reagentom za lizu stanica (Promega, kat. br. E1531), dodan je reagent za pokus s luciferazom (Promega, kat. br. E1501) i luminescencija je izmjerena pomoću luminometra (BMG, Offenburg).

- 40 Za mjerenje antagonističkog djelovanja, s TNF-alfa-inducirana aktivacija ICAM-promotora je inhibirana dodatkom deksametazona (3×10^{-9} M do 3×10^{-8} M) kratko prije nego je ispitni spoj dodan k stanicama. Steroidno neselektivan GR/PR antagonist mifepriston je upotrijebljen kao kontrola.

Općenito, povoljno područje jačine u gornjim pokusima je između 0,1 nM i 10 μ M, još bolje područje jačine je od 0,1 nM do 1 μ M, a ponajbolje područje jačine je 0,1 nM do 100 nM.

- 45 Tipični spojevi izuma su bili ispitani i pokazali su djelovanje modulatora funkcije glukokortikoid receptora u jednom ili u više gornjih pokusa. Na primjer, slijedeći spojevi izuma su pokazali jako djelovanje (100 nM ili manje) u pokusu vezanja GR:

- N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-trimetil-benzensulfonamid;
2,4,6-triklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;
50 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-triizopropil-benzensulfonamid;
4-brom-2,5-diklortiofen-3-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid;
2,4,6-triklor-N[1-(1H-indol-3-ilmetil)propil]benzen-sulfonamid;
N-[2-(5-fluor-1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-tri-metilbenzensulfonamid;
N-[1-(1H-indol-3-ilmetil)propil]-2,4,6-trimetilbenzen-sulfonamid; i
55 N-[2-(6-fluor-1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-tri-metilbenzensulfonamid.

K tome, slijedeći spoj izuma je ispitan i pokazao je djelovanje agonista funkcije glukokortikoid receptora u jednom ili više gornjih pokusa:

N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-trimetil-benzensulfonamid.

Nadalje, slijedeći spojevi izuma su bili ispitani i pokazali su djelovanje antagonista funkcije glukokortikoid receptora u jednom ili više gornjih pokusa:

- 2-klor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-6-metil-benzensulfonamid;
- 2,6-diklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;
- 5 2,4,6-triklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;
- N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-triizopropil-benzensulfonamid; i
- 4-brom-2,5-diklortiofen-3-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid.

Izum također predviđa postupke za modulaciju funkcije glukokortikoid receptora u pacijenti koji postupak obuhvaća davanje pacijentu spoja prema izumu. Ako je svrha modulacije funkcije glukokortikoid receptora u pacijentu liječenje bolesti ili bolesnog stanja, davanje uključuju ponajprije terapijski ili farmaceutski učinkovite količine farmaceutski prihvatljivog spoja prema izumu. Ako je svrha modulacije funkcije glukokortikoid receptora u pacijentu diagnostička ili neka druga svrha (npr. utvrđivanje prikladnosti pacijenta za terapiju ili osjetljivosti na razne doze spojeva prema izumu koje su manje od terapijskih), davanje uključuje ponajprije učinkovitu količinu spoja prema izumu, to jest, količinu potrebnu da se dobije željeni učinak ili stupanj modulacije.

Postupci terapijske upotrebe

Kao što je gore istaknuto, spojevi izuma se mogu upotrijebiti za modulaciju funkcije glukokortikoid receptora. U tu svrhu, ovi spojevi se upotrebljavaju terapijski za liječenje bolesti ili bolesnih stanja posredovanih s funkcijom glukokortikoid receptora ili bolesti u kojima je korisna modulacija funkcije glukokortikoid receptora.

Kako spojevi izuma moduliraju funkciju glukokortikoid receptora, oni imaju vrlo korisno protu-upalno i anti-alergijsko, imuno-supresivno i anti-proliferativno djelovanje i oni se mogu upotrijebiti u pacijentima kao lijekovi, posebno u obliku farmaceutskih sastava kako su prikazani dalje dolje, za liječenje bolesti i bolesnih stanja.

Agonistički spojevi prema izumu mogu se upotrijebiti u pacijentima kao lijekovi za liječenje slijedećih bolesnih stanja ili indikacija koje su popraćene s upalnim, alergijskim i/ili proliferativnim procesima:

- (i) plućne bolesti: kronične, opstruktivske bolesti pluća bilo koje geneze, posebno bronhijalna astma i kronična opstruktivska bolest pluća (COPD); sindrom zrelog respiratornog distresa (ARDS); bronhektazija; bronhitis različitih geneza; svi oblici restriktivnih plućnih bolesti, posebno alergijski alveolitis; svi oblici plućnih edema, posebno toksički plućni edem; svi oblici intersticijskih plućnih bolesti bilo koje geneze, npr. radijacijski pneumonitis; i sarkoidoza i granulomatoza, posebno Boeckova bolest;
- (ii) reumatske bolesti ili autoimunosne bolesti ili bolesti zglobova: svi oblici reumatskih bolesti, posebno reumatoidni artritis, akutna reumatska groznica, i reumatska polimijalgija; reaktivan artritis; reumatske bolesti mekog tkiva; upalne bolesti mekog tkiva drugačije geneze; artrički simptomi u degenerativnim bolestima zglobova (artroza); traumatski artritis; kolagenoza bilo koje geneze, npr. sistemski eritematozni lupus, skleroderma, polimiositis, dermatomiositis, Sjögrenov sindrom, Stillova bolest, i Felty-jev sindrom;
- (iii) alergijske bolesti: svi oblici alergijskih reakcija, npr. angioneurotički edem, hunjavica od sijena, ubodi insekata, alergijske reakcije na lijekove, krvne derivate, sredstva za dobivanje kontrasta, itd., anafilaktički šok (anafilaksa), urtikarija, angioneurotički edem, i dodirni dermatitis;
- (iv) vaskularne bolesti: panarteritis nodosa, poliarteritis nodosa, arteritis temporalis, Wegnerova granulomatoza, artritis velikih stanica, i erythema nodosum;
- (v) dermatološke bolesti: površinski dermatitis, posebno kod djece; psorijaza; pityriasis rubra pilaris; eritematozne bolesti izazvane s raznim opasnostima, npr. sa zrakama, kemikalijama, opeklinama, itd.; dermatozne lezije; bolesti lišajnog kompleksa; svrbež (npr. alergijske geneze); seborejni dermatitis; rozaceja; pemphigus vulgaris; erythema multiforme exudativum; balanitis; vulvitis; gubitak kose, kao onaj koji se pojavljuje kod alopecija areata; i limfoni kutanih T stanica;
- (vi) bubrežne bolesti: sindrom bubrežnog kamenca; i svi tipovi nefritisa, npr. glomerulonefritis;
- (vii) bolesti jetre: akutna dezintegracija jetrenih stanica; akutni hepatitis razne geneze, npr. virusni, toksički, uzrokovan s lijekom; i kroničan agresivan i/ili kroničan intermitentan hepatitis;
- (viii) gastrointestinalne bolesti: upalne crijevne bolesti, npr. regionalni enteritis (Crohnova bolest), colitis ulcerosa; gastritis; peptički ezofagitis (refluksni ezofagitis); i gastroenteritis drugih geneza, npr. netropska crijeva bolest;
- (ix) proktološke bolesti: analni ekcem; fisure; hemoroidi; i idiopatski proktitis;
- (x) očne bolesti: alergijski keratitis, uveitis ili iritis; konjunktivitis; blefaritis; neuritis nervi optici; horoiditis; i simpatetička oftalmija;
- (xi) bolesti područja uha, grla i nosa (ENT): alergijski rinitis ili hunjavica od sijena; otitis externa, npr. uzrokovan s dodirnim ekcemom, infekcijom, itd.; i otitis media;
- (xii) neurološke bolesti: moždani edem, posebno moždani edem povezan s tumorom; multipla skleroza; akutni encefalomijelitis; meningitis; akutna ozljeda spinalnog korda; moždani udar; i razni oblici napada, npr. čvoraste spazme;

- (xiii) bolesti krvi: stečena hemolitička anemija; i idiopatska trombocitopenija;
 - (xiv) tumorske bolesti: akutna limfatična leukemija; maligni limfom; limfogranulomatoza; limfosarkom; ekstenzivne metastaze, posebno u grudina, karcinom bronhija i prostate;
 - (xv) endokrine bolesti: endokrina oftalmopatija; endokrina orbitopatija; tirotoksička kriza; tiroiditis de Quervain; Hashimoto tiroiditis; Morbus Basedow; granulomatozni tiroiditis; limfomatozna struma; i Grave-ova bolest;
 - (xvi) presađivanje organa i tkiva i bolest graft-versus-host;
 - (xvii) neka stanja šoka, npr. septički šok, anafilaktički šok i sindrom sistemske upalne reakcije (SIRS);
 - (xviii) zamjenska terapija kod kongenitalne primarne adrenalne insuficijencije, npr. adrenogenitalni sindrom; stečena primarna adrenalna insuficijencija, npr. Addisonova bolest, autoimunosni adrenalitis, post-infekcija, tumori, metastaze, itd.; kongenitalna sekundarna adrenalna insuficijencija, npr. kongenitalni hipopituitarizam; i stečena sekundarna adrenalna insuficijencija, npr. post-infekcija, tumori, metastaze, itd.;
 - (xix) bol upalne geneze, npr. lumbago; i
 - (xx) razne druge bolesni ili stanja koja uključuju tip I dijabetesa (dijabetes ovisan o inzulinu), osteoartritis, Guillain-Barre-ov sindrom, restenozi nakon perkutane transluminalne koronarne angioplastije, Alzheimerovu bolest, akutnu i kroničnu bol, aterosklerozu, reperfuzijsku ozljedu, bolesti koštane resorpcije, kongestivno otkazivanje srca, miokardijalni infarkt, opekline, višestruke ozljede organa kao posljedica traume, akutni purulentni meningitis, nekrozni enterokolitis i sindrome povezane s hemodijalizom, leukoferezom i transfuzijom granulocira.
- K tome, spojevi prema izumu mogu se upotrijebiti za liječenje bilo koje bolesti ili stanja koje gore nije bilo spomenuto, bolest koju se je liječilo, koju se liječi ili koju će se liječiti sa sintetičkim glukokortikoidima (vidi npr. H.J. Hatz, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Stuttgart, Verlags-gesellschaft mbH, 1998, što je ovdje uvršteno u cjelosti kao literatura). Većina ili sve indikacije koje su spomenute gore od (i) do (xx) opisane su u pojedinostima u H.J. Hatz, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien.

Nadalje, spojevi izuma mogu se također upotrijebiti za liječenje poremećaja drugačijih od gore navedenih ili spomenutih ili ovdje opisanih, a koji su uključeni u pozadinu izuma.

- Antagonistički spojevi prema izumu, bez obzira jesu li oni potpuni antagonisti ili su djelomični antagonisti, mogu se upotrijebiti u pacijentima kao lijekovi za liječenje slijedećih bolesnih stanja ili indikacija, bez ograničenja: tip II dijabetesa (dijabetes koji ne ovisi o inzulinu); debljina; kardiovaskularne bolesti; hipertenzija; arterioskleroza; neurološke bolesti, kao psihoza i depresija; tumori nadbubrežne žlijezde i hipofize; glaukom; i Cushingov sindrom na osnovi ACTH sekrecijskog tumora sličnog adenomu hipofize. Posebno, spojevi izuma mogu se upotrijebiti za liječenje debljine i svih bolesnih stanja i indikacija povezanih sa slabom regulacijom metabolizma masnih kiselina, kao što je hipertenzija, aterosklerozu i druge kardiovaskularne bolesti. Upotrebom spojeva izuma koji su GR antagonisti može se antagonizirati metabolizam ugljikohidrata i metabolizam masnih kiselina. Tako se antagonistički spojevi izuma mogu upotrijebiti za liječenje svih bolesti i bolesnih stanja koja uključuju povećani metabolizam ugljikohidrata, proteina i lipida i one uključuju bolesti i bolesna stanja koja dovode do slabosti mišića slične katabolizmu (kao primjer metabolizma proteina).

Postupci dijagnostičke upotrebe

- Spojevi izuma mogu se također upotrijebiti u dijagnostičkim primjenama i za komercijalne i druge svrhe kao standardi u pokusima kompeticijskog vezanja. U takovoj upotrebi, spojevi izuma se mogu upotrijebiti u obliku samih spojeva ili se oni mogu modificirati vezanjem radioizotopa, luminescencije, fluorescentnih sredstava za obilježavanje ili slično da se dobije radioizotop, luminescenciju ili fluorescentan uzorak, što je stručnjaku poznato i kako je opisano u Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals, 6. izd., R.P. Haugland (izd.), Eugene: Molecular Probes, 1996; Fluorescence and Luminescence Probes for Biological Activity, W.T. Mason (izd.), San Diego: Academic Press, 1993; Receptor-Ligand Interaction. A Practical Approach, E.C. Hulme (izd.), Oxford: IRL Press, 1992, pri čemu je svaka od ovih publikacija ovdje u cjelosti uvrštena kao literatura.

Općenito davanje i farmaceutski sastavi

- Kad se upotrijebavaju kao lijekovi, spojevi izuma se daju obično u obliku farmaceutskog sastava. Takovi sastavi se mogu pripremiti primjenom postupaka koji su dobro poznati u farmaceutskoj struci i oni obuhvaćaju najmanje jedan spoj izuma. Spojevi izuma se također mogu dati i sami ili u kombinaciji s pomoćnim sredstvima koja povećavaju postojanost spojeva izuma, olakšavaju davanje farmaceutskih sastava koji ih sadrže u određenim izvedbama, osiguravaju bolju topivost ili bolje dispergiranje, povećano inhibicijsko djelovanje, osiguravaju dodatnu terapiju i slično. Spojevi prema izumu mogu se upotrijebiti sami kao takovi ili zajedno s drugim aktivnim tvarima prema izumu, prema potrebi također zajedno s drugim farmakološki aktivnim tvarima. Općenito, spojevi ovog izuma se daju u terapijski ili farmaceutski učinkovitom količinom, ali oni se mogu dati i u nižim količinama za dijagnostičke ili druge svrhe.

Posebno, spojevi izuma se mogu upotrijebiti u kombinaciji s glukokortikoidima ili kortikosteroidima. Kako je gore istaknuto, standardna terapija za razne imunosne i upalne poremećaje uključuje davanje kortikosteroida, koji imaju sposobnost potiskivanja imunoloških i upalnih reakcija. (A.P. Truhan et al., *Annals of Allergy*, 1989, 62, str. 375-391; J.D. Baxter, *Hospital Practice*, 1992, 27, str. 111-134; R.P. Kimberly, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1992, 4, str. 325-331; M.H. Weisman, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1995, 7, str. 183-190; W. Sterry, *Arch. Dermatol. Res.*, 1992, 284 (Suppl.), str. S27-S29). Međutim, dok je terapijski korisna upotreba kortikosteroida povezana s brojnim sporednim učincima, koji se kreću od blagih pa sve do onih koji su opasni za život, posebno s produljenom i/ili upotrebom visoke doze steroida. S tim u skladu, postupci i sastavi koji omogućuju upotrebu nižeg učinkovitog doziranja kortikosteroida (koji se spominju kao "zaštita od učinka steroida") su jako poželjni da se izbjegnu neželjeni sporedni učinci. Spojevi izuma pružaju takav učinak zaštite od steroida s postizanjem željenog terapijskog učinka, jer omogućuju upotrebu nižih doza i manju učestalost davanja glukokortikoida ili kortiko-steroida.

Davanje spojeva izuma u čistom obliku ili u odgovarajućem farmaceutskom sastavu može se provesti primjenom prihvaćenih načina davanja farmaceutskih sastava. Tako davanje može biti, na primjer, oralno, bukalno (npr. suplingvalno), nazalno, parenteralno, površinsko, trans-dermalno, vaginalno ili rektalno, u oblik krutine, polu-krutine, liofiliziranog praha ili u tekućim oblicima doziranja kao što su, na primjer, tablete, čepići, pilule, meke elastične i tvrde želatinske kapsule, puderi, otopine, suspenzije ili aerosoli, ili slično, ponajprije u obliku jediničnih doziranja prikladnih za jednostavno davanje točnog doziranja. Farmaceutski sastavi općenito uključuju uobičajen farmaceutski nosač ili pomoćno sredstvo i spoj izuma kao aktivno sredstvo, a uz to oni mogu uključiti i druga medicinska sredstva, farmaceutska sredstva, nosače, dodatke, sredstva za razređivanje, vehikla ili njihove kombinacije. Takova farmaceutski prihvatljiva pomoćna sredstva, nosači ili dodaci, kao i postupci za izradu farmaceutskih sastava za razne načine davanja dobro su poznati stručnjaku. Stanje tehnike je opisano npr. u Remington: *Science and Practice of Pharmacy*, 20. izdanje, A. Gennaro (izd.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, Michael & Irene Ash (izd.), Gower, 1995; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, A.H. Kibbe (izd.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H.C. Ansel and N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5. izd., Lea and Febiger, 1990; svaka od ovih publikacija ovdje je u cjelosti uvrštena kao literatura zbog boljeg opisa stanja tehnike.

Kako bi stručnjak mogao očekivati, oblik spoja izuma upotrijebljen u posebnoj farmaceutskoj formulaciji bira se (npr. sol) tako da ima prikladne fizičke karakteristike (npr. topivost u vodi) koje su potrebne da se dobije učinkovitu formulaciju.

Farmaceutski sastav prikladan za bukalno (suplingvalno) davanje uključuje pastile koje sadrže spoj predloženog izuma u začinjenoj osnovi, obično saharozi, akaciji ili tragakantu, i pastile koje sadrže spoj u inertnoj osnovi, kao što su želatina i glicerol ili saharoza i akacija.

Farmaceutski sastavi prikladni za parenteralno davanje obuhvaćaju sterilne vodene pripravke spoja predloženog izuma. Ti pripravci se daju ponajprije intravenski, iako se davanje također može provesti pomoću supkutane, intramuskularne ili intradermalne injekcije. Injekcijske farmaceutske formulacije su općenito na osnovi injekcijske sterilne otopine soli, otopine soli puferirane s fosfatom, uljnih suspenzija ili drugih injekcijskih nosača koji su poznati u struci i koji su općenito sterilni i izotonični s krvi. Injekcijske farmaceutske formulacije se stoga mogu dobiti kao sterilne injekcijske otopine ili suspenzije u netoksičnom i parenteralno prihvatljivom sredstvu za razređivanje ili otapalu, uključiv 1,3-butan-diol, vodu, Ringerovu otopinu, izotoničnu otopinu natrijevog klorida, fiksirana ulja kao što su sintetički mono- ili digliceridi, masne kiseline kao što je oleinska kiselina i slično.

Takove injekcijske farmaceutske formulacije se formuliraju prema poznatom stanju tehnike upotrebom prikladnih sredstava za dispergiranje ili podešavanje i sredstava za suspendiranje. Injekcijski sastavi sadrže općenito od 0,1 do 5 mas. % spoja izuma.

Kruti oblici doziranja za oralno davanje spojeva uključuju kapsule, tablete, pilule, pudere i granule. Za takovo oralno davanje, farmaceutski prihvatljiv sastav koji sadrži spoj (spojeve) izuma oblikuje se ugradnjom bilo kojeg pomoćnog sredstva koje se normalno koristi, kao što je na primjer, manitol, laktoza, škrob, pred-želatinizirani škrob, magnezijev stearat, natrij saharin, talk, celulozni eterski derivati, glukoza, želatina, saharoza, citrat, propil galat i slično, od kojih ta sva ta sredstva moraju biti farmaceutske kvalitete. Takove krute farmaceutske formulacije mogu uključiti formulacije koje osiguravaju produljeno ili trajno oslobađanje lijeka u gastro-intestinalnom traktu bilo kojim od brojnih mehanizama, a koje su u struci dobro poznate i koje uključuju, ali se ne ograničavaju samo na pH osjetljive oblike oslobađanja lijeka iz doziranja na osnovi promjene pH vrijednosti u tankom crijevu, tablete ili kapsule spore razgradnje, koje se zadržavaju u želucu zbog fizičkih svojstava formulacije, oblici doziranja koji se biološki ljepe za površinu sluznice intestinalnog trakta, ili oblici doziranja iz kojih se aktivan lijek oslobađa djelovanjem enzima.

Tekući oblici doziranja za oralno davanje spojeva uključuju emulzije, mikroemulzije, otopine, čepiće, sirupe, i eliksire, koji prema potrebi sadrže farmaceutske dodatke u nosaču, kao što je na primjer, voda, otopina soli, vodena dekstroza,

glicerol, etanol i slično. Ti sastavi mogu također sadržavati i druge dodatke kao što su sredstva za kvašenje, emulgatori, sredstva za suspendiranje, zaslađivači, začini i mirisi.

- 5 Površinski oblici doziranja spojeva uključuju pomasti, paste, kreme, losione, gelove, pudere, otopine, sprejeve, inhalante, masti za oči, kapljice za oči ili uši, premaze za impregnaciju i aerosole, i oni mogu sadržavati odgovarajuće uobičajene dodatke kao što su konzervansi, otapala koja potpomažu prodiranje lijeka i omekšivače u mastima i kremama. Površinsku aplikaciju se može izvršiti jednom ili više puta dnevno ovisno o uobičajenim medicinskim razmatranjima.
- 10 Osim toga, spojevi predloženog izuma kojima se daje prednost mogu se dati u intranazalnom obliku površinskom upotrebom prikladnog intranazalnog vehikla. Formulacije mogu također sadržavati kompatibilne uobičajene nosače, kao što su osnove za kreme ili pomasti i etanol ili oleil alkohol za losione. Takovi nosači mogu biti prisutni količinom od približno 1% pa sve do pribl. 98% formulacije, još češće oni tvore sve do pribl. 80% formulacije.
- 15 Također je moguće i transdermalno davanje. Farmaceutski sastavi prikladni za transdermalno davanje mogu se pripremiti kao odvojeni flasteri prilagođeni za držanje u tijesnom dodiru s epidermom primaoca tijekom duljeg vremenskog perioda. Da bi se doziranje dalo u obliku sistema za transdermalno oslobađanje lijeka, bolje je da doziranje tijekom režima doziranja bude kontinuirano nego povremeno. Takovi flasteri sadrže prikladno spoj izuma u prema potrebi puferiranoj vodenoj otopini, otopljen i/ili dispergirani u ljepilu, ili dispergirani u polimeru. Prikladna koncentracija aktivnog spoja je pribl. 1% do 35%, ponajprije pribl. 3% do 15%.

- 25 Za davanje inhalacijom, spojevi izuma se uobičajeno isporučuju u obliku spreja aerosola iz naprave s pumpicom za prskanje za koju nije potreban potisni plin ili iz komprimiranog pakiranja ili atomizera s upotrebom prikladnog potisnog plina, npr. diklordifluormetana, triklorfluormetana, diklortetrafluoretana, tetrafluoretana, heptafluorpropana, ugljikovog dioksida ili drugog prikladnog plina. U svakom slučaju, jedinično doziranje spreja aerosola može se odrediti tako da se predvidi ventil za odmjeravanje isporučene količina tako da se predvidi inhalator s omjeravanjem doze (MDI) koji se upotrebljava za davanje spojeva izuma na reproducibilan i kontrolirani način. Takovi inhalatori, atomizeri ili naprave za atomizaciju su poznate u struci, na primjer, iz PCT međunarodnih publikacija br. WO 97/12687 (posebno njegova slika 6, na kojoj se temelji komercijalni atomizer RESPIMAT®); WO 94/07607; WO 97/12683; i WO 97/20590, koje se ovdje uvrštene u cjelosti kao literatura.

- Rektalno davanje se može provesti upotrebom čepića s jediničnom dozom u kojima je spoj pomiješan s krutinom niskog tališta koja je topiva u vodi ili koja nije topiva u vodi, kao što su masti, kakao maslac, glicerinska želatina, hidrogenirana biljna ulja, mješavine polietilen glikola raznih molekulskih masa, ili esteri masnih kiselina i polietilen glikola, ili slično.
- 35 Aktivni spoj je obično manja komponenta manjeg sadržaja, često od pribl. 0,05 do 10 mas. %, a ostatak je osnovna komponenta.

- U svim gornjim farmaceutskim sastavima, spojevi izuma se formuliraju s prihvatljivim nosačem ili pomoćnim sredstvom. Upotrijebljeni nosači ili pomoćna sredstva moraju naravno biti prihvatljivi u smislu da su kompatibilni s drugim sastojcima sastava i ne smiju biti štetni za pacijenta. Nosač ili pomoćno sredstvo može biti kruto ili tekuće, ili oboje, i ono se ponajprije formulira sa spojem izuma kao sastav za jedinično doziranje, na primjer, tableta, koja može sadržavati od 0,05 mas. % do 95 mas. % aktivnog spoja. Takovi nosači ili pomoćna sredstva uključuju inertna punila ili sredstva za razređivanje, veziva, lubrikante, sredstva za dezintegraciju, otopine sredstava za usporavanje oslobađanja, sredstava za ubrzavanje resorpcije, absorpcijska sredstva i bojila. Prikladna veziva uključuju škrob, želatinu, prirodne šećere kao glukozu ili β -laktazu, zrnaste zaslađivače, prirodne i sintetičke gume kao akaciju, tragakant ili natrijev alginat, karboksimetilcelulozu, polietilen glikol, voskove, i slično. Lubrikanti uključuju natrijev oleat, natrijev stearat, magnezijev stearat, natrijev benzoat, natrijev acetat, natrijev klorid, i slično. Sredstva za dezintegraciju uključuju škrob, metil celulozu, agar, bentonit, ksantan gumu, i slično.

- 50 Općenito, terapijski učinkovita dnevna doza je od pribl. 0,001 mg do pribl. 15 mg/kg tjelesne težine dnevno spoja izuma; ponajprije, od pribl. 0,1 mg do pribl. 10 mg/kg tjelesne težine dnevno; i ponajbolje, od pribl. 0,1 mg do pribl. 1,5 mg/kg tjelesne težine dnevno. Na primjer, za davanje osobi težine do 70 kg, doziranje se može kretati od pribl. 0,07 mg do pribl. 1050 mg dnevno spoja izuma, ponajprije od pribl. 7,0 mg do pribl. 700 mg dnevno, i ponajbolje od pribl. 7,0 mg do pribl. 105 mg dnevno. Za utvrđivanje količine i načina optimalnog doziranja može biti potreban određen stupanj rutinskog optimiranja doze.

Farmaceutski prihvatljivi nosači i pomoćna sredstva obuhvaćaju sve gornje dodatke i slično.

Primjeri farmaceutskih formulacija

A. TABLETE	
Komponenta	Količina po tableti (mg)
aktivna tvar	100
laktoza	140
kukuruzni škrob	240
polivinilpirolidon	15
magnezijev stearat	5
UKUPNO	500

- 5 Zajedno se pomiješaju fino smljevena aktivna tvar, laktoza i dio kukuruznog škroba. Smjesu se prosije, zatim se navlaži s otopinom polivinilpirolidona u vodi, prognječi se, mokro se granulira i osuši. Granule, preostali kukuruzni škrob i magnezijev stearat se prosiju i zajedno pomiješaju. Smjesu se preša tako da se dobiju tablete prikladnog oblika i veličine.

B. TABLETE	
Komponenta	Količina po tableti (mg)
aktivna tvar	80
laktoza	55
kukuruzni škrob	190
polivinilpirolidon	15
magnezijev stearat	2
mikrokristalinična celuloza	35
natrij-karboksimetil škrob	23
UKUPNO	400

- 10 Zajedno se pomiješaju fino smljevena aktivna tvar, dio kukuruznog škroba, laktoza, mikrokristalinična celuloza i polivinilpirolidon, smjesu se prosije i pomiješa s preostalim kukuruznim škrobom i vodom, čime se dobije granulat koji je osuši i prosije. Doda se natrijev karboksimetil škrob i magnezijev stearat i pomiješa se, i smjesu se preša u tablete prikladne veličine.

C. PREVUČENE TABLETE	
Komponenta	Količina po tableti (mg)
aktivna tvar	5
laktoza	30
kukuruzni škrob	41,5
polivinilpirolidon	3
magnezijev stearat	0,5
UKUPNO	90

- 15 Aktivna tvar, kukuruzni škrob, laktoza i polivinil-pirolidon se temeljito pomiješaju i navlaže s vodom. Vlažnu masu se prosije kroz sito veličine oka 1 mm, osuši se pri pribl. 45°C i granule se zatim prosiju kroz isto sito. Doda se magnezijev stearat, pomiješa se i na stroju za izradu tableta isprešaju se jezgre konveksnih tableta promjera 6 mm. Tako proizvedene jezgre tableta se prevlače na poznat način s prevlakom koja se sastoji uglavnom od šećera i talka. Gotove prevučene tablete se poliraju s voskom.
- 20

D. KAPSULE	
Komponenta	Količina po kapsuli (mg)
aktivna tvar	50
kukuruzni škrob	268,5
magnezijev stearat	1,5
UKUPNO	320

Aktivna tvar i kukuruzni škrob se pomiješaju i navlaže s vodom. Vlažnu masu se prosije i osuši. Suhe granule se prosiju i pomiješaju s magnezijevim stearatom. Gotovu smjesu se pakira u tvrde želatinske kapsule veličine 1.

E. OTOPINA ZA AMPULE	
Komponenta	Količina po ampuli
aktivna tvar	50 mg
natrijev klorid	50 mg
voda za inj.	5 ml

Aktivnu tvar se otopi u vodi pri vlastoj pH vrijednosti ili prema potrebi pri pH 5,5 do 6,5 i doda se natrijev klorid da se otopinu učini izotoničnom. Dobivenu otopinu se filtracijom oslobodi od pirogenih i filtrat se pod aseptičkim uvjetima prenese u ampule koje se zatim steriliziraju i zatvore stajivanjem. Ampule sadrže 5 mg, 25 mg ili 50 mg aktivne tvari.

F. ČEPIĆI	
Komponenta	Količina po čepiću (mg)
aktivna tvar	50
kruta mast	1650
UKUPNO	1700

Tvrdu mast se rastali. U tome se pri 40°C homogeno dispergira aktivnu tvar. Smjesu se ohladi na 38°C i prelije se u polako hladene kalupe za čepiće.

G. ODMJERNI AEROSOL	
Komponenta	Količina
aktivna tvar	0,005
sorbitan trioleat	0,1
monofluortriklorometan	i do 100
difluordiklorometan (2:3)	

Suspenciju se prenese u konvencionalan spremnik za aerosol s odmjernim ventilom. Ponajprije, s jednom aktivacijom isporučuje se 50 µl suspenzije. Po želji, aktivnu tvar se također može odmjeriti i na veće doze (npr. 0,02 mas. %).

H. PRAH ZA INHALACIJU	
Komponenta	Količina
aktivna tvar	1,0 mg
laktoza monohidrat	do 25 mg

I. PRAH ZA INHALACIJU	
Komponenta	Količina
aktivna tvar	2,0 mg
laktoza monohidrat	do 25 mg

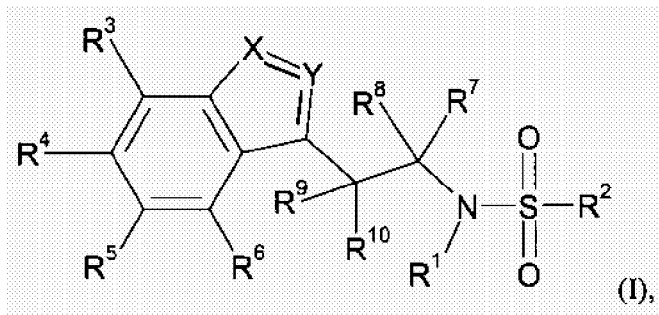
J. PRAH ZA INHALACIJU	
Komponenta	Količina
aktivna tvar	1,0 mg
laktoza monohidrat	do 5 mg

K. PRAH ZA INHALACIJU	
Komponenta	Količina
aktivna tvar	2,0 mg
laktoza monohidrat	do 5 mg

U primjerima H, I, J, i K, prah za inhalaciju se proizvodi na uobičajen način tako da se pojedinačni sastojci zajedno pomiješaju.

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj formule (I)



naznačen time, da

R^1 je vodik ili C_1 - C_5 -alkil, koji je prema potrebi neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana iz skupine koju čine C_1 - C_5 -alkil, C_2 - C_5 -alkenil, C_2 - C_5 -alkinil, hidroksi, halogen, ili okso;

R^2 je C_1 - C_5 -alkil, karbocikl, aril ili heteroarilna skupina, koja je prema potrebi supstituirana s jednim do pet supstituenta,

pri čemu je svaki supstituent skupine R^2 neovisno odabran iz niza koju čine C_1 - C_5 -alkil, C_2 - C_5 -alkenil, C_2 - C_5 -alkinil, C_3 - C_8 -cikloalkil, heterociklil, aril, heteroaril, C_1 - C_5 -alkoksi, C_2 - C_5 -alkeniloksi, C_2 - C_5 -alkiniloksi, aril-oksi, acil, C_1 - C_5 -alkoksikarbonil, C_1 - C_5 -alkanoiloksi, aminokarbonil, C_1 - C_5 -alkilaminokarbonil, C_1 - C_5 -dialkilamino-karbonil, aminokarboniloksi, C_1 - C_5 -alkilaminokarboniloksi, C_1 - C_5 -dialkilaminokarboniloksi, C_1 - C_5 -alkanoilamino, C_1 - C_5 -alkoksikarbonilamino, C_1 - C_5 -alkilsulfonilamino, C_1 - C_5 -alkil-aminosulfonil, C_1 - C_5 -dialkilaminosulfonil, halogen, hidroksi, karboksi, cijano, trifluormetil, trifluormetoksi, nitro ili amino skupina u kojoj je dušikov atom prema potrebi neovisno mono- ili disupstituiran sa C_1 - C_5 -alkilom ili arilom; ili ureido skupina u kojoj je dušikov atom prema potrebi neovisno supstituiran sa C_1 - C_5 -alkilom; ili C_1 - C_5 -alkiltio skupina u kojoj je sumporni atom prema potrebi oksidiran u sulfoksid ili sulfon;

pri čemu je svaki supstituent skupine R^2 prema potrebi neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana iz niza koji čine C_1 - C_5 -alkil, C_1 - C_5 -alkoksi, halogen, hidroksi, okso, cijano ili amino skupina u kojoj je dušikov atom prema potrebi neovisno mono- ili disupstituiran sa C_1 - C_5 -alkilom,

R^3 , R^4 , R^5 i R^6 su međusobno neovisno vodik ili C_1 - C_5 -alkil, C_2 - C_5 -alkenil, C_2 - C_5 -alkinil, C_3 - C_8 -cikloalkil, heterociklil, aril, heteroaril, C_1 - C_5 -alkoksi, C_2 - C_5 -alkeniloksi, C_2 - C_5 -alkiniloksi, ariloksi, acil, C_1 - C_5 -alkoksi karbonil, C_1 - C_5 -alkanoiloksi, aminokarbonil, C_1 - C_5 -alkilaminokarbonil, C_1 - C_5 -dialkilaminokarbonil, amino-karboniloksi, C_1 - C_5 -alkilaminokarboniloksi, C_1 - C_5 -dialkil-aminokarboniloksi, C_1 - C_5 -alkanoilamino, C_1 - C_5 -alkoksi-karbonilamino, C_1 - C_5 -alkilsulfonilamino, C_1 - C_5 -alkilamino-sulfonil, C_1 - C_5 -dialkilaminosulfonil, halogen, hidroksi, karboksi, cijano, trifluormetil, trifluormetoksi, trifluormetiltio, nitro ili amino skupina u kojoj je dušikov atom prema potrebi neovisno mono- ili disupstituiran sa C_1 - C_5 -alkilom; ili ureido skupina u kojoj je dušikov atom prema potrebi neovisno supstituiran sa C_1 - C_5 -alkilom; ili C_1 - C_5 -alkiltio skupina u kojoj je sumporni atom prema potrebi oksidiran u sulfoksid ili sulfon,

pri čemu je svaki od R^3 , R^4 , R^5 i R^6 prema potrebi neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana iz niza koji čine C_1 - C_3 -alkil, C_1 - C_3 -alkoksi, halogen, hidroksi, okso, cijano, amino ili trifluormetil;

R^7 i R^8 su međusobno neovisno vodik ili C_1 - C_5 -alkil, od kojih je svaki prema potrebi supstituiran s jednim do tri supstituenta,

pri čemu je svaki supstituent skupina R^7 i R^8 odabran neovisno iz niza koji čine C_1 - C_5 -alkil, C_2 - C_5 -alkenil, C_2 - C_5 -alkinil, C_3 - C_8 -cikloalkil, heterociklil, aril, hetero-aril, C_1 - C_5 -alkoksi, C_2 - C_5 -alkeniloksi, C_2 - C_5 -alkiniloksi, ariloksi, acil, C_1 - C_5 -alkoksikarbonil, C_1 - C_5 -alkanoiloksi, aminokarbonil, C_1 - C_5 -alkilaminokarbonil, C_1 - C_5 -dialkilamino-karbonil, aminokarboniloksi, C_1 - C_5 -alkilaminokarboniloksi, C_1 - C_5 -dialkilaminokarboniloksi, C_1 - C_5 -alkanoilamino, C_1 - C_5 -alkoksikarbonilamino, C_1 - C_5 -alkilsulfonilamino, C_1 - C_5 -alkil-aminosulfonil, C_1 - C_5 -dialkilaminosulfonil, halogen, hidroksi, karboksi, cijano, trifluormetil, trifluormetoksi, trifluormetiltio, nitro ili amino skupina u kojoj je dušikov atom prema potrebi neovisno mono- ili disupstituiran sa C_1 - C_5 -alkilom; ili ureido skupina u kojoj je dušikov atom prema potrebi neovisno supstituiran sa C_1 - C_5 -alkilom; ili C_1 - C_5 -alkiltio skupina u kojoj je sumporni atom prema potrebi oksidiran u sulfoksid ili sulfon,

pri čemu je svaki supstituent skupina R^7 i R^8 prema potrebi neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana iz niza koji čine C_1 - C_3 -alkil, C_1 - C_3 -alkoksi, halogen, hidroksi, okso, cijano, amino, ili trifluormetil,

svaki od R^9 i R^{10} je vodik ili C_1 - C_5 -alkil, i svaki je prema potrebi supstituiran s jednim do tri supstituenta,

pri čemu je svaki supstituent skupina R^9 i R^{10} neovisno odabran iz niza koji čine C_1 - C_5 -alkil, C_2 - C_5 -alkenil, C_2 - C_5 -alkinil, C_3 - C_8 -cikloalkil, heterociklil, aril, heteroaril, C_1 - C_5 -alkoksi, C_2 - C_5 -alkeniloksi, C_2 - C_5 -alkiniloksi, ariloksi, acil, C_1 - C_5 -alkoksikarbonil, C_1 - C_5 -alkanoiloksi, aminokarbonil, C_1 - C_5 -alkilaminokarbonil, C_1 - C_5 -dialkilamino karbonil, aminokarboniloksi, C_1 - C_5 -alkil-aminokarboniloksi, C_1 - C_5 -dialkilaminokarboniloksi, C_1 - C_5 -alkanoilamino, C_1 - C_5 -alkoksikarbonilamino, C_1 - C_5 -alkil-sulfonilamino, C_1 - C_5 -alkilaminosulfonil, C_1 - C_5 -dialkilamino-sulfonil,

halogen, hidroksi, karboksi, cijano, trifluor-metil, trifluormetoksi, trifluormetiltio, nitro ili amino skupina u kojoj je dušikov atom prema potrebi neovisno mono- ili disupstituiran sa C₁-C₅-alkilom; ili ureido skupina u kojoj je dušikov atom prema potrebi neovisno supstituiran sa C₁-C₅-alkilom; ili C₁-C₅-alkiltio skupina u kojoj je sumporni atom prema potrebi oksidiran u sulfoksid ili sulfon,

pri čemu je svaki supstituent skupina R⁹ i R¹⁰ prema potrebi neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana iz niza koji čine C₁-C₃-alkil, C₁-C₃-alkoksi, halogen, hidroksi, okso, cijano, amino, ili trifluormetil, X je skupina CH₂ koja je prema potrebi supstituirana s jednim ili dva supstituenta ili skupina NH koja je prema potrebi supstituirana s jednim supstituentom ako nema proizvoljne veze na X, ili

je CH skupina koja je prema potrebi supstituirana s jednim supstituentom ili N ako postoji proizvoljna veza na X; i Y je skupina CH₂ koja je prema potrebi supstituirana s jednim ili dva supstituenta, ili NH skupina koja je prema potrebi supstituirana s jednim supstituentom ako nema proizvoljne veze na Y, ili

je skupina CH koja je prema potrebi supstituirana s jednim supstituentom, ili N ako postoji proizvoljna veza na Y, pri čemu je svaki supstituent skupina X i Y neovisno odabran iz niza koji čine C₁-C₃-alkil, C₁-C₃-alkoksi, halogen, hidroksi, okso, cijano, amino ili trifluormetil,

pri čemu svaka crtkana linija predstavlja proizvoljnu vezu, pod uvjetom da u spoju formule (I) ne postoji nijedna ili postoji jedna proizvoljna veza,

ili njegov tautomer, predlijek, solvat ili njegova sol.

2. Spoj formule (I) prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da X je skupina NH i Y je skupina CH, ili njegov tautomer, predlijek, solvat ili njegova sol.

3. Spoj formule (I) prema zahtjevu 2, **naznačen time**, da:

R¹ je vodik ili C₁-C₅-alkil, koji je prema potrebi neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana iz niza koji čine C₁-C₅-alkil, C₂-C₅-alkenil, C₂-C₅-alkinil, hidroksi, halogen ili okso;

R² je C₁-C₅-alkil, fenil, naftil, ili heteroarilna skupina, od kojih je svaka skupina prema potrebi supstituiran s jednim do pet supstituenata,

pri čemu je svaki supstituent skupine R² neovisno odabran iz niza koji čine C₁-C₅-alkil, C₂-C₅-alkenil, C₂-C₅-alkinil, C₃-C₈-cikloalkil, heterociklil, fenil, naftil, heteroaril, C₁-C₅-alkoksi, C₂-C₅-alkeniloksi, C₂-C₅-alkinil-oksi, ariloksi, trifluormetil, trifluormetoksi, halogen, ili amino skupina u kojoj je dušikov atom prema potrebi neovisno mono- ili disupstituiran sa C₁-C₅-alkilom ili arilom, ili C₁-C₅-alkiltio;

pri čemu je svaki supstituent skupine R² prema potrebi neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana iz niza koji čine C₁-C₅-alkil, C₁-C₅-alkoksi, halogen, hidroksi, okso, cijano, ili amino skupina u kojoj je dušikov atom prema potrebi neovisno mono- ili disupstituiran sa C₁-C₅-alkilom,

R³, R⁴, R⁵ i R⁶ su međusobno neovisno vodik ili C₁-C₅-alkil, C₂-C₅-alkenil, C₂-C₅-alkinil, C₃-C₈-cikloalkil, C₁-C₅-alkoksi, C₂-C₅-alkeniloksi, C₂-C₅-alkiniloksi, ariloksi, acil, C₁-C₅-alkoksikarbonil, C₁-C₅-alkanoiloksi, halogen, hidroksi, karboksi, cijano, trifluormetil, trifluormetoksi, trifluormetiltio ili C₁-C₅-alkiltio skupina u kojoj je sumporni atom prema potrebi oksidiran u sulfoksid ili sulfon;

R⁷ i R⁸ su međusobno neovisno vodik ili C₁-C₅-alkil, i svaki je prema potrebi supstituiran s jednim do tri supstituenta,

pri čemu je svaki supstituent skupina R⁷ i R⁸ neovisno odabran iz niza koji čine C₁-C₅-alkil, C₂-C₅-alkenil, C₂-C₅-alkinil, C₃-C₈-cikloalkil, aril, halogen, trifluormetil, trifluormetoksi, trifluormetiltio ili C₁-C₅-alkiltio skupina u kojoj je sumporni atom prema potrebi oksidiran u sulfoksid ili sulfon;

pri čemu je svaki supstituent skupina R⁷ i R⁸ neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana iz niza koji čine C₁-C₃-alkil, C₁-C₃-alkoksi, halogen, hidroksi, okso, cijano, amino ili trifluormetil,

R⁹ i R¹⁰ su vodik ili C₁-C₅-alkil, i svaki je prema potrebi supstituiran s jednim do tri supstituenta,

pri čemu je svaki supstituent skupina R⁹ i R¹⁰ neovisno odabran iz niza koji čine C₁-C₅-alkil, C₂-C₅-alkenil, C₂-C₅-alkinil, C₃-C₈-cikloalkil, aril, halogen, trifluormetil, trifluormetoksi, trifluormetiltio ili C₁-C₅-alkiltio skupina u kojoj je sumporni atom prema potrebi oksidiran u sulfoksid ili sulfon;

pri čemu je svaki supstituent skupina R⁹ i R¹⁰ neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana iz niza koji čine C₁-C₃-alkil, C₁-C₃-alkoksi, halogen, hidroksi, okso, cijano, amino ili trifluormetil,

ili njegov tautomer, predlijek, solvat ili njegova sol.

4. Spoj formule (I) prema zahtjevu 2, **naznačen time**, da:

R¹ je vodik;

R² je fenil ili heteroarilna skupina, od kojih je svaka skupina prema potrebi supstituirana s jednim do tri supstituenta,

pri čemu je svaki supstituent skupine R² neovisno odabran između C₁-C₅-alkila ili halogenog,

pri čemu je svaki supstituent skupine R² prema potrebi neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana između C₁-C₅-alkila;

R³, R⁴, R⁵ i R⁶ su međusobno neovisno vodik ili halogen;

R⁷ i R⁸ su međusobno neovisno vodik ili C₁-C₅-alkil, od kojih je svaki prema potrebi supstituiran s jednim do tri supstituenta,

pri čemu je svaki supstituent skupina R⁷ i R⁸ neovisno C₁-C₅-alkil, i

pri čemu je svaki supstituent skupina R⁷ i R⁸ prema potrebi neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana između C₁-C₃-alkila; i

svaki od R⁹ i R¹⁰ je vodik,

ili njegov tautomer, predlijek, solvat ili njegova sol.

5. Spoj formule (I) prema zahtjevu 2, **naznačen time**, da barem jedan od R¹, R², R⁷, R⁸, R⁹ ili R¹⁰ je C₁-C₅-alkil, ili njegov tautomer, predlijek, solvat ili njegova sol.

5 6. Spoj formule (I) prema zahtjevu 2, **naznačen time**, da barem jedan od R¹, R², R⁷, R⁸, R⁹ ili R¹⁰ je C₁-C₅-alkil, ili njegov tautomer, predlijek, solvat ili njegova sol.

7. Spoj formule (I) prema zahtjevu 2, **naznačen time**, da barem jedan od R¹, R², R⁷, R⁸, R⁹ ili R¹⁰ je C₁-C₅-alkil, ili njegov tautomer, predlijek, solvat ili njegova sol.

10 8. Spoj formule (I) prema zahtjevu 2, **naznačen time**, da je svaki supstituent skupine R² prema potrebi neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana iz niza koji čine metil, metoksi, klor, brom ili dimetilamino, ili njegov tautomer, predlijek, solvat ili njegova sol.

9. Spoj formule (I) prema zahtjevu 2, **naznačen time**, da: R² je C₁-C₅-alkil, fenil, naftil, 2-tiofen ili 3-tiofenska skupina, ili njegov tautomer, predlijek, solvat ili njegova sol.

15 10. Spoj formule (I) prema zahtjevu 2, **naznačen time**, da X i Y nisu supstituirani, ili njegov tautomer, predlijek, solvat ili njegova sol.

11. Spoj formule (I) prema zahtjevu 2, **naznačen time**, da su obadva, X i Y, skupina CH ili skupina CH₂, ili njegov tautomer, predlijek, solvat ili njegova sol.

12. Spoj formule (I) prema zahtjevu 2, **naznačen time**, da obadva, X i Y, predstavljaju N ili NH, ili njegov tautomer, predlijek, solvat ili njegova sol.

20 13. Spoj formule (I) prema zahtjevu 2, **naznačen time**, da jedan od X i Y je skupina CH ili CH₂, a drugi od X i Y je N ili NH skupina, ili njegov tautomer, predlijek, solvat ili njegova sol.

14. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je on odabran iz skupine koju čine:

4-terc-butil-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;

2,5-diklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;

25 4-terc-butil-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]benzensulfonamid;

2,5-diklor-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]benzensulfonamid;

2,5-diklor-N-[2-(7-metil-1H-indol-3-il)etil]benzen-sulfonamid;

4-terc-butil-N-[2-(5-metoksi-1H-indol-3-il)etil]-benzensulfonamid;

2,5-diklor-N-[2-(5-metoksi-1H-indol-3-il)etil]-benzen-sulfonamid;

30 (R)-2-(4-terc-butilbenzensulfonilamino)-3-(1H-indol-3-il)propionska kiselina metil ester;

4-terc-butil-N-[2-(5-fluor-1H-indol-3-il)-1-metil-etil]benzensulfonamid;

4-terc-butil-N-[1-metil-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-etil]benzensulfonamid;

4-terc-butil-N-[1-hidroksimetil-2-(1H-indol-3-il)-etil]benzensulfonamid;

5-fluor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2-metoksi-benzensulfonamid;

35 5-dimetilaminonafalen-1-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid;

2,4,5-triklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-benzensulfonamid;

N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-trimetil-benzensulfonamid;

N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,3,4,5,6-penta-metilbenzensulfonamid;

N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-4-metoksi-2,3,6-trimetilbenzensulfonamid;

40 3,4-diklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;

4-(1,1-dimetilpropil)-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metil-etil]benzensulfonamid;

N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-4-izopropilbenzen-sulfonamid;

5-klortiofen-2-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid;

2-klor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-6-metil-benzensulfonamid;

45 4,5-diklortiofen-2-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid;

3-klor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2-metil-benzensulfonamid;

2,6-diklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;

2,4-diklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;

5-fluor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2-metil-benzensulfonamid;

50 2,4,6-triklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-benzensulfonamid;

4-butil-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;

N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-triizopropil-benzensulfonamid;

2,5-dibrom-3,6-difluor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metil-etil]benzensulfonamid;

N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,3,5,6-tetrametil-benzensulfonamid;

55 4-brom-2,5-diklortiofen-3-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid;

4-terc-butil-N-[1-(1H-indol-3-ilmetil)propil]benzen-sulfonamid;

2,4,6-triklor-N-[1-(1H-indol-3-ilmetil)propil]benzen-sulfonamid;

4-terc-butil-N-[2-(5-metoksi-1H-indol-3-il)-1-metil-etil]benzensulfonamid;

2,4,6-triklor-N-[2-(5-metoksi-1H-indol-3-il)-1-metil-etil]benzensulfonamid;

60 4-terc-butil-N-[1-metil-2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]benzensulfonamid;

2,4,6-triklor-N-[1-metil-2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]benzensulfonamid;

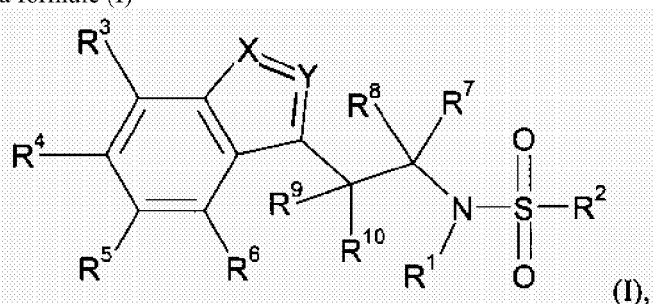
4-terc-butil-N-[2-(1H-indol-3-il)-2-metilpropil]-benzensulfonamid;

2,4,6-triklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-2-metilpropil]-benzensulfonamid;
 N-[2-(5-fluor-1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-tri-metil-benzensulfonamid;
 N-[1-hidroksimetil-2-(1H-indol-3-il)etil]-2,4,6-tri-metilbenzensulfonamid;
 2,4,6-trimetil-N-[1-metil-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-etil]benzensulfonamid;
 5 4-terc-butil-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-N-metilbenzen-sulfonamid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-2,4,6-N-tetrametilbenzen-sulfonamid;
 (S)-3-(1H-indol-3-il)-2-(2,4,6-trimetilbenzensulfonil-amino)propionska kiselina metil ester;
 N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-2,4,6-trimetilbenzensulfon-amid;
 (R)-3-(1H-indol-3-il)-2-(2,4,6-trimetilbenzensulfonil-amino)propionska kiselina metil ester;
 10 N-[1-(1H-indol-3-ilmetil)propil]-2,4,6-trimetil-benzensulfonamid;
 N-[2-(6-fluor-1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-tri-metilbenzensulfonamid;
 N-[2-(4-benziloksi-1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-trimetilbenzensulfonamid;
 2,4,6-trimetil-N-[1-metil-2-(7-metil-1H-indol-3-il)-etil]benzensulfonamid;
 2,4,6-trimetil-N-[1-metil-2-(6-metil-1H-indol-3-il)-etil]benzensulfonamid;
 15 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6,N-tetrametil-benzensulfonamid;
 naftalen-1-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid;
 naftalen-2-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid;
 N-{5-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletilsulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}acetamid;
 7-klorbenzo[1,2,5]oksadiazol-4-sulfonska kiselina-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid;
 20 kinolin-8-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-4-jodbenzensulfon-amid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzensulfonamid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4-dinitrobenzen-sulfonamid;
 N[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2-nitrobenzensulfon-amid;
 25 3,5-diklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-3-nitrobenzensulfon-amid;
 4-brom-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzensulfon-amid;
 4-fluor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;
 4-klor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzensulfon-amid;
 30 4-klor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-3-nitro-benzensulfonamid;
 N-[4-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletilsulfamoil]-fenil]-acetamid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-4-nitrobenzen-sulfonamid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-4-metoksibenzen-sulfonamid;
 2-(2,2,2-trifluoracetil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-7-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid;
 35 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-3-metilbenzen-sulfonamid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2-nitro-4-trifluor-metilbenzensulfonamid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-3-trifluormetil-benzensulfonamid;
 2,3,4-triklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,5-dimetoksi-benzensulfonamid;
 40 3,4-diklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;
 3-klor-4-fluor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-benzensulfonamid;
 4-etil-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-4-propilbenzen-sulfonamid;
 4-brom-2,5-difluor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-benzensulfonamid;
 45 2-fluor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-4-trifluormetoksi-benzensulfonamid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-4-trifluormetil-benzensulfonamid;
 2,4-difluor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;
 4-klor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,5-dimetil-benzensulfonamid;
 50 2-klor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;
 2,5-diklortiofen-3-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2-metil-5-nitro-benzensulfonamid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2-trifluormetil-benzensulfonamid;
 3-klor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzensulfon-amid;
 55 4,5-dibromtiofen-2-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid;
 4-benzensulfoniltiofen-2-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid;
 5-brom-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2-metoksi-benzensulfonamid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-3,4-dimetoksibenzen-sulfonamid;
 2,3-diklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;
 60 2-brom-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzensulfon-amid;
 5-piridin-2-iltiofen-2-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid;
 3-brom-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;

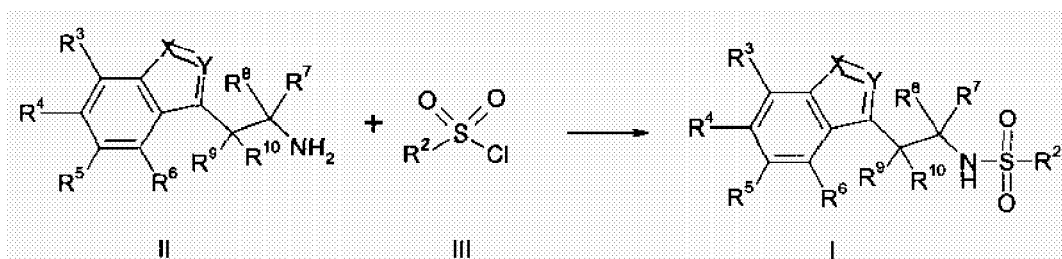
- N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2-trifluormetoksi-benzensulfonamid;
 3-cijano-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;
 2-cijano-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2-metoksi-5-metil-benzensulfonamid;
 2-klor-4-fluor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-benzensulfonamid;
 5-klor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2-metoksi-benzensulfonamid;
 5-klor-4-nitrotiofen-2-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid;
 bifenil-4-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-(2-nitrofenil)metan-sulfonamid;
 5-bromtiofen-2-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid;
 2,6-difluor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-4-metoksi-3,5-di-nitrobenzensulfonamid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-4-metansulfonil-benzensulfonamid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2-metansulfonil-benzensulfonamid;
 4-acetil-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;
 3,5-diklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-3,5-bis-trifluor-metilbenzensulfonamid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-4-metilbenzensulfonamid;
 3,5-dimetilizoksazol-4-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid;
 5-benzensulfoniltiofen-2-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid; i
 5-klor-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-tiosulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid,
 ili njegov tautomer, predlijek, solvat ili njegova sol.
15. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je on odabran iz skupine koju čine:
 5-dimetilaminonaftalen-1-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-trimetil-benzensulfonamid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,3,4,5,6-penta-metilbenzensulfonamid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-4-metoksi-2,3,6-trimetilbenzensulfonamid;
 2-klor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-6-metil-benzensulfonamid;
 2,6-diklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzen-sulfonamid;
 2,4,6-triklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-benzensulfonamid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-triizopropil-benzensulfonamid;
 4-brom-2,5-diklortiofen-3-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid;
 4-terc-butil-N-[1-(1H-indol-3-ilmetil)propil]benzen-sulfonamid;
 2,4,6-triklor-N-[1-(1H-indol-3-ilmetil)propil]benzen-sulfonamid;
 N-[2-(5-fluor-1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-tri-metilbenzensulfonamid;
 N-[1-(1H-indol-3-ilmetil)propil]-2,4,6-trimetil-benzensulfonamid;
 N-[2-(6-fluor-1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-tri-metilbenzensulfonamid;
 2,4,6-trimetil-N-[1-metil-2-(6-metil-1H-indol-3-il)-etil]benzensulfonamid; i
 2,4,6-trimetil-N-[1-metil-2-(7-metil-1H-indol-3-il)-etil]benzensulfonamid,
 ili njegov tautomer, predlijek, solvat ili njegova sol.
16. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je on odabran iz skupine koju čine:
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-trimetil-benzensulfonamid;
 2,4,6-triklor-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-benzensulfonamid;
 N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-triizopropil-benzensulfonamid;
 4-brom-2,5-diklortiofen-3-sulfonska kiselina [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amid;
 2,4,6-triklor-N-[1-(1H-indol-3-ilmetil)propil]benzen-sulfonamid;
 N-[2-(5-fluor-1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-tri-metilbenzensulfonamid;
 N-[1-(1H-indol-3-ilmetil)propil]-2,4,6-trimetilbenzen-sulfonamid;
 N-[2-(6-fluor-1H-indol-3-il)-1-metiletil]-2,4,6-tri-metilbenzensulfonamid; i
 2,4,6-trimetil-N-[1-metil-2-(6-metil-1H-indol-3-il)-etil]benzensulfonamid,
 ili njegov tautomer, predlijek, solvat ili njegova sol.
17. Farmaceutski sastav, **naznačen time**, da on sadrži učinkovitu količinu spoja prema bilo kojem zahtjevu 1 do 16, ili njegovog tautomera, predlijeka, solvata ili njegove soli, i farmaceutski prihvatljivo pomoćno sredstvo ili nosač.
18. Postupak za modulaciju funkcije glukokortikoid receptora u pacijentu, **naznačen time**, da se pacijentu daje učinkovitu količinu farmaceutski prihvatljivog spoja prema bilo kojem zahtjevu 1 do 16, ili njegovog tautomera, predlijeka, solvata ili njegove soli.
19. Postupak za liječenje bolesnog stanja ili stanja posredovanog s funkcijom glukokortikoid receptora u pacijentu kojem je potrebno takovo liječenje, **naznačen time**, da se pacijentu daje učinkovitu količinu farmaceutski prihvatljivog spoja prema bilo kojem zahtjevu 1 do 16, ili njegovog tautomera, predlijeka, solvata ili njegove soli.
20. Postupak za liječenje bolesti ili stanja odabranog iz skupine koju čine tip II dijabetesa, debljina, kardiovaskularne bolesti, hipertenzija, arterioskleroza, neurološke bolesti, tumori nadbubrežne žlijezde i hipofize, i glaukom u

pacijentu kojem je potrebno takovo liječenje, **naznačen time**, da se pacijentu daje učinkovitu količinu farmaceutski prihvatljivog spoja prema bilo kojem zahtjevu 1 do 16, ili njegovog tautomera, predlijeka, solvata ili njegove soli.

21. Postupak za liječenje bolesti koju karakteriziraju upalni, alergijski ili proliferativni procesi u pacijentu kojem je potrebno takovo liječenje, **naznačen time**, da se pacijentu daje učinkovitu količinu farmaceutski prihvatljivog spoja prema bilo kojem zahtjevu 1 do 16, ili njegovog tautomera, predlijeka, solvata ili njegove soli.
22. Postupak prema zahtjevu 21, **naznačen time**, da je bolest odabrana iz skupine koju čine: (i) plućne bolesti; (ii) reumatske bolesti/autoimunosne bolesti/bolesti zglobova; (iii) alergijske bolesti; (iv) vaskularne bolesti; (v) dermatološke bolesti; (vi) bubrežne bolesti; (vii) bolesti jetre; (viii) gastrointestinalne bolesti; (ix) proktološke bolesti; (x) očne bolesti; (xi) bolesti u području uha, nosa i grla (ENT); (xii) neurološke bolesti; (xiii) bolesti krvi; (xiv) tumorske bolesti; (xv) endokrine bolesti; (xvi) bolesti pri presađivanju organa i tkiva, te bolesti graft-versus-host; (xvii) teška stanja šoka; (xviii) supstitucijska terapija; i (xix) bol koja potječe od upale.
23. Postupak prema zahtjevu 21, **naznačen time**, da je bolest odabrana iz niza koji čine tip I dijabetesa, osteoartritis, Guillain-Barre-ov sindrom, restenoza nakon perkutane transluminalne koronarne angioplastije, Alzheimerova bolest, akutna i kronična bol, ateroskleroza, reperfuzijska ozljeda, bolesti koštane resorpcije, kongestivno otkazivanje srca, miokardijalni infarkt, opekline, višestruke ozljede organa kao posljedica traume, akutni gnojni meningitis, nekrozni enterokolitis, i sindromi povezani s hemodijalizom, leukoferezom i transfuzijom granulocita.
24. Postupak za liječenje bolesnog stanja ili stanja posredovanog s funkcijom glukokortikoid receptora u pacijentu kojem je potrebno takovo liječenje, **naznačen time**, da se pacijentu daje uzastopce ili istovremeno:
 - (a) učinkovitu količinu farmaceutski prihvatljivog spoja prema bilo kojem zahtjevu 1 do 16 ili njegovog tautomera, predlijeka, solvata ili njegove soli; i
 - (b) farmaceutski prihvatljiv glukokortikoid.
25. Garnitura za in vitro dijagnostičko utvrđivanje funkcije glukokortikoid receptora u uzorku, **naznačena time**, da ona obuhvaća:
 - (a) dijagnostički učinkovitu količinu spoja prema zahtjevu 1 ili njegovog tautomera, predlijeka, solvata ili njegove soli; i
 - (b) upute za upotrebu dijagnostičke garniture.
26. Postupak za pripravu spoja formule (I)

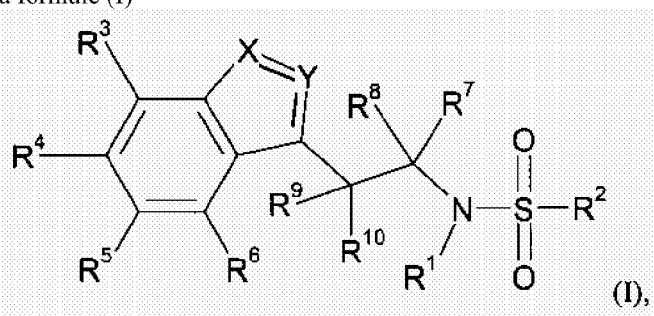


u kojoj R^1 je H, a R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X i Y su definirani kao u zahtjevu 1, **naznačen time**, da on obuhvaća reakciju aminoetilnog heterocikla formule (II) sa sulfonyl halidom formule (III) u prisutnosti prikladne



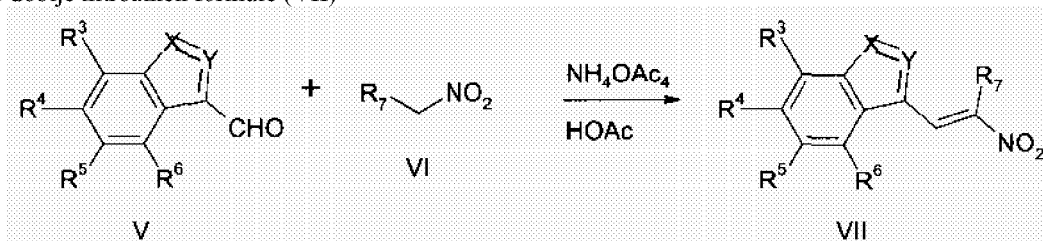
baze, čime se dobije spoj formule (I).

27. Postupak za pripravu spoja formule (I)

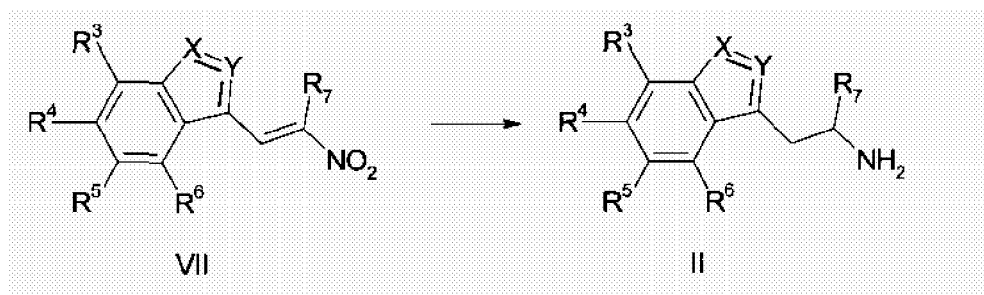


u kojoj R^1 , R^8 i R^9 su H, a R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , X i Y su definirani kao u zahtjevu 1, **naznačen time**, da on obuhvaća

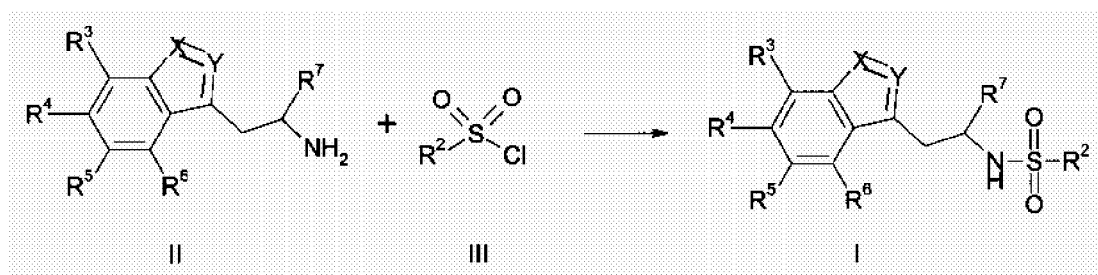
a) reakciju aldehida formule (V) s nitro spojem formule (VI) u prisutnosti amonijevog acetata i octene kiseline, čime se dobije nitroalken formule (VII)



(b) redukciju nitroalkena formule (VII) s prikladnim redukcijskim sredstvom, čime se dobije intermedijat formule (II)



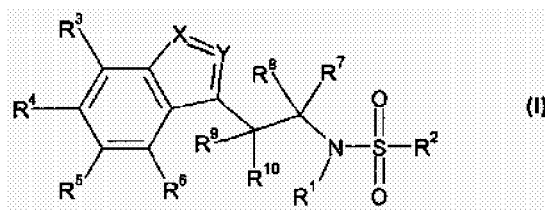
i
(c) reakciju intermedijata formule (II) sa sulfonyl halidom formule (III) u prisutnosti prikladne baze,



čime se dobije spoj formule (I).

SAŽETAK

Opisani su spojevi formule (I)



u kojoj su R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X i Y definirani kao u opisu, ili njihovi tautomeri, predlijeckovi, solvati ili soli, farmaceutski pripravci koji sadrže takove spojeve i postupci modulacije funkcije receptora glukokortikoida, te postupci za liječenje bolesti ili stanja posredovanih s funkcijom receptora glukokortikoida ili su karakterizirane s upalnim, alergijskim ili proliferativnim procesima u pacijentu kojem se daju ovi spojevi.