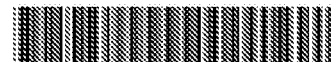




(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20000253A A2

HR P20000253A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 D 231/56**
A 61 K 31/415

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 28.04.2000.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.06.2001.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP98/01710

Datum podnošenja međunarodne prijave 26.10.1998.

(87) Broj međunarodne objave: WO 99/23077

Datum međunarodne objave 14.05.1999.

(31) Broj prve prijave: 60/064,198
60/064,229
60/064,024
60/064,187
60/064,228

(32) Datum podnošenja prve prijave: 04.11.1997.
04.11.1997.
04.11.1997.
04.11.1997.
04.11.1997.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
US
US
US
US

(71) Podnositelj prijave:

Pfizer Products Inc., Eastern Point Road, Groton, 06340 CT, US

(72) Izumitelj:

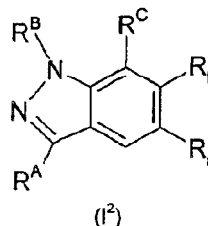
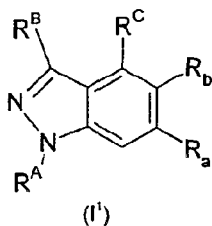
Anthony Marfat, 333 Lantern Hill Road, Mystic, 06355 CT, US

(74) Punomoćnik:

Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **INDAZOL BIOIZOSTERNA ZAMJENA KATEHOLA U TERAPEUTSKI AKTIVNIM SPOJEVIMA**

(57) Sažetak: Opisani su oni terapeutski aktivni pripravci i članovi njihovih vrsta koji sadrže spojeve koji sadrže indazol, gdje spomenuti spojevi i njihova terapeutska aktivnost direktno rezultiraju iz bioizosterne zamjene indazola-za-katehol spoja koji sadrži katehol, a koji ima spomenutu terapeutsku aktivnost, gdje su ne-katehol supstituenti isti ili homologni prije i poslije zamjene, gdje spomenuti pripravci sadrže spoj formule (I¹) ili (I²), ili njihove farmaceutski prihvatljive soli, gdje je u poželjnoj realizaciji R^C vodik, R^A je cikloheksil, i R^B je etil. R_a i R_b su svaki pojedinačno i nezavisno vodik ili ne-katehol supstituenti spomenutih spojeva rezultirajući direktno od bioizosterne zamjene indazola-za-katehol spomenutog spoja koji sadrži katehol koji ima spomenutu terapeutsku aktivnost, gdje su spomenuti ne-katehol supstituenti isti ili homologni prije i poslije spomenute zamjene, pod uvjetom da oba R_a i R_b ne mogu, u isto vrijeme, biti vodik. Uključena terapeutska aktivnost može obuhvaćati inhibitorску aktivnost holinesteraze, aktivnost adrenergijskog α₁-antagonista i β₁-agonista, inhibitornu aktivnost kanala kalcija, antineoplastičnu aktivnost, i inhibitornu aktivnost fosfodiesteraze tipa IV.



HR P20000253A A2

Stanje tehnike

Opisna referenca napravljena je za antagoniste receptora kinaze tirozin proteina koji sadrže katehol i koji su korisni u tretiranju hiperproliferativnih oboljenja u US patentnoj prijavi br. 08/653,786 podnesenoj 28. svibnja 1996. godine (*Attorney Docket* br. PC8836B), sada US patentu br. 5,747,498 izdanom 05. svibnja 1998.; Međunarodna patentna prijava br. PCT/IB95/00436 podnesena 06. lipnja 1995. godine, dodijeljena US (*Attorney Docket* br. PC8836A), i objavljena kao WO 96/30347 dana 03. listopada 1996. godine; i US patentna prijava br. 60/020491 podnesena 24. lipnja 1996. godine (*Attorney Docket* br. 9365), sada ostavljena, podnesena kao Međunarodna patentna prijava br. PCT/IB97/675 podnesena 11. lipnja 1997. godine, dodijeljena US (*Attorney Docket* br. PC9365A), i objavljena kao WO 97/49688 dana 31. prosinca 1997. godine.

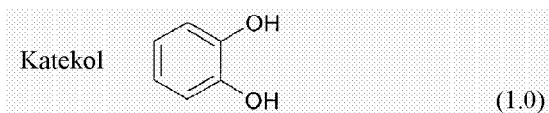
Opisna referenca također je napravljena za antagoniste receptora kinaze tirosin proteina koji ne sadrže katehol i koji su korisni u tretiranju hiperproliferativnih oboljenja u US patentnoj prijavi br. 08/682565 podnesenoj 27. siječnja 1995. godine (*Attorney Docket* br. PC8651A), sada US patentu br. 5,736,534 izdanom 07. travnja 1998. godine, koja odgovara Međunarodnoj patentnoj prijavi br. PCT/IB95/00061 podnesenoj 27. siječnja 1995. godine (*Attorney Docket* br. PC8651A), i izdanom kao WO 95/23141 dana 31. kolovoza 1995. godine; US patentna prijava br. 08/449381 podnesena 23. svibnja 1995. godine (*Attorney Docket* br. PC8865), sada US patent br. 5,593,997 izdanom 14. siječnja 1997. godine; i Međunarodna patentna prijava br. PCT/US95/07881 podnesena 07. lipnja 1995. godine (*Attorney Docket* br. PC8934), dodijeljena US, i objavljena kao WO 96/40142 dana 19. prosinca 1996. godine.

Tehnički problem

Ovaj izum odnosi se na predmetne pripravke, farmaceutske pripravke i postupke tretmana koji koriste jedan ili više od spomenutih predmetnih pripravaka kao aktivni sastojak i aktivno sredstvo u odnosu na njega, gdje spomenuti predmetni pripravak sadrži imidazolni dio kao bitnu karakteristiku njegove ukupne kemijske strukture. Nadalje, spomenuti imidazol formira bioizosternu zamjenu kateholnog dijela ili njegovog funkcionalnog derivata u originalnom predmetnom pripravku gdje se spomenuti kateholni dio podvrgava bioizosternoj zamjeni spomenutog imidazolnog dijela. Tip i iznos biološke aktivnosti nađen u spomenutom izvornom pripravku je zadržan, pa čak povećan i poboljšan u njegovom spomenutom indazol bioesteru.

Opis rješenja tehničkog problema

Termin "katehol", kako je ovdje korišten, odnosi se na 1,2-benzendiol, ponekad referiran kao "pirokatehol", koji može biti predstavljen s formulom (1.0):



Ime je izvedeno iz katehin ili katehu koji se redom odnose na neznatno kompleksniji pripravak izveden od *Acacia catechu*. Kao različita kemijska grupa ili dio, katehol je ključna komponenta brojnih različitih molekula koje imaju farmakološku aktivnost i konsekvencnost, beskorisnost kao terapijska sredstva.

Ovaj izum odnosi se na otkriće da je indazol nukleus dio koji je sposoban biti bioizosterna zamjena za kateholni dio koji sadrži funkcionalno bitni dio dobivanja spojeva koji su terapijski aktivni kao rezultat njihove fundamentalne operacije, kao endogeni ligandi, inhibitori enzima, antagonisti receptora, imitatori substrata, cjeline reguliranja i signaliziranja, takvi kao hemokini, pomoću kojih oni nose bitne metaboličke funkcije u tijelu.

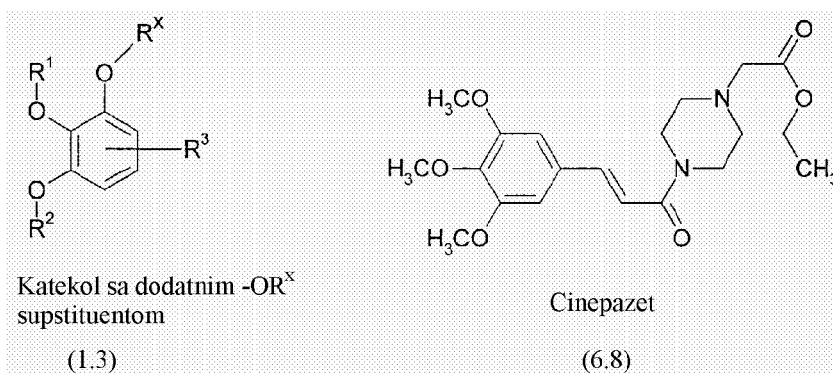
Tako je, u skladu s ovim izumom, otkriveno da je indazol nukleus bioizosterna zamjena za kateholni dio koji je bitni dio mnogih klasa i tipova spojeva, uključujući brojne koji su bili i u budućnosti će biti stvoreni i razvijeni za terapijske tretmane, kako je ovdje detaljno prikazano. Ova bioizosterna zamjena bolje će se razumjeti iz slijedeće strukturne predstave kateholnog dijela i indazolnog dijela koji ga zamjenjuje, a koji se može predstaviti respektivno sa formulama (1.1) i (1.2):



Podrazumijeva se da je supstituent "R³" u gornjim formulama (1.1) i (1.2) generalizirana ilustracija, npr., on predstavlja mogućnost više od jednog supstituenta isto kao supstitucija na više od jednog položaja fenil prstena, i dalje, uključuje bitno sve od strukturnih elemenata svih spojeva koji sadrže katehol za koje se bioizosterna zamjena indazola-za-katehol iz ovog izuma može vršiti.

Konsekventno, razumljivo je da termini "bioizoster", "bioizosterna zamjena", "bioizosterizam" i blisko vezani termini, kako je ovdje korišteno, imaju ista značenja kao ona opće poznata u tehnici. Bioizosteri su atomi, ioni, ili molekule u kojima se periferni slojevi elektrona mogu smatrati identičnima. Termin bioizoster obično je korišten kako bi označio dio ukupne molekule, nasuprot samoj cijeloj molekuli. Bioizosterna zamjena uključuje korištenje jednog bioizostera kako bi se zamijenio drugi, sa očekivanjem održavanja ili neznatne modifikacije biološke aktivnosti prvog bioizostera. U ovom slučaju bioizosteri su atomi ili grupe atoma koji imaju sličnu veličinu, oblik i gustoću elektrona.

Unutar opsega ovog izuma uključena je bioizosterna zamjena indazola-za-katehol, kod brojnih spojeva koji sadrže katehole koji imaju treću hidroksi ili derivat grupu, -OR^x, na trećem ugljiku iz fenil prstena, obično susjednom, do jednog od dva ugljika koji su dio kateholne molekule. Spojevi ovog tipa mogu se ilustrirati sa formulom (1.3) i dati su kao primjer cinepazet formule (6.8):

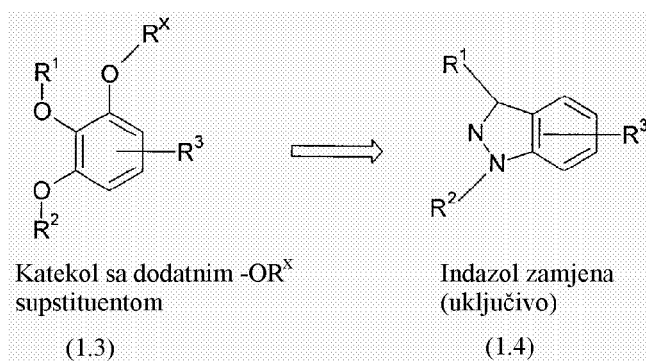


20

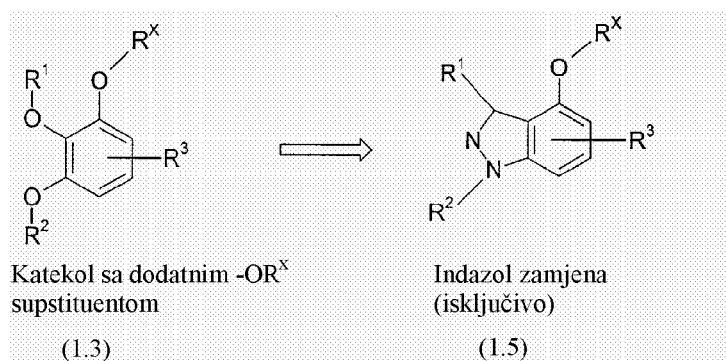
U ovom tipu kateholnog dijela, koji je ovdje opisan kao da ima "dodatni -OR^x supstituent", zamjena bioizoster indazola-za-katehol iz ovog izuma može "uključiti" ili "isključiti" spomenuti dodatni -OR^x supstituent.

Tamo gdje je dodatni -OR^x supstituent uključen u zamjenu bioizostera, sve tri od -OR grupa, uključujući spomenuti dodatni supstituent -OR^x, zamijenjene su sa indazolnom grupom, kao da dodatni -OR^x nije uopće prisutan. S druge strane, gdje je spomenuti dodatni -OR^x supstituent isključen iz bioizosterne zamjene, on će ostati kao supstituent na istom položaju fenil prstena, ali kao dio indazolnog prstena. Slučaj bioizosterne zamjene indazola-za-katehol koji uključuje spomenuti dodatni -OR^x supstituent, može se ilustrirati sa formulama (1.3) i (1.4):

30

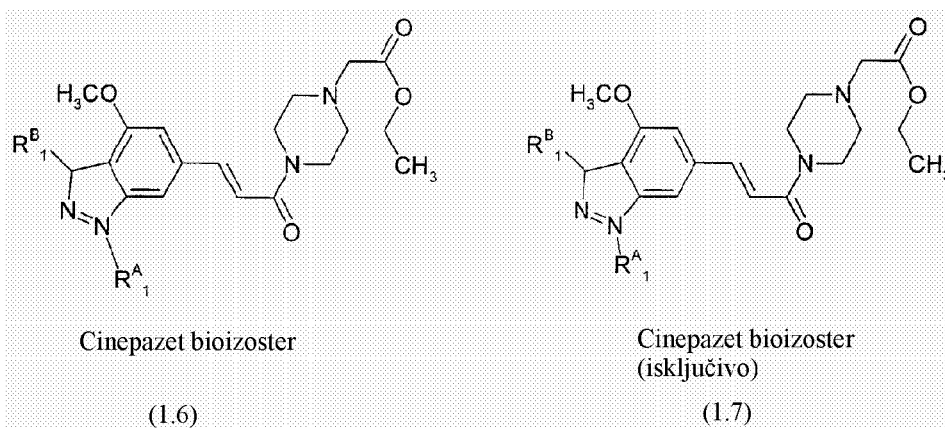


Slučaj zamjene bioizoster indazola-za-katehol koji isključuje spomenuti dodatni $-OR^x$ supstituent, može se ilustrirati sa formulama (1.3) i (1.5):



5

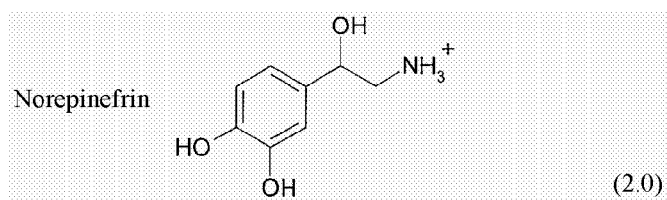
Obje, uključena i isključena bioizosterna zamjena indazola-za-katehol, gore opisana, može se dalje ilustrirati u slučaju cinepazeta sa formulama (1.6) i (1.7), respektivno, kako slijedi:



10

Bioizosterizam je često viden kao da nastaje iz logičnog očekivanja da će predložena bioizosterna zamjena rezultirati u održavanju sličnih bioloških osobina. Takvo logično očekivanje može se bazirati samo na strukturalnoj sličnosti. Ovo je posebno istinito u onim slučajevima gdje je poznato više posebnosti u odnosu na karakteristične domene receptora, itd. uključene, na koje su vezani bioizosteri ili koji se, na neki način, rade prema spomenutim bioizosterima. Međutim, u slučaju ovog izuma, potpuni je nedostatak takve strukturalne sličnosti i značajni broj različitih terapijskih klasa u kojima ova bioizosterna zamjena indazola-za-katehol može biti uspješno iskorištena, ne odgovara jednostavnom predviđanju. Ove različite terapijske klase biti će kratko navedene prije detaljnog donjeg opisa.

Jedna klasa spojeva, koji sadrže katehol, ima značajnu farmakološku i terapijsku aktivnost koja je dobro poznata, a to su kateholamini. Ovi kateholamini, tipično epinefrin, norepinefrin i dopamin, oslobađaju se sa simpatetskim živčanim sustavom i sa adrenalnom medulom te izvršavaju važnu funkciju u tijelu sisavaca sa reguliranjem brojnih aspekata njihove fiziologije, posebno bezbrojnih odziva spomenutog tijela na višestruke stresove koji ga okružuju svakoga dana. Kemijska struktura norepinefrina je reprezentativna i može se ilustrirati sa formulom (2.0):



Brojni simpatopodražajni lijekovi, koji djeluju kao agonisti antagonisti za spomenute kateholamine, koriste katehol komponentu kao ključni dio njihove ukupne kemijske strukture. Glavne klase agonista i antagonista za spomenute receptore kateholamina, na koje je primjenljiva biozosterna zamjena indazola-za-katehol iz ovog izuma, opisane su paragrafima koji slijede.

Inhibitori holinesteraze, npr., sredstva antiholinoesteraze koja imaju kateholni dio kao centralni i karakteristični dio njihove ukupne kemijske strukture, aktivni su u inhibiciji acetilholinesteraze, sa konsekventnom akumulacijom endogenog acetilholina. Kao rezultat, takva sredstva antiholinesteraze koja sadrže katehol terapeutski su korisna u tretmanu glaukoma, olakšanju želučanocrijevne pokretljivosti i pokretljivosti mjehura, kao i u borbi protiv spoznajne disfunkcije i drugim aspektima *Alzheimer*-ovog oboljenja.

Acetilholinesteraza je enzim odgovoran za prekid acetilholina neurotransmitera te tako i za završetak njegove aktivnosti u spoju raznih holinergijskih živčanih završetaka sa njihovim efektor tijelima ili polisinaptičkim mjestima. Sredstva antiholinesteraze inhibiraju acetilholinesterazu te time uzrokuju akumuliranje acetilholina na mjestima holinergijskog receptora. Tako su njihova djelovanja holinopodražajna i proizvode efekte ekvivalentne prekomjernoj stimulaciji holinergijskih receptora kroz centralni i periferni živčani sustav. Holinergijski neuroni široko su distribuirani u tijelu i do danas su otkrivena mnoga sredstva antiholinesteraze, gdje se neki od njih široko koriste kao terapeutska sredstva.

Adrenergijski α_1 -antagonisti i β_1 -agonisti međusobno djeluju sa nekim od 4 različita kateholamin receptora kod sisavaca, od kojih svaki ima različiti uzorak odziva. Ovi receptori označeni su kao α_1 -, α_2 -, β_1 -, i β_2 -adrenergijski receptori i javljaju se u mnogim različitim tkivima te imaju razne fiziološke efekte. Posebno igraju vrlo značajnu ulogu u održavanju aktivnosti simpatetskog živčanog sustava, koji je odgovoran za posredovanje ili reguliranje brojnih tjelesnih funkcija. Područja kontrolirana sa simpatetskim živčanim sustavom vrlo su bitna i vrlo se razlikuju od onog koje je dugo bilo centar medicinskih kemičara koji su nastojali otkriti lijekove koji mogu antagonizirati, modificirati ili čak imitirati njegovu aktivnost te tako postati korisni u tretmanu takvih važnih kliničkih stanja kao hipertenzija, aritmija, kardiovaskularni šok, astma, anafilaktične reakcije i glavobolje, migrene.

Na primjer, α_1 -adrenergijski receptori mogu se pronaći u crijevu gdje su isti odgovorni za smanjenu pokretljivost, kod pljuvačnih žlijezda gdje reguliraju lučenje kalija i vode, u šarenici oka gdje igraju ulogu u kontrakciji šarenice, u vaskularnom glatkom mišiću gdje uzrokuju kontrakciju, i u tkivu srca gdje igraju ulogu u osiguravanju povećane kontrakтивne sile te u reguliranju ritma kontrakcija srčanog mišića.

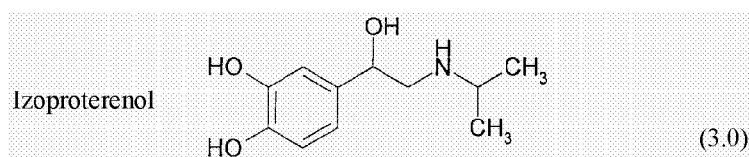
α_2 -adrenergijski receptori locirani su u trbuhu gdje mogu rezultirati smanjenom pokretljivošću, kod stanica masti gdje uzrokuju smanjenu lipolizu, kod krvnih pločica gdje su dio procesa agregacije, kod β stanica pankreasa gdje imaju efekat smanjenja lučenja, i u vaskularnom glatkom mišiću gdje reguliraju kontrakciju. Tu su također tkiva u kojima određeni podtip α -adrenergijskog receptora još nije identificiran. Ovi uključuju okrugli mišić mjehura gdje oni utiču na kontrakciju, i na arteriole nađene u koži i sluzi, gdje isti izazivaju kontrakciju.

β_1 -adrenergijski receptori javljaju se u tkivu srca gdje osiguravaju povećanu brzinu, silu i dubinu kontrakcije. β_2 -adrenergijski receptori javljaju se u tkivu bronhija i pluća gdje proizvode relaksaciju mišića, u tkivu jetre gdje izazivaju povećanu glikogenolizu, i u crijevima gdje su također odgovorni za smanjenu pokretljivost.

Posredni doprinos α_1 -, α_2 -, β_1 -, i β_2 -adrenergijskih receptora u tijelu može se modificirati ili eliminirati sa primjenom terapeutskih sredstava koja imaju antagonističku aktivnost. Takvi antagonisti teže poništiti djelovanje aktivnih sredstava, npr., neurotransmitera takvih kao dopamin, koji su vezani na spomenute receptore, međutim, bez izlaganja biološkog odgovora. Inhibitorna snaga antagonista je velika mjera sposobnosti spomenutog antagonista da bude vezan poželjno i čvrsto na spomenuti receptor kako bi se usporedno zamijenio prirodni ligand za spomenuti receptor. Slijedom navedenoga, spoj koji ima bitne strukturne karakteristike kateholamina ili katehola koje se zahtijevaju za to, biti usporedno vezane na jedan ili više α_1 -, α_2 -, β_1 -, i β_2 -adrenergijskih receptora, može funkcionirati kao farmaceutski aktivni sastojak. Takav aktivni sastojak mogao bi biti prikladan za terapeutski tretman bilo kojeg oboljenja ili stanja čiji tretman ili prevencija, ili pak poboljšanje čijih simptoma će težiti i biti dano antagonizmom, npr., blokadom bilo kojeg, jednog ili više receptora, za koji je kateholamin ili katehol tip spoja prirodni ligand u tijelu.

Na isti način, posredni doprinos α_1 -, α_2 -, β_1 -, i β_2 -adrenergijskih receptora u tijelu može se modificirati ili pojačati s primjenom terapijskih efekata koji imaju agonističku aktivnost. Takvi agonisti su strukturni analozi kateholamina ili katehola koji se vezuju produktivno na receptor te podražavaju njegovu biološku aktivnost. Tako je agonist usporedljiv sa alternativnim supstratom za enzim. Vezivanje agonista na receptor produktivno je u tome da metabolički odziv koji je izazvan jest usporedljiv sa onim koji bi mogao rezultirati ako bi prirodni ligand bio nađen u spomenutom receptoru. Slijedom toga, u slučaju agonista spoj koji ima bitne strukturne karakteristike kateholamina ili katehola koje se zahtijevaju za njega, ne samo da bude vezana na jedan ili više α_1 -, α_2 -, β_1 -, i β_2 -adrenergijskih receptora, već, također da bude sposoban za proizvodnju pozitivnog metaboličkog odgovora, može funkcionirati kao farmaceutski aktivni sastojak. Takav aktivni sastojak mogao bi biti prikladan za terapijski tretman bilo kojeg oboljenja ili stanja čiji tretman ili prevencija, ili pak poboljšanje čijih simptoma će težiti i biti izvršeno s aktivnošću antagonista, npr., sa vezivanjem bilo kojeg, jednog ili više, receptora za koji je kateholamin ili katehol tip spoja prirodni ligand u tijelu i daljnjom proizvodnjom pozitivnog metaboličkog odgovora, obično tipa proizvedenog sa spomenutim prirodnim ligandom.

Primjer β_1 -agonista aktivno je terapijsko sredstvo izoproterenol, koji može biti predstavljen sa formulom (3.0):



Antagonisti kanala kalcija sadrže brojne endogene ligande koji djeluju na važne receptore kanala kalcija i time vrše bitne metaboličke, posebno kardiovaskularne funkcije u tijelu. Antagonisti kanala kalcija, naročito oni varapamil tipa, imaju kateholni dio kao centralni i karakteristični dio njihove ukupne kemijske strukture, i oni su terapijski korisni u području anihipertenzivnog tretmana, posebno su korisni i na kardiovaskularnom polju, često imaju aktivnost kao antianginalna i antiaritmična sredstva dodatno njihovoj antihipertenzivnoj korisnosti. Antagonisti kanala kalcija posebno su korisni u tretmanu varijante angine, naporne angine, nestabilne angine, hipertenzije, miokardialne ishemije, aritmije, i profilakse migrene.

Drugi antagonisti kanala kalcija i odnosni spojevi koji imaju kateholni dio, kao bitni dio njihove ukupne kemijske strukture, za koju indazol bioizosteri iz ovog izuma posjeduju ekvivalentnu ili poboljšanu biološku aktivnost, sadrže galopamil; fantofaron, koji posjeduje inhibitorne osobine transporta kalcija, isto kao bradikardične, hipertenzivne i antiadrenergijske osobine, za koje je zamjena indazol bioizostera korisna u tretmanu angine pektoris, hipertenzije, aritmije i cerebralne cirkulatorne insuficijencije, isto kao na polju antitumora, gdje su to pojačivači antikarcinomnih hemoterapijskih sredstava; trimetazidin, koji je periferni vazodilator čije je djelovanje izraženo i u perifernoj cirkulaciji i kod koronarnih arterija, gdje mehanizam uključuje glatka mišićna vlakna stijenki krvnih žila, sustava za cirkulaciju, a ne autonomni živčani sustav, gdje su bioizosteri zamjene indazola korisni u tretiranju raznih oboljenja cirkulacije, takvih kao arterijska ili koronarna insuficijencija; lomerizin, za koji su bioizosteri zamjene indazola korisni kao sredstva za poboljšanje cerebrovaskularnih oboljenja kod ljudi, i posebno kao sredstva protiv migrene; i zatebradin, za koji bioizosteri zamjene indazola imaju bradikardičnu aktivnost dugog kašnjenja i reduciraju zahtjeve srca za kisikom, sa samo malo neznatnih sporednih efekata, takvih kao antimuskarinska aktivnost.

Cerebrovaskularna oboljenja, koja se korisno tretiraju sa bioizosterima zamjene indazola iz ovog izuma, uključuju intrakranialno krvarenje, takvo kao intracerebralno krvarenje ili subarahnoidno krvarenje, isto kao cerebralni infarkti, takvi kao cerebralna tromboza ili cerebralni embolus, prijelazni ishemijski napad, i hipertenzivna cnecefalopatija. Ključni mehanizam u ovim oboljenjima je infakcija parenhimalnog tkiva mozga koja rezultira direktno iz krvarenja, tromba, ili embolusa unutar mozga, koji vodi redovito ka insuficijenciji glukoze i kisika, koja oduzima potrebne izvore energije. Funkcionalni i organski poremećaji rezultiraju u ishemijskom području. Konsekventno bioizosteri indol zamjene iz ovog izuma djeluju kao terapijska sredstva koja osiguravaju ili pojačavaju snabdijevanje glukoze ili kisika na ishemijsko područje sa povećanjem cerebralnog krvnog toka, i zato su efikasna za tretman i prevenciju takvih cerebralnih oboljenja.

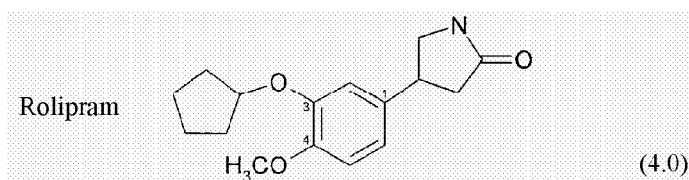
Antineoplastična i antiproliferativna sredstva iz ovog izuma uključuju spojeve bioizoster indol zamjene bazirane na trimetaksidu, koji je antifolat, npr., inhibitor dihidrofolatne reduktaze, i odnose se na metotreksat, koji ima osiguran konzistentni lijek horiokarcinoma. Bioizosteri indol zamjene bazirani na trimetreksatu su lipid-topljivi folat antagonisti koji olakšavaju prodiranje u barijeru krv-mozak. Ovi bioizosteri također se mogu koristiti u terapiji psorijaze, neoplastičnog oboljenja kože karakteriziranog sa abnormalno brzom proliferacijom epidermalnih stanica, isto kao što su korisni za tretman *Pneumocystis carinii*.

Terapeutska sredstva iz ovog izuma korisna u tretmanu neoplastičnih oboljenja također sadrže bioizostere indol zamjene koji su inhibitori proteina tirozin kinaze. Inhibitori proteina tirozin kinaze igraju fundamentalnu ulogu transdukcijom putanja signala gdje je zapažena deregulacija aktivnosti proteina tirozin kinaze u mnogim proliferativnim oboljenjima, takvim kao restenoza, dodatno karcinomu i psorijazi. Postoji više tipova disfunkcionalnih faktora rasta receptora proteina tirosin kinaza, što rezultira u neprikladnom mitogenskom signaliranju; konsekvatno, bioizosteri indazol zamjene korisni su za terapeutski tretman karcinoma bazirano na njihovoj inhibiciji proteina tirosin kinaza, posebno uključujući epidermalni faktor rasta-receptora proteina tirosin kinaze (EGF-R PTK). Posebno jaki i selektivni inhibitori epidermalnog faktora rasta-receptora proteina tirosin kinaza su bioizosteri indazol zamjene koje su 4-anilino -kinazolini, npr., spoj PD-153,035.

Bioizosteri indazol zamjene iz ovog izuma također uključuju one gdje je 4-položaj zauzet s bicikličnim aminoheteroaromatičnim dijelovima ili sa heterocikličnim supstituiranim 6,7-dimetoksi-kinazolinskim, npr., onim koji su indazol zamjena ekvivalentnog dihidro-indolil spoja CP-292,597. Također su uključeni oni gdje je anilino dušik metiliran ili zamijenjen sa kisikom ili sumporom, gdje je korišten fenoksianilino dio; ili je prisutan analogni fenetilamino dio. Nadalje, uključeni su oni bioizosteri koji su selektivni EGF-R PTK inhibitori i koji su kinazolin derivati koji imaju razne supstituente na anilino sporednim lancima, npr., etilni dio kao kod bioizosternog ekvivalenta od CP-358,774, ili kao kod bioizostera koji su 4-indolil spojevi.

Modifikacije klase bioizostera indazol zamjene koji sadrže 4-anilino kinazolin dijelove gore opisane nisu ograničene na samo 4-anilino grupu. Bazni, sporedni amino lanci korišteni su na 6-položaju kinazolin prstena, a razni supstituenti dodani su na 4-anilino dio kako bi se poboljšala topljivost 4-anilino-kinazolin bioizostera, kao ekvivalentna indazol zamjena od ZD-1839.

Inhibitori fosfodiesteraze 4 (PDE4) druga su klasa spojeva koja sadrži katehol, a koja ima značajnu farmakološku aktivnost. Fosfodiesteraza-4 je cAMP-specifična fosfodiesteraza koja igra važnu ulogu u reguliranju upala i aktiviranju imunosti stanice. Značajno mnoštvo različitih strukturnih tipova spojeva aktivnih kao PDE-4 inhibitori, opisano je, a PDE izozimi su u srčanom mišiću karakterizirani glatkim mišićima zračnih putova i arterija. Pažnja je također usmjerena na visok afinitet alosternog vezivanja koji je obilan u izozimu PDE4 mozga, čija je diferencijalna modulacija u odnosu na cAMP katalitičko mjesto dala lijekove sa većom terapeutskom korisnošću. Rolipram, koji sadrži katehol kao ključni dio ukupne kemijske strukture, predstavnik je ovog tipa PDE4 inhibitora i može se opisati u skladu sa formulom (4.0):



Kako se ovaj izum odnosi na PDE4 inhibitore, on uključuje spojeve koji su terapeutski korisni bazirani na njegovoj aktivnosti kao inhibitori fosfodiesteraze-4 koji sadrže indazol kao bitnu komponentu njihove ukupne kemijske strukture, gdje spomenuti indazol formira bioizosternu zamjenu kateholne komponente ili njenog funkcionalnog derivata u poznatom spoju koji ima istu, spomenutu terapeutsku korist u svojoj aktivnosti kao fosfodiesteraza-4 inhibitor i iste preostale spomenute komponente njegove ukupne kemijske strukture. Opisana terapeutska korisnost posebno uključuje tretiranje astme.

Ovaj izum također uključuje postupak tretiranja astme koji koristi poznati spoj koji ima kateholni dio ili njegov funkcionalni derivat kao jednu bitnu komponentu njegove ukupne kemijske strukture, gdje poboljšanje obuhvaća korištenje spoja koji ima indazolni dio kao jednu bitnu komponentu njegove ukupne kemijske strukture i ima iste spomenute preostale komponente njegove ukupne kemijske strukture, gdje spomenuti indazolni dio formira bioizosternu zamjenu za spomenuti kateholni dio, i gdje je spomenuti spoj koristan za tretiranje astme.

Ovaj izum, s obzirom da se odnosi na PDE4 inhibitore, također sadrži komponente korisne u tretiranju ili prevenciji jednog ili više članova izabranih iz grupe oboljenja i stanja koja obuhvaća (1) upalna oboljenja i stanja koja obuhvaćaju: upalu zglobova, reumatski artritis, reumatsku spondilozu, osteoartritis, upalno oboljenje crijeva, ulcerativni kolitis, kronični glomerulonefritis, dermatitis, i *Chron*-ovo oboljenje; (2) respiratorna oboljenja i stanja koja obuhvaćaju: astmu, akutni sindrom respiratornog udara, kronično plućno upalno oboljenje, bronhitis, kronično

oboljenje opstrukcije dišnih putova, i silikozis; (3) infektivna oboljenja i stanja koja obuhvaćaju: sepsu, septički šok, endotoksični šok, gram negativnu sepsu, sindrom toksičnog šoka, groznicu i mialgije uslijed bakterijske, virusne ili gljivične infekcije, i influencu; (4) oboljenja imunosti i stanja koja obuhvaćaju: autoimuni dijabetes, sistemski lupus eritematozis, reakciju kalema prema domaćinu, alograft odbijanja, multiple sklerozu, psorijazu, i alergijski rinitis; i (5) druga oboljenja i stanja koja obuhvaćaju: oboljenja resorpcije kosti; povredu reperfuzije; sekundarnu kakeksiju na infekciju ili malignost; sekundarnu kakeksiju na ljudski stečeni sindrom gubitka imuniteta (AIDS), infekciju sa ljudskim virusom gubitka imunosti (HIV), ili AIDS koji se odnosi na kompleks (ARC); keloid formiranje; formiranje tkiva ožiljka; tip 1 dijabetes melitus; i leukemiju; gdje spomenuti spoj sadrži inhibitor fosfodiesteraze izozima 4 (PDE4).

Posebno važna, među gore navedenim oboljenjima i stanjima koja se mogu tretirati korištenjem spoja bioizoster indazol zamjene iz ovog izuma su upalna stanja te respiratorna oboljenja i stanja. Među upalama i stanjima koja su posebno značajna u odnosu na uspješan tretman korištenjem spojeva iz ovog izuma su: upala zgloba, reumatski artritis, osteoartritis i upala crijeva. Među respiratornim i stanjima koja su posebno značajna u odnosu na uspješan tretman korištenjem spojeva iz ovog izuma su: astma, sindrom akutnog respiratornog stresa i bronhitis.

Izraz "tretiranje ili prevencija", kako je ovdje korišten, sa aspektom na unošenje spojeva iz ovog izuma za terapijske potrebe u slučaju raznih članova izabranih od mnogih grupa oboljenja i stanja specifično ovdje navedenih, namijenjen je kako bi označio i terapijsku objektivnost spomenutog unošenja, isto kao terapijske rezultate stvarno postignute sa spomenutim unošenjem. Iznos terapije izvršene sa unošenjem spojeva iz ovog izuma može biti u opsegu od poboljšanja do značajnog smanjenja toka uključnog oboljenja, i iznad aktivnog tretmana spomenutog oboljenja, uključujući okretanje samog procesa oboljenja koje je prisutno. Viši i najviši stupnjevi terapijske efikasnosti rezultiraju u prevenciji bilo koje povrede, oštećenja, pogoršanja, ili gubitka tjelesnih tkiva ili organa i baznih tjelesnih funkcija sljedeći rane faze degeneracije i opadanja spomenutih tjelesnih tkiva ili organa i baznih tjelesnih funkcija na napad uključnog oboljenja.

Izraz "rane faze degeneracije i opadanja spomenutih tjelesnih tkiva ili organa i baznih tjelesnih funkcija" namijenjen je za označavanje samog početka početnih patoloških promjena u spomenutim tjelesnim tkivima ili tijelima i baznim tjelesnim funkcijama koje definiraju i rezultat su procesa oboljenja. Spomenute patološke promjene u odnosu na tkiva i organe uključuju promjene u pripravlju i kohezivnosti; formi i izradi; krutosti, jačini, savitljivosti, elastičnosti, konformnom integritetu i stabilnosti, gustoći, jačini, rastezljivosti i drugim mjerenjima fizičke kvalitete; obilnost i iznos njegove prisutnosti u tijelu; životna i regenerativna sposobnost na mikro i makro nivou; i sposobnost da se uspješno odupre raznim vrstama vanjskog udara uključujući mehaničku silu i napad mikroorganizama; od spomenutih tkiva i organa od onog prije napada spomenutog procesa oboljenja, što rezultira u degradaciji i opadanju korisnih i potrebnih osobina koje karakteriziraju spomenuta tkiva i organe.

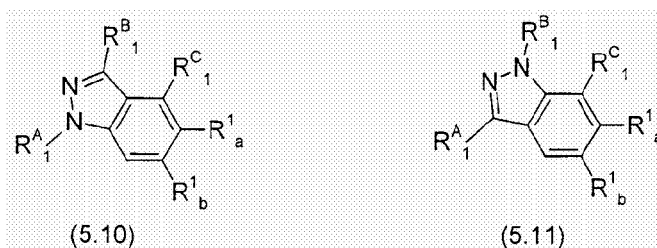
Patološke promjene u odnosu na tjelesne funkcije su one koje inherentno nastaju iz promjena, gore opisanih, u odnosu na spomenuta tkiva i organe, i koje također, konsekvntno, rezultiraju u degradaciji i opadanju u korisnim i potrebnim performansama koje karakteriziraju normalnu i čistu operaciju spomenutih tjelesnih funkcija. Ove patološke promjene, u odnosu na tkiva ili organe i u odnosu na tjelesne funkcije, posebno uključuju neprikladne popravke gore diskutiranih ranih faza degeneracije i opadanja.

Bit izuma

(I) Spojevi bioizosterne zamjene aktivni kao inhibitori holinesteraze

Ovaj izum također se odnosi na otkriće da je indazol nukleus bioizosterna zamjena za kateholni dio brojnih endogenih liganada koji djeluju na važne holinergijske receptore i time vrše bitne metaboličke funkcije u tijelu. Ovaj izum odnosi se na određene zamjene bioizostera indazola-za-katehol aktivne kao holinergijski antagonisti i sredstva antiholinesteraze, koja obuhvaćaju spoj formula (5.10) ili (5.11):

(I)



gdje

R^C je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; hidroksi; $-O-(C_1-C_4)$ alkil; i fenil supstituiran sa 0 do 2 supstituenta R^S gdje je R^S član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži Br, Cl, ili F; (C_1-C_4) alkoksi; i CF_3 ;

R^A je član nezavisno izabran od grupe koja bitno sadrži vodik; (C_1-C_9) alkil; $-(CH_2)_n(C_3-C_{10})$ cikloalkil gdje n je 0 do 2; $-(C_1-C_6)$ alkil (C_1-C_6) alkoksi; (C_2-C_6) alkenil; $-(CH_2)_n(C_3-C_9)$ heterociklil gdje n je 0 do 2; i $-(Z')_b(Z'')_c(C_6-C_{10})$ aril gdje su b i c svaki nezavisno 0 ili 1, Z' je (C_1-C_6) alkilen ili (C_2-C_6) alkenilen; i Z'' je $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, ili $-N(R^9)-$, i gdje spomenuti alkil, alkenil, alkoksialkil, heterocikl, i aril dijelovi spomenutih R^A grupa su supstituirani sa 0 do 3 supstituenata nezavisno izabrana od halo; hidroksi; (C_1-C_5) alkil; (C_2-C_5) alkenil; (C_1-C_5) alkoksi; (C_3-C_6) cikloalkoksi; trifluorometil; nitro; $-C(=O)OR^9$; $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, i $-S(=O)_2NR^9R^{10}$;

gdje u poželjnim realizacijama, spomenuti aril dio obuhvaća članove izabrane iz grupe koja bitno sadrži fenil; naftil; indenil (od 2,3-dihidro-1H-inden); indanil; i fluorenil (od 9-H-fluorena);

gdje u poželjnijim realizacijama, spomenuti aril dio obuhvaća član izabran iz grupe koja bitno sadrži fenil i indanil;

gdje u poželjnim realizacijama, spomenuti heterocikli dio sadrži član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži akridinil; benzimidazolil; benzodioksolan; 1,3-benzodioksol-5-il; benzo[b]furanil; benzo[b]tiofenil; benzoksazolil; benzotiazolil; karbazolil; cinolinil; 2,3-dihidrobenzofuranil; 1,3-dioksan; 1,3-dioksolan; 1,3-ditian; 1,3-ditiolan; furanil; imidazolidinil; imidazolil; imidazolil; 1H-indazolil; indolinil; indolil; 3H-indolil; izoindolil; izokinolinil; izotiazolil; izoksazolil; morfolinil; 1,8-naftiridinil; oksadiazolil; 1,3-oksatiolan; oksazolidinil; oksazolil; oksiranil; paratiazinil; fenazinil; fenotiazinil; fenoksazinil; ftalazinil; piperazinil; piperidinil; pteridinil; piranil; pirazinil; pirazolidinil; pirazolil; pirazolol[1,5-c]triazinil; pirazolil; piradizinil; piridil; pirimidinil; pirimidil; pirolil; pirolidinil; pirinil; kinazolinil; kinolinil; 4H-kinolizinil; kinoksalinil; teterazolidinil; teterazolil; tiadiazolil; tiazolidinil; tiazolil; tienil; tiomorfolinil; triazinil; i triazolil; i

gdje u poželjnijim realizacijama spomenuti aril dio obuhvaća član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži pirolidinil, piperidinil, piperazinil, i morfolinil;

R^9 i R^{10} nezavisno su vodik ili (C_1-C_4) alkil supstituiran sa 0 do 3 atoma fluora;

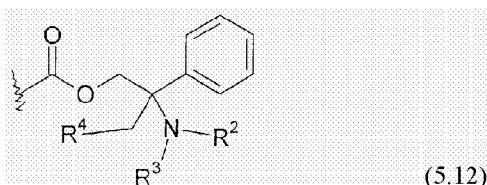
R^B je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C_1-C_9) alkil; (C_2-C_3) alkenil; fenil; (C_3-C_7) cikloalkil; i $-(C_1-C_2)$ alkil (C_3-C_7) cikloalkil; gdje su spomenuti alkil, alkenil i fenil R^B grupe supstituirane sa 0 do 3 supstituenta nezavisno izabrana iz grupe koja bitno sadrži metil; etil; trifluorometil; i halo; i

R^1_a i R^1_b su svaki pojedinačno i nezavisno član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i supstituentu definirane sa parcijalnim formulama (5.12); (5.14); (5.16); (5.18); (5.19); (5.21); (5.23); (5.25); (5.26); i (5.28) niže, pod uvjetom da oba R^1_a i R^1_b ne mogu biti u isto vrijeme vodik;

gdje poželjne realizacije obuhvaćaju spojeve gdje je jedan od R^1_a i R^1_b nezavisno izabran kao vodik; i

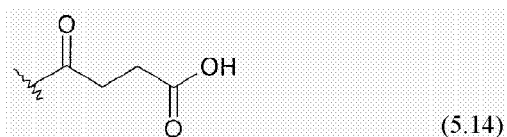
gdje spomenuti supstituenti dodatno vodik koji definira svaki od R^1_a i R^1_b sadrže član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži dijelove parcijalnih formula (5.12); (5.14); (5.16); (5.18); (5.19); (5.21); (5.23); (5.25); (5.26); i (5.28):

(I-A)



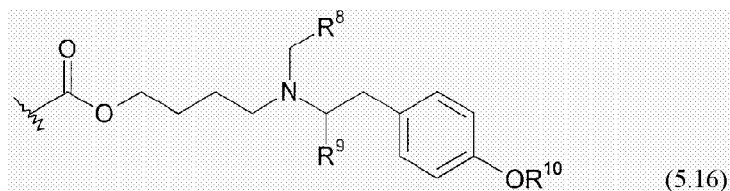
gdje su R^2 , R^3 , R^4 nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži vodik i (C_1-C_4) alkil supstituiran sa 0 do 3 supstituenta R^5 , gdje je R^5 izabran iz grupe koja bitno sadrži fluor, klor, metil, trifluorometil hidroksi, i metoksi;

(I-B) R^1_a je R^6 i R^1_b je grupa parcijalne formule (5.14):



gdje je R^6 član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži (C₁-C₄) alkil; (C₁-C₄) alkoksi; i hidroksi;

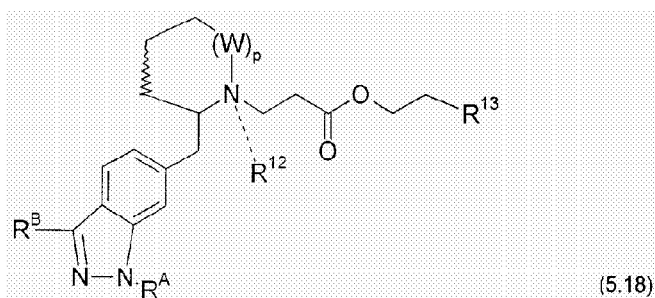
5 (I-C)



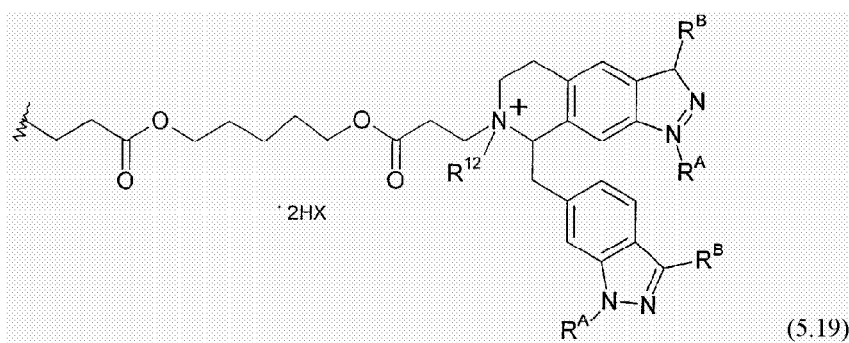
gdje R^8 , R^9 i R^{10} su nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži vodik i (C₁-C₄) alkil supstituiran sa 0 do 3 supstituenta, član je nezavisno izabran R^5 , gdje je R^5 definiran kao ovdje;

10

(I-D) R^1 i R^1 uzeti su zajedno kako bi formirali dio parcijalne formule (5.18):

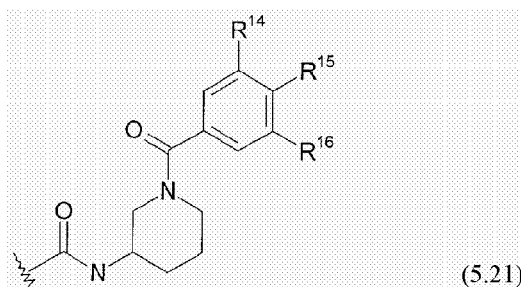


15 gdje p je 0 ili p je 1 i W je -CH₂- ili -NH-; R^{12} je odsutan ili je (C₁-C₄) alkil; R_1^A i R_1^B su kako je ovdje definirano; i R^{13} je -CH₃ ili je ostatak dijela formule (5.18) gdje je bis spoj formiran kako je predstavljeno sa parcijalnom formulom (5.19):



20 gdje je HX adicijska sol kiseline,

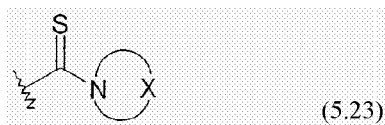
(I-E)



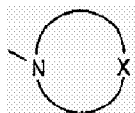
25 gdje su R^{14} , R^{15} i R^{16} svaki član nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži -NH₂; -NH(C₁-C₄) alkil; i -N[(C₁-C₄)

alkil]₂, gdje su alkil grupe izabrane nezavisno jedna od druge,

(I-E)



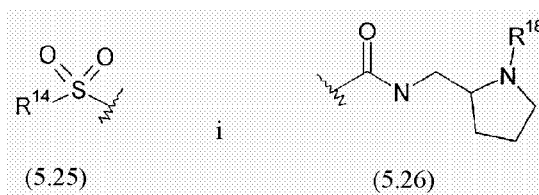
5



gdje dio predstavlja ostatak zasićene sekundarne heterociklične baze koja ima 4, 5, 6, ili 7 atoma u prstenu, gdje X je -CH₂-, -O-, -S-, ili -NH-; i poželjno spomenuta sekundarna heterociklična baza je član izabran iz grupe koja bitno sadrži piperolidin, 1,3-tiazolidin, imidazolidin, 1,2-oksazolidin, 1,3-oksazolidin, piperidin, piperazin, tetrahydro-1,2-oksazin, tetrahydro-1,3-oksazin, tetrahydro-1,4-oksazin, npr., morfolin, tetrahydro-1,4-tiazin, i perhidroazepin;

10

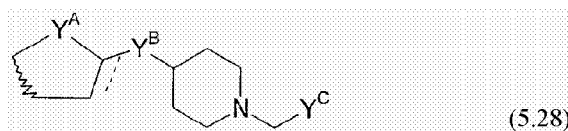
(I-G)



gdje je R¹⁴ kako je ovdje definirano; i R¹⁸ je (C₁-C₄) alkil ili (C₂-C₄) alkenil gdje su spomenute alkil i alkenil grupe supstituirane sa 0 do 3 supstituenta R⁵, gdje je supstituent R⁵ izabran iz grupe koja bitno sadrži fluor, klor, metil, trifluorometil hidroksi, i metoksi;

15

(I-H) R^{1a} i R^{1b} uzeti su zajedno kako bi formirali dio:



20

gdje je isprekidana linija opcionalna dvostruka veza; Y^A je -C(=O)-; -C(=O)NH-; ili -C(=O)N(CH₃)-; Y^B je član izabran iz grupe koja bitno sadrži direktnu jednostruku vezu; direktnu dvostruku vezu; -CH₂-; -CH₂CH₂-; -CH₂CH₂CH₂-; =CH-; =CHCH₂-; =CHCH₂CH₂CH₂-; =CHCH₂CH₂CH₂CH₂-; i =CH-CH=CH-; i Y^C je član izabran iz grupe koja bitno sadrži cikloheksil; fenil supstituiran sa 0 do 3 R²⁰ gdje je R²⁰ član izabran iz grupe koja bitno sadrži metil, metoksi, hidroksi, benziloksi, i nitro; piridil; 1-naftil; 2-naftil.

25

(II) Spojevi bioizosterne zamjene aktivni kao adrenergijski α₁-antagonisti i β₁-agonisti

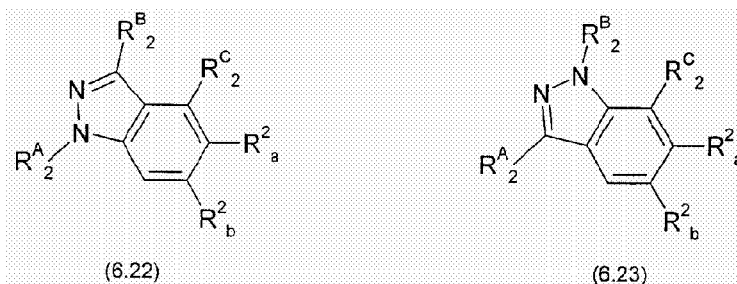
Predmetna materija iz ovog izuma odnosi se na sve i na svaku bioizosteru zamjenu indazola-za-katehol, uključujući agoniste i antagoniste adrenergijskog receptora, i naročito α₁-agonist i β₁-agonist klase adrenergijskih sredstava koja imaju kateholni dio kao centralni i karakteristični dio njihove ukupne kemijske strukture. Ovaj izum odnosi se na oba nova indazol spoja koja rezultiraju iz bioizosterne zamjene indazola-za-katehol, isto kao na zamjene kao generalna klasa ili vrsta kemijskih spojeva. Nadalje, ovaj izum se odnosi na odgovarajuće terapijske postupke tretmana koji koriste spomenute nove indazol spojeve kao aktivna terapijska sredstva, i na odgovarajuće farmaceutske pripravke koji koriste spomenute nove indazol spojeve kao ovdje aktivne sastojke.

35

Ovaj izum naročito se odnosi na aktivne bioizosterne zamjene indazola-za-katehol kao adrenergijski α₁-antagonisti i β₁-agonisti, koji obuhvaćaju spoj formula (6.22) ili (6.23):

40

(II)



gdje

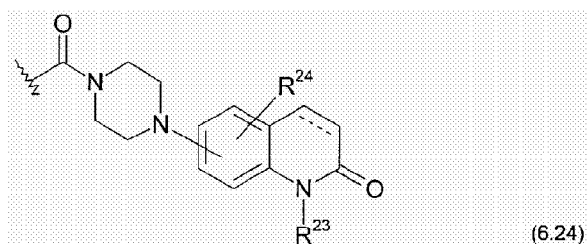
R^C_2 i R^A_2 i R^B_2 definirani su isto kao R^C_1 i R^A_1 i R^B_1 ovdje pod formulama (5.10) i (5.11), ali su izabrani na nezavisnoj bazi; i

R^2_a i R^2_b su svaki pojedinačno i nezavisno član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i supstituente definirane sa parcijalnim formulama (6.24), (6.26), (6.41), (6.43), (6.48), i (6.50) niže, pod uvjetom da oba R^2_a i R^2_b ne mogu biti u isto vrijeme vodik;

gdje poželjne realizacije sadrže spojeve gdje je jedan od R^2_a i R^2_b nezavisno izabran kao vodik; i

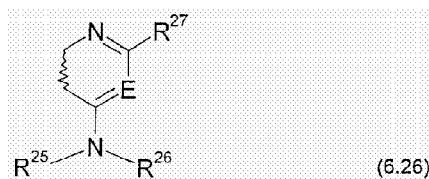
gdje su spomenuti supstituenti dodani vodik koji definira svaki od R^2_a i R^2_b sadrže član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži dijelove parcijalnih formula (6.24), (6.26), (6.41), (6.43), (6.48), i (6.50):

(II-A)



gdje isprekidana je linija opcionalna dvostruka veza; R^{23} je član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C_1 - C_4) alkil, (C_2 - C_4) alkenil, i fenil(C_1 - C_4) alkil-, gdje je spomenuta alkil, alkenil, i fenil ili alkil grupa tu učvršćena, supstituirana sa 0 do 3 supstituenata R^5 , gdje je supstituent R^5 kako je ovdje definirano, ali nezavisno izabran od tuda; i R^{24} je član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i (C_1 - C_4) alkoksi;

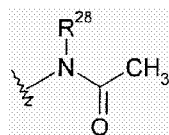
(II-B) R^2_a i R^2_b uzeti su zajedno kako bi formirali dio parcijalne formule (6.26):



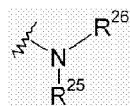
gdje E predstavlja N, što rezultira u pirimidinil dio i ukupno kinazolin nizove spojeva; ili predstavlja CH, što rezultira u piridil dio i ukupno kinolin nizove spojeva; R^{25} i R^{26} su svaki član nezavisno izabran iz grupe koja sadrži vodik; (C_1 - C_6) alkil; (C_2 - C_6) alkenil; (C_3 - C_8) cikloalkil; hidroksi(C_1 - C_6) alkil; fenil; benzil; feniletil; i 2-furfuril; i

R^{27} je nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži:

(a)



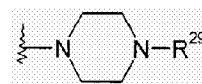
(b)



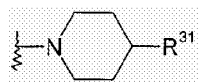
(c)

Morfolino;
1-azacikloheptil;
1-azaciklooktil;
pirolidino; ili
piperidino

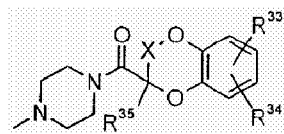
(d)



(6.27)



(6.28)

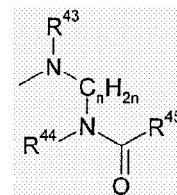


(6.29)

(g)

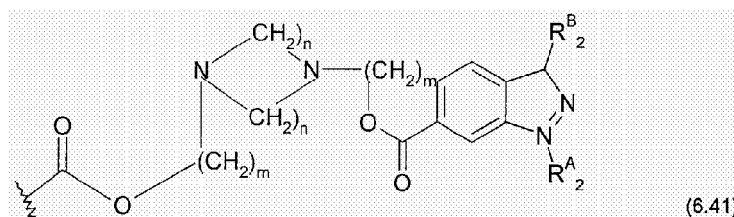
L-R³⁹

(h)



(6.30)

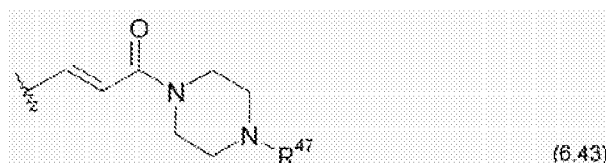
(II-C)



(6.41)

- 5 gdje je m cijeli broj nezavisno izabran od 2 i 3 u svakom trenutku njegovog pojavljivanja; n je cijeli broj izabran od 2, 3, i 4; p je cijeli broj izabran od 2 i 3; i n i p zajedno predstavljaju ukupnost, koji je cijeli broj izabran od 5, 6 i 7;

(II-D)



(6.43)

10

gdje je R⁴⁷ član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži:

- (a) (C₁-C₄) alkil opcionalno supstituiran sa 1 ili 2 hidroksil grupe; fenil (C₁-C₄) alkil- opcionalno supstituiran na njegovom fenil dijelu sa 1 ili 2 hidroksilne grupe; i cinamil;
 (b) H₂C(=O)NHR⁴⁸ gdje je R⁴⁸ član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži (C₁-C₄) alkil; i fenil opcionalno supstituiran sa (C₁-C₄) alokosi, trifluorometil, fluoro, bromo, ili kloro;
 15 (c) -CH₂C(=O)NHR⁴⁹R⁵⁰ gdje su R⁴⁹ i R⁵⁰ svaki definirani isto kao R⁴⁸; ali su od tuda izabrani na nezavisnoj bazi;
 (d) radikal parcijalne formule (6.44):



(6.44)

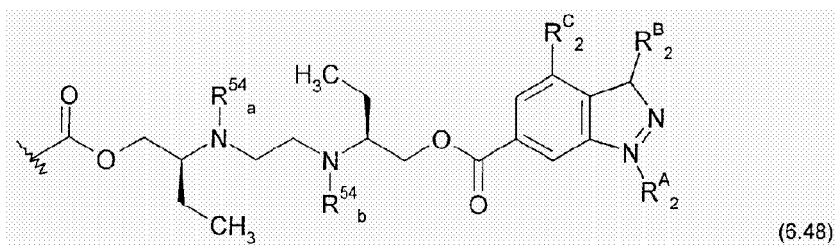
20

gdje atom dušika formira dio heterocikličnog radikala izabranog iz grupe koja bitno sadrži morfolino; heksametilen-imino; i pirolidino; i

- (e) -CH₂C(=O)OR⁵¹ gdje je R⁵¹ vodik ili (C₁-C₄) alkil;

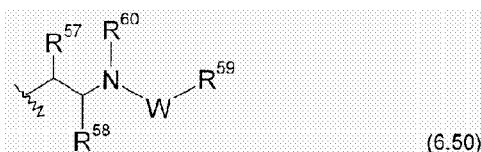
25

(II-E)



gdje je R^C_2 član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; hidroksi; i -O-(C₁-C₄) alkil, u skladu sa tim da li je namijenjen uključen ili isključen bioizoster; i R^{54}_a i R^{54}_b koji su nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži C_nH_{2n+1} gdje je n cijeli broj izabran od 1, 2, 3, i 4; i

(II-F)



gdje

R^{57} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C₁-C₂) alkil; i hidroksi;

R^{58} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; i (C₁-C₂) alkil;

W je -C(R⁶⁴)(R⁶⁵)-; -CH(R⁶⁴)CH(R⁶⁵)-; ili -CH(R⁶⁴)CH(R⁶⁵)CH₂-; gdje je R⁶⁴ član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i metil; i R⁶⁵ je član nezavisno izabran iz grupe koja sadrži vodik, metil, i hidroksi;

R^{59} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; metil; fenil; i benzoil; gdje su spomenute fenil i benzoil grupe opcionalno supstituirane sa članom nezavisno izabranim iz grupe koja bitno sadrži m-hidroksi; p-hidroksi; m- i p-dihidroksi; m-(C₁-C₂) alkil; (C₁-C₃) alkoksi; fluoro; kloro; ciano; hidroksimetil; acetil; i o-alil; i

R^{60} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; i metil.

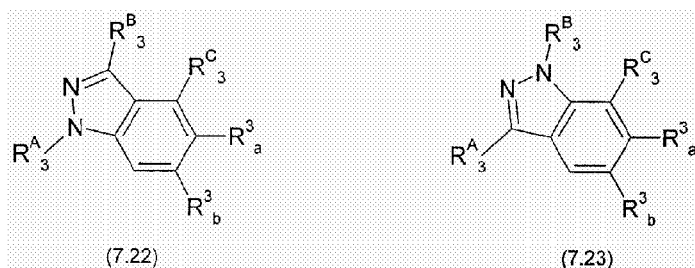
(III) Spojevi zamjene bioizostera aktivni kao antagonisti kanala kalcija

Ovaj izum odnosi se na otkriće da je indazol nukleus dio koji je sposoban biti zamjena bioizostera za kateholni dio gdje je to bitni dio brojnih endogenih liganada koji djeluje na važne receptore kanala kalcija i time vrši bitne metaboličke, posebno kardiovaskularne funkcije u tijelu. Antagonisti kanala kalcija, naročito oni od verapamila, tip koji ima takav kateholni dio kao centralni i karakteristični dio njihove ukupne kemijske strukture, i oni su terapijski korisni na području antihipertenzivnog tretmana, posebno na kardiovaskularnom polju, često su aktivni kao antianginalna i antiaritmična sredstva dodatno njihovoj antihipertenzivnoj korisnosti.

U skladu sa ovim izumom indazol nukleus je bioizosterna zamjena za kateholni dio koji je bitan dio antagonista kanala kalcija, posebno uključujući verapamil, koji je bio i u budućnosti biti će stvoren i razvijen za terapijske primjene, kako je dalje, detaljnije dano ovdje. Ovaj izum odnosi se na nove indazolne spojeve, rezultirajući iz zamjene bioizostera indazola-za-katehol u takvim antagonistima kanala kalcija, isto kao u zamjenama kao generalna klasa ili vrsta kemijskih spojeva. Nadalje, ovaj izum odnosi se na odgovarajuće terapijske komponente tretmana koji koristi spomenute nove indazol spojeve kao aktivno terapijsko sredstvo, i na odgovarajuće farmaceutske pripravke koji koriste spomenute nove indazol spojeve kao aktivni sastojak.

U poželjnoj realizaciji, ovaj izum posebno se odnosi na bioizosterne zamjene indazola-za-katehol aktivnim kao antagonisti kalcija kanala, i posebno na one koji se odnose na verapamil i verapamil tipove spojeva, koja obuhvaćaju spoj formula (7.22) ili (7.23):

(III)



gdje

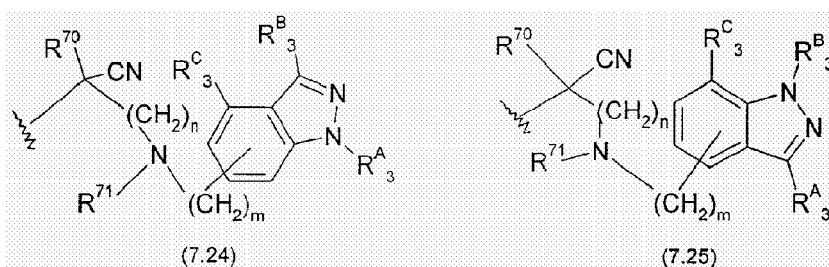
5 su R^C_3 i R^A_3 i R^B_3 definirani kao R^C_1 i R^A_1 i R^B_1 ovdje prema formulama (5.10) i (5.11), ali su od tuda izabrani na nezavisnoj bazi; i

10 R^3_a i R^3_b su svaki pojedinačno i nezavisno član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i supstituente definirane sa parcijalnim formulama (7.25); (7.28); (7.35); i (7.41) niže, pod uvjetom da oba R^3_a i R^3_b ne mogu biti u isto vrijeme vodik;

gdje poželjne realizacije obuhvaćaju spojeve gdje je jedan od R^3_a i R^3_b nezavisno izabran kao vodik; i

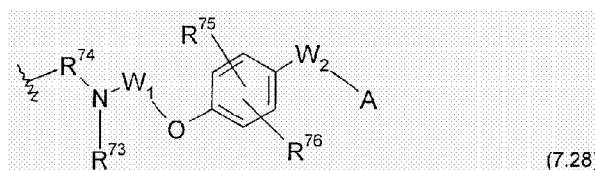
15 gdje spomenuti supstituenti dodani vodiku koji definira svaki od R^3_a i R^3_b obuhvaćaju član nezavisno izabran iz grupa koje bitno sadrže dijelove parcijalnih formula (7.24); (7.25); (7.28); i (7.41):

(III-A)



20 gdje je R^{70} član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C₁-C₄) alkil; fenil; benzil; i cikloheksil; R^{71} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži (C₁-C₄) alkil; n je cijeli broj nezavisno izabran od 2, 3, i 4; i m je cijeli broj nezavisno izabran od 1, 2 i 3;

(III-B)

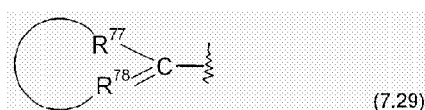


25

gdje je R^{73} član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i (C₁-C₄) alkil; R^{74} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži jednostruku vezu i linearni- ili razgranati-alkilen radikal (C₁-C₅) alkil; W_1 je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži normalne- i razgranate-alkilen radikale (C₂-C₅) alkil, i 2-hidroksipropilen; R^{75} i R^{76} su članovi nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik, metil, etil, kloro, i bromo; W_2 je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži -S-, -SO-, i -SO₂-; i A je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži:

30

(a)

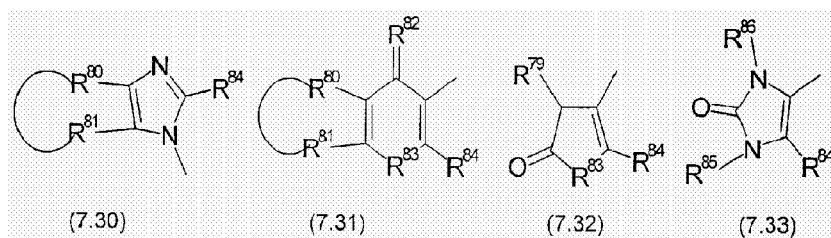


35

gdje su R^{77} i R^{78} uzeti zajedno sa atomom ugljika na koji su oni učvršćeni radi formiranja opcionalne aromatične mono- ili di-ciklične karbociklične grupe koja ima od 5 do 10 atoma ugljika i opcionalno supstituiranih u α -položaju u odnosu na metilen grupu parcijalne formule (7.29) sa R^{84} kako je niže definirano; opcionalna aromatična 5-člana heterociklična

grupa, gdje su heteroatomi ili heterogrupe članovi nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži O, S, N, $-N(R^{79})-$, O zajedno sa N, O zajedno sa $-N(R^{79})-$, S zajedno sa N, S zajedno sa $-N(R^{79})-$, N zajedno sa N, i N zajedno sa $-N(R^{79})-$, opcionalno supstituirane u α -položaju u odnosu na metilen grupu parcijalne formule (7.29) sa R^{84} kako je niže definirano, gdje je R^{79} vodik, (C₁-C₄) alkil, ili fenil; ili opcionalno aromatična 6- do 10-člana mono- ili di-ciklična heterociklična grupa, gdje su heteroatomi ili heterogrupe članovi nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži O, S, N, $-N(R^{79})-$, O zajedno sa N, O zajedno sa $-N(R^{79})-$, S zajedno sa N, S zajedno sa $-N(R^{79})-$, N zajedno sa N, i N zajedno sa $-N(R^{79})-$, opcionalno supstituiran u α -položaju u odnosu na metilen grupu parcijalne formule (7.29) sa R^{84} kako je niže definirano, gdje je R^{79} vodik, (C₁-C₄) alkil, ili fenil;

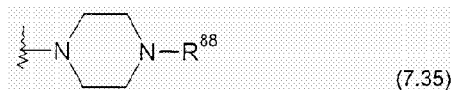
10 (a) (b) (c) (d)



gdje

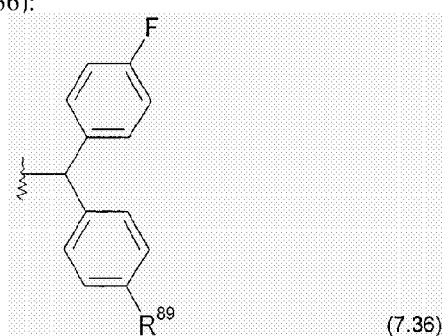
15 su R^{80} i R^{81} članovi nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C₁-C₄) alkil; fenil; i uzeti zajedno sa atomom ugljika na koji su oni vezani predstavljaju opcionalno aromatični 6-člani karbociklični prsten; R^{82} je O ili S; R^{83} je O; S; ili $-N(R^{79})-$; R^{84} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C₁-C₄) alkil; (C₃-C₇) cikloalkil; benzil; i fenil
 20 opcionalno supstituiran 1 do 3 supstituenta izabrana iz grupe koja bitno sadrži fluoro, kloro, bromo, (C₁-C₄) alkil, (C₁-C₄) alkoksi, i nitro; i R^{85} i R^{86} su članovi nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C₁-C₄) alkil; i benzoil;

(III-C)



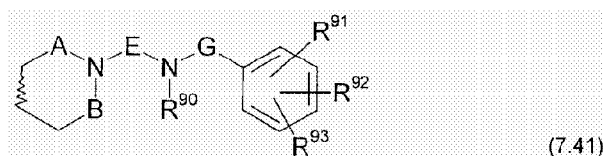
25

gdje je R^{88} vodik ili grupa formule (7.36):



gdje je R^{89} vodik ili fluor;

30 (III-D) R^3_a i R^3_b su uzeti zajedno kako bi formirali dio parcijalne formule (7.41):

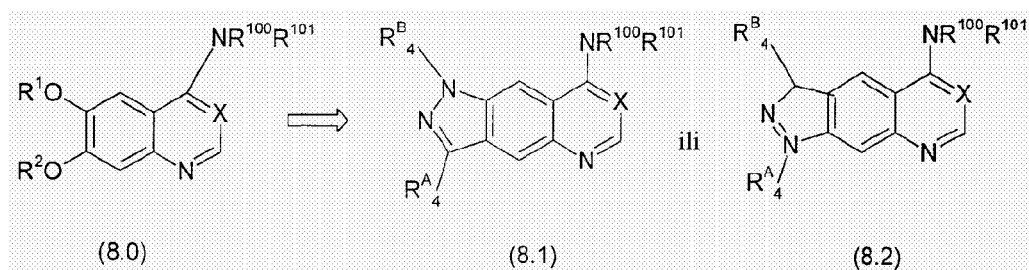


35 gdje A je $-CH_2CH_2-$; $-CH=CH-$; $-NH-C(=O)-$; $-CH_2-C(=O)-$; ili $-C(R^{94})=N-$ gdje R^{94} je (C₁-C₃) alkil; i B je metilen; karbonil; ili tiokarbonil; ili A je $-C(=O)-C(=O)-$; $-N=CH-$; $-CH(OH)-C(=O)-$; $-CH(OH)-CH_2-$; $-C(=NOH)-C(=O)-$; ili $-CH(NHR^{95})-C(=O)-$, gdje je R^{95} vodik ili (C₁-C₃) alkil supstituiran sa fenilom, metoksifenilom, ili dimetoksifenilom; i B je metilen; E je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži n-(C₂-C₄) alkilen, opcionalno supstituiran sa (C₁-C₃) alkilom, 2-hidroksi-n-propilenom, 2-hidroksi-n-butilenom ili 3-hidroksi-n-butilnom; G je član nezavisno izabran iz

grupe koja bitno sadrži n-(C₁-C₅) alkenil, opcionalno supstituiran sa (C₁-C₃) alkilom, gdje se jedna ili više metilen grupa n-alkilena od 2 do 5 atoma ugljika može zamijeniti sa karbonil grupom, sa pripremom gdje B predstavlja metilen ili karbonil grupu, ili metilen-n-hidroksialkilen od 1 do 4 atoma ugljika, gdje je metilen grupa učvršćena na atom dušika; R⁹⁰ je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C₁-C₃) alkil; fenil (C₁-C₃) alkil; (C₁-C₃) alkanol; (C₁-C₃) alkoksikarbonil; i (C₃-C₅) alkenil; i R⁹¹, R⁹² i R⁹³ su svaki član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; fluor; klor; brom; hidroksi; ciano; nitro; trifluorometil (C₁-C₄) alkil; (C₁-C₄) alkoksi; (C₁-C₃) alkilamino; di(C₁-C₃) alkilamino; (C₁-C₃)alkanoilamino; (C₁-C₃) alkoksikarbonilamino; bis (C₁-C₃)alkoksikarbonilamino; (trifluorometil)metilamino; i (trifluorometil)etilamino; i R⁹¹ i R⁹² su, uzeti zajedno jedno s drugim, (C₁-C₂) alkilendioksi.

(IV) Spojevi zamjene bioizostera aktivni kao antineoplastična sredstva

Antineoplastična sredstva u kojima se bioizosterna zamjena indazola-za-katehol može vršiti u skladu sa ovim izumom su ovdje opisana. Primjer antineoplastičnih sredstava koja sadrže katehol i njihovih derivativa koji imaju kateholni dio koji se može zamijeniti sa dijelom indazol bioizostera uz održavanje ili poboljšanje bioloških osobina predecursor spoja koja sadrži katehol, je trimetreksat. Način gdje je takva bioizosterna zamjena konstruirana ilustriran je u formulama (8.0), (8.1) i (8.2):

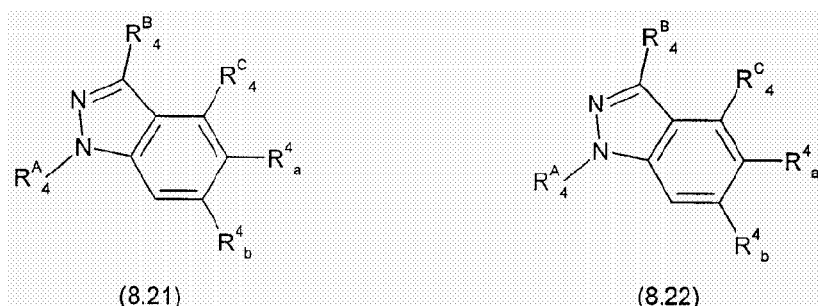


Indazol nukleus je sposoban biti bioizosterna zamjena za kateholni dio gdje je bitan dio endogenih liganada koji djeluju na važne receptore i putanje transdukcije signala koji su bitni za neželjenu proliferaciju mnogih tipova tkiva, posebno uključujući neoplazme i psorijaze, neneoplastično oboljenje kože karakterizirano sa abnormalno brzom proliferacijom epidermalnih stanica. Antineoplastična sredstva, posebno trimetreksat i inhibitori proteina tirozin kinaze, naročito oni 4-anilino-kinazolin tipa, imaju takav kateholni dio kao centralni i karakteristični dio njihove ukupne kemijske strukture, i oni su terapijski korisni na području antineoplastičnog tretmana, isto kao i u tretmanu hiperproliferativnih stanja takvih kao psorijaza.

U skladu sa ovim izumom indazol nukleus je bioizosterna zamjena za kateholni dio koji je bitni dio antineoplastičnih i antiproliferativnih sredstava, uključujući posebno trimetreksat, i 4-anilino-kinazoline, takve kao PD-153,035; CP-292,597; CP-358,774; i ZD-1839, koji je bio i u budućnosti biti će stvaran i razvijan za terapijske tretmane, kako je ovdje detaljnije objašnjeno. Ovaj izum odnosi se na nove indazol spojeve koji rezultiraju iz bioizosterne zamjene indazola-za-katehol u takvim antineoplastičnim i antiproliferativnim sredstvima, isto kao na zamjene kao generalna klasa ili vrsta kemijskih spojeva. Nadalje, ovaj izum se odnosi na odgovarajuće terapijske postupke tretmana koji koristi spomenute nove indazol spojeve kao terapijsko sredstvo i na odgovarajuće farmaceutske pripravke koji koriste spomenute nove indazol spojeve kao aktivni sastojak.

Ovaj izum posebno se odnosi na bioizosterne zamjene indazola-za-katehol aktivne kao antineoplastična sredstva i antiproliferativna sredstva, i posebno na one koji se odnose na trimetreksat, i 4-anilino-kinazoline, takve kao PD-153,035; CP-292,597; CP-358,774; i ZD-1839, koji obuhvaća spoj formula (8.21) ili (8.22):

(IV)



gdje

su R^C_4 i R^A_4 i R^B_4 definirani isto kao R^C_1 i R^A_1 i R^B_1 prema formulama (5.10) i (5.11), uključujući njihove poželjne realizacije, ali su od tuda izabrani na nezavisnoj osnovi; i

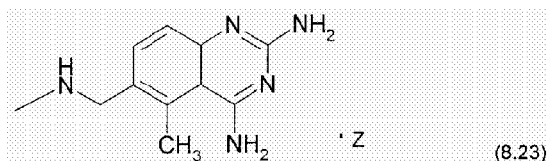
5

R^4_a i R^4_b su svaki pojedinačno i nezavisno član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i supstituente definirane sa parcijalnim formulama (8.23); (8.28); (8.40); i (8.45) niže, pod uvjetom da oba R^4_a i R^4_b ne mogu biti vodik u isto vrijeme;

10 gdje poželjne realizacije obuhvaćaju spojeve gdje je jedan od R^4_a i R^4_b nezavisno izabran kao vodik; i

gdje spomenuti supstituenti dodani vodik koji definira svaki od R^4_a i R^4_b obuhvaćaju član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži dijelove parcijalnih formula (8.23); (8.28); (8.40) i (8.45):

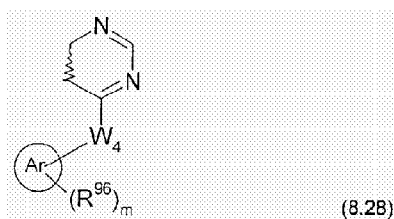
15 (IV-A)



gdje Z je 2-hidroksietansulfonska kiselina ili glukuronska kiselina, isto kao farmaceutski prihvatljivi prolijekovi i njihovi metaboliti;

20

(IV-B) R^4_a i R^4_b su uzeti zajedno kako bi formirali dio parcijalne formule (8.28):



25 gdje je Ar supstituiran ili nesupstituiran mono- ili bi-ciklični aril ili heteroaril prsten sistem od 5 do 12 atoma gdje svaki monociklični prsten može sadržavati 0 do 3 heteroatoma, i svaki biciklični prsten može sadržavati od N, O, i S, pod uvjetom da spomenuti heteroatomi nisu susjedni atomima kisika i/ili sumpora; W_4 je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vezu; -O-; -S-; -S(=O)-; -S(=O)₂-; -OCH₂-; -C=C-; -C≡C-; -C(=S)-; -SCH₂-; -NH-; -NHCH₂-; -NHCH(R⁹⁷)-, -N(R⁹⁷)- ili -N(R⁹⁷)CH₂- gdje R⁹⁷ je (C₁-C₄) alkil; -CH₂-CH₂-, i -CH₂-CH₂-CH₂-; m je cijeli broj izabran

30 od 0, 1, 2 i 3; i R⁹⁶ je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; -(C₁-C₄) alkil; -(C₂-C₄) alkenil; -fenil; fenil(C₁-C₃) alkil-; fenil(C₂-C₃) alkenil-; -hidroksi; hidroksi(C₁-C₄) alkil-; (C₁-C₄) alkoksi; (C₁-C₃) alkoksi(C₁-C₂) alkil-; fenil(C₁-C₃) alkoksi-; feniloksi-; (C₁-C₄) alkilkarboniloksi-; fenilkarboniloksi-; bromo, kloro, ili fluoro; (bromo, kloro, ili fluoro)(C₁-C₃) alkil-; -nitro; -ciano; -amino; mono- ili di-(C₁-C₄) alkilamino-; (C₁-C₄) alkilkarbonilamino-; fenilkarbonilamino-; -karboksi; karboksi(C₁-C₃) alkil-; (C₁-C₃) alkoksikarbonil-; fenil(C₁-C₃) alkoksikarbonil-; (C₁-C₃) alkoksikarbonil(C₁-C₃) alkil-; amino(C₁-C₃) alkoksi-; amido; mono- i di-(C₁-C₃) alkilamido; N,N-(C₁-C₃) cikloalkilamido-; (C₁-C₃) alkiltio-; (C₁-C₃) alkilsulfinil-; -sulfonil; mono- i di-(C₁-C₃) alkilsulfonil-; -sulfamoil; mono- i di-(C₁-C₃) alkilsulfamoil-; (bromo, kloro, ili fluoro)fenil-; benzoil; i pod uvjetom da m je 1, azido i R⁹⁴_a-etnil, gdje je R⁹⁴_a vodik ili (C₁-C₆) alkil supstituiran sa 0 do 2 supstituenata gdje je spomenuti supstituent član nezavisno izabran iz

35 grupe koja bitno sadrži vodik; amino; hidroksi; R⁹⁴_b-O; R⁹⁴_b-NH; i (R⁹⁴_b)₂-N, gdje R⁹⁴_b je (C₁-C₄) alkil;

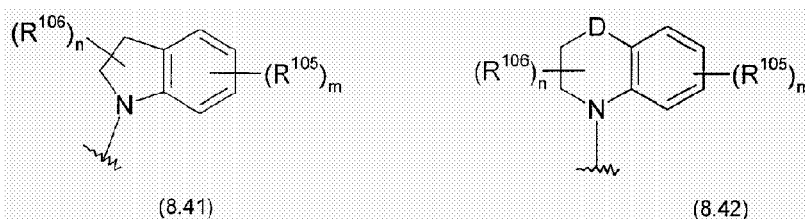
40

(IV-C)



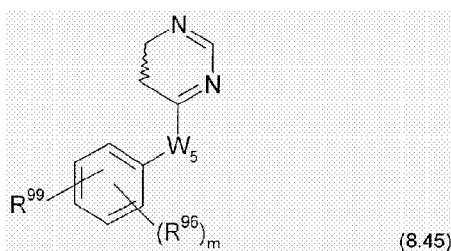
gdje je Z dio parcijalnih formula (8.41) i (8.42):

45



gdje je m cijeli broj izabran od 0, 1, 2, 3 i 4; n je cijeli broj izabran od 0, 1, i 2; D je zasićen ugljik; oksii; ili tio; R¹⁰⁵ je član nezavisno izabran, za svako pojavljivanje u parcijalnim formulama (8.41) i (8.42), iz grupe koja bitno sadrži mono -, di-, ili tri-fluorometil; bromo, kloro, ili fluoro; nitro; hidroksi; amino; azido; izotiociano; (C₁-C₄) alkil; fenil; tienil; (C₁-C₄) alkoksi; benziloksi; fenoksi; (C₂-C₆) alkenil; (C₂-C₆) alkinil; (C₁-C₄) alkilendioksi; ciano; benzoilamino; trifluorometilkarbonilamino; (C₁-C₄) alkanoilamino; (C₁-C₄) alkanoil-N-mono- ili -N,N-di-(C₁-C₄) alkilamino; (C₁-C₄) alkilsulfonilamino; trifluorometilsulfonilamino; (C₁-C₄) alkiltio; (C₁-C₄) alkilsulfinil; (C₁-C₄) alkilsulfonyl; pirol-1-il; piperidin-1-il; i pirolidin-1-il; gdje su spomenute fenil, benziloksi, fenoksi i benzoilamino grupe opcionalno mono -supstituirane sa članom nezavisno izabranim iz grupe koja bitno sadrži bromo, kloro, ili fluoro; nitro; trifluorometil; hidroksi; i (C₁-C₄) alkil; i gdje je spomenuti (C₁-C₄) alkilendioksi vezan sa oba svoja kraja na susjedne ugljike iz benzen dijela za koji je učvršćen; R¹⁰⁶ kada nije učvršćen na prsten ugljika koji je susjedan prema oksii, tio ili -N- prsten atoma, član je nezavisno izabran, za svako pojavljivanje u parcijalnim formulama (8.41) i (8.42), iz grupe koja bitno sadrži hidroksi; amino; N-mono- ili N,N-di-(C₁-C₄) alkilamino; sulfo; i (C₁-C₄) alkoksi; i R¹⁰⁶, kada je učvršćen na prsten ugljika koji je susjedan prema oksii, tio ili -N- prstenu atoma, član je nezavisno izabran, za svako pojavljivanje u parcijalnim formulama (8.41) i (8.42), iz grupe koja bitno sadrži karboksi; hidroksi(C₁-C₄) alkil; (C₁-C₄) alkoksi(C₁-C₄) alkil; amino(C₁-C₄) alkil; mono-N- i di-N,N-(C₁-C₄) alkilamino(C₁-C₄) alkil; morolino (C₁-C₄) alkil; 4-(C₁-C₄) alkil -piperazin-1-il(C₁-C₄) alkil; karboksi(C₁-C₄) alkil; (C₁-C₄) alkoksikarbonil; sulfo(C₁-C₄) alkil; i (C₁-C₄) alkil;

(IV-D) R⁴_a i R⁴_b su uzeti zajedno kako bi formirali dio parcijalne formule (8.45):



gdje su R⁹⁶ i m kako je definirano prema (IV-C) gore, ali su od tuda izabrani na nezavisnoj bazi; W₅ je -Y-CH₂-; -CH₂-Y-; ili -Y-; gdje Y je O, S(O)_q gdje je q cijeli broj izabran od 0, 1, i 2 ili NR¹⁰⁰ gdje je R¹⁰⁰ vodik ili (C₁-C₈) alkil; i R⁹⁹ je grupa -ZR¹⁰¹- gdje je Z spojen na R¹⁰¹ preko grupe premošćenja (CH₂)_p gdje je p cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; i Z je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži -V-CH₂-, -V-CF₂-, -CH₂-V-, -CF₂-V-, i -V-, gdje je V hidrokarbil grupa koja sadrži 0, 1 ili 2 atoma ugljika; karbonil; -CH(OH)-; sulfonamid; amid; -O-; -S(O)_q-; i -NR¹⁰² gdje je R¹⁰² vodik ili (C₁-C₄) alkil; i R¹⁰¹ je opcionalno supstituiran (C₃-C₇) cikloalkil; ili opcionalno supstituiran 5, 6, 7, 8, 9 ili 10-člani karbociklični dio gdje je spomenuti karbociklični dio član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži fenil; benzil; inden; naftalen; teteralin; dekalin; ciklopentil; cikloheksil; i cikloheptil; i spomenuti heterociklični dio je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži furan; dioksolan; tiofen; pirol; imidazol; pirolidin; piran; piridin; pirimidin; morfolin; piperidin; oksazolin; oksazolidin; tiazol; tiadiazol; benzofuran; indol; izoindol; kinazolin; kinolin; i izokinolin; ili je R⁹⁹ grupa -ZR¹⁰¹- gdje Z je -NR¹⁰² i R¹⁰¹ zajedno formiraju 5, 6, 7, 8, 9 ili 10-člani heterociklični dio kako je definirano prema R¹⁰¹ gore.

(V) Spojevi bioizosterne zamjene aktivni kao PDE4 inhibitori

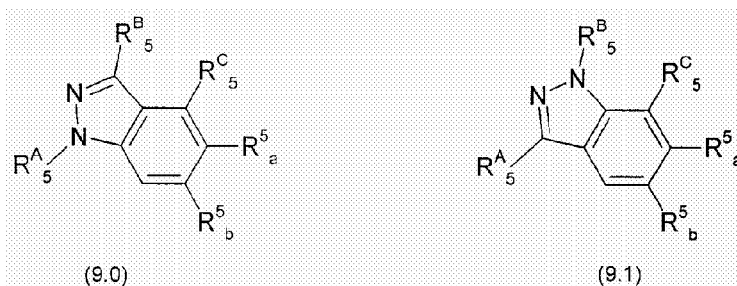
Ova određena realizacija iz ovog izuma odnosi se na spojeve koji su terapijski korisni, a ista je bazirana na njihovoj aktivnosti kao fosfodiesteraza-4 inhibitori, koji obuhvaćaju bioizosternu zamjenu indazola-za-katehol gdje je spomenuta terapijska korisnost ekvivalentna ili poboljšana u odnosu na istu aktivnost koju posjeduje odgovarajući predecesor spoj koji sadrži katehol. U poželjnoj realizaciji ovog aspekta iz ovog izuma, spojevi bioizosterne zamjene indazola-za-katehol terapijski su korisni u tretiranju astme.

Spojevi bioizosterne zamjene iz ovog izuma su korisni u tretiranju ili prevenciji jednog ili više članova izabranih iz grupa oboljenja i stanja koja bitno sadrže (1) upalna oboljenja i stanja koja obuhvaćaju: upalu zgloba, reumatski artritis,

reumatsku spondilozu, osteoartritis, upalno oboljenje crijeva, ulcerativni kolitis, kronični glomerulonefritis, dermatitis, i *Chron*-ovo oboljenje; (2) respiratorna oboljenja i stanja koja obuhvaćaju: astmu, akutni sindrom respiratornog udara, kronično plućno upalno oboljenje, bronhitis, kronično oboljenje opstrukcije dišnih putova, i silikozis; (3) infektivna oboljenja i stanja koja obuhvaćaju: sepsu, septički šok, endotoksični šok, gram negativnu sepsu, sindrom toksičnog šoka, groznicu i mialgije uslijed bakterijske, virusne ili gljivične infekcije, i influencu; (4) oboljenja imunosti i stanja koja obuhvaćaju: autoimuni dijabetes, sistemski lupus eritematozis, reakciju kalema prema domaćinu, alograft odbijanja, multiple skleroze, psorijazu, i alergijski rinitis; i (5) druga oboljenja i stanja koja obuhvaćaju: oboljenja resorpcije kosti; povredu reperfuzije; kakeksiju sekundarnu na infekciju ili malignost; kakeksiju sekundarnu ljudski stečeni sindrom gubitka imuniteta (AIDS), infekciju sa ljudskim virusom gubitka imunosti (HIV), ili AIDS koji se odnosi na kompleks (ARC); keloid formiranje; formiranje tkiva ožiljka; tip 1 dijabetes melitus; i leukemiju; gdje spomenuti spoj sadrži inhibitor fosfodiesteraze izozima 4 (PDE4).

Slijedeća realizacija iz ovog izuma odnosi se na određene bioizosterne zamjene indazola-za-katehol aktivne kao PDE4 inhibitori, posebno inhibitori korisni u tretiranju astme i drugim respiratornim i upalnim oboljenjima i stanjima, koji obuhvaćaju spoj formula (9.0) i (9.1):

(V)



i njihove farmaceutski prihvatljive soli, gdje:

R^C je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; hidroksi; -O-(C₁-C₄) alkil; -O-(C₁-C₄) alkil (C₁-C₂) alkoksi; i -O-(C₁-C₄) alkil-morfolino;

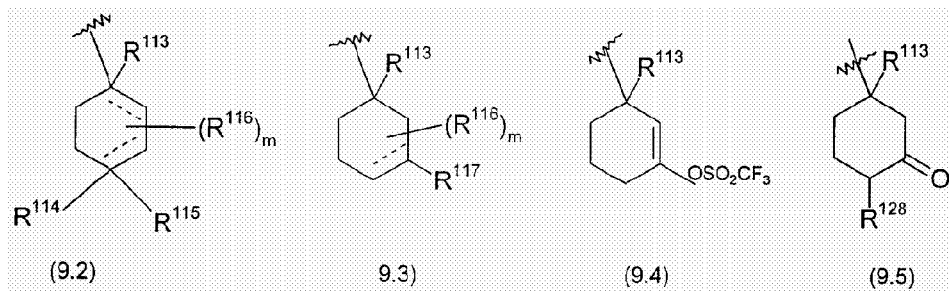
R^A je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik, (C₁-C₉) alkil; -(CH₂)_n(C₃-C₁₀) cikloalkil gdje je n cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; (C₁-C₆) alkoksi (C₁-C₆) alkil; (C₂-C₆) alkenil; -(CH₂)_n(C₃-C₉) heterociklil gdje je n cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; i -(Z¹)_b(Z²)_c(C₆-C₁₀) aril gdje b i c su cijeli brojevi nezavisno izabrani od 0 i 1, Z¹ je (C¹-C⁶) alkilen ili (C₂-C₆) alkenilen, i Z² je O, S, SO₂, ili NR¹¹⁹; i gdje Nadalje spomenuti heterociklil je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži akridinil; benzimidazolil; benzodioksolan; 1,3-benzodioksol-5-il; benzo(b)furanyl; benzo(b)tiofenil; benzoksazolil; banzotiazolil; karbazolil; kinolinil; 2,3-dihydrobenzofuranil; 1,3-dioksan; 1,3-dioksolan, 1,3-ditlan; 1,3-ditiolan; furanyl; imidazolidinil; imidazolil; imidazolil; 1H-indazolil; indolinil; indolil; 3H-indolil; izoindolil; izokinolinil; izotiazolil; izoksazolil; morfolinil; 1,8-naftiridinil; oksadiazolil; 1,3-oksatiolan; oksazolidinil; oksazolil; oksiranil; paratiazinil; fenazinil; fenotiazinil; fenoksiazinil; ftalazinil; piperazinil; piperidinil; pteridinil; piranil; pirazinil; pirazolidinil; pirazolinil; pirazolo(1,5)triazinil; pirazolil; piridazinil; piridil; pirimidinil; pirimidil; pirolil; pirolidinil; pirinil; kinazolinil; kinolinil; 4H-kinolizinil; kinoksalinil; tetrazolidinil; tetrazolil; tiadiazolil; tiazolidinil; tiazolil; tienil; tiomorfolinil; triazinil; i triazolil; gdje je spomenuti aril karbociklični dio koji je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži benzil; cis- i trans-dekahidronaftalenil; 2,3-1H-dihidroindenil (indanil); indenil; 1-naftalenil; 2-naftalenil; fenil; i 1,2,3,4-teterahidronaftalenil; gdje su spomenuti alkil, alkenil, alkoksialkil, heterociklil, i aril dijelovi koji definiraju spomenute R^A grupe supstituirani sa 0 do 3 supstituenta gdje svaki spomenuti supstituent sadrži član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži bromo, kloro, ili fluoro; hidroksi; (C₁-C₅) alkil; (C₂-C₅) alkenil; (C₁-C₅) alkoksi; (C₃-C₆) cikloalkoksi; mono-, di-, i tri-fluorometil; nitro; -C(=O)OR¹¹⁹, -C(=O)NR¹¹⁹R¹²⁰, -NR¹¹⁹R¹²⁰ i -S(=O)₂NR¹¹⁹R¹²⁰;

R^B je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C₁-C₉) alkil; (C₂-C₃) alkenil; fenil; (C₃-C₇) cikloalkil; i (C₃-C₇) cikloalkil (C₁-C₂) alkil; gdje su spomenuti alkil, alkenil i fenil dijelovi koji definiraju spomenute R^B grupe supstituirani sa 0 do 3 supstituenta gdje svaki spomenuti supstituent sadrži član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži metil; etil; mono-, di-, i tri-fluorometil; i bromo, kloro, ili fluoro;

R^5_a i R^5_b su svaki nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži vodik i Nadalje navedene supstituente, pod uvjetom da jedan, ali ne oba R^{5_a} i R^{5_b} mora biti nezavisno izabran kao vodik, gdje spomenuti supstituenti obuhvaćaju dijelove parcijalnih formula (V-A) - (9.2)-(9.5); (V-B) - (9.6)-(9.14); (V-C) - (9.16)-(9.35); (V-D) - (9.36); i (V-E) - (9.37)-

(9.49):

(V-A)



5

ili, spomenuti supstituenti koji definiraju R^5_a i R^5_b obuhvaćaju:

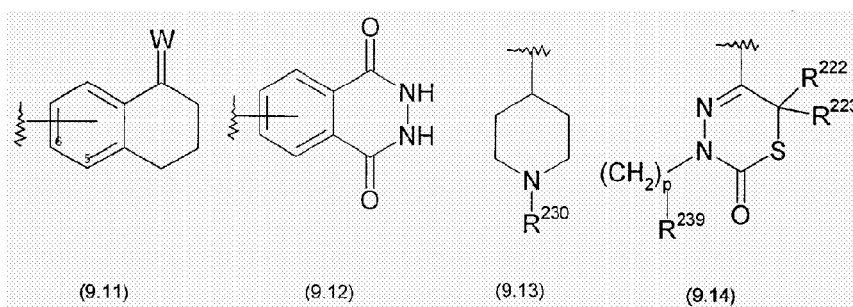
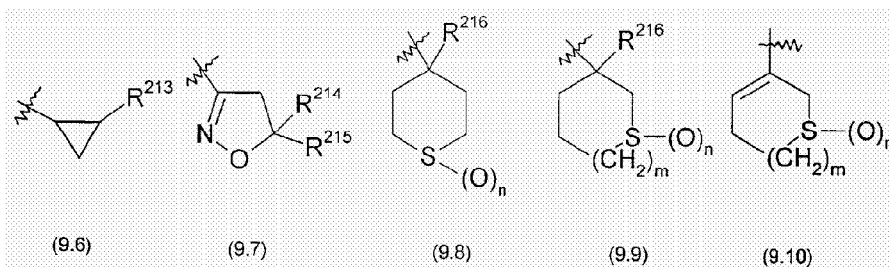
(V-B)

- 10 član izabran iz grupe koja bitno sadrži R^{229} ; $-C(=O)NR^{222}(CHR^{222})_mC(=O)NR^{222}O(CH_2)_q(C_6-C_{10})$ aril; $-C(=NR^{242})NH(CH_2)_p(C_6-C_{10})$ aril; $-C(=O)NR^{218}(CHR^{222})_mC(=O)NR^{222}(CH_2)_pOR^{222}$; $-C(=O)NR^{222}(CHR^{222})_mS(C_1-C_4)$ alkil; $-C[=NOC(=O)R^{235}]R^{236}$; $-CR^{227}R^{228}CHR^{238}NR^{219}SO_2(CH_2)_pA$; $-CR^{227}R^{228}CHR^{238}NR^{219}P(=O)(OR^{222})C(=O)(C_1-C_4)$ alkil; $-CR^{227}R^{238}CHR^{238}NR^{219}P(=O)[(C_1-C_4) \text{ alkoksi}]_2$; $-Z^3-R^{217}$; i $-(CR^{227}R^{228})_mNR^{219}(C(O))_qR^{220}$ gdje je p cijeli broj
- 15 izabran od 0, 1 i 2; m je cijeli broj izabran od 1, 2, 3, 4, 5 i 6; i q je cijeli broj izabran od 1 i 2;

ili, spomenuti supstituenti koji definiraju R^5_a i R^5_b obuhvaćaju:

dio parcijalnih formula (9.6) do (9.14), uključivo:

20



25

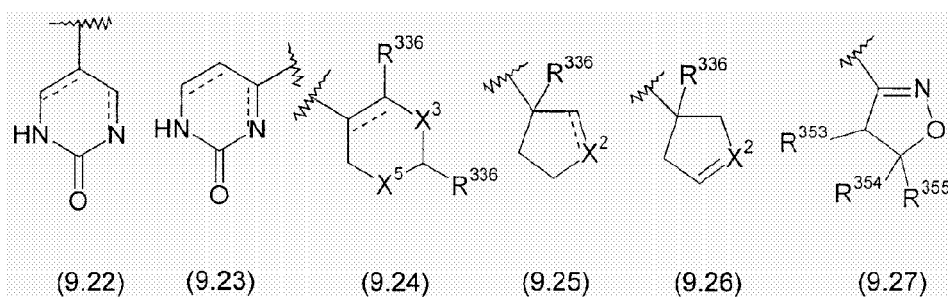
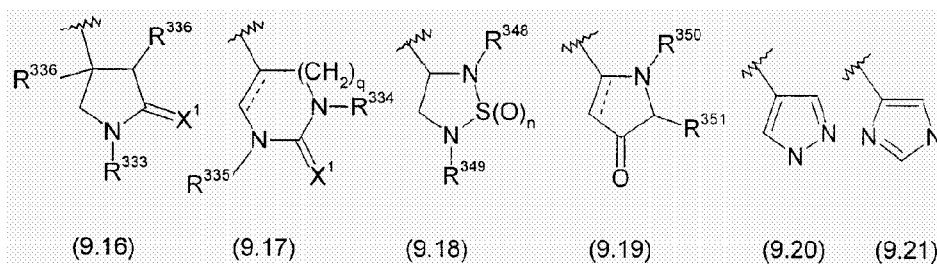
(V-C)

ili, spomenuti supstituenti koji definiraju R^5_a i R^5_b obuhvaćaju:

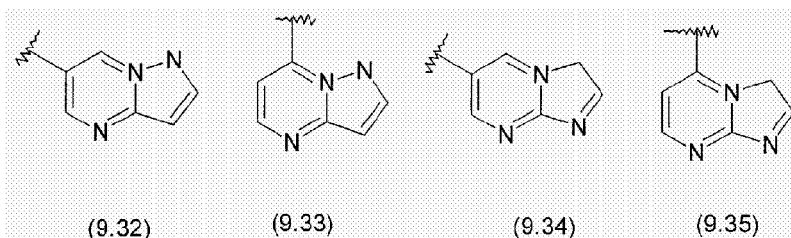
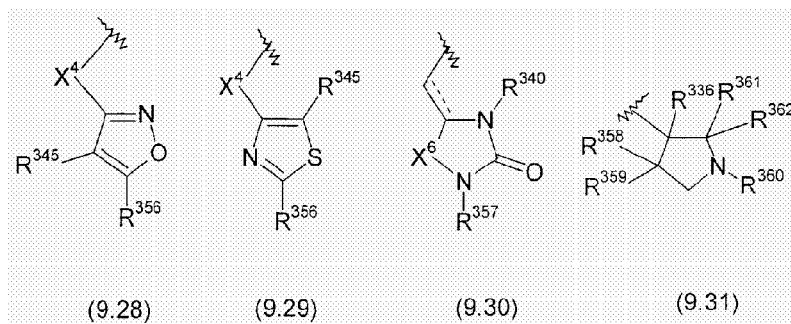
- 30 član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži 2-okso-4-pirolil; pirazolil; 2-okso-3,4-dihidro-5-pirimidil; 2-okso-3,4-dihidro-4-pirimidil; 2-okso-tetrahidro-4-pirimidil; 2-okso-tetrahidro-5-pirimidil; 2-okso-4-pirimidil; i 2-okso-5-pirimidil; gdje je svaka od spomenutih R^5_a i R^5_b grupa supstituirana sa 0, 1, 2, 3 ili 4 R^{236} grupa;

ili, spomenuti supstituenti koji definiraju R^5_a i R^5_b obuhvaćaju:

- 35 dio parcijalnih formula (9.16) do (9.35), koji sadrži:



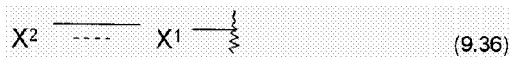
5



10 (V-D)

ili, spomenuti supstituenti koji definiraju R^5 i R^5 obuhvaćaju:

dio parcijalne formule (9.36):



15

gdje

isprekidana linija označava jednostruku ili dvostruku vezu;

20 X^1 je $-\text{CR}^{472}\text{R}^{473}$ - gdje spomenuta isprekidana linija označava jednostruku vezu; ili $-\text{CR}^{473}$ - gdje spomenuta isprekidana linija označava dvostruku vezu;

X^2 je $-\text{CR}^{475}\text{R}^{477}\text{R}^{478}$ - ili $-\text{C}(=\text{NOR}^{481})\text{R}^{482}$ - gdje spomenuta isprekidana linija označava jednostruku vezu; ili $-\text{CR}^{477}\text{R}^{478}$ gdje spomenuta isprekidana linija označava dvostruku vezu;

25

R^{472} je nezavisni član izabran iz grupe koja bitno sadrži H; hidroksi; bromo, kloro ili fluoro; i $-\text{OR}^{479}$;

svaki R^{473} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži ciano; cianometil; benziloksi; $-R^{475}$; $-\text{CO}_2R^{475}$; $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ aril; $-\text{C}(\text{Y})\text{NR}^{475}\text{R}^{476}$; $-\text{C}(\text{Y})\text{NR}^{475}(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ aril; $-(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ aril; i $-(\text{CH}_2)_n$ (5- do 10-člani heteroaril); gdje je n cijeli broj izabran od 0, 1, 2 i 3; svaka R^{473} grupa je supstituirana sa 0 do 3 supstituenta R^{474} ; i svaka R^{473} grupa je supstituirana sa 0 ili 1 supstituenta R^{480} ;

5

svaki R^{474} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži bromo, kloro, ili fluoro; ciano; nitro; (C_1-C_6) alkil; (C_2-C_6) alkenil; $-\text{OR}^{475}$; (C_3-C_7) cikloalkoksi; $-\text{NR}^{475}\text{R}^{476}$; $-\text{NR}^{475}\text{OR}^{476}$; $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{475}$ gdje je m cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; $-\text{CO}_2R^{475}$; $-\text{C}(=\text{O})R^{475}$; $-\text{SO}_2\text{NR}^{475}\text{R}^{476}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{475}\text{R}^{476}$; $-\text{CR}^{475}\text{R}^{476}\text{SO}_2\text{NR}^{475}\text{R}^{476}$; $-\text{CR}^{475}\text{R}^{476}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{475}\text{R}^{476}$; $-\text{NHSO}_2R^{475}$; $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{475}\text{R}^{476}$; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^{475}\text{R}^{476}$; $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkil i $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkil;

10

svaki R^{475} i R^{476} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; i (C_1-C_6) alkil;

R^{477} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži $-R^{473}$; 2-okso-piridil; 3-okso-pirolil; 4-okso-piridil; 2-okso-pirolil; 4-okso-fiazolil; 4-okso-piperidil; 2-okso-kinolil; 4-okso-kinolil; 1-okso-izokinolil; 4-okso-oksazolil; 5-okso-pirazolil; 5-okso-izoksazolil; i 4-okso-izoksazolil; gdje je svaka spomenuta R^{477} grupa supstituirana sa 0 do 3 supstituenta R^{474} ;

15

R^{478} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži $-R^{475}$; ciano; $-(\text{CH}_2)_p(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ aril; i $-(\text{CH}_2)_p$ (5- do 10-člani heteroaril); gdje je p cijeli broj izabran od 1, 2 i 3; i gdje je svaka spomenuta R^{478} grupa supstituirana sa 0 do 3 supstituenta R^{474} ;

20

R^{479} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži formil; karbamoil; tiokarbamil; (C_1-C_6) alkil; (C_2-C_6) alkenil; (C_1-C_4) alkoksi (C_1-C_4) alkil-; i (C_1-C_6) alkanoil; gdje su spomenuti alkil dijelovi iz svake od spomenutih R^{479} grupa supstituirani sa 0 do 3 supstituenta nezavisno izabrana iz grupe koja bitno sadrži bromo, kloro, ili fluoro; hidroksi; i (C_1-C_4) alkoksi;

25

R^{480} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži ciklobutil; ciklopentil; cikloheksil; 2-ciklobuten-1-il; 2-ciklopenten-1-il; 3-ciklopenten-1-il; 2,4-ciklopentadien-1-il; 3,5-cikloheksadien-1-il; pirolil; pirolidinil; dioksolanil; imidazolil; oksazolil; imidazolidinil; pirazolil; pirazolidinil; piranil; piperidinil; 1,4-dioksanil; morfolinil; 1,4-ditianil; tiomorfolinil; piperazinil; 1,3,5-tritianil; oksazinil; izoksazinil; oksiazinil; i oksadiazinil; gdje je svaka spomenuta R^{480} grupa supstituirana sa 0 do 2 (C_1-C_2) alkila;

30

R^{481} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; (C_1-C_6) alkil; (C_2-C_6) alkenil; (C_2-C_6) alkinil; $-\text{C}(\text{Y})\text{NR}^{475}\text{R}^{476}$; $-\text{C}(\text{Y})\text{NH}(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ aril; $-\text{C}(\text{Y})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkoksi; $-\text{C}(\text{Y})(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ ariloksi; i $-\text{C}(\text{Y})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkil;

35

R^{482} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži fenil i piridinil; gdje je svaka od spomenutih R^{482} grupa supstituirana sa 0 do 3 supstituenta nezavisno izabrana iz grupe koja bitno sadrži bromo, kloro ili fluoro; (C_1-C_4) alkil; hidroksi; (C_1-C_4) alkoksi; $-\text{NR}^{475}\text{R}^{476}$; i $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{475}$, gdje je m cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; i

40

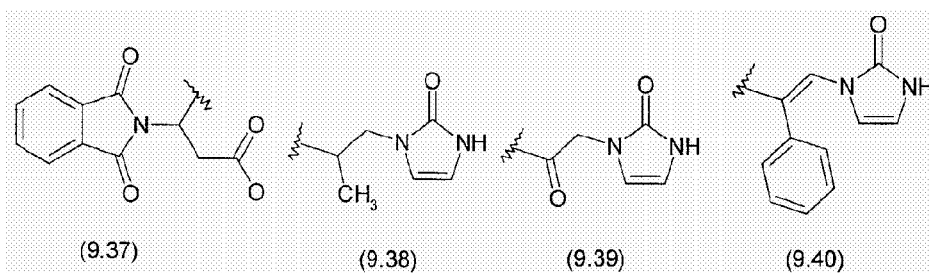
Y je O ili S; ili

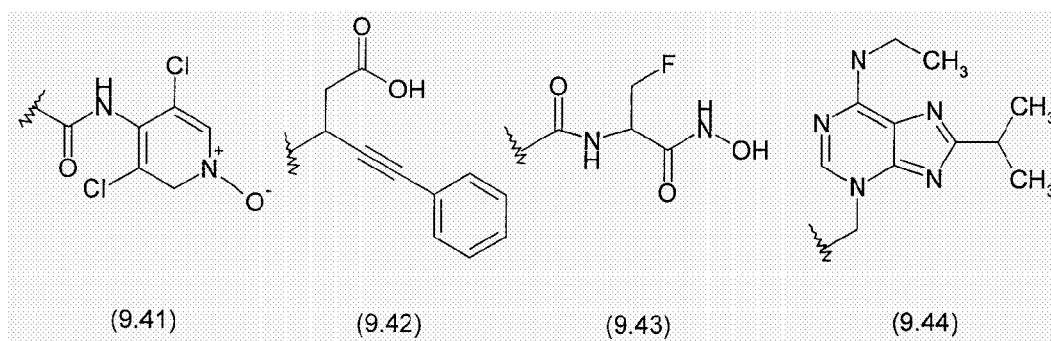
ili, spomenuti supstituenti koji definiraju R^5_a i R^5_b obuhvaćaju:

dio parcijalnih formula (9.37) do (9.49), koji sadrži:

45

(V-E)



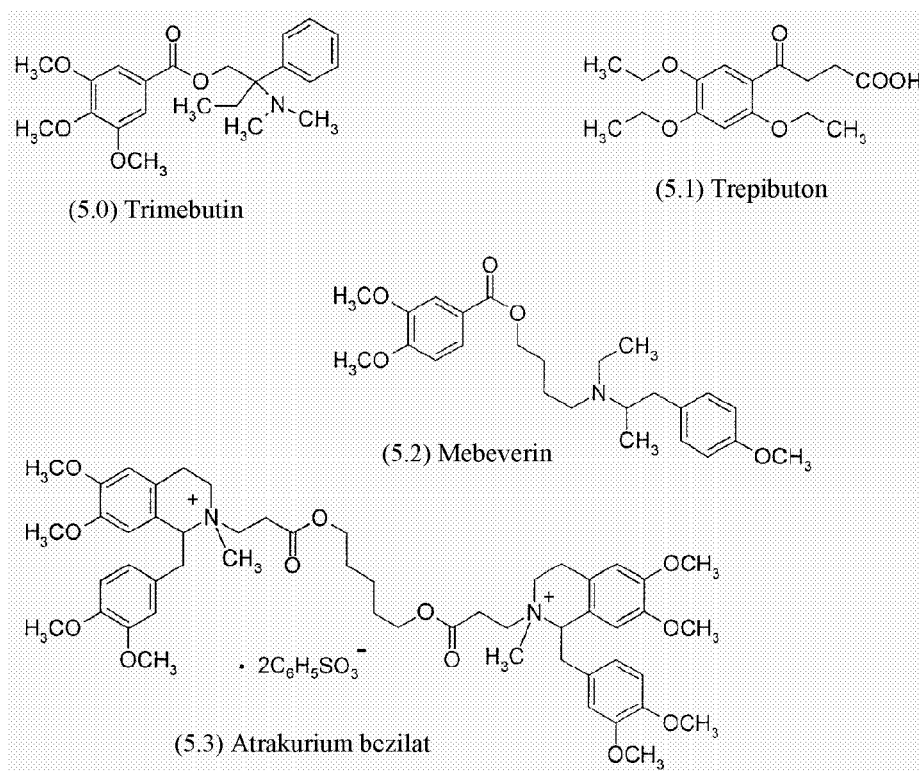


Detaljan opis izuma

5 (I) Bioizosterna zamjena spojeva aktivnih kao inhibitori holinesteraze

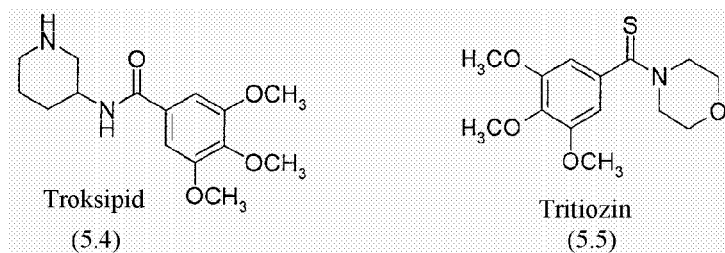
10 Ima nekoliko važnih terapijskih klasa holinergijskih antagonista, posebno inhibitora holinesteraze koji imaju kateholni dio kao centralni i karakteristični dio njihove ukupne kemijske strukture za koju bioizosterna zamjena sa indazol dijelom može se vršiti u skladu sa ovim izumom, gdje rezultirajući spojevi koji sadrže indazol imaju istu ili poboljšanu biološku aktivnost sa istim ili reduciranim neželjenim sporednim efektima, kako je pokazano sa spojem koji sadrži katehol.

15 Jedna takva važna terapijska klasa je ona od antagonista holinergijskog muskarinskog receptora koji sadrži katehol koji se koriste kao antispazmodična ili spazmolitička sredstva, takva kao trimebutin, trepibuton, mebeverin, i atrakurium bezilat, koja se mogu predstaviti respektivno sa formulama (5.0), (5.1), (5.2.); (5.3):



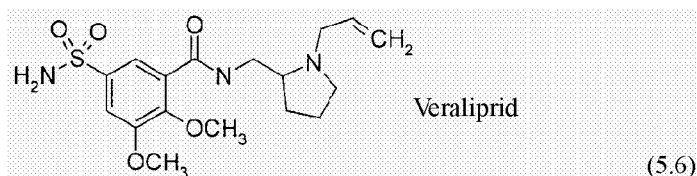
20 Svi od gornjih specifičnih sredstava, i njihovih derivata, imaju kateholni dio koji se može zamijeniti sa dijelom indazola u skladu sa ovim izumom.

Ovi antagonisti holinergijskog muskarinskog receptora koji sadrže katehol također su korisni kao antiulcerativna sredstva i uključuju npr., troksipid i tritiozin, koji se mogu predstaviti sa formulama (5.4) i (5.5):

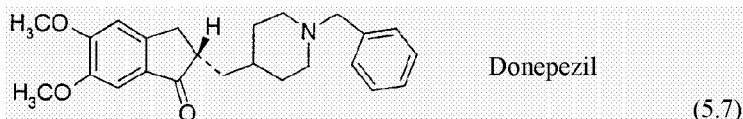


Ova sredstva i njihov derivat imaju kateholni dio koji se može zamijeniti sa indazol bioizosternim dijelom u skladu sa ovim izumom. Antagonisti holinergijskog muskarinskog receptora koji sadrže katehol nadalje uključuju terapijska sredstva korisna u oftalmologiji, npr. kao midriatska sredstva koja se mogu podvrgnuti indazol bioizosternoj zamjeni u skladu sa ovim izumom.

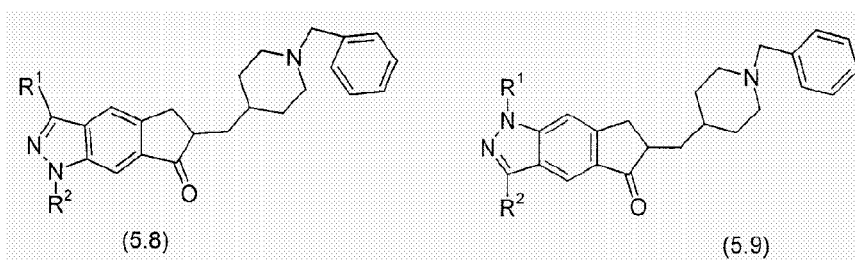
Još dalja klasa holinergijskih terapijskih sredstava koja sadrže katehol prikladna za indazol bioizosternu zamjenu sadrži antagoniste dopaminergijskog receptora, takve kao varaliprid koji je koristan u tretmanu menopauzalnih oboljenja. Veraliprid se može predstaviti sa formulom (5.6):



Važna klasa inhibitora acetilholinesteraze koji sadrže katehol su oni korisni u tretmanu *Alzheimer*-ovog oboljenja, posebno disfunkcija spoznaje združena s njim. Nedostatak strukturnog dodira holinergijskih neurona je karakteristika *Alzheimer*-ovog oboljenja, a terapija se bazira na povećanju koncentracija holinergijskih neurotransmitera u centralnom živčanom sustavu. Ova sredstva antiholinesteraze koja sadrže katehol prikladna su za indazol bioizosternu zamjenu u skladu sa ovim izumom. Na primjer, sredstvo donepezil koje ima strukturu koja sadrži katehol može se predstaviti sa formulom (5.7):



Radi boljeg razumijevanja bioizosterna zamjena katehol dijela sa indazol dijelom u skladu sa ovim izumom, bioizoster donepezila u kojem je indazol supstituiran za katehol, predstavljena je sa spojevima formula (5.8) i (5.9):

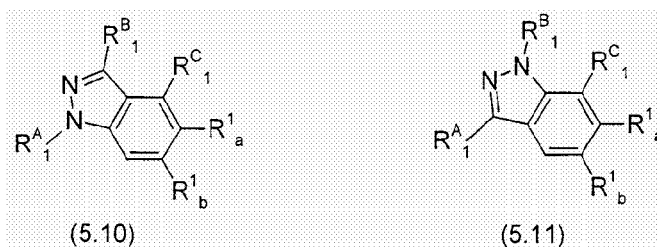


Druga sredstva antiholinesteraze koja sadrže katehol tipa sličnog sa donepezilom koji su također prikladni za indazol bioizosternu zamjenu u skladu sa ovim izumom opisani su u US patentu br. 4,895,841.

Predmetna materija iz ovog izuma uključuje unutar svog predmeta sve i svaku bioizosternu zamjenu indazola-za-katehol koja se odnosi na holinergijske antagoniste i sredstva antiholinesteraze, oba kao novi indazol spojevi, posebno i kao spomenute zamjene generalno. Također su unutar ovog izuma uključeni terapijski postupci i farmaceutski pripravci koji se na to odnose gdje je aktivni sastojak spoj bioizosterne zamjene indazola-za-katehol, i u poželjnim realizacijama iz ovog izuma kako je detaljnije opisano niže.

Slijedom navedenoga, ovaj izum posebno se odnosi na bioizosterne zamjene indazola-za-katehol aktivne kao holinergijski antagonisti i sredstva antiholinesteraze, koji obuhvaćaju spoj formula (5.10) ili (5.11):

(I)



gdje

5

R^C₁ je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; hidroksi; -O-(C₁-C₄)alkil; -O-(C₁-C₄) alkil(C₁-C₂) alkoksi; i -O-(C₁-C₄) alkil-morfolino;

10

R^A₁ je član nezavisno izabran od grupe koja bitno sadrži vodik; (C₁-C₉)alkil; -(CH₂)_n(C₃-C₁₀) cikloalkil gdje n je 0 do 2; -(C₁-C₆) alkil(C₁-C₆) alkoksi; (C₂-C₆) alkenil; -(CH₂)_n(C₃-C₉) heterociklil gdje n je 0 do 2; i -(Z')_b(Z'')_c(C₆-C₁₀) aril gdje b i c su svaki nezavisno 0 ili 1, Z' je (C₁-C₆)alkilen ili (C₂-C₆) alkenilen; i Z'' je -O-, -S-, -SO₂-, ili -N(R⁹)-, i gdje su spomenuti alkil, alkenil, alkoksialkil, heterocikli, i aril dijelovi spomenutih R^A₁ grupa, supstituirani sa 0 do 3 supstituenata nezavisno izabrana od halo; hidroksi; (C₁-C₅) alkil; (C₂-C₅) alkenil; (C₁-C₅) alkoksi; (C₃-C₆) cikloalkoksi; trifluorometil; nitro; -C(=O)OR⁹; -C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰, i -S(=O)₂NR⁹R¹⁰;

15

gdje u poželjnim realizacijama, spomenuti aril dio obuhvaća članove izabrane iz grupe koja bitno sadrži fenil; naftil; indenil (od 2,3-dihidro-1H-inden); indenil; i fluorenil (od 9-H-fluorena);

20

gdje u poželjnijim realizacijama, spomenuti aril dio obuhvaća član izabran iz grupe koja bitno sadrži fenil i indanil;

25

gdje u poželjnim realizacijama, spomenuti heterociklični dio sadrži član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži akridinil; benzimidazolil; benzodioksolan; 1,3-benzodioksol-5-il; benzo[b]furanil; benzo[b]tiofenil; benzoksazolil; benzotiazolil; karbazolil; cinolinil; 2,3-dihidrobenzofuranil; 1,3-dioksan; 1,3-dioksolan; 1,3-ditian; 1,3-ditiolan; furanil; imidazolidinil; imidazolinil; imidazolil; 1H-indazolil; indolinil; indolil; 3H-indolil; izoindolil; izokinolinil; izotiazolil; izoksazolil; morfolinil; 1,8-naftiridinil; oksadiazolil; 1,3-oksatiolan; oksazolidinil; oksazolil; oksiranil; paratiazinil; fenazinil; fenotiazinil; fenoksazinil; ftalazinil; piperazinil; piperidinil; pteridinil; piranil; pirazinil; pirazolidinil; pirazolinil; pirazolo[1,5-c]triazinil; pirazolil; piradizinil; piridil; pirimidinil; pirimidil; pirolil; pirolidinil; pirinil; kinazolinil; kinolinil; 4H-kinolizinil; kinoksalinil; teterazolidinil; teterazolil; tiadiazolil; tiazolidinil; tiazolil; tienil; tiomorfolinil; triazinil; i triazolil; i

30

gdje u poželjnijim realizacijama spomenuti aril dio obuhvaća član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži pirolidinil, piperidinil, piperazinil, i morfolinil;

35

R⁹ i R¹⁰ su nezavisno vodik ili (C₁-C₄) alkil supstituiran sa 0 do 3 atoma fluora;

R^B₁ je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C₁-C₉) alkil; (C₂-C₃) alkenil; fenil; (C₃-C₇) cikloalkil; i -(C₁-C₂) alkil(C₃-C₇) cikloalkil; gdje su spomenute alkil, alkenil i fenil R^B₁ grupe supstituirane sa 0 do 3 supstituenta nezavisno izabrana iz grupe koja bitno sadrži metil; etil; trifluorometil; i halo; i

40

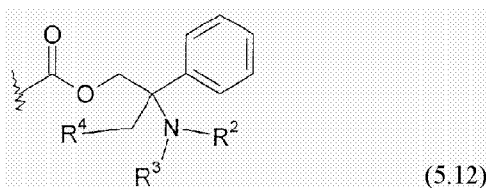
R¹_a i R¹_b su svaki pojedinačno i nezavisno član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i supstituente definirane sa parcijalnim formulama (5.12); (5.14); (5.16); (5.18); (5.21); (5.23); (5.25); (5.26); i (5.28) niže, pod uvjetom da oba R¹_a i R¹_b ne mogu biti vodik u isto vrijeme;

45

gdje poželjne realizacije obuhvaćaju spojeve gdje je jedan od R¹_a i R¹_b nezavisno izabran kao vodik; i

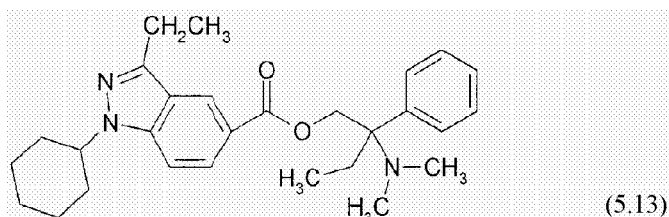
gdje spomenuti supstituenti dodani vodik koji definira svaki od R¹_a i R¹_b sadrže član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži dijelove parcijalnih formula (5.12); (5.14); (5.16); (5.18); (5.21); (5.23); (5.25); (5.26); i (5.28);

(I-A)



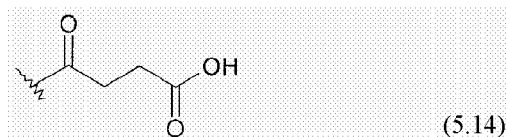
gdje su R^2 , R^3 , R^4 nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži vodik i (C_1 - C_4) alkil supstituiran sa 0 do 3 supstituenta R^5 , gdje je R^5 izabran iz grupe koja bitno sadrži fluor, klor, metil, trifluorometil hidroksi, i metoksi;

gdje poželjna realizacija obuhvaća spoj gdje R^2 , R^3 , i R^4 su metil i gdje su 0 supstituenti R^5 , predstavljeni sa formulom (5.13):



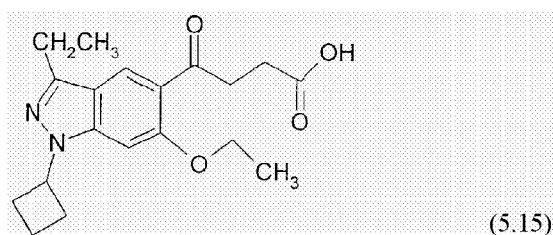
i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti;

(I-B) R^1_a je R^6 i R^1_b je grupa:



gdje je R^6 član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži (C_1 - C_4)alkil; (C_1 - C_4)alkoksi; i hidroksi;

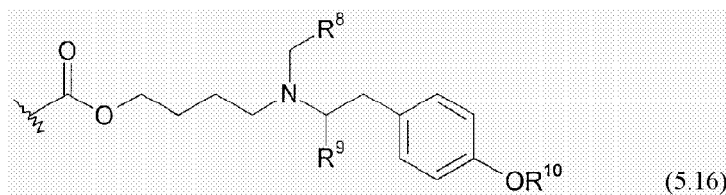
gdje poželjna realizacija obuhvaća spoj gdje R^6 je etoksi, predstavljena sa formulom (5.15)



i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti;

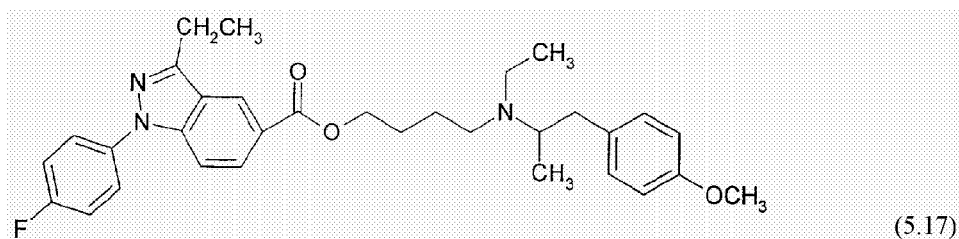
i gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katechol spojeva, npr., trepibuton, formule (5.14) opisani u *Murata i dr.* US patentu 3,943,169;

(I-C)



gdje su R^8 , R^9 i R^{10} nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži vodik i (C_1 - C_4) alkil supstituiran sa 0 do 3 supstituenta je član nezavisno izabran R^5 , gdje je R^5 definiran kao ovdje;

gdje poželjna realizacija obuhvaća spoj gdje R^8 i R^9 su metil, a R^{10} je metoksi, predstavljeno sa formulom (5.17):



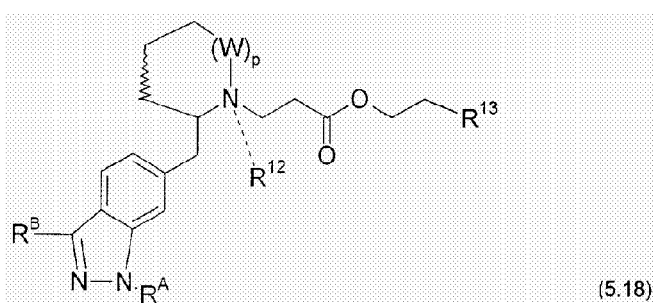
i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

5

gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecesor katehol spojeva, npr., mebeverin, formule (5.16) opisani u *Kralt i dr.* US patentu br. 3,265,577;

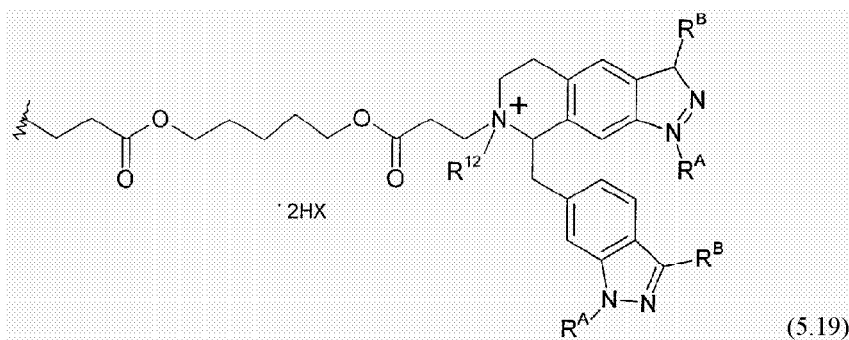
(I-D) R^1_a i R^1_b su uzeti zajedno kako bi formirali dio parcijalne formule (5.18):

10



gdje p je 0 ili p je 1, a W je $-CH_2-$ ili $-NH-$; R^{12} je odsutan ili je (C_1-C_4) alkil; R^A i R^B su kako je ovdje definirano; i R^{13} je $-CH_3$ ili je ostatak dijela formule (5.18) gdje je bis spoj formiran kako je predstavljeno sa parcijalnom formulom (5.19):

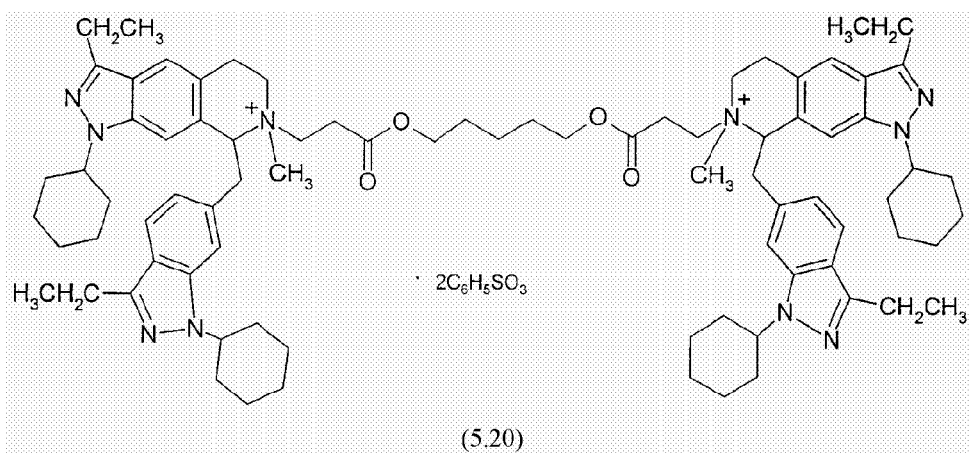
15



gdje HX je adicijska sol kiseline,

20

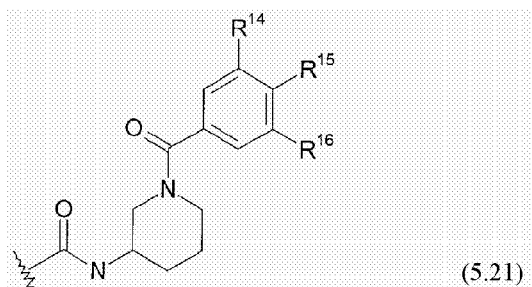
gdje poželjna realizacija obuhvaća spoj gdje R^A i R^B su cikloheksil i etil, adicijska sol kiseline je bezilat, i R^{12} je metil, predstavljen sa formulom (5.19):



i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

- 5 i gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecesor katehol spojeva, npr., atrakurium bezilat, formule (5.19) opisani u *Hill i dr.* Međunarodnom patentu WO 92/00965;

(I-E)

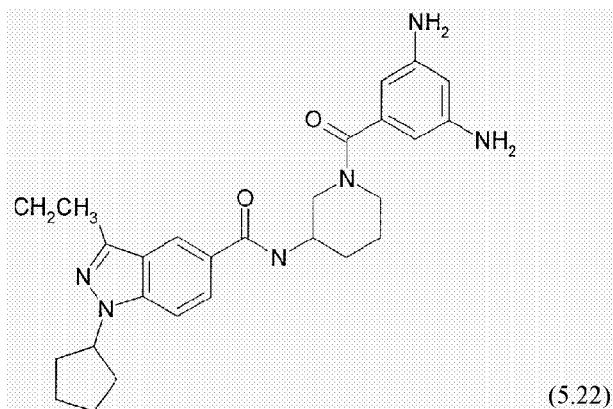


10

gdje su R^{14} , R^{15} i R^{16} svaki član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži $-NH_2$; $-NH(C_1-C_4)$ alkil; i $-N[(C_1-C_4)$ alkil] $_2$, gdje su alkil grupe izabrane nezavisno jedna od druge,

gdje poželjna realizacija obuhvaća spoj gdje su R^{14} , R^{15} i R^{16} svaki $-NH_2$, predstavljen sa formulom (5.21):

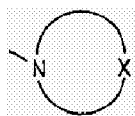
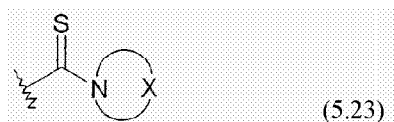
15



i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

- 20 i gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecesor katehol spojeva, npr., troksipid, formule (5.21) opisani u *Irikura i dr.* US patentu br. 3,647,805;

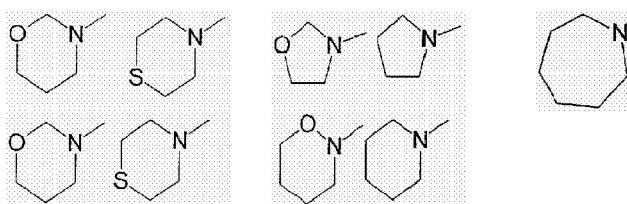
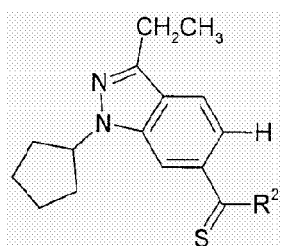
(I-F)



gdje dio predstavlja ostatak zasićene sekundarne heterociklične baze koja ima 4, 5, 6, ili 7 atoma u prstenu, gdje X je -CH₂-, -O-, -S-, ili -NH-; i poželjno spomenuta sekundarna heterociklična baza je član odabran iz grupe koja bitno sadrži piperolidin, 1,3-tiazolidin, imidazolidin, 1,2-oksazolidin, 1,3-oksazolidin, piperidin, piperazin, tetrahydro-1,2-oksazin, tetrahydro-1,3-oksazin, tetrahydro-1,4-oksazin, npr., morfolin, tetrahydro-1,4-tiazin, i perhidroazepin;

gdje poželjne realizacije ovog tipa uključuju spojeve koji se mogu predstaviti sa slijedećom formulom (5.24):

Formula (5.24)

R₂

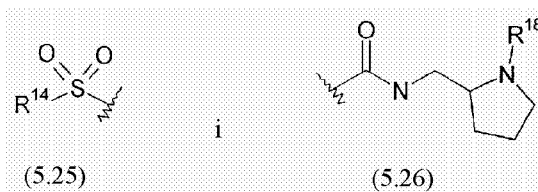
10

i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

i gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecator katehol spojeva, npr., tritiozin, formule (5.23) opisani u *Pifferi i dr.* US patentu br. 3,862,138;

15

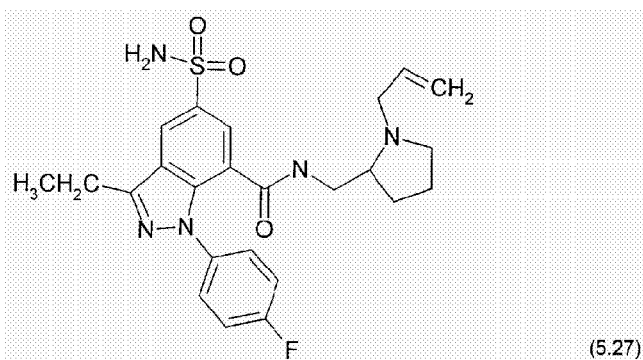
(I-G)



20

gdje je R¹⁴ kako je ovdje definirano; i R¹⁸ je (C₁-C₄) alkil ili (C₂-C₄) alkenil gdje su spomenute alkil i alkenil grupe supstituirane sa 0 do 3 supstituenta R⁵, gdje je supstituent R⁵ izabran iz grupe koja bitno sadrži fluor, klor, metil, trifluorometil hidroksi, i metoksi;

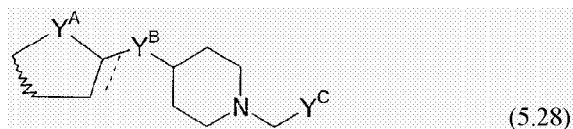
gdje poželjna realizacija obuhvaća spoj gdje R¹⁴ je -NH₂, i R¹⁸ je prop-2-en-1-il, predstavljen sa formulom (5.27):



25

i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekove, i njihove metabolite;

(I-H) R^1_a i R^1_b su uzeti zajedno kako bi formirali dio:

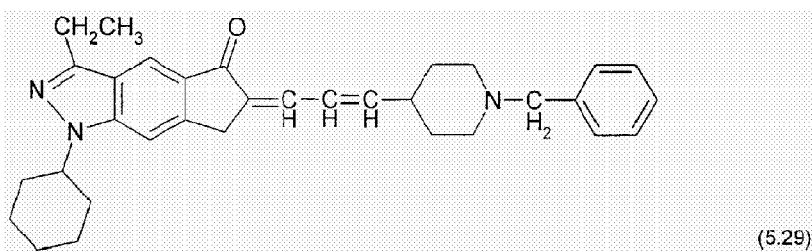


5

gdje je isprekidana linija opcionalna dvostruka veza; Y^A je $-C(=O)-$; $-C(=O)NH-$; ili $-C(=O)N(CH_3)-$; Y^B je član izabran iz grupe koja bitno sadrži direktnu jednostruku vezu; direktnu dvostruku vezu; $-CH_2-$; $-CH_2CH_2-$; $-CH_2CH_2CH_2-$; $=CH-$; $=CHCH_2-$; $=CHCH_2CH_2CH_2-$; $=CHCH_2CH_2CH_2CH_2-$; i $=CH-CH=CH-$; i Y^C je član izabran iz grupe koja bitno sadrži cikloheksil; fenil supstituiran sa 0 do 3 R^{20} gdje je R^{20} član izabran iz grupe koja bitno sadrži metil, metoksi, hidroksi,

10

gdje poželjna realizacija obuhvaća spoj gdje Y^A je $-C(=O)-$; Y^B je $=CH-CH=CH-$; i Y^C je fenil; predstavljen sa formulom (5.29):



15

i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekove, i njihove metabolite; i

i gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katehol spojeva formule (5.28) opisane u *Sugimoto i dr.* US patentima br. 4,895,841 i 5,100,901, koji su ovdje uključeni kao referenca u svojoj cijelosti.

20

(II) Spojevi bioizosterne zamjene aktivni kao adrenergijski α_1 -antagonisti i β_1 -agonisti

25

Bit ovog izuma je otkriće da je indazol nukleus dio koji je sposoban biti bioizosterna zamjena za kateholni dio koji je bitni dio brojnih endogenih liganada koji djeluju na važne adrenergijske receptore i time vrše bitne metaboličke funkcije u tijelu. Indazol nukleus također je bioizosterna zamjena za kateholni dio koji je bitni dio brojnih lijekova koji su bili i u budućnosti biti će stvarani i razvijani za terapijske tretmane kako je detaljnije dano niže.

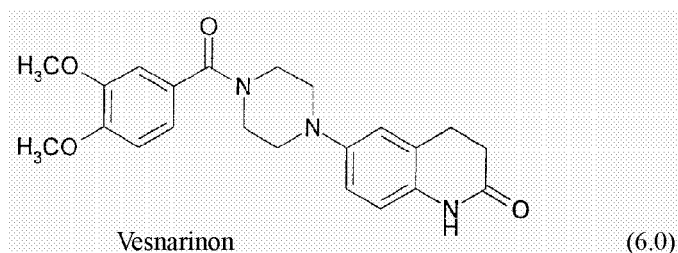
30

Ovaj izum specijalno se odnosi na klase α_1 -antagonista i β_1 -agonista adrenergijskih sredstava koja imaju kateholni dio kao centralni i karakteristični dio njihove ukupne kemijske strukture, za koju se bioizosterna zamjena sa indazol dijelom može vršiti u skladu sa ovim izumom, npr., uz zadržavanje tipa biološke aktivnosti pokazanog sa originalnim spojem koji sadrži katehol.

35

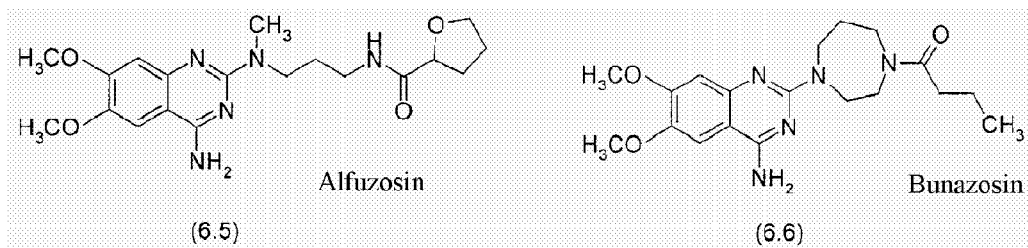
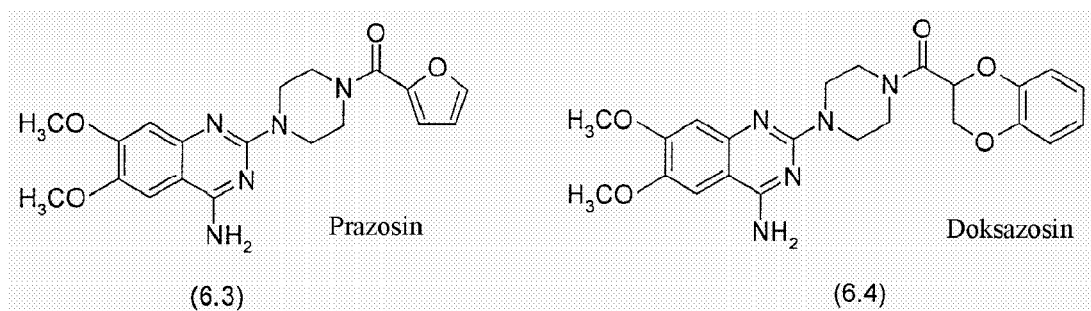
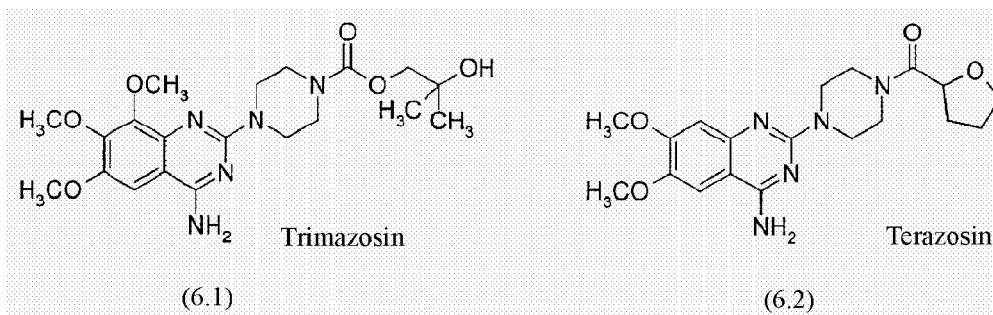
Jedna važna terapijska klasa antagonista α_1 -receptora koji sadrže katehol je ona korištena kao antihipertenzivna sredstva. Primjeri takvih sredstava uključuju slijedeće:

vesnarinon, koji djeluje kao kardiostimulant i kao koronarni vazodilator:



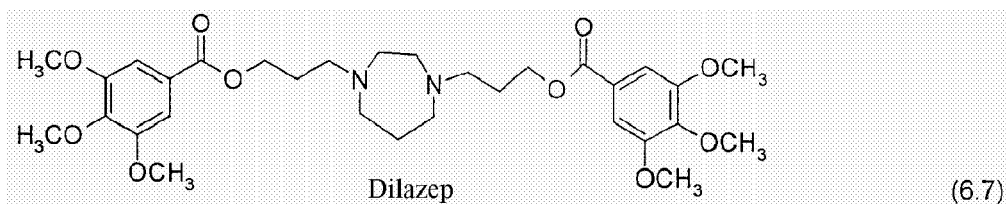
40

trimazosin, terazosin, prazosin, doksazosin, alfuzosin, i bunazosin, koji su antihipertenzivna sredstva:



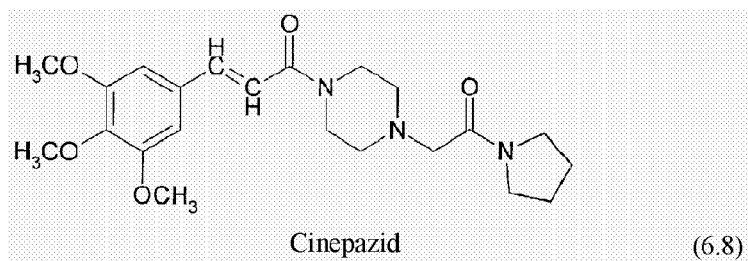
5

dilazep, koji je vazodilator:

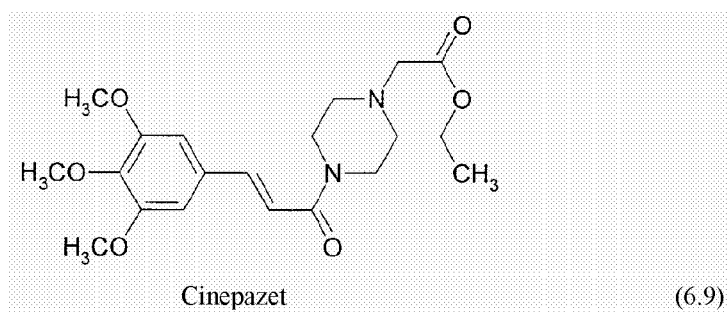


10

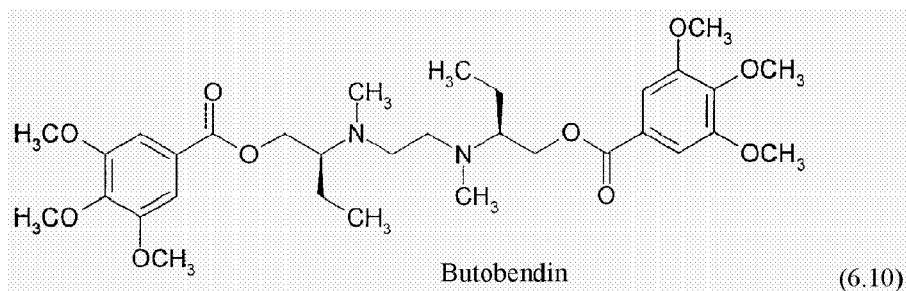
cinepazid, koji je vazodilator:



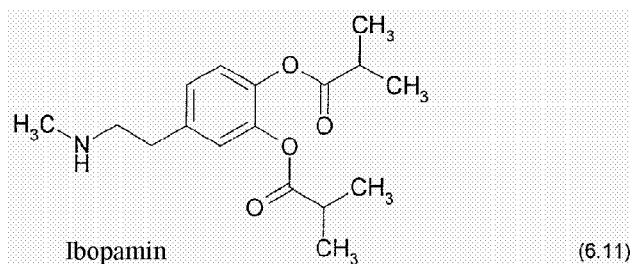
15 cinepazet, koji je antianginalno sredstvo:



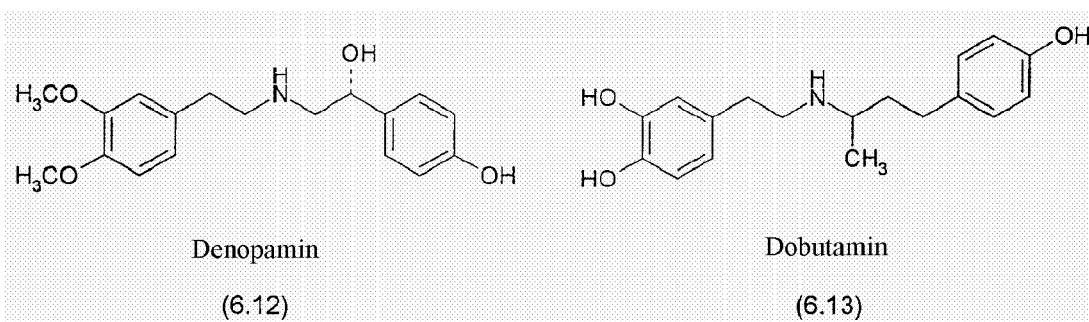
i butobendin, koji je antiaritmično sredstvo koje povećava srčani tok krvi:



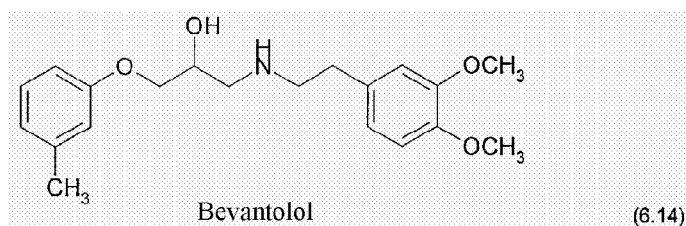
Druga važna terapijska klasa agonista β_1 -receptora koji sadrže katehol je ona korištena kao sredstvo koje povoljno utječe na kontrakcije srčanog mišića. Primjeri takvih sredstava uključuju ibopamin koji je inotropno sredstvo sa aktivnostima domanergijskog i adrenergijskog agonista koji je koristan kao kardiotonik:



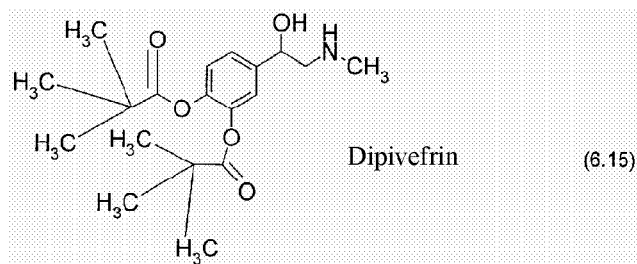
denopamin i dobutamin koji su selektivni β_1 -adrenoreceptor agonist sa pozitivnom inotropnom aktivnošću korisnom kao kardiotonici:



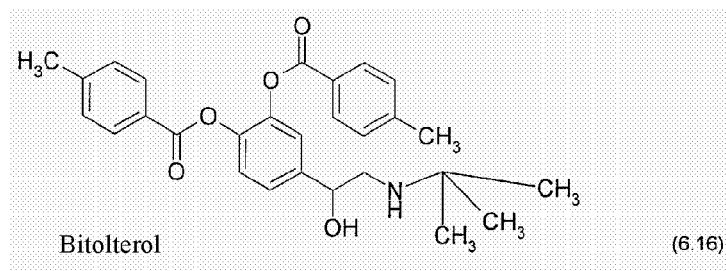
i bevantolol koji je kardioselektivni β_1 -adrenergijski blokator koristan kao antianginalno, antihipertenzivno i antiaritmično sredstvo:



5 Drugi tipovi agonista i antagonista adrenergijskog receptora koji sadrže katehol također su prikladni za indazol bioizosternu zamjenu u skladu sa ovim izumom. Na primjer, dipivefrin je adrenergijsko sredstvo koje je očno aktivano i korisno kao antiglaukom sredstvo:



10 i bitolterol je kao β_2 -adrenergijski agonist koristan kao bronhodilatator:



15 U baznom putu biosinteze za proizvodnju kateholamina u tijelu sisavaca, hidroksilacija tirošina se promatra kao faza ograničene brzine. Redom, tirosin hidroksilaze aktivira se praćenjem stimulacije adrenergijskog živca ili adrenalne medule. Enzim je supstrat za ciklični zavisni-AMP i Ca^{2+} -kaldmodulin-osjetljivi protein kinaze i protein kinaze C. Katalizirana kinaza fosforilacija također se može udružiti sa povećanom hidroksilazom. Ovo formira mehanizam koji ima jako dijelovanje i dozvoljava tijelu da poveća biosintezu kateholamina odgovornu za stimulaciju živaca.

20 Klasifikacija i osobine različitih tipova adrenergijskih receptora ukratko je gore opisana, ali razumijevanje ovih karakteristika bitno je za procjenjivanje značajno suprotnih efekata kateholamina i odnosnih simpatopodražajnih sredstava. Redom, ova procjena imperativna je ako se treba zahvatiti veliki obim i iznenađujuće nove biološke aktivnosti što rezultira iz bioizosterne zamjene katehol dijela u skladu sa ovim izumom.

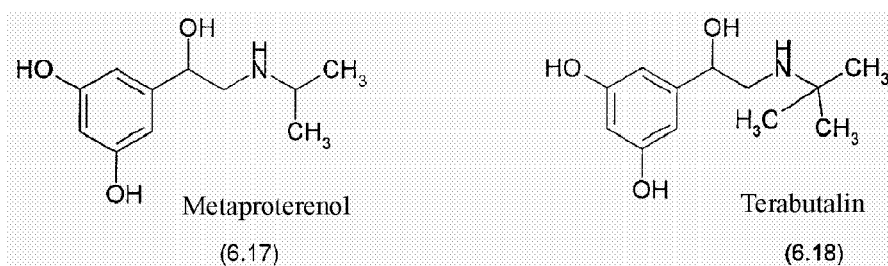
25 Odgovori koji prate aktiviranje svih različitih tipova adrenergijskih receptora posredovani su sa G protein efektima u generiranju nizova drugih prijenosnika i na aktivnost ionskih kanala. Tako, ima 3 tipa međusobnog djelovanja proteina u ovom sistemu, adrenergijski receptor, G protein, i efektor enzim, npr., kanal iona. Iako su adrenergijski receptori karakterizirani sa heterogenošću djelovanja, oni su blisko povezana familija proteina; i oni su također povezani u uvjetima obje strukture i funkcionalnosti sa velikim mnoštvom drugih hormona i neurotransmitera koji su spojeni na G proteine. Zaštićena područja obuhvaćena membranom adrenergijskih receptora stvaraju pakete vezivanja koji su
30 odsudno uključeni u vezivanje.

Na primjer, pojedinačne amino kiseline β_2 -adrenergijskog receptora koje međusobno djeluju sa funkcionalnim grupama kateholamin agonsit molekula su identificirane. Nađeno je da su drugi ostaci unutar domena transmembrana naročito uključeni u interakcije antagonista. Svi β -adrenergijski receptori stimuliraju adenilil ciklazu kroz interakciju sa G_s proteinom, što redom vodi ka akumulaciji cikličnog AMP, aktiviranju cikličnog AMP-zavisnog proteina kinaze, i izmijenjenoj funkciji brojnih celularnih proteina kao rezultat njihove fosforilacije. Slijedom navedenoga, u tehnici je prihvaćeno da je tu više točaka regulacije odgovornosti adrenergijskih receptora dodani samim receptorima, i da ovi uključuju G pteine, adenilil ciklazu, i cikličnu nukleotidnu fosfodiesterazu.

Simpatopodražajni lijekovi pokazuju djelovanja koja izazivaju sve gornje odgovore, iako nivo odgovora u svakom slučaju može značajno varirati. Mnogi simpatopodražajni lijekovi utiču na α -receptore i β -receptore, ali obično ne jednako. U stvari, odnos takvih aktivnosti formira širok spektar sa glavnom α aktivnošću na jednom kraju u slučaju fenilfrina, prema glavnoj β aktivnosti na drugom kraju u slučaju izoproterenola. Kako je β -feniletilamin najjednostavniji i zato spoj roditelj za simpatopodražajne lijekove amina diskutirano ovdje, određena klasa simpatopodražajnih lijekova na koje se odnosi ovaj izum su svi orto-dihidroksibenzeni, npr., kateholamini.

Neki ključni odnosi aktivnosti strukture utvrđeni su za simpatopodražajne kateholamine. Na primjer, kada su aromatični prsten i amin grupa razdvojeni sa dva atoma ugljika, nivo simpatopodražajne aktivnosti je na svom vrhuncu. Povećanje u veličini alkil supstituenata na amino grupi povećava aktivnost β -receptora. Na primjer, vrlo nizak nivo β_2 aktivnosti u norepinefrinu dramatično je povećan sa dodavanjem metil grupe radi formiranja epinefrina. Selektivnost za β_2 i β_1 receptore zahtjeva druge supstitucije. Prisutnost orto-dihidroksi supstitucija na položajima 3- i 4- što pravi ove spojeve katehola, zahtjeva se za maksimalnu α i β aktivnost. Studije izvršene o β -adrenergijskom receptoru snažno predlažu da ova optimizacija aktivnosti rezultira iz formiranja veza vodika između 3- i 4- hidroksi grupa katehola i odgovarajućih hidroksilnih grupa na ostacima serina 204 i 207 koji leže u petom području membrane oblaganja proteina receptora. Ove studije također predlažu da aspartat 113, koji leži u trećem području membrane pokrivanja β -adrenergijskog receptora, međusobno reagira sa amin grupom kateholamina radi formiranja elektrostatičke veze. Također može biti uzrokovano iz ovih prostornih odnosa da se predmetni kateholamin paralelno vezuje u ravni membrane β -adrenergijskog receptora, formirajući most između dva gore spomenuta razmaka membranc.

Gdje hidroksilne grupe kateholamina nisu u orto položaju već u meta-položaju, npr., u položajima 3- i 5-, β_2 -receptora selektivnost je podijeljena na spoju, pod uvjetom da ono ima veliki amino supstituent. Tako se metaproterenol, terbutalin i slični spojevi unose kao terapijska sredstva u pacijente koji boluju od astme, gdje oni relaksiraju bronhijalnu muskulaturu dok uzrokuju manje direktnu srčanu stimulaciju od drugih manje selektivnih sredstava:

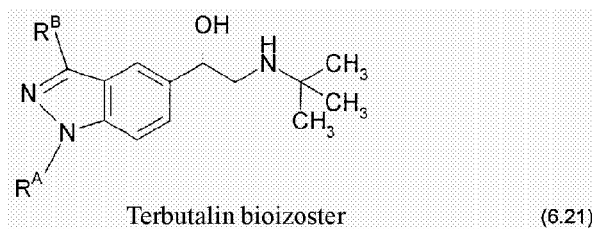
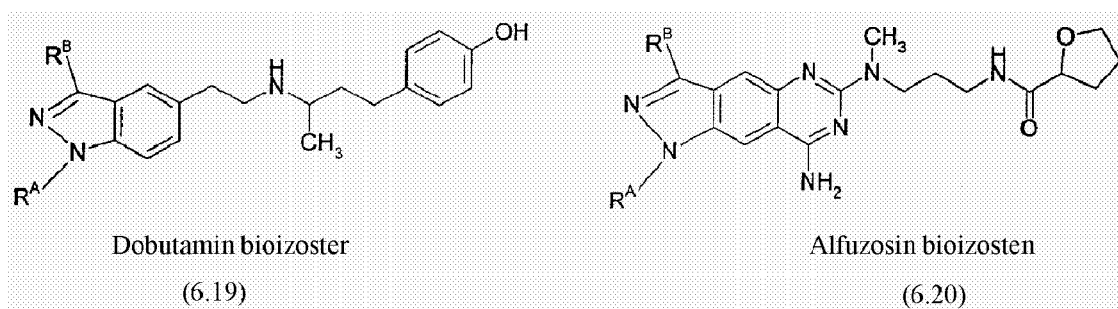


Kod spojeva gdje su odsutne hidroksilne grupe na aromatičnom prstenu, isto kao β -hidroksilna grupa sporednog lanca, aktivnost spojeva je ograničena skoro isključivo kako bi se izazvalo oslobađanje norepinefrina iz adrenergijskih živčanih krajeva.

Mjesto djelovanja spoja, npr., njegovog niza kompartmentalizacije, također je važno za njegovo terapijsko korištenje. Na primjer, dihidroksi supstitucija katehola čini ih manje lipofilnim, i tako nesupstituirana ili alkil-supstituirana spojevi su sposobniji proći barijeru krv-mozak i biti aktivni u centralnom živčanom sustavu radije nego u simpatetskom živčanom sustavu. Slijedom navedenoga, efedrin, amfetamin, i metamfetamin posjeduju značajnu aktivnost centralnog živčanog sustava, dok s druge strane, spojevi kojima nedostaju polarne hidroksilne grupe gube njihovu direktnu simpatopodražajnu aktivnost.

Brzina katabolizma, npr., trajanje djelovanja kateholamina također je važno za njihovu terapijsku primjenu. Na primjer, kateholamini imaju vrlo kratko trajanje djelovanja i brzo se aktiviraju u crijevnoj sluzi i jetri sa katehol-O-metiltransferazom prije dostizanja sistemske cirkulacije. Oni su neefikasni kada se na taj način unose oralno.

Strukture nekih gore navedenih adrenergijskih sredstava koji sadrže katehol koji su prikladni za indazol bioizosternu zamjenu mogu se ilustrirati u njihovom indazol obliku kako slijedi:

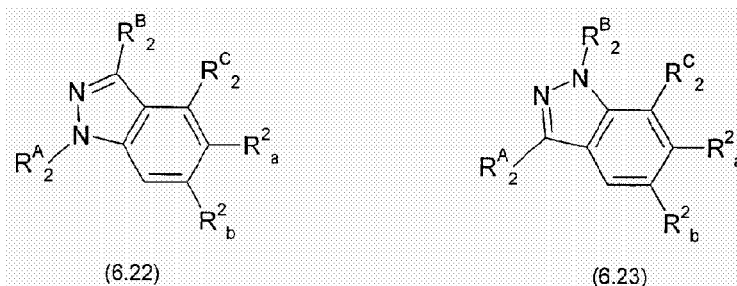


5 Predmetna materija iz ovog izuma odnosi se na sve i na svaku bioizosternu zamjenu indazola-za-katehol koja se odnosi na α_1 -antagonist i β_1 -agonist klase adrenergijskih sredstava, kao novi indazol spojevi posebno i kao spomenuta zamjena generalno. Također su unutar predmeta ovog izuma uključeni terapijski postupci tretmana i farmaceutski pripravci koji se odnose na njih gdje je aktivni sastojak spoj bioizosterne zamjene indazola-za-katehol, i u poželjnim realizacijama iz ovog izuma kako je niže opisano sa više detalja.

10

Slijedom navedenoga, ovaj izum odnosi se naročito na bioizosterne zamjene indazola-za-katehol aktivne kao α_1 -antagonist i β_1 -agonist adrenergijski sredstva, koji obuhvaćaju spoj formula (6.22) ili (6.23):

(II)



15

gdje

R^C i R^A i R^B su definirani isto kao R^C i R^A i R^B ovdje pod formulama (5.10) i (5.11), ovdje uključujući poželjan način izvođenja, ali su izabrani na nezavisnoj bazi; i

20

R^2_a i R^2_b su svaki pojedinačno i nezavisno član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i supstituente definirane sa parcijalnim formulama (6.24), (6.26), (6.41), (6.43), (6.48), i (6.50) niže, pod uvjetom da oba R^2_a i R^2_b ne mogu biti u isto vrijeme vodik;

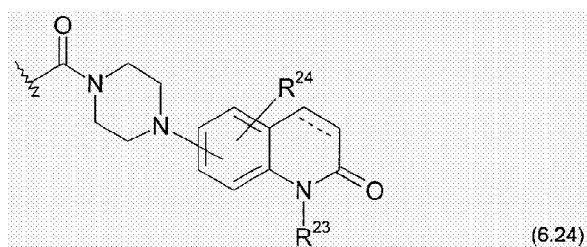
25

gdje poželjne realizacije sadrže spojeve gdje je jedan od R^2_a i R^2_b nezavisno izabran kao vodik; i

gdje spomenuti supstituenti dodani vodik koji definira svaki od R^2_a i R^2_b sadrže član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži dijelove parcijalnih formula (6.24), (6.26), (6.41), (6.43), (6.48), i (6.50):

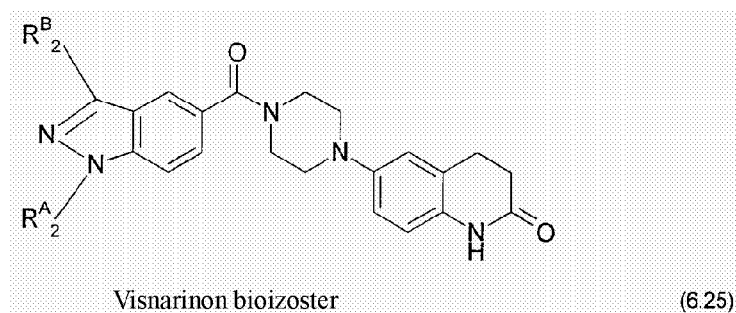
30

(II-A)



gdje je isprekidana linija opcionalna dvostruka veza; R^{23} je član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C_1 - C_4) alkil, (C_2 - C_4) alkenil, i fenil(C_1 - C_4) alkil-, gdje je spomenuta alkil, alkenil, i fenil ili alkil grupa tu učvršćena, supstituirana sa 0 do 3 supstituenata R^5 , gdje je supstituent R^5 kako je ovdje definirano, ali nezavisno izabran od tuda; i R^{24} je član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i (C_1 - C_4) alkoksi;

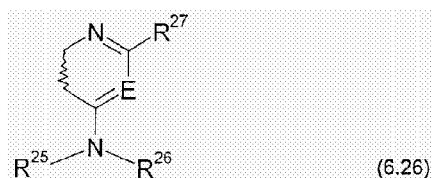
gdje poželjna realizacija sadrži spoj gdje su R^{23} i R^{24} svaki vodik, npr., visnarinon bioizoster, predstavljen sa formulom (6.25):



i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

i gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katehol spojeva, npr., vesnarinon, formule (6.0) opisani u *Tominaga i dr.* US patentu br. 4,415,572;

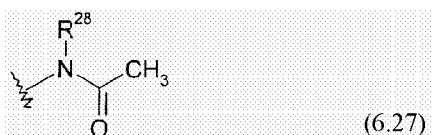
(II-B) R^2_a i R^2_b su uzeti zajedno kako bi formirali dio parcijalne formule (6.26):



gdje E je N, što rezultira u pirimidinilni dio i ukupno kinazolin nizove spojeva; ili je CH, što rezultira u piridil dio i ukupno kinolin nizove spojeva; R^{25} i R^{26} su svaki član nezavisno izabran iz grupe koja sadrži vodik; (C_1 - C_6) alkil; (C_2 - C_6) alkenil; (C_3 - C_8)cikloalkil; hidroksi (C_1 - C_6) alkil; fenil; benzil; feniletil; i 2-furfuril; i

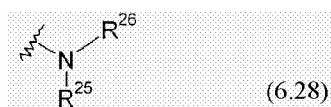
R^{27} je nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži:

(a) acetilamino parcijalne formule (6.27)



gdje je R^{28} član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; acetil; (C_1 - C_6) alkil; i (C_2 - C_6) alkenil;

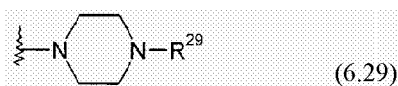
(b) amino ili supstituiran amino parcijalne formule (6.28):



gdje R^{25} i R^{26} su kako je definirano prethodno;

5 (c) morfolino; 1-azacikloheptil; 1-azaciklooktil; pirolidino; ili piperidino;

(d) N-supstituirani piperazino parcijalne formule (6.29):

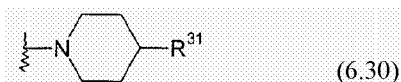


10

gdje R^{29} je član izabran iz grupe koja bitno sadrži posebno vodik; (C_1-C_6) alkil; hidroksi (C_1-C_6) alkil; alil; propargil; 2-metilalil; fenil opcionalno supstituiran sa bromo ili kloro; benzil opcionalno supstituiran sa bromo ili kloro; trifluorometil; metoksifenil; metilfenil; karboksilna kiselina (C_1-C_6) alkil ester; karboksilna kiselina (C_2-C_6) alkenil ester; i $-C(=O)-R^{30}$, gdje je R^{30} član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži (C_1-C_6) alkil; $-O-(C_1-C_6)$ alkil; hidroksi (C_1-C_6) alkil-O; $-O-(C_2-C_6)$ alkenil; fenil opcionalno supstituiran sa bromo, kloro, metil, 3,4,5-trimetoksi, ili trifluorometil; naftil; furil; benzofutil; tienil; piridil; tetrahidrofuril; i tetrahidropiran;

15

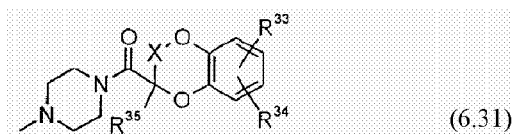
(e) piperidino parcijalne formule (6.30):



20

gdje je R^{31} član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži posebno vodik; (C_1-C_6) alkil; (C_1-C_4) alkoksi; hidroksi; hidroksi (C_1-C_2) alkil; fenil; benzil; i 4-fenil-4-karboksilna kiselina (C_1-C_6) alkil ester;

25 (f) 4-(1,4-benzodioxan-2-karbonil)-piperazin-1-il parcijalne formule (6.31):



30

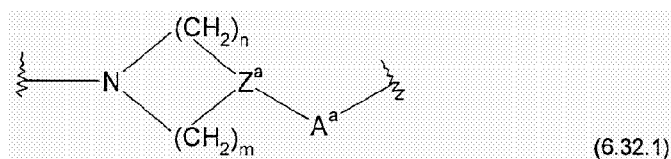
gdje R^{33} i R^{34} su svaki nezavisno član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C_1-C_6) alkil; (C_1-C_6) alkoksi; bromo, kloro i fluoro; $-C(=O)(C_1-C_6)$ alkil; $-C(=O)-O-(C_1-C_6)$ alkil; $-C(=O)NR^{36}R^{37}$ i $-S(=O)_2NR^{36}R^{37}$, gdje su R^{36} i R^{37} svaki nezavisno vodik ili (C_1-C_6)alkil; R^{35} je nezavisno vodik ili (C_1-C_6) alkil; i X je $-CHR^{35}$ - ili $-CH_2CH_2-$, gdje je R^{35} kako je gore definirano, izabran na nezavisnoj osnovi;

(g) dio parcijalne formule (6.32):

35



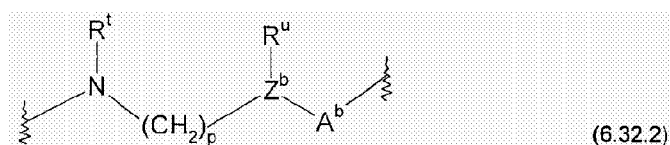
gdje je L odsutan ili predstavlja (i) heterocikličnu grupu parcijalne formule (6.32.1):



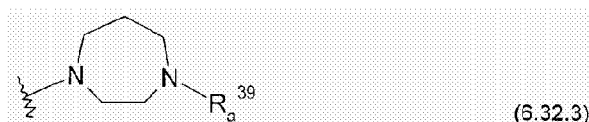
40

gdje je N učvršćen na 2-položaj kinolina ili kinazolin prstena; A^a je odsutan ili je $C(=O)$ ili $S(=O)_2$; Z^a je CH ili N; m je cijeli broj izabran iz 1 i 2, isto kao od 0 kada Z^a je CH; i n je cijeli broj izabran od 1, 2, i 3; pod uvjetom da je suma m i n cijeli broj izabran od 2, 3, 4 i 5; ili (ii) zahtjeva iz parcijalne formule (6.32.2):

45

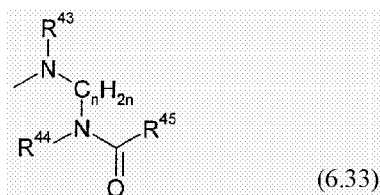


gdje je N učvršćen na 2-položaj kinolina ili kinazolin prstena; A^b i Z^b ima istu definiciju kao A^a i Z^a gore; R^1 i R^2 su svaki član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i (C_1 - C_4)alkil; i p je cijeli broj izabran od 1, 2 i 3, pod uvjetom da kada Z^b je CH, p može također biti izabran od 0; i R^{39} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži 4-, 5-, i 6-člane heterociklične prstene koji sadrže 1 ili 2 heteroatoma izabrana od N, O, i S, gdje je opcionalno spomenuti prsten stopljen na benzen prsten ili 5- ili 6-člani heterociklični prsten koji sadrži 1 ili 2 heteroatoma izabrana od N, O, i S, gdje spomenuti sistem prstena sadrži R^{39} koji je supstituiran sa 0 do 2 člana izabrana iz grupe koja bitno sadrži OH; (C_1 - C_4)alkil; (C_1 - C_4)alkoksi; Br, Cl ili F; $S(=O)_2NR^1R^2$; i $NHS(=O)_2(C_1-C_4)$ alkil; i kada je spomenuti heteroatom prstena S, on se može supstituirati sa 0 do 2 atoma kisika; i R^1 i R^2 su kako je gore definirano, ali nezavisno od tuda izabrani; (C_1 - C_6) alkil; benzil opcionalno supstituiran sa fluoro, bromo, kloro ili metoksi; i gdje je A^a odsutan, $-C(=O)-R^{40}$, gdje je R^{40} član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži (C_1 - C_6) alkil; fenil opcionalno supstituiran sa fluoro, bromo, kloro, metoksi ili metansulfonil; stiril opcionalno prsten supstituiran sa fluoro, bromo, kloro, metoksi ili 3,4-metilendioksi; 4-morfolino; i 2-furil; uključujući posebno gdje R^{27} je 1,4-diazepan parcijalne formule (6.32.3):

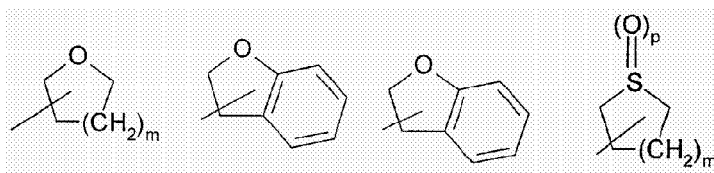


gdje R_a^{39} ima istu definiciju kao R^{39} ali je nezavisno izabran od tuda; pod uvjetom da $-L-R^{39}$ parcijalne formule (6.32) može da ne biti piperidin ili piperazin:

(h) alkilen parcijalne formule (6.33):

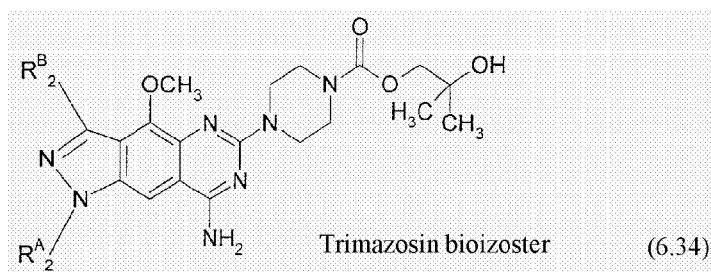


gdje su R^{43} i R^{44} svaki član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C_1 - C_4) alkil; i benzil; n je cijeli broj izabran od 2, 3 i 4; i R^{45} je (C_3 - C_6) cikloalkil ili radikal izabran iz grupe koja sadrži:



gdje je m cijeli broj izabran nezavisno od 0, 1 i 2; i p je cijeli broj nezavisno izabran od 0, 1 i 2;

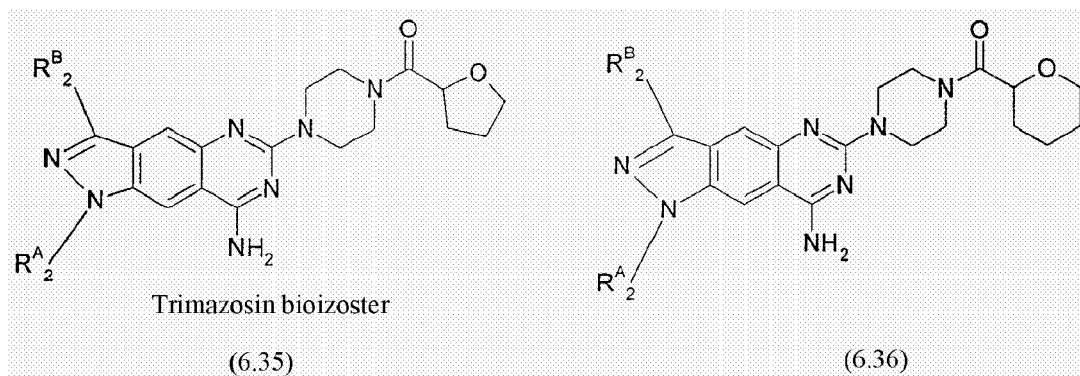
gdje poželjna realizacija obuhvaća spoj gdje su R^{25} i R^{26} oba vodik; i R^{27} je (d)-parcijalna formula (6.29) gdje R^{29} je $-C(=O)-R^{30}$ i R^{30} je hidroksi(C_1 - C_6) alkil-O-, npr., trimazosin biozoster, predstavljen sa formulom (6.34):



i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katehol spojeva, npr., trimazosin, formule (6.1) opisani u Hess US patentu br. 3,669,968;

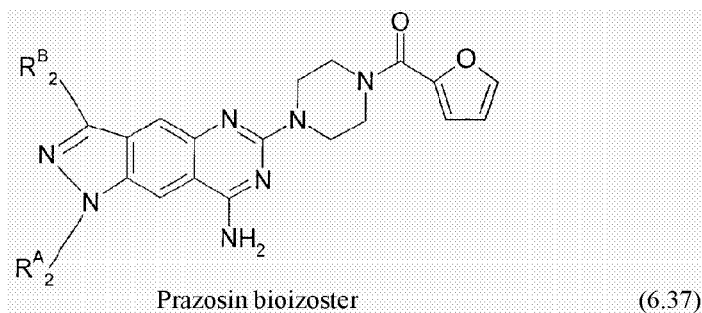
gdje dalje poželjne realizacije sadrže spoj gdje su R^{25} i R^{26} oba vodik; i R^{27} je (d)-parcijalna formula (6.29) gdje R^{29} je $-C(=O)-R^{30}$ i R^{30} je tetrahidrofuril, npr., terazosin bioizoster, ili tetrahidropiran, predstavljen sa formulama (6.35) i (6.36), respektivno:



i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katehol spojeve, npr., terazosin, formule (6.2) opisani u Roteman US patentu br. 4,251,632, gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katehol spojeve, formule (6.36) opisani u Winn i dr. US patentu br. 4,026,894 koji su oba ovdje uključeni kao referenca u svojoj cijelosti;

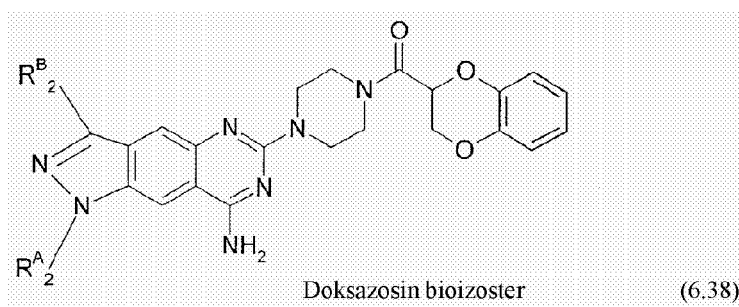
gdje još dalja poželjna realizacija sadrži spoj gdje su R^{25} i R^{26} oba vodik; i R^{27} je (d)-parcijalna formula (6.29) gdje R^{29} je $-C(=O)-R^{30}$ i R^{30} je furoil, npr., prazosin bioizoster, predstavljen sa formulom (6.37):



i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katehol spojeva, npr., prazosin, formule (6.3) opisani u Hess US patentu br. 3,511,836;

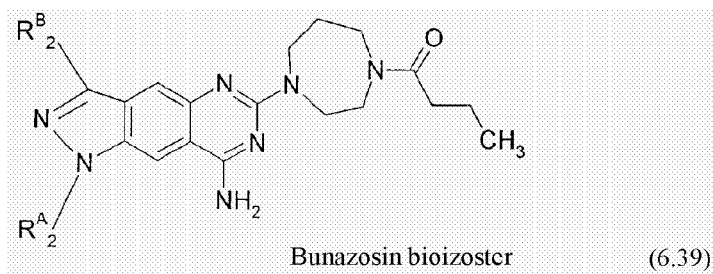
gdje još dalja poželjna realizacija sadrži spoj gdje su R^{25} i R^{26} oba vodik; i R^{27} je (f)-parcijalna formula (6.31) gdje R^{33} , R^{34} i R^{35} su oba vodik i X je $-CH_2-$, npr., doksazosin bioizoster, predstavljen sa formulom (6.38):



i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

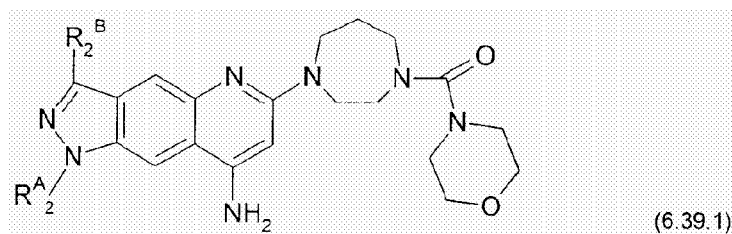
gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecesor katehol spojeva, npr., doksazosin, formule (6.4) opisani u *Campbell* US patentu br. 4,188,390, koji je ovdje uključen kao referenca u svojoj cijelosti;

gdje dodatna poželjna realizacija obuhvaća spoj gdje su R^{25} i R^{26} oba vodika; i R^{27} je (g)-parcijalna formula (6.32) gdje je L odsutan; n je 2 i m je 3; Z^a je N; A^a je odsutan; R^{39} je $-C(=O)-R^{40}$ i R^{40} je (C_1-C_6) alkil; bunazosin bioizoster predstavljen sa formulom (6.39):



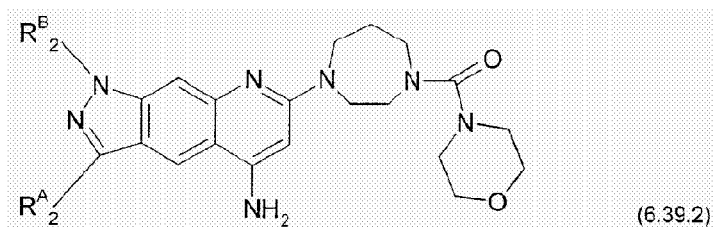
ili R^{40} je 4-morfolino, što rezultira u bioizoster predstavljen sa formulom (6.39.1):

15



ili bioizoster predstavljen sa formulom (6.39.2):

20

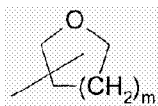


i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

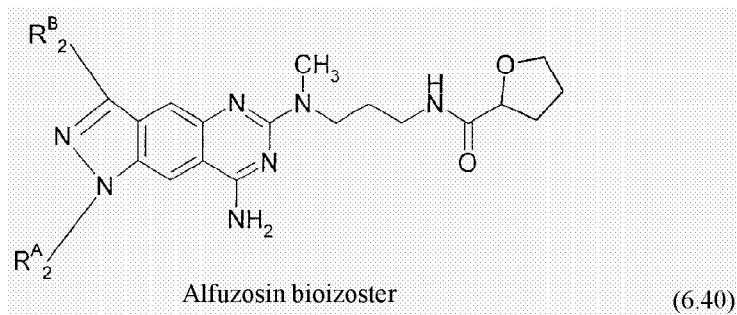
gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecesor katehol spojeva, npr., bunazosin, formule (6.6) opisani u *Takahashi i Sugimoto* US patentu br. 3,920,636; i

25

gdje dodatna poželjna realizacija obuhvaća spoj gdje su R^{25} i R^{26} oba vodika; i R^{27} je (h)-parcijalna formula (6.33) gdje n je 3; R^{43} je metil, R^{44} je vodik, i R^{45} je radikal:



gdje m je 1, koji je alfuzosin bioizoster, predstavljen sa formulom (6.40):



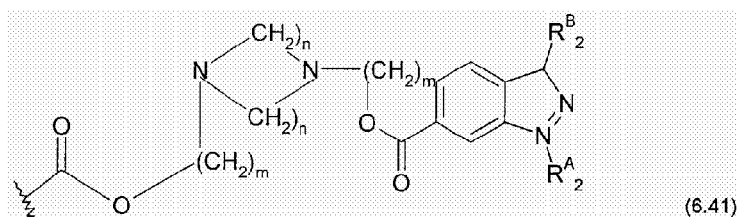
5

i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katehol spojeva, npr., alfuzosin, formule (6.5) opisani u *Manoury* US patentu br. 4,315,007;

10

(II-C)

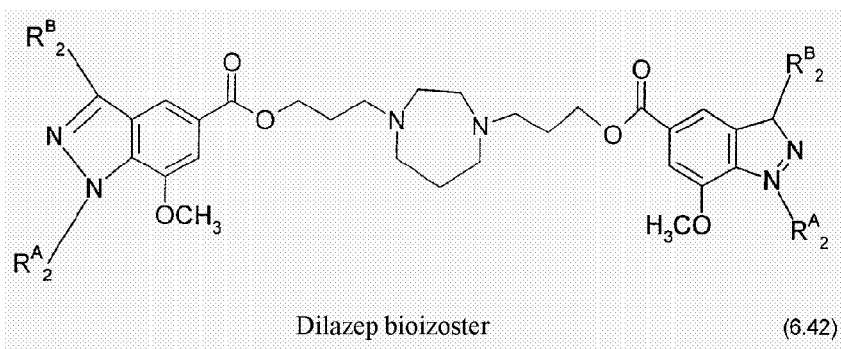


gdje je m cijeli broj nezavisno izabran od 2 i 3 u svakom trenutku njegovog pojavljivanja; n je cijeli broj izabran od 2, 3, i 4; p je cijeli broj izabran od 2 i 3; i n i p zajedno su ukupno koji je cijeli broj izabran od 5, 6 i 7;

15

gdje poželjna realizacija sadrži spoj gdje je R^C₂ metoksi; gdje je m u oba slučaja 3; n je 2; i p je 3, npr., dilazep bioizoster, predstavljen sa formulom (6.42):

20

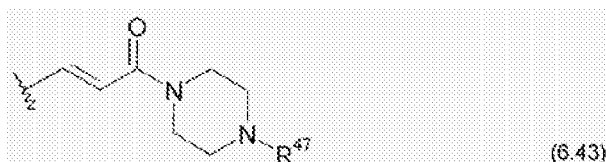


i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katehol spojeva, npr., dilazep, formule (6.7) opisani u *Arnold i dr.* US patentu br. 3,532,685;

25

(II-D)



gdje je R^{47} član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži:

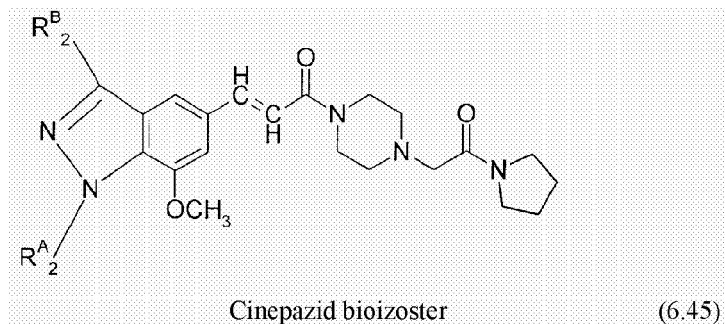
- 5 (a) (C_1-C_4) alkil opcionalno supstituiran sa 1 ili 2 hidroksil grupe; fenil (C_1-C_4) alkil- opcionalno supstituiran na njegovom fenil dijelu sa 1 ili 2 hidroksilne grupe; i cinamil;
- 10 (b) $-CH_2C(=O)NHR^{48}$ gdje je R^{48} član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži (C_1-C_4) alkil; i fenil opcionalno supstituiran sa (C_1-C_4) alokosi, trifluorometil, fluoro, bromo, ili kloro;
- (c) $-CH_2C(=O)NHR^{49}R^{50}$ gdje su R^{49} i R^{50} svaki definirani isto kao R^{48} ; ali su od tuda izabrani na nezavisnoj bazi;
- (d) radikal parcijalne formule (6.44):



gdje atom dušika formira dio heterociklični radikal izabran iz grupe koja bitno sadrži morfolino; heksametilen-imino; i pirolidino; i

- 20 (e) $-CH_2C(=O)OR^{51}$ gdje je R^{51} vodik ili (C_1-C_4) alkil;

gdje poželjna realizacija sadrži spoj gdje je R^C_2 metoksi, dajući isključivi oblik bioizostera; i gdje je R^{47} radikal parcijalne formule (6.44) u kojoj atom dušika formira heterociklični radikal pirolidino; što rezultira u cinepazid isključivi bioizoster, predstavljen sa formulom (6.45):

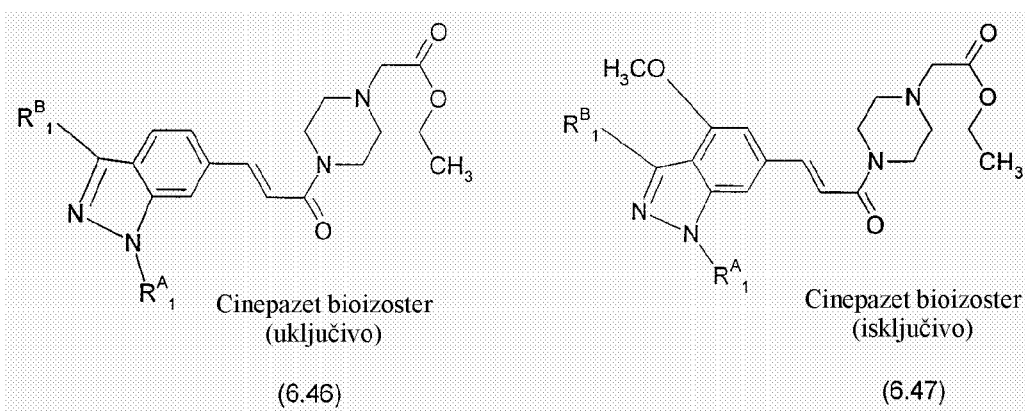


i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

- 30 gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecesor katehol spojeva, npr., cinepazid, formule (6.8) opisani u *Fauran i dr.* US patentu br. 3,634,411; i

gdje druga poželjna realizacija sadrži spoj gdje je R^C_2 vodik, dajući uključivi oblik bioizostera, ili je metoksi, dajući isključivi oblik bioizostera; i gdje je R^{47} radikal parcijalne formule (e) u kojoj je R^{51} etil; što rezultira u uključivi cinepazet i isključive bioizostere, predstavljene sa formulama (6.46) i (6.47), respektivno:

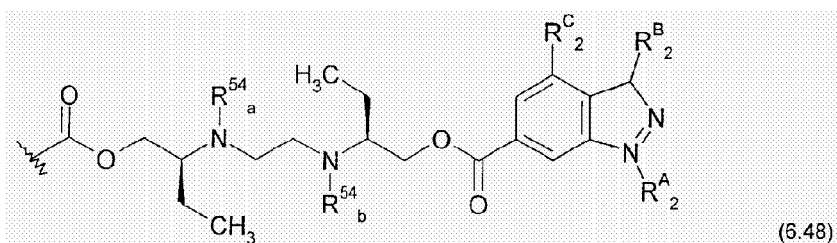
35



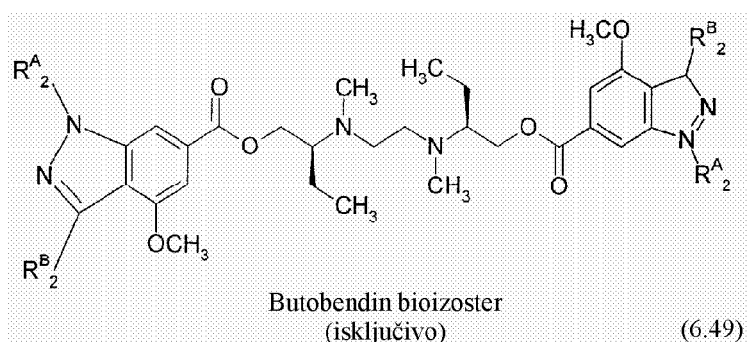
i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

- 5 gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecesor katehol spojeva, npr., cinepazet, formule (6.9) opisani u *Fauran i dr.* US patentu br. 3,590,034;

(II-E)



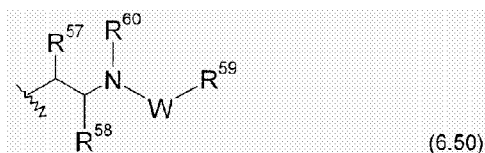
- 10 gdje je R^C_2 član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; hidroksi; i -O-(C₁-C₄) alkil, u skladu sa tim da li je namijenjen uključen ili isključen bioester; i R^{54}_a i R^{54}_b su nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži C_nH_{2n+1} gdje je n cijeli broj izabran od 1, 2, 3, i 4;
- 15 gdje druga poželjna realizacija sadrži spoj gdje je R^C_2 metoksi, dajući isključivi oblik oblik bioestera; i gdje n = 1 tako da su oba R^{54}_a i R^{54}_b metil; što rezultira u isključivi bioester, predstavljen sa formulama (6.49):



- 20 i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecesor katehol spojeva, npr., butobendin, formule (6.10) opisani u *Eckstein i dr.* US patentu br. 4,021,473;

- 25 (II-F)



gdje

R^{57} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C_1 - C_2) alkil; i hidroksi;

R^{58} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; i (C_1 - C_2) alkil;

5

W je $-C(R^{64})(R^{65})-$; $-CH(R^{64})CH(R^{65})-$; ili $-CH(R^{64})CH(R^{65})CH_2-$; gdje je R^{64} član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i metil; i R^{65} je član nezavisno izabran iz grupe koja sadrži vodik, metil, i hidroksi;

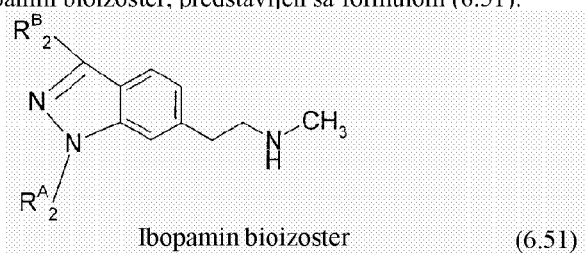
10

R^{59} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; metil; fenil; i benzoil; gdje spomenute fenil i benzoil grupe su opcionalno supstituirane sa članom nezavisno izabranim iz grupe koja bitno sadrži m-hidroksi; p-hidroksi; m- i p-dihidroksi; m- (C_1 - C_2) alkil; (C_1 - C_3) alkoksi; fluoro; kloro; ciano; hidroksimetil; acetil; i o-alil; i

R^{60} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; i metil;

15

gdje poželjna realizacija sadrži spoj gdje su R^{57} , R^{58} i R^{60} svaki vodik; W je $-C(R^{64})(R^{65})-$ gdje su R^{64} i R^{65} oba vodik; i R^{59} je vodik; što rezultira u ibopamin bioizoster, predstavljen sa formulom (6.51):



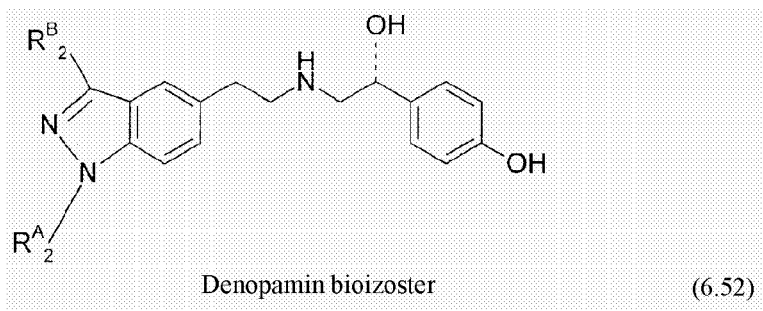
20

i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katehol spojeva, npr., ibopamin, formule (6.11) opisani u *Cassagrande i Ferrari* US patentu br. 4,218,470, koji je ovdje uključen kao referenca u svojoj cijelosti;

25

gdje poželjna realizacija sadrži spoj gdje su R^{57} , R^{58} i R^{60} svaki vodik; W je $-CH(R^{64})CH(R^{65})-$ gdje je R^{64} vodik i R^{65} je hidroksi; i R^{59} je fenil supstituiran sa m- hidroksi ili p-hidroksi; što rezultira u denopamin bioizoster, predstavljen sa formulom (6.52):



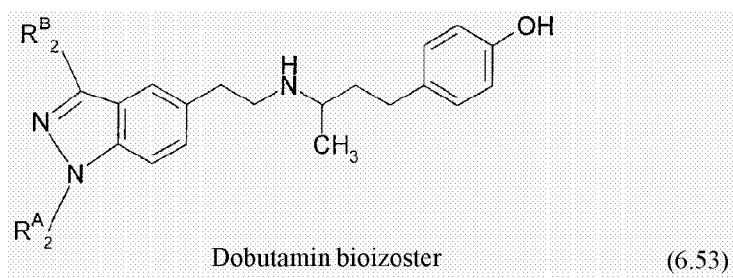
30

i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katehol spojeva, npr., denopamin, formule (6.12) opisani u *Ikezaki i dr.* US patentu br. 4,032,575;

35

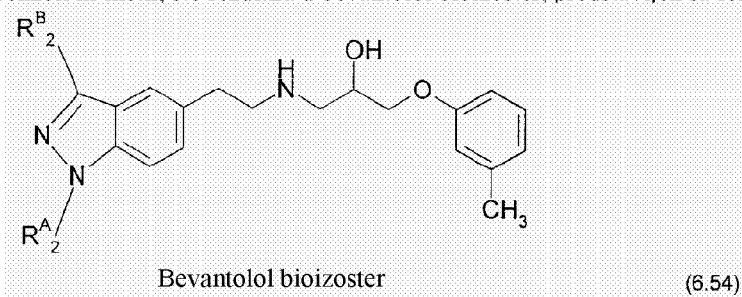
gdje poželjna realizacija sadrži spoj gdje su R^{57} , R^{58} i R^{60} svaki vodik; W je $-C(R^{64})CH(R^{65})CH_2-$ gdje je R^{64} metil i R^{65} je vodik; i R^{59} je fenil supstituiran sa p-hidroksi; što rezultira u dobutamin bioizoster, predstavljen sa formulom (6.53):



i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

- 5 gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katehol spojeva, npr., dobutamin, formule (6.13) opisani u *Tuttle i Mills* US patentu br. 3,987,200;

gdje poželjnija realizacija sadrži spoj gdje su R^{57} , R^{58} i R^{60} svaki vodik; W je $-\text{CH}(\text{R}^{64})\text{CH}(\text{R}^{65})\text{CH}_2-$ gdje je R^{64} vodik i R^{65} je hidroksi; i R^{59} je benzoil m-metil; što rezultira u bevantolol bioizoster, predstavljen sa formulom (6.54):

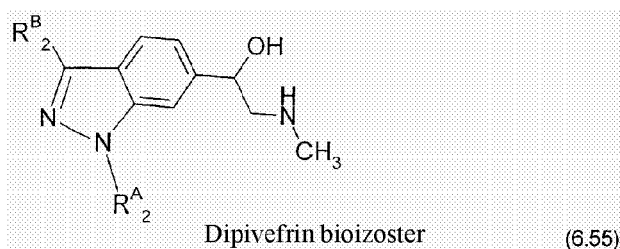


10

i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

- 15 gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katehol spojeva, npr., bevantolol, formule (6.14) opisani u *Holmes i Meyer* US patentu br. 3,857,891;

gdje još poželjnija realizacija sadrži spoj gdje su R^{57} , R^{58} i R^{60} svaki vodik; W je $-\text{C}(\text{R}^{64})(\text{R}^{65})-$ gdje su R^{64} i R^{65} oba vodik; i R^{59} je vodik; što rezultira u dipivefrin bioizoster, predstavljen sa formulom (6.55):

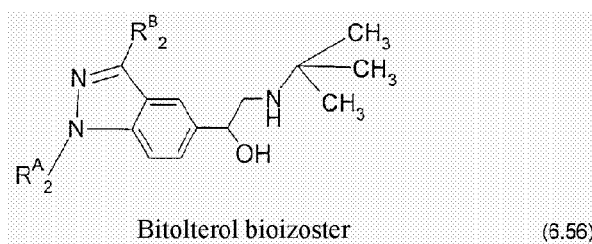


20

i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

- 25 gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katehol spojeva, npr., dipivefrin, formule (6.15) opisani u *Ilussain i Truelove* US patentu br. 3,809,714;

gdje opet, još poželjnija, realizacija sadrži spoj gdje je R^{57} hidroksi; R^{58} i R^{60} su svaki vodik; W je $-\text{C}(\text{R}^{64})(\text{R}^{65})-$ gdje su R^{64} i R^{65} oba metil; i R^{59} je metil; što rezultira u bitolterol bioizoster, predstavljen sa formulom (6.56):

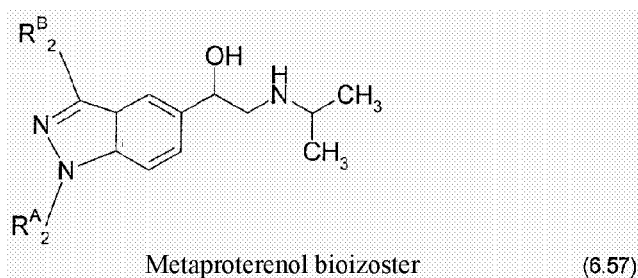


i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katehol spojeva, npr., bitolterol, formule (6.16) opisani u *Minatoya i dr.* US patentu br. 4,138,581;

gdje slijedeća poželjna realizacija sadrži spoj gdje je R^{57} hidroksi; R^{58} i R^{60} su svaki vodik; W je $-C(R^{64})(R^{65})-$ gdje su R^{64} i R^{65} oba metil; i R^{59} je vodik; što rezultira u metaproterenol bioizoster, predstavljen sa formulom (6.57):

10

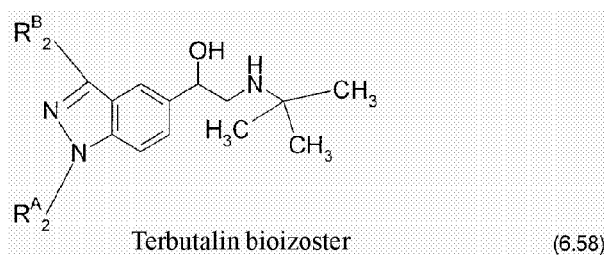


i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katehol spojeva, npr., metaproterenol, formule (6.17) opisani u *Thoma i Zeile* US patentu br. 3,341,594;

gdje slijedeća poželjna realizacija sadrži spoj gdje je R^{57} hidroksi; R^{58} i R^{60} su svaki vodik; W je $-C(R^{64})(R^{65})-$ gdje su R^{64} i R^{65} oba metil; i R^{59} je metil; što rezultira u terbutalin bioizoster, predstavljen sa formulom (6.58):

20



i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

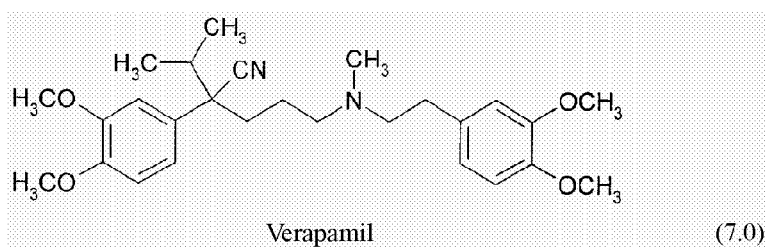
gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katehol spojeva, npr., metaproterenol, formule (6.18) opisani u *Wetterlin i Svensson* US patentu br. 3,937,838.

(III) Spojevi zamjene bioizostera aktivni kao antagonisti kanala kalcija

30

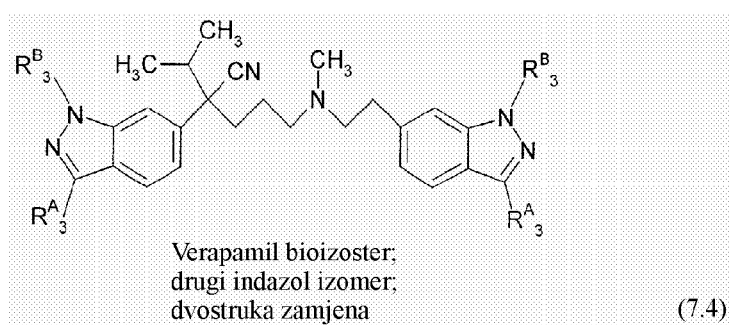
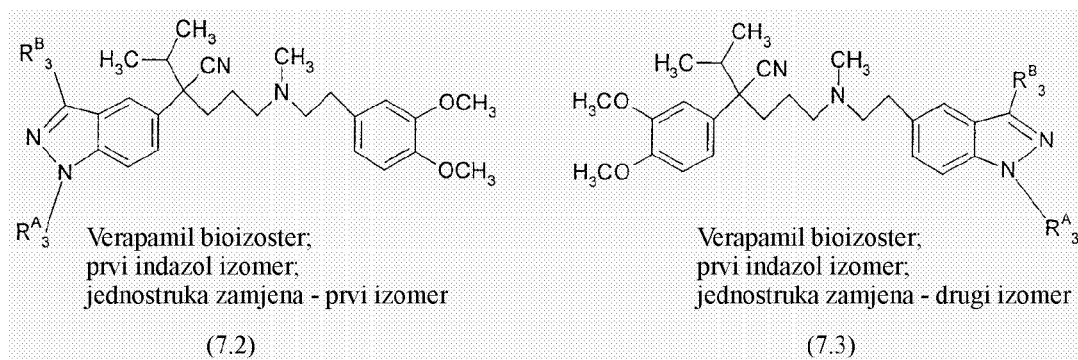
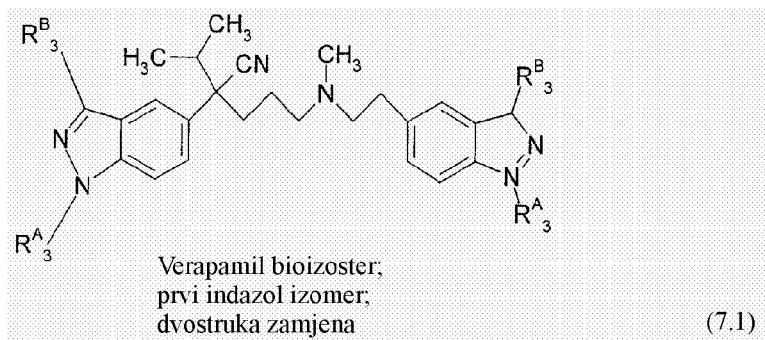
Ima važna terapijska klasa antagonista kanala kalcija koja uključuje verapamil, članove koji su karakterizirani sa postojanjem katehol dijela kao centralnog i karakterističnog dijela ukupne kemijske strukture za koju se bioizosterna zamjena sa indazol dijelom može vršiti u skladu sa ovim izumom, npr. uz zadržavanje tipa biološke aktivnosti pokazanog sa originalnim spojem koji sadrži katehol. Antagonisti kanala kalcija korisni su u tretmanu varijante angine, nestabilne angine, hipertenzije, miokardialne ishemije, aritmije, i profilakse migrene. Kemijska struktura verapamila koji sadrži katehol može se ilustrirati sa formulom (7.0):

35

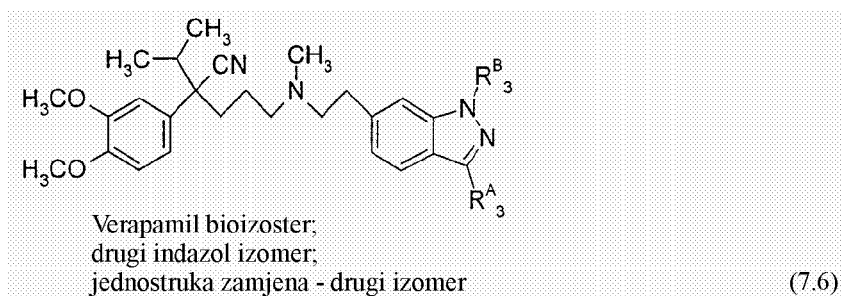
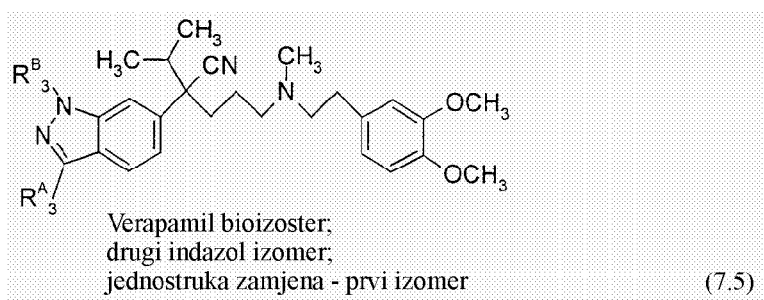


- 5 Sa aspektom na katehol dijelove verapamila, bitan je dimer u strukturi, npr., on sadrži dvije identične, mer, jedinice koje formiraju dipolimer. Primjećuje se da verapamil nije potpuno simetričan u strukturi, i ovo nije, potpuno, dimer po obliku. Ipak, kako je već diskutirano prethodno, dimerna priroda katehol dijelova daje dvije mogućnosti za različite realizacije u odnosu na bioizosterne zamjene indazola-za-katehol iz ovog izuma. Ove su (1) da su oba seta katehol dijelova zamijenjena sa indazolima, koji je poželjna realizacija; i (2) da je samo jedan ili drugi kateholni dio zamijenjen sa indazolom, koji je manje poželjna realizacija.
- 10 Gdje kemijska struktura koja postoji između katehol dijelova nije simetrična, kao što je slučaj sa verapamilom, tu se javlja slijedeća mogućnost od dvije alternativne realizacije gdje je samo jedan od dva katehol dijela zamijenjen sa indazolom. Slijedom navedenoga, tu ima tri realizacije verapamila bioizosterne zamjene indazola-za-katehol iz svakog izomernog oblika indazola u skladu sa ovim izumom. Sve zajedno, zatim, tu su ukupno šest (6) realizacija verapamila bioizosterne zamjene, koje su predstavljene sa formulama (7.1), (7.2), (7.3), (7.4), (7.5) i (7.6):

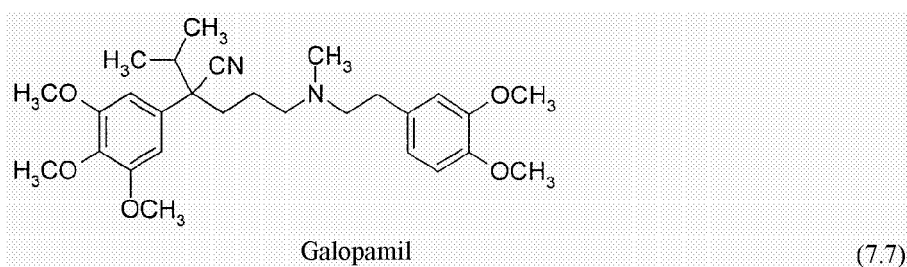
15



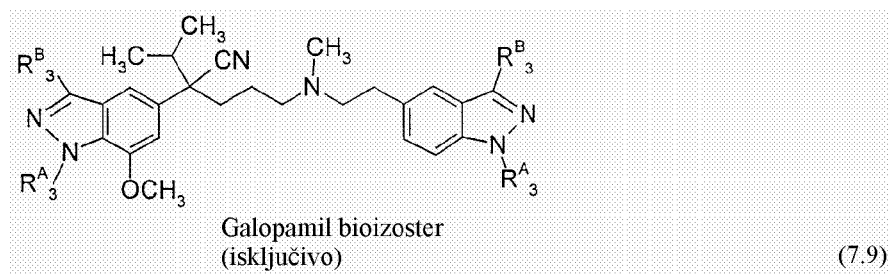
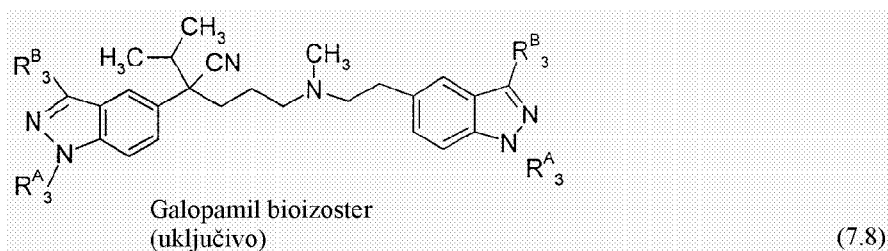
20



- 5 Drugo sredstvo antagonist kanala kalcija tipa verapamil je galopamil, koji se može predstaviti sa formulom (7.7):



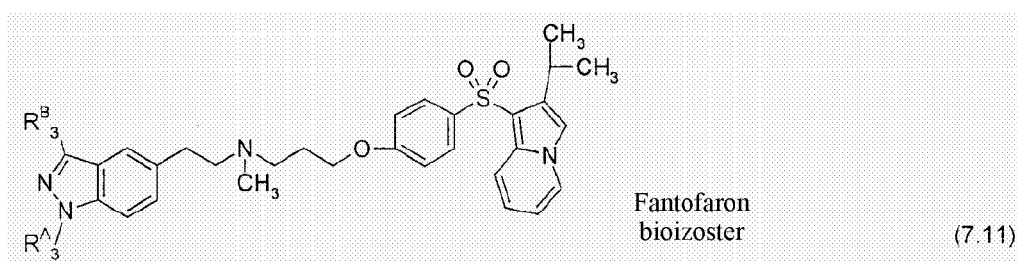
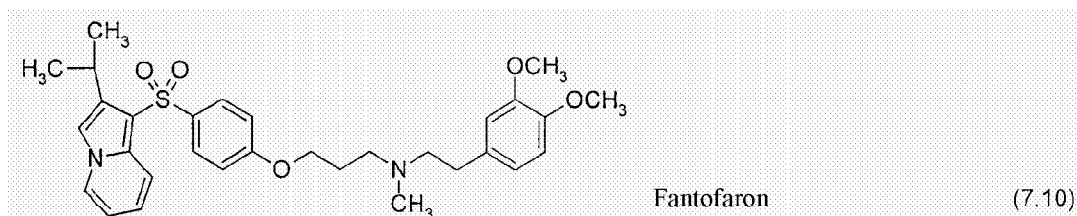
- 10 Kako je već diskutirano detaljno prethodno, prisutnost treće, susjedne metoksi grupe na jednoj od fenil grupa galopamila, daje mogućnost obje realizacije bioizosterne zamjene uključive i isključive, što se može predstaviti sa formulama (7.8) i (7.9):



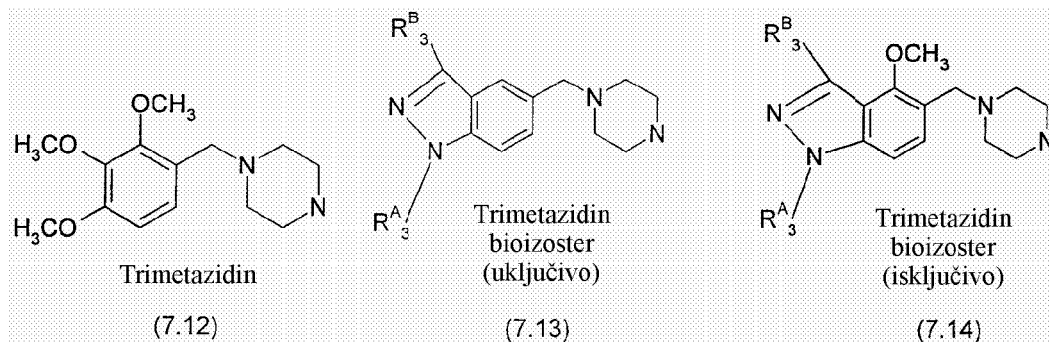
15

- Druge realizacije bioizosterne zamjena galopamila iz ovog izuma moguće su iz aspekta izomernih oblika diskutiranih prethodno u odnosu na verapamil. Tako je galopamil po obliku dimer, ali je asimetričan po strukturi, kao što je bio slučaj sa verapamilom. Nadalje, tu ima dva izomerna oblika zamjene indazola. Sve ove izomerne strukture prisutne su u svakoj od uključivih i isključivih realizacija bioizosterne zamjene indazola-za-katehol za galopamil. Slijedom navedenoga, tu su ukupno dvanaest (12) realizacija galopamila bioizosterne zamjene u skladu sa ovim izumom.
- 20

Drugi antagonisti kanala kalcija tipa verapamila koji su prikladni za pravljenje bioizosterne zamjene indazola-za-katehol u skladu sa ovim izumom, sadrže fantofaron i bliske odnosne aminoalkoksifenil derivate. Indazol bioizosteri ovih spojeva, kao za indazol bioizostere drugog tipa verapamila antagonist kanala kalcija ovdje opisanih, posjeduju inhibitorne osobine transporta kalcija, isto kao bradikardične, hipotenzivne i antiadrenergijske osobine. Rezultirajući bioizosteri zamjene indazola su, slijedom navedenoga, korisni u tretmanu angine pektoris, hipertenzije, aritmije i cerebralne cirkularne slabosti. Također su korisni na polju antitumora, gdje su isti potencijatori antikarcinomnih hemoterapeutskih sredstava. Fantofaron i njegova zamjena bioizoster indazola-za-katehol može se predstaviti sa slijedećim formulama (7.10) i (7.11), respektivno:

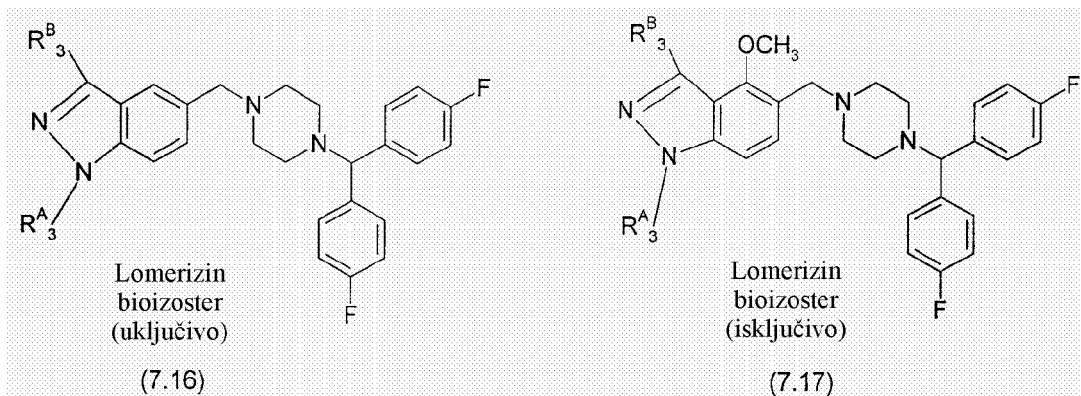
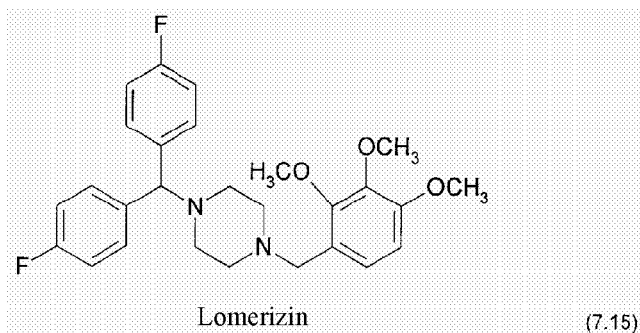


15 Slijedeći verapamil tip antagonist kanala kalcija koji je prikladan za pravljenje zamjene bioizoster indazola-za-katehol, u skladu sa ovim izumom, je trimetazidin i bliski odnosi metoksi-benzil-piperazini. Trimetazidin ima 2,3,4-trimetoksifenil strukturu, i zato pada unutar kategorije realizacija bioizosterne zamjene indazola-za-katehol iz ovog izuma koja može biti uključiva ili isključiva, kako je prethodno detaljno opisano. Ovo se može ilustrirati u slučaju trimetazidina sa formulama (7.12), (7.13) i (7.14):



25 Realizacije bioizosterne zamjene indazola-za-katehol ovog tipa posjeduju vrijedne farmakološke osobine kao periferni vazodilatatori, djelovanje koje je izraženo u perifrenoj cirkulaciji i u koronarnim arterijama. Mehanizam djelovanja uključuje glatka mišićna vlakna zidova krvnih žila sustava za cirkulaciju, i ne uključuju autonomni živčani sustav. Tako se bioizosteri iz ovog izuma mogu koristiti u tretmanu raznih oboljenja cirkulacije, takvim kao arteristis ili koronarna insuficijencija.

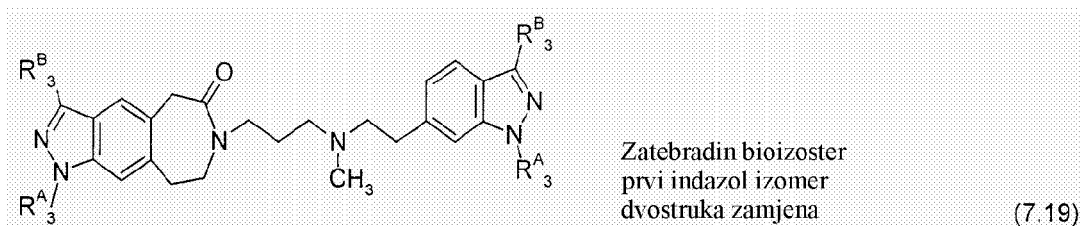
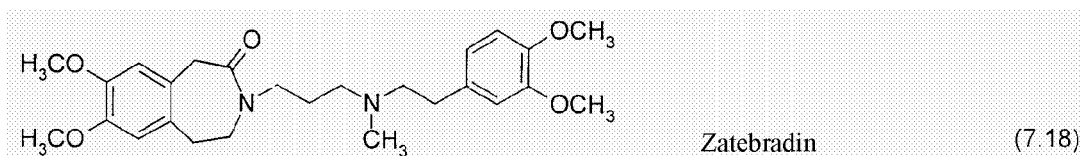
30 Slijedeći antagonisti kanala kalcija koji su prikladni za pravljenje bioizosterne zamjene indazola-za-katehol u skladu sa ovim izumom sadrže lomerizin i bliske odnose 1-(2,3,4-trimetoksibenzil-4-(bis[4-fluorofenil]metil]piperazin derivate. Indazol bioizosteri ovih spojeva su korisni kao sredstva za poboljšanje cerebrovaskularnih oboljenja ljudi, i posebno su sredstva protiv migrene. Lomerizin i njegove bioizosterne zamjene indazol-za-katehol, uključive i isključive njihove forme kako je gore opisano, mogu se predstaviti sa formulama (7.15), (7.16) i (7.17):

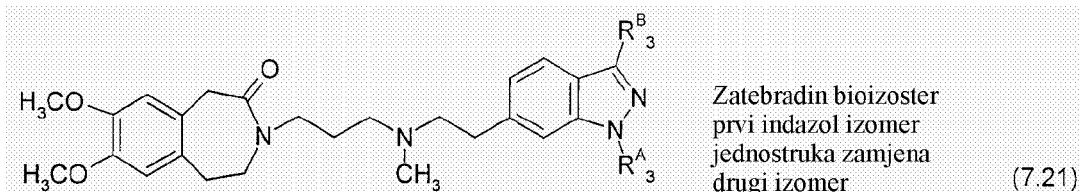
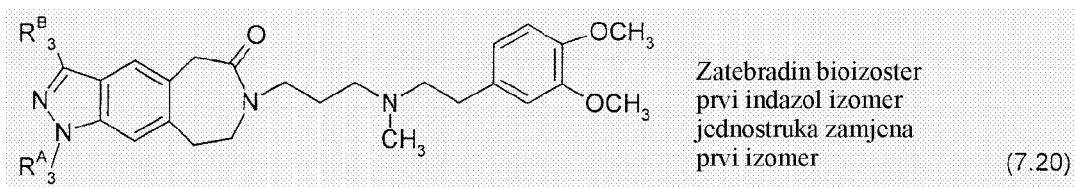


- 5 Cerebrovaskularna oboljenja uključuju intrakranijalna krvarenja, takva kao intracerebralno krvarenje ili subarahnoidno krvarenje, isto kao cerebralne infarkte, takve kao cerebralna tromboza ili cerebralni embolus, prelazni ishemijski udar, i hipertenzivna encefalopatija. Ključni mehanizam u ovim oboljenjima je infakcija parenhimalnog tkiva mozga što rezultira direktno iz krvarenja, tromba, ili embolusa unutar mozga, što redom vodi ka nedostatku glukoze i kisika, oduzimanju neuronima potrebnih izvora energije. Funkcionalni i organski poremećaji rezultiraju na ishemijskom području; konsekvantno, terapijska sredstva koja osiguravaju ili pojačavaju snabdijevanje glukoze i kisika u ishemijsko područje sa povećanjem cerebralnog toka krvi efikasni su za tretman i prevenciju takvih cerebrovaskularnih oboljenja.

15 Zato su terapijska sredstva koja su klinički korištena za potrebe tretiranja spomenutih cerebrovaskularnih oboljenja i njihovih kasnijih komplikacija, kao i za sprječavanje povratka bolesti, sadržavali takve spojeve kao cinarizin, benciklan fumarat, ciklandijelat i cinepazid maleat.

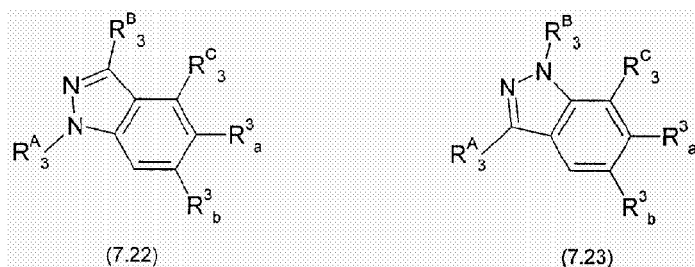
20 Još daljnji antagonisti kanala kalcija verapamil tipa koji su prikladni za pravljenje bioizosterne zamjene indazola-zakatehol, u skladu sa ovim izumom, sadrže zatebradin i bliske odnosno 7,8-dimetoksi-3-benzazepin-2-on derivate. Indazol bioizosteri ovih spojeva imaju bradikardičnu aktivnost dugog kašnjenja i reduciraju zahtjeve za kisik od srca, sa samo malo neznatnih sporednih efekata takvih kao antimuskarinska aktivnost. Zatebradin ima asimetričnu dimer strukturu, kako je prethodno diskutirano, i konsekvantno ima više realizacija spojeva bioizosterne zamjene indazola-zakatehol iz ovog izuma. Isti su ilustrirani u formulama (7.18), (7.19), (7.20) i (7.21):





- 5 Slijedom navedenoga, ovaj izum posebno se odnosi na bioizosterne zamjene indazola-za-katehol aktivne kao antagonisti kanala kalcija, koji sadrže spoj formula (7.22) ili (7.23):

(III)



10 gdje

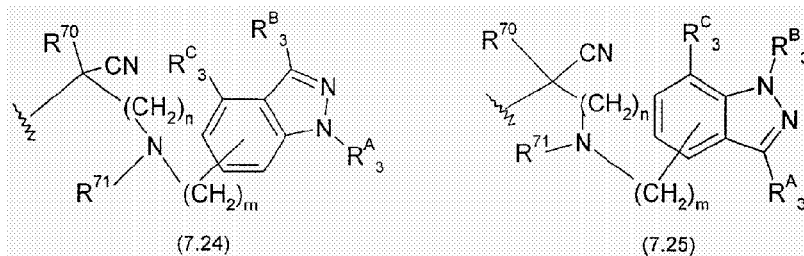
R^C i R^A i R^B su definirani kao R^C i R^A i R^B ovdje prema formulama (5.10) i (5.11), ali su od tuda izabrani na nezavisnoj bazi; i

- 15 R^3_a i R^3_b su svaki pojedinačno i nezavisno član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i supstituente definirane sa parcijalnim formulama (7.25); (7.28); (7.35); i (7.41) niže, pod uvjetom da oba R^3_a i R^3_b ne mogu biti u isto vrijeme vodik;

gdje poželjne realizacije obuhvaćaju spojeve gdje je jedan od R^3_a i R^3_b nezavisno izabran kao vodik; i

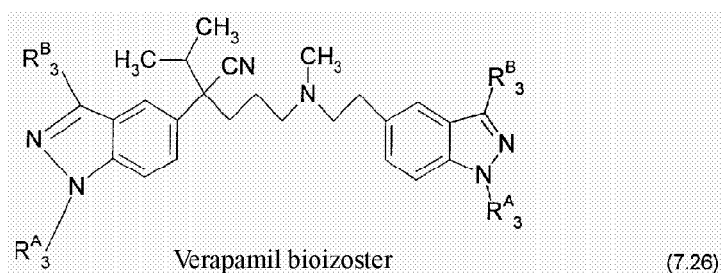
- 20 gdje spomenuti supstituenti dodani vodiku koji definira svaki od R^3_a i R^3_b obuhvaćaju član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži dijelove parcijalnih formula (7.25); (7.28); (7.35); i (7.41):

(III-A)



- 25 gdje je R^{70} član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C₁-C₄) alkil; fenil; benzil; i cikloheksil; R^{71} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži (C₁-C₄) alkil; n je cijeli broj nezavisno izabran od 2, 3, i 4; i m je cijeli broj nezavisno izabran od 1, 2 i 3;

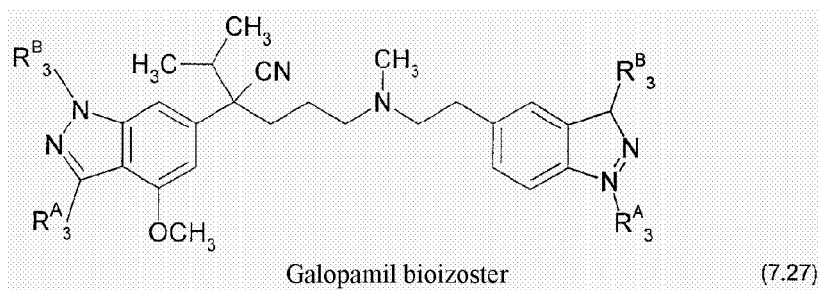
- 30 gdje poželjne realizacije sadrže spojeve gdje je R^{70} izopropil; R^{71} je metil; n je 2; i m je 2, npr., verapamil bioester, predstavljen sa formulom (7.26):



i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti;

- 5 i gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecesor katehol spojeva, npr., verapamil, formule (7.0) opisani u *Dengel* US patentu br. 3,261,859;

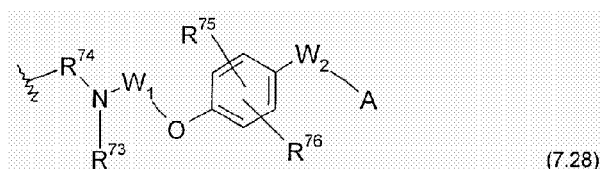
gdje slijedeće poželjne realizacije sadrže spojeve gdje je R^C_3 metoksi u formulama (7.22) i (7.23) ali je vodik u formulama (7.24) i (7.25); R^{70} je izopropil; R^{71} je metil; n je 2; i m je 2, npr., galopamil bioizoster baziran na drugom indazol izomeru kako je prethodno diskutirano, predstavljen sa formulom (7.27):



- 15 i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

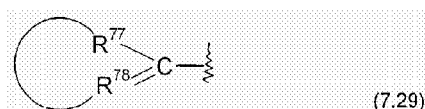
gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecesor katehol spojeva, npr., galopamil, formule (7.7) također opisani u spomenutom *Dengel* US patentu br. 3,261,859.

20 (III-B)



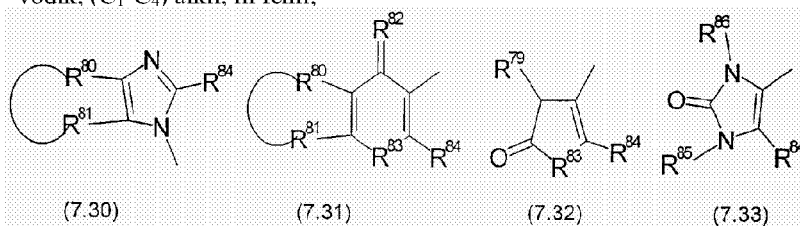
gdje je R^{73} član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i (C₁-C₄) alkil; R^{74} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži jednostruku vezu i linearni- ili razgranati-alkilen radikal (C₁-C₅) alkil; W_1 je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži normalne- i razgranate-alkilen radikale (C₂-C₅) alkil, i 2-hidroksipropilen; R^{75} i R^{76} su članovi nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži vodik, metil, etil, kloro, i bromo; W_2 je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži -S-, -SO-, i -SO₂-; i A je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži

(a)



gdje su R^{77} i R^{78} uzeti zajedno sa atomom ugljika na koji su učvršćeni radi formiranja opcionalne aromatične mono- ili di-ciklične karbociklične grupe koja ima od 5 do 10 atoma ugljika i opcionalno supstituiranih u α -položaju u odnosu na metilen grupu parcijalne formule (7.29) sa R^{84} kako je niže definirano; opcionalna aromatična 5-člana heterociklična grupa gdje su heteroatomi ili heterogrupe članovi nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži O, S, N, -N(R^{79})-, O zajedno sa N, O zajedno sa -N(R^{79})-, S zajedno sa N, S zajedno sa -N(R^{79})-, N zajedno sa N, i N zajedno sa -N(R^{79})-, opcionalno supstituirane u α -položaju u odnosu na metilen grupu parcijalne formule (7.29) sa R^{84} kako je niže definirano, gdje je R^{79} vodik, (C₁-C₄) alkil, ili fenil; ili opcionalno aromatična 6- do 10-člana mono- ili di-ciklična

heterociklična grupa, gdje su heteroatomi ili heterogrupe članovi nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži O, S, N, -N(R⁷⁹)-, O zajedno sa N, O zajedno sa -N(R⁷⁹)-, S zajedno sa N, S zajedno sa -N(R⁷⁹)-, N zajedno sa N, i N zajedno sa -N(R⁷⁹)-, opcionalno supstituiran u α -položaju u odnosu na metilen grupu parcijalne formule (7.29) sa R⁸⁴ kako je niže definirano, gdje je R⁷⁹ vodik, (C₁-C₄) alkil, ili fenil;



5

gdje

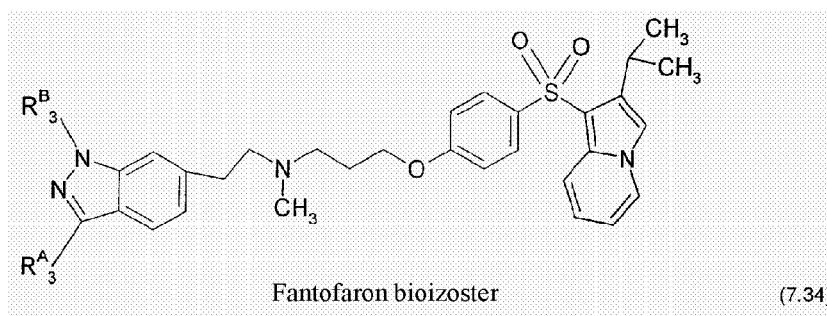
R⁸⁰ i R⁸¹ su članovi nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C₁-C₄) alkil; i uzeti zajedno sa atomom ugljika na koji su oni vezani predstavljaju opcionalno aromatični 6-člani karbociklični prsten; R⁸² je O ili S; R⁸³ je O; S; ili -N(R⁷⁹)-; R⁸⁴ je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C₁-C₄) alkil; (C₃-C₇) cikloalkil; benzil; i fenil opcionalno supstituiran 1 do 3 supstituenta izabrana iz grupe koja bitno sadrži fluoro, kloro, bromo, (C₁-C₄) alkil, (C₁-C₄) alkoksi, i nitro; i R⁸⁵ i R⁸⁶ su članovi nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C₁-C₄) alkil; i benzil;

gdje je u poželjnim realizacijama, grupa A član nezavisno izabran iz grupe koja nezavisno sadrži fenil, cikloheksil, indenil, naftil, dihidronaftil, piridil, dihidropiridil, furil, dihidrofuril, tienil, dihidrotienil, pirolil, dihidropirolil, pirazolil, imidazolil, pirimidil, pirazinil, piridazinil, oksazolil, isksazolil, tiazolil, benzofuril, benzotienil, indolil, benzimidazolil, benzoksazolil, kinolinil, benzisoksazolil, cinolinil, kinoksalinil, kinazolinil, indolizinil, tienopiridil, tetrahidrotienopiridil, piropiridil, pirazolopiridil, piropiridazinil, imidazopiridil, dihidrofuranonil, imidazolinonil, i kromonil;

20

gdje poželjne realizacije sadrže spojeve gdje R⁷³ je CH³-; R⁷⁴ je -CH₂CH₂-; W₁ je -CH₂CH₂-; R⁷⁵ i R⁷⁶ su oba vodik; W₂ je -SO₂-; i A je grupa parcijalne formule (7.29) gdje su R⁷⁷ i R⁷⁸ zajedno di-ciklična heterociklična grupa, gdje heteroatom je N, supstituiran u α -položaju u odnosu na metilen grupu parcijalne formule (7.29) sa R⁸⁴, gdje je R⁸⁴ isopropil, što rezultira u fantofaron bioizoster baziran na drugom izomeru indazola kako je prethodno diskutirano, predstavljen sa formulom (7.34):

25



Fantofaron bioizoster

(7.34)

30 i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

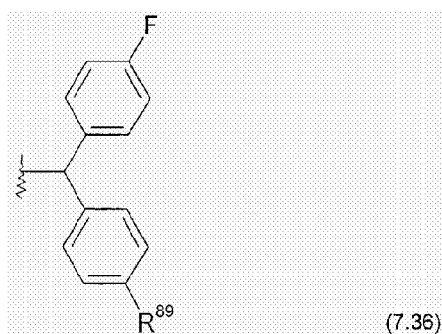
gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katehol spojeva, npr., fantofaron, formule (7.10) opisani u *Gubin* i dr. US patentu br. 4,957,925.

35 (III-C)



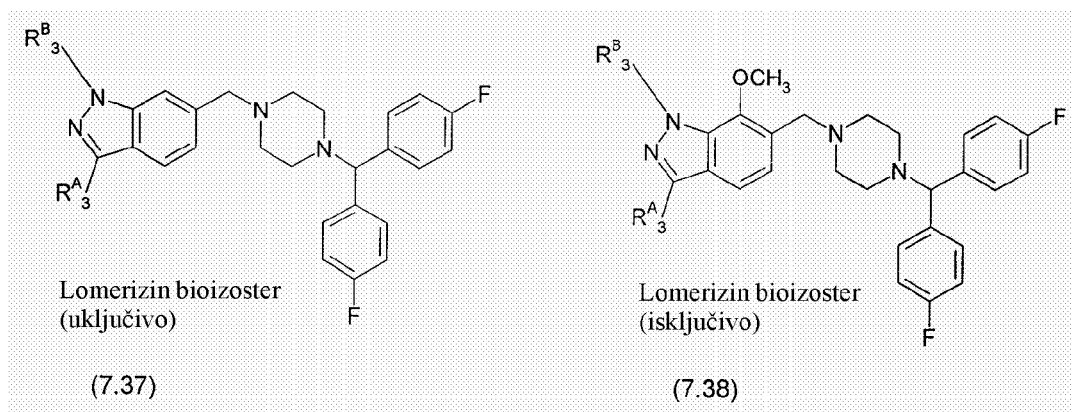
(7.35)

gdje R⁸⁸ je vodik ili grupa dijelom naznačena formula (7.36):



gdje je R⁸⁹ vodik ili fluor;

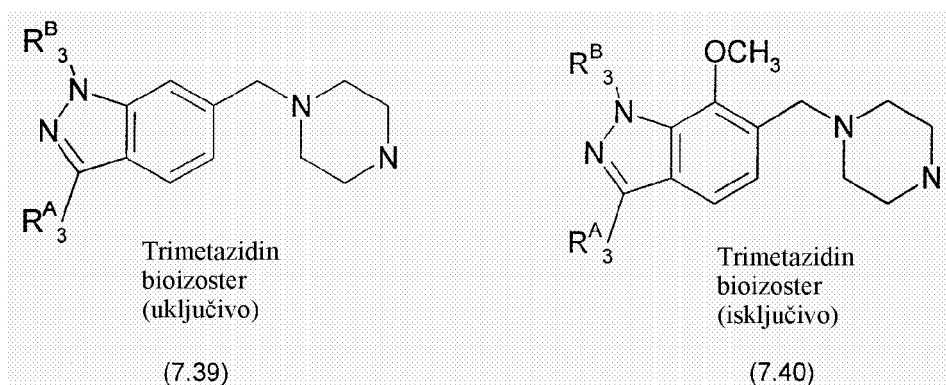
- 5 gdje poželjne realizacije sadrže spojeve gdje je R⁸⁸ parcijalna formula (7.36) gdje je R⁸⁹ fluor, lomerizin bioizoster baziran na drugom izomeru indazola, predstavljenom sa formulama (7.37) i (7.38):



- 10 i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katehol spojeva, npr., lomerizin, formule (7.15) opisani u *Ohtaka* i dr. US patentu br. 4,663,325;

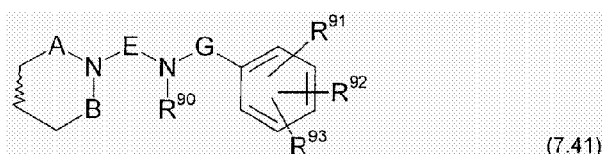
- 15 gdje nadalje realizacije sadrže spojeve gdje je R⁸⁸ vodik, trimetazidin bioizoster baziran na drugom izomeru indazola, predstavljenom sa formulama (7.39) i (7.40):



- 20 i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

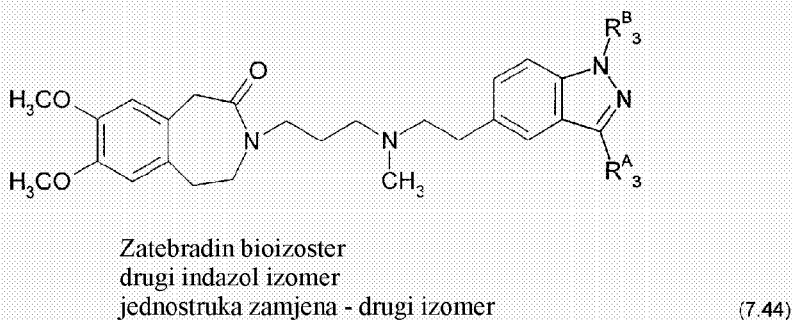
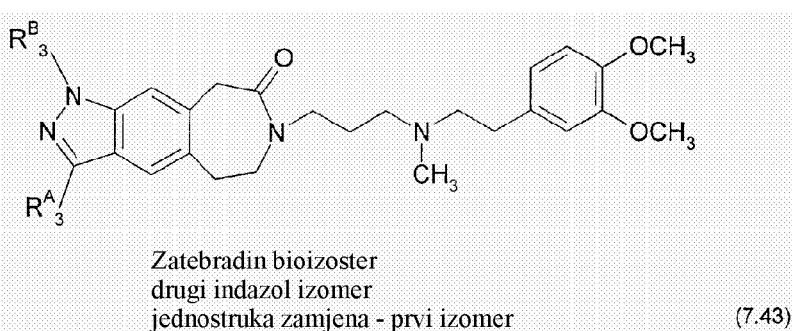
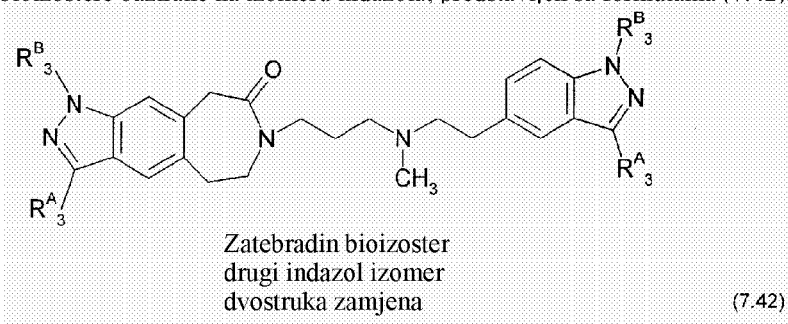
gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katehol spojeva, npr., trimetazidin, formule (7.12) opisani u *Servier* US patentu br. 3,262,852;

- 25 (III-D) R³_a i R³_b su uzeti zajedno da formiraju dio parcijalne formule (7.41):



gdje A je $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$; $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$; ili $-\text{C}(\text{R}^{94})=\text{N}-$ gdje R^{94} je (C_1-C_3) alkil; i B je metilen; karbonil; ili tiokarbonil; ili A je $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-$; $-\text{N}=\text{CH}-$; $-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-$; $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$; $-\text{C}(=\text{NOH})-\text{C}(=\text{O})-$; ili $-\text{CH}(\text{NHR}^{95})-\text{C}(=\text{O})-$, gdje je R^{95} vodik ili (C_1-C_3) alkil supstituiran sa fenilom, metoksifenilom, ili dimetoksifenilom; i B je metilen; E je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži n - (C_2-C_4) alkilen, opcionalno supstituiran sa (C_1-C_3) alkilom, 2-hidroksi- n -propilenom, 2-hidroksi- n -butilenom ili 3-hidroksi- n -butilnom; G je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži n - (C_1-C_3) alkilen, opcionalno supstituiran sa (C_1-C_3) alkilom, gdje se jedna ili više metilen grupa n -alkilena od 2 do 5 atoma ugljika može zamijeniti sa karbonil grupom, ili metilen- n -hidroksialkilen od 1 do 4 atoma ugljika, gdje je metilen grupa učvršćena na atom dušika; R^{90} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C_1-C_3) alkil; fenil (C_1-C_3) alkil; (C_1-C_3) alkanol; (C_1-C_3) alkoksikarbonil; i (C_3-C_5) alkenil; i R^{91} , R^{92} i R^{93} su svaki član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; fluor; klor; brom; hidroksi; ciano; nitro; trifluorometil (C_1-C_4) alkil; (C_1-C_4) alkoksi; (C_1-C_3) alkilamino; di (C_1-C_3) alkilamino; (C_1-C_3) alkanoilamino; (C_1-C_3) alkoksikarbonilamino; bis (C_1-C_3) alkoksikarbonilamino; (trifluorometil)metilamino; i (trifluorometil)etilamino; i R^{91} i R^{92} uzeti zajedno jednog s drugim su (C_1-C_2) alkilendioksi.

gdje poželjne realizacije sadrže spojeve gdje A je $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$; B je metilen; E je n - (C_3) alkilen, npr., n -propilen; R^{90} je metil; G je n - (C_2) alkilen, npr. etilen; i jedan od R^{91} , R^{92} i R^{93} je vodik, dok su druga dva (C_1) alkoksi, npr., metoksi; što rezultira u zatebradin bioizostere bazirane na izomeru indazola, predstavljen sa formulama (7.42), (7.43) i (7.44):



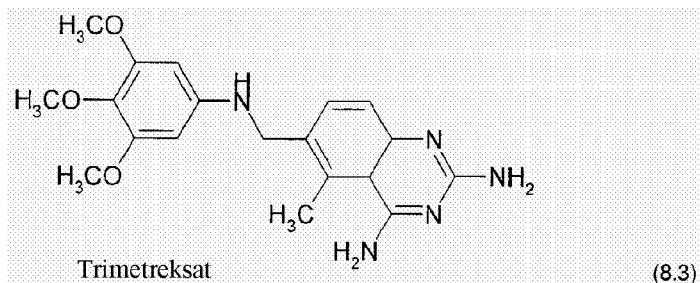
25 i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katehol spojeva, npr., zatebradin, formule (7.18) opisani u *Reiffen* i

dr. US patentu br. 4,490,369.

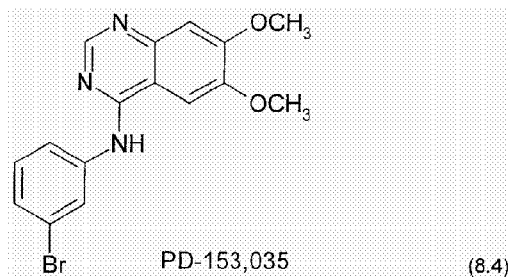
(IV) Spojevi zamjene bioizostera aktivni kao antineoplastična sredstva

- 5 Poznato antineoplastično sredstvo koji ima kateholni dio kao dio svoje bitne strukture je trimetreksat, koji se može predstaviti sa formulom (8.3):

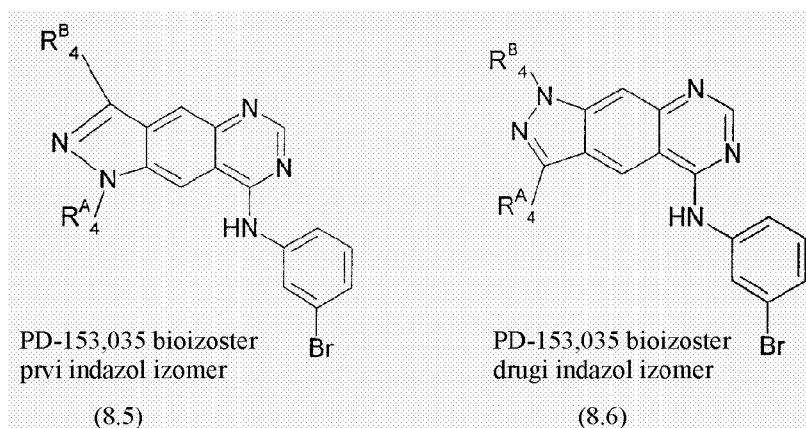


- 10 Trimetreksat je antifolat, npr., inhibitor dihidrofolat reduktaze, koja se odnosi na metotreksat, koji ima osigurano konzistentno liječenje horiokarcinoma. Trimetreksat je antagonist lipid-topivog folata koji olakšava penetraciju barijere krv-mozak. Trimetreksat je također uspješno korišten u terapiji psorijaze, ne-neoplastičnog oboljenja kože karakteriziranog sa abnormalno brzom proliferacijom epidermalnih stanica. Trimetreksat također ima prednosti u tretmanu *Pneumocystis carinii*.

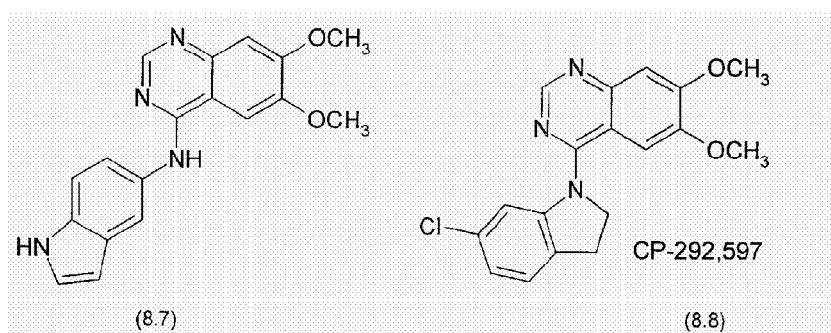
- 15 Druga klasa terapijskih sredstava korisnih u tretmanu neoplastičnih oboljenja je ona od inhibitora proteina tirozin kinaze, koja igra fundamentalnu ulogu u putevima transdukcije signala. Deregulirana aktivnost proteina tirozin kinaze zapažena kod mnogih proliferativnih oboljenja, takvih kao restenoza dodatno karcinomu i psorijazi. Više tipova tumora ima disfunkcionalan faktor rasta receptora proteina tirozin kinaza što rezultira u neprikladno mitogeno signaliziranje. Konsekventno, terapijski tretman karcinoma je baziran na sredstvima koja pokazuju inhibiciju proteina tirozin kinaze, uključujući naročito epidermalni faktor rasta-receptora proteina tirozin kinaze (EGF-R PTK). Među najjačim i selektivnim inhibitorima epidermalnog faktora rasta-receptora proteina tirozin kinaze su članovi klase 4-anilino-kinazolina. Primjer takvog inhibitora je Parke-Davis spoj PD-153,035, prvo opisan u Ward i dr., *Biochem. Pharmacol.* (1994.) 48(4) 659-666, i kasnije u Fry i dr., *Science* (1994.) 265, 1093-1095, koji se može predstaviti sa formulom (8.4):



- 30 Za prihvatljive nivoe aktivnosti, npr., selektivno blokiranje EGF-R autofosforilacija ili *c-jun* indukcija, elektron-izvlačenje brom grupe u meta-položaju 4-anilino dio je poželjan, kao prisutnost supstituenata malog davanja-elektrona na 6- i 7-položajima, npr., dvije metoksi grupe koje formiraju kateholni dio. Takvi spojevi su prikladni za bioizosternu zamjenu indazola-za-katehol u skladu sa ovim izumom, koji se mogu predstaviti sa formulama (8.5) i (8.6):



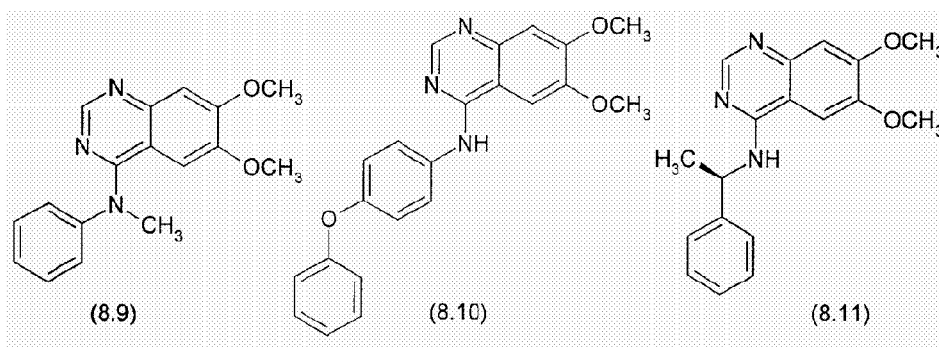
- 5 4-položaj anilinskog dijela također se može zamijeniti sa drugim supstituentima koji daju iste pojačane nivoe EGF-R PTK inhibicije ili poboljšane aktivnosti u odnosu na druge protein tirozin kinaze. 4-položaj može se zauzeti sa bicikličnim aminoheteroaromatičnim dijelovima ili sa heterocikličnim supstituiranim 6,7-dimetoksi-kinazolinima, npr., dihidro-indolil spoj CP-292,597, kako je predstavljeno u formulama (8.7) i (8.8), respektivno:



- 10 Rezultirajući spojevi prikladni su za zamjenu indazola-za-katehol u skladu sa ovim izumom.

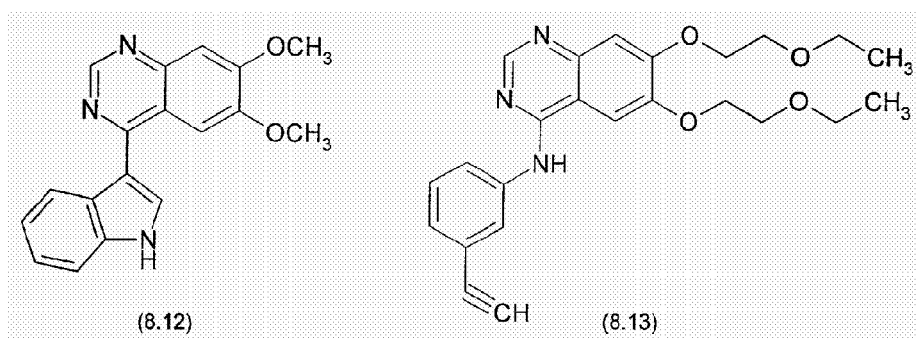
Nadalje, prikladni spojevi dobivaju se gdje je anilino dušik metilirano ili zamijenjeno sa kisikom ili sumporom; fenoksianilino dio je korišten; ili analogni fenetilamino dio je prisutan kako je predstavljeno sa spojevima formula (8.9), (8.10) i (8.11), respektivno:

15



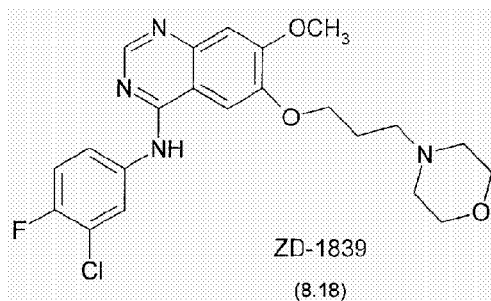
Rezultirajući spojevi prikladni su za zamjenu indazola-za-katehol u skladu sa ovim izumom.

- 20 Selektivni EGF-R PTK inhibitori dobiveni su sa kinazolin derivatima koji imaju razne supstituente u anilino sporednim lancima, npr., etinilni dio kao u CP-358,774, ili sa 4-indolil spojevima, kako je predstavljeno sa spojevima formula (8.12) i (8.13), respektivno:



Rezultirajući spojevi prikladni su za zamjenu indazola-za-katehol u skladu sa ovim izumom.

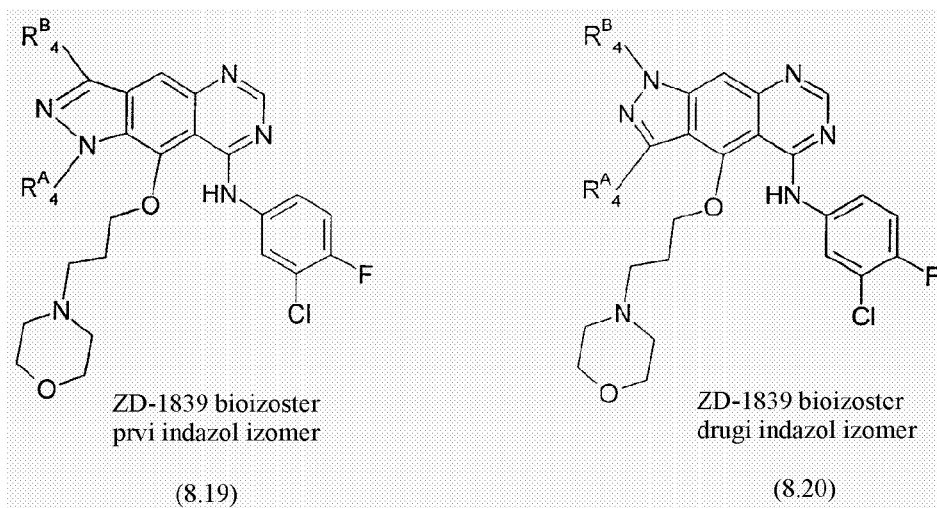
- 5 4-položaj može se zauzeti sa bicikličnim aminoheteroaromatičnim dijelovima ili sa heterociklil-supstituiran-6,7-dimetoksi-kinazolinima, npr. dihidro-indolil spoj CP-292,597. Modifikacije klase 4-anilino kinazolina opisane gore nisu ograničene samo na 4-anilino grupu. Bazni amino sporedni lanci korišteni su u 6-položaju kinazolin prstena i razni supstituenti su dodani u 4-anilino dio kako bi se poboljšala topivost 4-anilino-kinazolina, kako je ilustrirano sa ZD-1839, spoj formule (8.18):



10

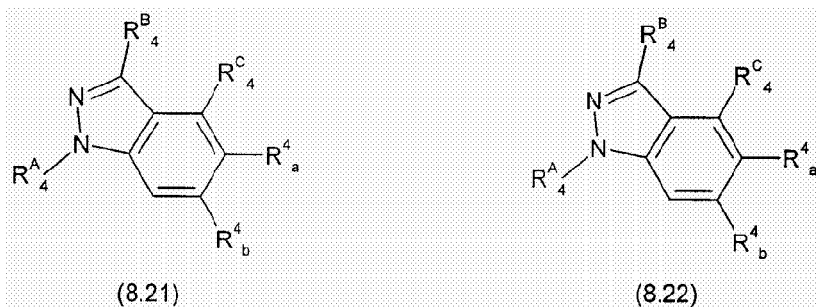
Rezultirajući spojevi prikladni su za zamjenu indazola-za-katehol u skladu sa ovim izumom, gdje je bazni amino sporedni lanac u 6-položaju predecursor spoja relociran u odgovarajući položaj fenil prstena indazolne grupe. Ovaj princip može se ilustrirati u slučaju ZD-1839 spojeva sa formulama (8.19) i (8.20):

15



- 20 Slijedom navedenoga ovaj izum naročito se odnosi na bioizosterne zamjene indazola-za-katehol aktivne kao antineoplastična sredstva, posebno inhibitori proteina tirozin kinaze, naročito uključujući epidermalni faktor rasta-receptora protein tirozin kinaze (EGF-R PTK), koji sadrže spoj formula (8.21) ili (8.22):

(IV)



gdje

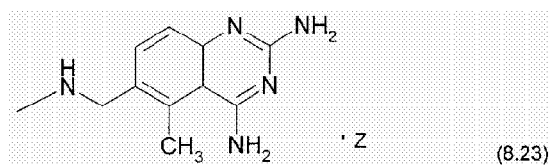
- 5 R^C_4 i R^A_4 i R^B_4 definirani su isto kao R^C_1 i R^A_1 i R^B_1 prema formulama (5.10) i (5.11), uključujući njihove poželjne realizacije, ali su od tuda izabrani na nezavisnoj osnovi; i

10 R^4_a i R^4_b su svaki pojedinačno i nezavisno član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i supstituente definirane sa parcijalnim formulama (8.23); (8.28); (8.40); i (8.45) niže, pod uvjetom da oba R^4_a i R^4_b ne mogu biti u isto vrijeme vodik;

gdje poželjne realizacije obuhvaćaju spojeve gdje je jedan od R^4_a i R^4_b nezavisno izabran kao vodik;

15 gdje spomenuti supstituenti dodani vodiku koji definira svaki od R^4_a i R^4_b obuhvaćaju član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži dijelove parcijalnih formula (8.23); (8.28); (8.40) i (8.45):

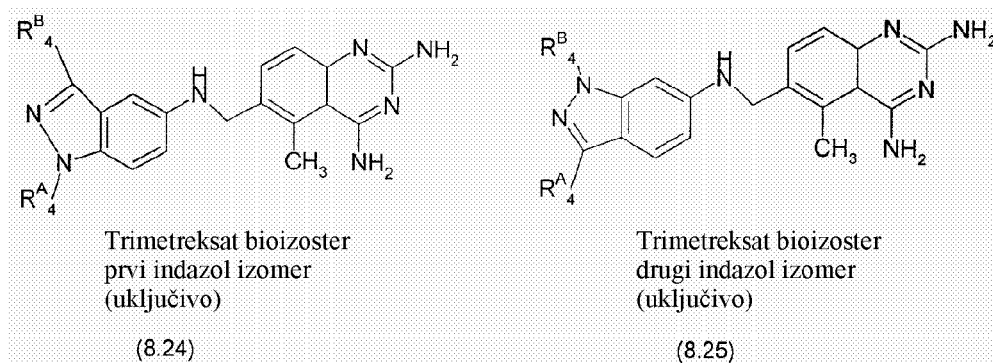
(IV-A)

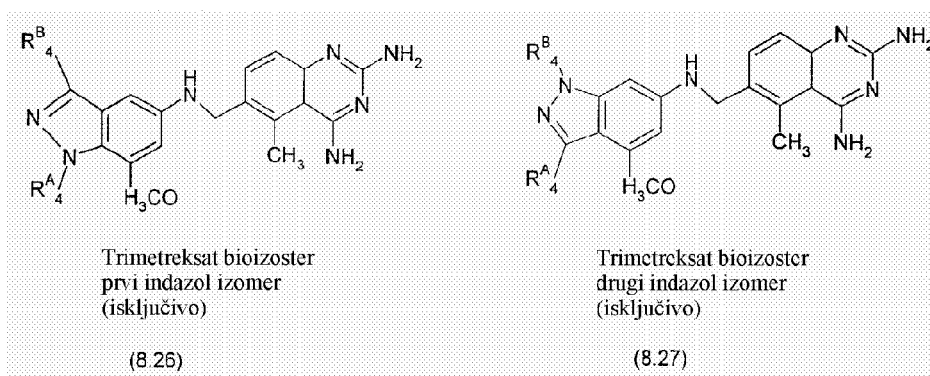


20 gdje Z je 2-hidroksietansulfonska kiselina ili glukuronska kiselina, isto kao farmaceutski prihvatljivi prolijekovi i njihovi metaboliti; i

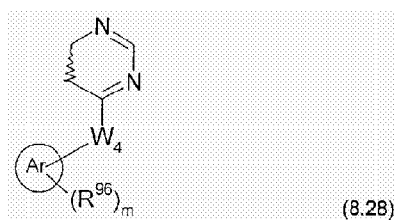
gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecator katehol spojeva, npr., trimetreskat, formule (8.3) opisani u *Colbry* US patentu br. 4,376,858;

25 gdje realizacije ovog izuma sadrže trimetreskat bioizostere koji se mogu predstaviti sa formulama (8.24), (8.25), (8.26) i (8.27):





(IV-B) R^4_a i R^4_b su uzeti zajedno kako bi formirali dio parcijalne formule (8.28):



5

gdje je Ar supstituiran ili nesupstituiran mono- ili bi-ciklični aril ili heteroaril prsten sistem od 5 do 12 atoma gdje svaki monociklični prsten može sadržavati 0 do 3 heteroatoma, i svaki biciklični prsten može sadržavati od N, O, i S, pod uvjetom da spomenuti heteroatomi nisu susjedni atomima kisika i/ili sumpora; W_4 je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vezu; -O-; -S-; -S(=O)-; -S(=O)₂-; -OCH₂-; -C=C-; -C≡C-; -C(=S)-; -SCH₂-; -NH-; -NHCH₂-; -NHCH(R⁹⁷)-, -N(R⁹⁷)- ili -N(R⁹⁷)CH₂- gdje R⁹⁷ je (C₁-C₄) alkil; -CH₂-CH₂-, i -CH₂-CH₂-CH₂-; m je cijeli broj izabran od 0, 1, 2 i 3; i R⁹⁶ je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; -(C₁-C₄) alkil; -(C₂-C₄) alkenil; -fenil; fenil (C₁-C₃) alkil-; fenil(C₂-C₃) alkenil-; -hidroksi; hidroksi (C₁-C₄) alkil-; (C₁-C₄) alkoksi; (C₁-C₃) alkoksi(C₁-C₂) alkil-; fenil (C₁-C₃) alkoksi-; feniloksi-; (C₁-C₄) alkilkarboniloksi-; fenilkarboniloksi-; bromo, kloro, ili fluoro; (bromo, kloro, ili fluoro)(C₁-C₃) alki-; -nitro; -ciano; -amino; mono- ili di-(C₁-C₄) alkilamino-; (C₁-C₄) alkilkarbonilamino-; fenilkarbonilamino-; -karboksi; karboksi(C₁-C₃) alkil-; (C₁-C₃) alkoksikarbonil-; fenil(C₁-C₃) alkoksikarbonil-; (C₁-C₃) alkoksikarbonil(C₁-C₃) alkil-; amino(C₁-C₃) alkoksi-; amido; mono- i di-(C₁-C₃) alkilamido; N,N-(C₁-C₃) cikloalkilamido-; (C₁-C₃) alkiltio-; (C₁-C₃) alkilsulfonil-; -sulfonil; mono- i di-(C₁-C₃) alkilsulfonil-; -sulfamoil; mono- i di-(C₁-C₃) alkilsulfamoil-; (bromo, kloro, ili fluoro)fenil-; benzoil; i pod uvjetom da m je 1, azido i R⁹⁴_a-etinil, gdje je R⁹⁴_a vodik ili (C₁-C₆) alkil supstituiran sa 0 do 2 supstituenata gdje je spomenuti supstituent član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; amino; hidroksi; R⁹⁴_b-O; R⁹⁴_b-NH; i (R⁹⁴_b)₂-N, gdje R⁹⁴_b je (C₁-C₄) alkil;

15

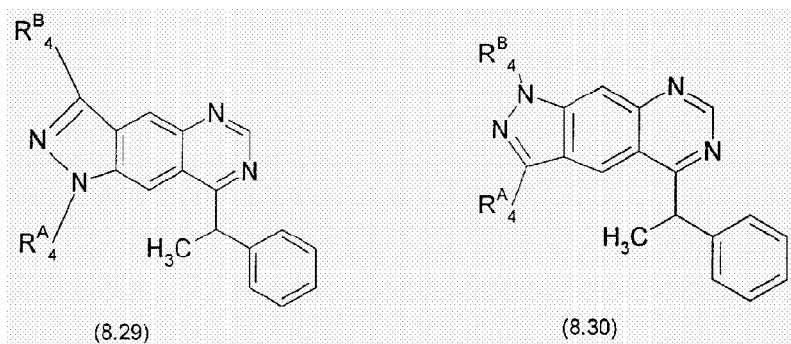
20

gdje poželjne realizacije sadrže spoj gdje je Ar kao monociklični aril ili heteroaril prsten nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži supstituiran i nesupstituiran benzen; pirol; tiofen; furan; tiazol; imidazol; pirazol; 1,2,4-triazol; piridin; 2(1H)-piridon; 4(1H)-piridon; pirazin; pirimidin; piridazin; izotiazol; izoksazol; oksazol; i teterazol; i gdje je Ar kao biciklični aril ili heteroaril prsten član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži supstituiran i nesupstituiran naftalen; teteralin; naftiridin; benzofuran; benzotiofen; indol; 2,3-dihidroindol; 1H-indazol; indolin; benzopirazol; 1,3-benzodioksol; benzoksazol; purin; kumarin; kromon; kinolin; teterahidrokinolin; izokinolin; benzimidazol; kinazolin; pirido[2,3-b]pirazin; pirido[3,4-b]pirazin; pirido[3,2-c]piridazin; pirido[3,4-b]; 1H-pirazol[3,4-d]pirimidin; pteridin; 2(1H)-kinolon; 1(2H)-izokinolon; 1,4-benzisoksazin; benzotiazol; kinoksalin; kinolin-N-oksidi; izokinolin-N-oksidi; kinoksalin-N-oksidi; kinazolin-N-oksidi; benzoksazin; ftalazin; i cinolin; i R⁹⁶ je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; -(C₁-C₄) alkil; -(C₂-C₄) alkenil; hidroksi; -(C₁-C₄) alkoksi; bromo, kloro ili fluoro; (bromo, kloro ili fluoro) (C₁-C₃) alki-; -amino; mono- ili di-(C₁-C₄) alkilamino-; (C₁-C₄) alkilkarbonilamino-; fenilkarbonilamino-; -karboksi; karboksi (C₁-C₃) alkil-; amido; mono- i di-(C₁-C₃) alkilamido; N,N-(C₁-C₃) cikloalkilamido-; (C₁-C₃) alkiltio-; (C₁-C₃) alkilsulfonil-; mono- i di-(C₁-C₃) alkilsulfonil-; mono- i di-(C₁-C₃) alkilsulfamoil-;

30

35

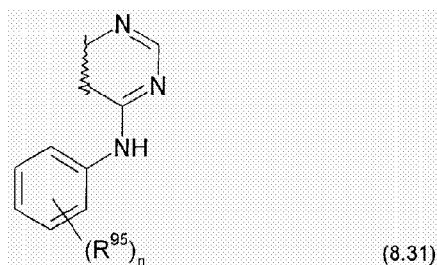
gdje poželjne realizacije sadrže spoj gdje Ar je supstituiran ili nesupstituiran benzen; piridin; tiofen; naftalen; kinolin; indol; 1H-pirazol(3,4-d)pirimidin; npr., bioizoster predstavljen sa formulom (8.29) i (8.30):



i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

- 5 gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecesor katehol spojeva, npr., spojevi formule (8.9), opisani u *Myers* i dr. Međunarodnom patentu WO 95/15758;

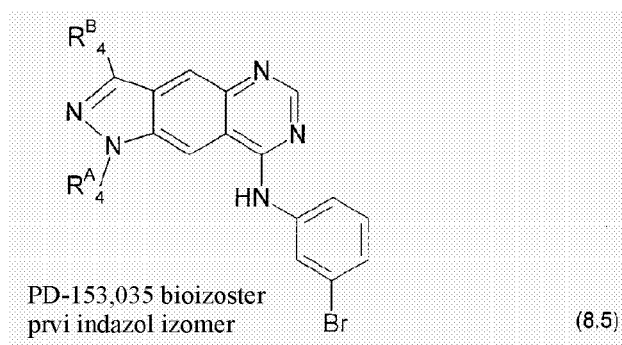
gdje poželjne realizacije sadrže spojeve gdje su R^a i R^b uzeti zajedno kako bi formirali dio parcijalne formule (8.31):



10

gdje je R^{95} član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; hidroksi; bromo; kloro ili fluoro; trifluorometil; amino; nitro; ciano; i (C_1-C_4) alkil; i n je cijeli broj izabran od 1 i 2; i gdje posebno poželjne realizacije sadrže spoj gdje je R^{95} bromo i meta u odnosu na 4-anilino dio; i n je 1; npr., PD-153,035 bioizoster predstavljen sa formulom (8.5) danog gore i ovdje ponovljenom:

15



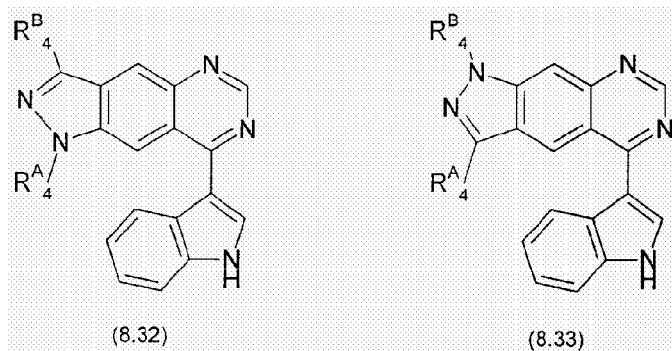
i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

20

gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecesor katehol spojeva, npr., PD-153,035, formule (8.4) opisani u *Barker* i dr. europskom patentu EP 566,226;

gdje još poželjnije realizacije sadrže spojeve gdje je W_4 veza; Ar je indol; i R^{96} je vodik; npr. bioizoster spojeva formule (8.12), koja se mogu predstaviti sa formulama (8.32) i (8.33):

25

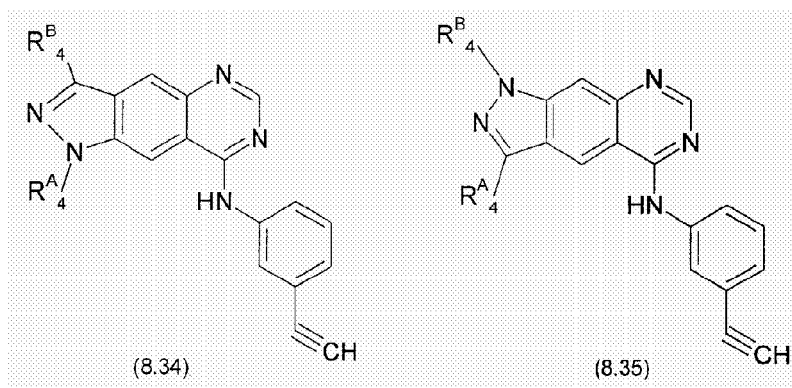


i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

- 5 gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katehol spojeva, npr., ona formule (8.12), opisani u *Myers* i dr. Međunarodnom patentu WO 96/39145;

gdje još dalje poželjne realizacije sadrže spojeve gdje je Ar benzen; W_4 je NH; i R^{96} je R^a -etil, gdje je R^a vodik, npr., bioizosteri spojeva formule (8.13), koji se mogu predstaviti sa formulama (8.34) i (8.35):

10

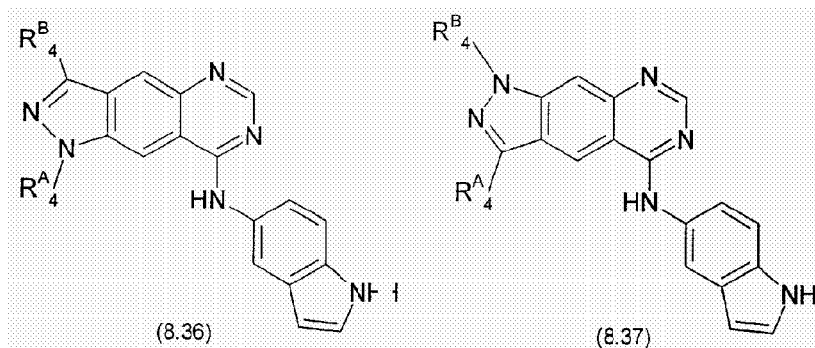


i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

- 15 gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katehol spojeva, npr., spojevi formule (8.13), opisani u *Schnur* i *Arnold* Međunarodnom patentu WO 96/30347;

gdje dodatne poželjne realizacije sadrže spojeve gdje je Ar indol; W_4 je NH; R^{96} je vodik, što rezultira u 4-(5-indolilamino) kinazolin spojevima, npr., bioizosteri spojeva formule (8.7) koji se mogu predstaviti sa formulama (8.36) i (8.37):

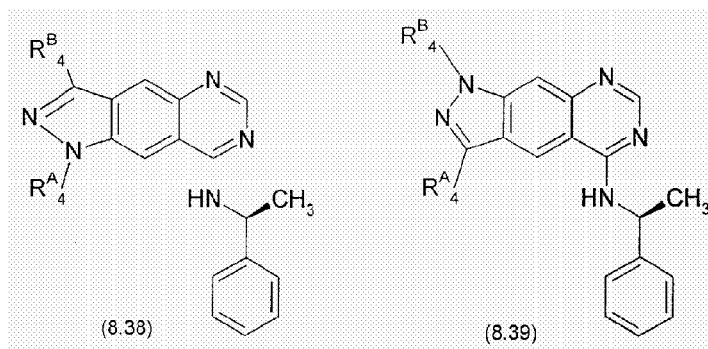
20



i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti;

- 25 gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katehol spojeva, npr., spojevi formule (8.7), opisani u *Barker* i dr. europskom patentu EP 602,851;

gdje slijedeće dodatne poželjne realizacije sadrže spojeve gdje je Ar benzen; W_4 je $-NHCH(R^{97})-$ gdje R^{97} je (R)-metil; i R^{96} je vodik, što rezultira u (R)-feniletilamino spojevima, npr., bioizosteri spojeva formule (8.11) koji se mogu predstaviti sa formulama (8.38) i (8.39):

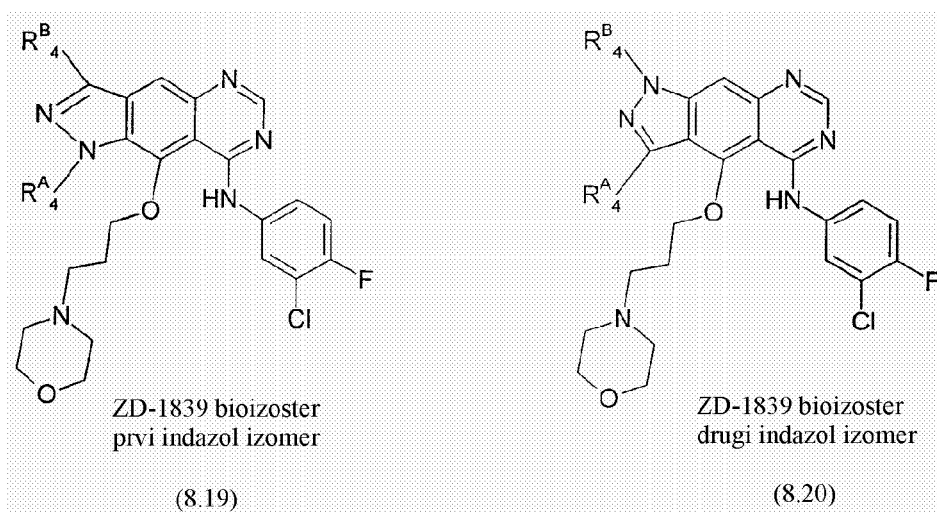


5

i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti;

gdje slijedeće poželjne realizacije sadrže spojeve gdje je Ar benzen; W_4 je NH; m je 2; i gdje R^{96} je kloro ili fluoro; npr., bioizosteri spojeva ZD-1839 formule (8.18) koji se mogu predstaviti sa formulama (8.19) i (8.20) prethodno danim prethodno i ovdje ponovljenim:

10



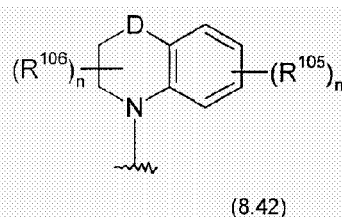
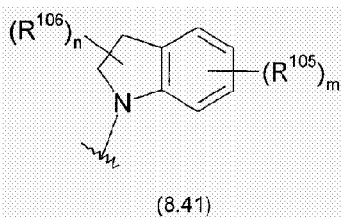
15 i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti;

gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecursor katehol spojeva, npr., spojevi ZD-1839 formule (8.18), opisani u *Barker* Međunarodnim patentima WO 96/33977; WO 96/33978; WO 96/33979; WO 96/33980; i WO 96/33981;

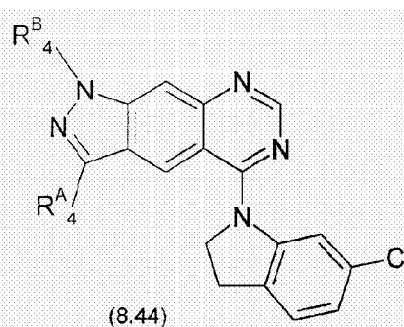
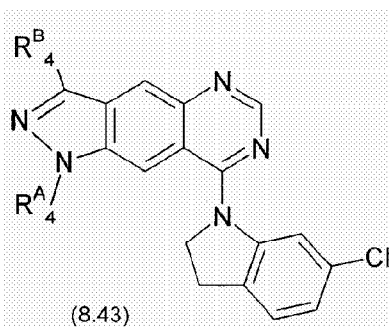
20 (IV-C)



gdje je Z dio parcijalnih formula (8.41) i (8.42):



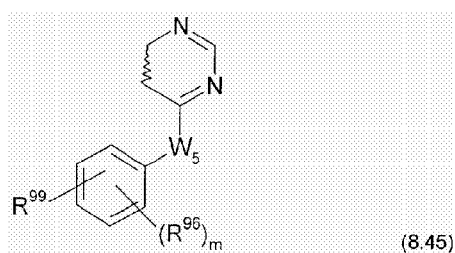
- gdje je m cijeli broj izabran od 0, 1, 2, 3 i 4; n je cijeli broj izabran od 0, 1, i 2; D je zasićen ugljik; oksii; ili tio; R¹⁰⁵ je član nezavisno izabran, za svako pojavljivanje u parcijalnim formulama (8.41) i (8.42), iz grupe koja bitno sadrži mono -, di-, ili tri-fluorometil; bromo, kloro, ili fluoro; nitro; hidroksi; amino; azido; izotiociano; (C₁-C₄) alkil; fenil; tienil; (C₁-C₄) alkoksi; benziloksi; fenoksi; (C₂-C₆) alkenil; (C₂-C₆) alkinil; (C₁-C₄) alkilendioksi; ciano; benzoilamino; trifluorometilkarbonilamino; (C₁-C₄) alkanoilamino; (C₁-C₄) alkanoil-N-mono- ili -N,N-di-(C₁-C₄) alkilamino; (C₁-C₄) alkilsulfonilamino; trifluorometilsulfonilamino; (C₁-C₄) alkiltio; (C₁-C₄) alkilsulfinil; (C₁-C₄) alkilsulfonil; pirol-1-il; piperidin-1-il; i pirolidin-1-il; gdje spomenute fenil, benziloksi, fenoksi i benzoilamino grupe su opcionalno mono -supstituirane sa članom nezavisno izabranim iz grupe koja bitno sadrži bromo, kloro, ili fluoro; nitro; trifluorometil; hidroksi; i (C₁-C₄) alkil; i gdje je spomenuti (C₁-C₄) alkilendioksi vezan sa oba svoja kraja na susjedne ugljike iz benzen dijela za koji je učvršćen; R¹⁰⁶ kada nije učvršćen na prsten ugljika koji je susjedan prema oksii, tio ili -N- prstenu atoma, član je nezavisno izabran, za svako pojavljivanje u parcijalnim formulama (8.41) i (8.42), iz grupe koja bitno sadrži hidroksi; amino; N-mono- ili N,N-di-(C₁-C₄) alkilamino; sulfo; i (C₁-C₄) alkoksi; i R¹⁰⁶, kada je učvršćen na prsten ugljika koji je susjedan prema oksii, tio ili -N- prstenu atoma, član je nezavisno izabran, za svako pojavljivanje u parcijalnim formulama (8.41) i (8.42), iz grupe koja bitno sadrži karboksi; hidroksi (C₁-C₄) alkil; (C₁-C₄) alkoksi(C₁-C₄) alkil; amino (C₁-C₄) alkil; mono-N- i di-N,N-(C₁-C₄) alkilamino (C₁-C₄) alkil; morolino(C₁-C₄) alkil; 4-(C₁-C₄) alkil -piperazin-1-il(C₁-C₄) alkil; karboksi(C₁-C₄) alkil; (C₁-C₄) alkoksikarbonil; sulfo (C₁-C₄) alkil; i (C₁-C₄) alkil;
- gdje poželjne realizacije sadrže spojeve gdje n je 0; i m je 1 i R¹⁰⁵ je kloro što rezultira u kinazolin-(6-kloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-metilamin spojeva, npr., biozosteri od CP-292,597 formule (8.8), koji se mogu predstaviti sa formulama (8.43) i (8.44):



- i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti;

gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecisor katehol spojeva, npr., CP-292,597 spojevi formule (8.8), opisani u *Arnold* Međunarodnom patentu WO 95/23141;

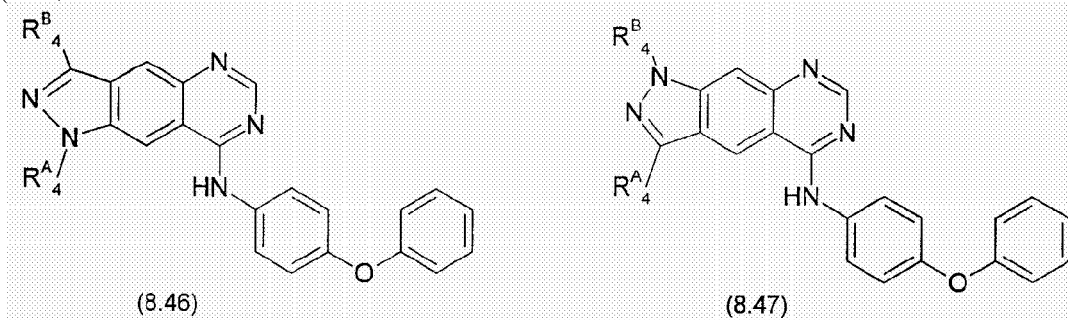
- (IV-D) ⁴_a i R⁴_b su uzeti zajedno kako bi formirali dio parcijalne formule (8.45):



- gdje R⁹⁶ i m su kako je definirano prema (IV-C) gore, ali su od tuda izabrani na nezavisnoj bazi; W₅ je -Y-CH₂-; -CH₂-Y-; ili -Y-; gdje Y je O, S(O)_q gdje q je cijeli broj izabran od 0, 1, i 2 ili NR¹⁰⁰ gdje je R¹⁰⁰ vodik ili (C₁-C₈) alkil; i R⁹⁹ je grupa -ZR¹⁰¹- gdje Z je spojen na R¹⁰¹ preko grupe premošćenja (CH₂)_p gdje je p cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; i Z je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži -V-CH₂-; -V-CF₂-; -CH₂-V-, -CF₂-V-, i -V-, gdje V je hidrokarbil

grupa koja sadrži 0, 1 ili 2 atoma ugljika; karbonil; -CH(OH)-; sulfonamid; amid; -O-; -S(O)_q-; i -NR¹⁰² gdje je R¹⁰² vodik ili (C₁-C₄) alkil; i R¹⁰¹ je opcionalno supstituiran (C₃-C₇) cikloalkil; ili opcionalno supstituiran 5, 6, 7, 8, 9 ili 10-člani karbociklični dio gdje je spomenuti karbociklični dio član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži fenil; benzil; inden; naftalen; teteralin; dekalin; ciklopentil; cikloheksil; i cikloheptil; i spomenuti heterociklični dio je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži furan; dioksolan; tiofen; pirol; imidazol; piroolidin; piran; piridin; pirimidin; morfolin; piperidin; oksazolin; oksazolidin; tiazol; tiadiazol; benzofuran; indol; izoindol; kinazolin; kinolin; i izokinolin; ili je R⁹⁹ grupa -ZR¹⁰¹- gdje Z je -NR¹⁰² i R¹⁰¹ zajedno formiraju 5, 6, 7, 8, 9 ili 10-člani heterociklični dio kako je definirano prema R¹⁰¹ gore;

gdje poželjne realizacije sadrže spojeve gdje je R⁹⁹ u para položaju u odnosu na W₅; W₅ je NR¹⁰² gdje je R¹⁰² vodik; i R⁹⁹ je član izabran iz grupe koja bitno sadrži benzil; fenoksi; i benziloksi; npr., bioizoster predstavljene sa formulama (8.46) i (8.47):



i farmaceutski prihvatljive soli, prolijekovi, i njihovi metaboliti; i

gdje su daljnji detalji koji se odnose na predecesor katehol spojeva, npr., formule (8.10), opisani u *Hudson i dr.* Međunarodnom patentu WO 96/09294.

(V) Spojevi bioizosterne zamjene aktivni kao PDE4 inhibitori

Zbog saznanja da je ciklični adenosin fosfat (AMP) intracelularni drugi prijenosnik, inhibicija fosfodiesteraza bila je cilj za modulaciju i, slijedom navedenoga, terapijska intervencija u opsegu procesa oboljenja. Nedavno, prepoznate su različite klase PDE, a njihova selektivna inhibicija vodila je ka poboljšanoj terapiji sa lijekom. Preciznije, saznalo se da inhibicija PDE tipa IV može voditi ka inhibiciji upalnog posrednika oslobađanja i relaksaciji glatkih mišića dišnih putova. Tako spojevi koji inhibiraju PDE tip IV, ali koji imaju lošu aktivnost protiv drugih PDE tipova, inhibiraju oslobađanje upalnih posrednika i relaksiraju glatke mišiće dišnih putova bez uzrokovanja kardiovaskularnih efekata ili antiplatelet efekata. Također je prepoznato da je TNF uključen u mnoge infekcije i auto-imuna oboljenja, i pokazano je da je TNF prvi posrednik upalnog odgovora viđenog kod sepse i septičkog šoka.

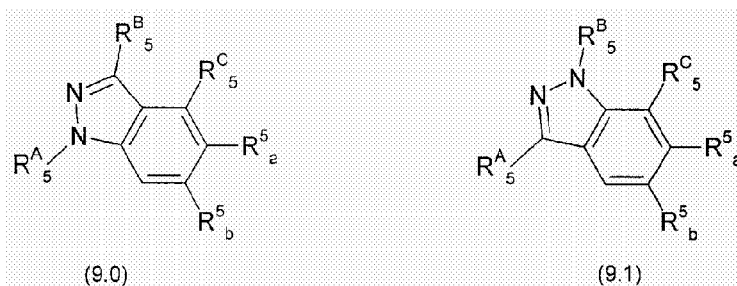
Ova određena realizacija iz ovog izuma odnosi se na spojeve koji su terapijski korisni bazirani na njihovoj aktivnosti kao fosfodiesteraza-4 inhibitora, koja obuhvaćaju bioizosternu zamjenu indazola-za-katehol gdje je spomenuta terapijska korisnost ekvivalentna ili poboljšanje u odnosu na istu aktivnost koju posjeduje odgovarajući predecesor spoj koje sadrži katehol. U poželjnoj realizaciji ovog aspekta iz ovog izuma, spojevi bioizosterne zamjene indazola-za-katehol su terapijski korisni u tretiranju astme.

Spojevi bioizosterne zamjene iz ovog izuma korisni su u tretiranju ili prevenciji jednog ili više članova izabranih iz grupa oboljenja i stanja koja bitno sadrže (1) upalna oboljenja i stanja koja obuhvaćaju: upalu zglobova, reumatski artritis, reumatsku spondilozu, osteoartritis, upalno oboljenje crijeva, ulcerativni kolitis, kronični glomerulonefritis, dermatitis, i *Chron*-ovo oboljenje; (2) respiratorna oboljenja i stanja koja obuhvaćaju: astmu, akutni sindrom respiratornog udara, kronično plućno upalno oboljenje, bronhitis, kronično oboljenje opstrukcije dišnih putova, i silikozis; (3) infektivna oboljenja i stanja koja obuhvaćaju: sepsu, septički šok, endotoksični šok, gram negativnu sepsu, sindrom toksičnog šoka, groznicu i mialgije uslijed bakterijske, virusne ili gljivične infekcije, i influencu; (4) oboljenja imunosti i stanja koja obuhvaćaju: autoimuni dijabetes, sistemski lupus eritematozis, reakciju kalema prema domaćinu, alograft odbijanja, multiple skleroze, psorijazu, i alergijski rinitis; i (5) druga oboljenja i stanja koja obuhvaćaju: oboljenja resorpcije kosti; povredu reperfuzije; kakeksiju sekundarnu infekciju ili malignost; kakeksiju sekundarnu ljudski stečeni sindrom gubitka imuniteta (AIDS), infekciju sa ljudskim virusom gubitka imuniteta (HIV), ili AIDS koji se odnosi na kompleks (ARC); keloid formiranje; formiranje tkiva ožiljka; tip 1 dijabetes melitus; i leukemiju; gdje spomenuti spoj sadrži inhibitor fosfodiesteraze izozima 4 (PDE4).

- Posebno važna među gore navedenim oboljenjima i stanjima koja se mogu tretirati ili spriječiti korištenjem spojeva iz ovog izuma su upalna oboljenja i stanja i respiratorna oboljenja i stanja. Među upalnim oboljenjima i stanjima koja su posebno značajna u odnosu na uspješni tretman ili prevenciju korištenjem spojeva iz ovog izuma su: upala zgloba, reumatski artritis, osteoartritis, i upalno oboljenje crijeva. Među respiratornim oboljenjima i stanjima koji su posebno značajni u odnosu na uspješni tretman ili prevenciju korištenjem spojeva iz ovog izuma su: astma, sindrom akutnog respiratornog distresa, i bronhitis.

- Slijedom navedenoga, slijedeća realizacija iz ovog izuma odnosi se na određene biozosterne zamjene indazola-zakatehol aktivne kao PDE4 inhibitori, posebno inhibitora korisnih u tretiranju astme i drugih respiratornih i upalnih oboljenja i stanja, koja obuhvaćaju spoj formula (9.0) i (9.1):

(V)



- 15 i njihove farmaceutski prihvatljive soli, gdje:

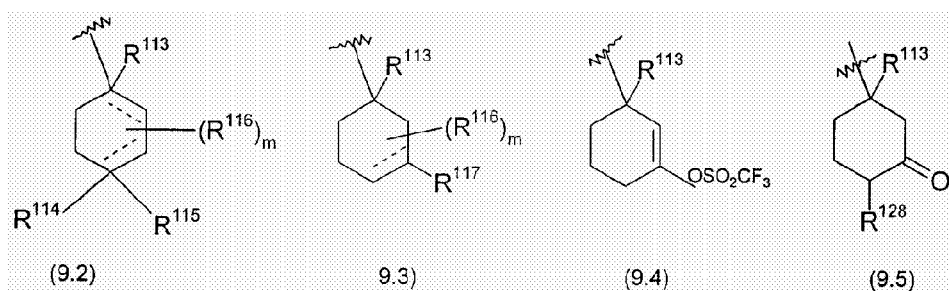
je R^C_5 član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; hidroksi; -O-(C₁-C₄) alkil; -O-(C₁-C₄) alkil(C₁-C₂) alkoksi; i -O-(C₁-C₄) alkil-morfolino;

- 20 R^A_5 je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik, (C₁-C₉) alkil; -(CH₂)_n(C₃-C₁₀) cikloalkil gdje je n cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; (C₁-C₆) alkoksi(C₁-C₆) alkil; (C₂-C₆) alkenil; -(CH₂)_n(C₃-C₉) heterociklil gdje je n cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; i -(Z¹)_b(Z²)_c(C₆-C₁₀) aril gdje su b i c cijeli brojevi nezavisno izabrani od 0 i 1, Z¹ je (C₁-C₆) alkilen ili (C₂-C₆) alkenilen, i Z² je O, S, SO₂, ili NR¹¹⁹; i gdje je dalje spomenuti heterociklil član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži akridinil; benzimidazolil; benzodioksolan; 1,3-benzodioksol-5-il; benzo[b]furanil; benzo[b]tiofenil; benzoksazolil; banzitiaazolil; karbazolil; kinolinil; 2,3-dihydrobenzofuranil; 1,3-dioksan; 1,3-dioksolan; 1,3-ditan; 1,3-ditiolan; furanil; imidazolidinil; imidazolinil; imidazolil; 1H-indazolil; indolinil; indolil; 3H-indolil; izoindolil; izokinolinil; izotiazolil; izoksazolil; morfolinil; 1,8-naftiridinil; oksadiazolil; 1,3-oksatiolan; oksazolidinil; oksazolil; oksiranil; paratiazinil; fenazinil; fenotiazinil; fenoksiazinil; ftalazinil; piperazinil; piperidinil; pteridinil; piranil; pirazinil; pirazolidinil; pirazolinil; pirazolo[1,5]triazinil; pirazolil; piridazinil; piridil; pirimidinil; pirimidil; pirolil; pirolidinil; pirimil; kinazolinil; kinolinil; 4H-kinolizinil; kinoksalinil; teterazolidinil; teterazolil; tiadiazolil; tiazolidinil; tiazolil; tienil; tiomorfolinil; triazinil; i triazolil; gdje je spomenuti aril karbociklični dio koji je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži benzil; *cis*- i *trans*-dekahidronaftalenil; 2,3-1H-dihidroindenil (indanil); indenil; 1-naftalenil; 2-naftalenil; fenil; i 1,2,3,4-teterahidronaftalenil; gdje spomenuti alkil, alkenil, alkoksialkil, heterociklil, i aril dijelovi koji definiraju spomenutu R^A_5 grupe supstituirani su sa 0 do 3 supstituenta gdje svaki spomenuti supstituent sadrži član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži bromo, kloro, ili fluoro; hidroksi; (C₁-C₅) alkil; (C₂-C₅) alkenil; (C₁-C₅) alkoksi; (C₃-C₆) cikloalkoksi; mono-, di-, i tri-fluorometil; nitro; -C(=O)OR¹¹⁹, -C(=O)NR¹¹⁹R¹²⁰, -NR¹¹⁹R¹²⁰ i -S(=O)₂NR¹¹⁹R¹²⁰;

- 40 R^B_5 je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C₁-C₉) alkil; (C₂-C₃) alkenil; fenil; (C₃-C₇) cikloalkil; i (C₃-C₇) cikloalkil(C₁-C₂) alkil; gdje su spomenuti alkil, alkenil i fenil dijelovi koji definiraju spomenute R^B_5 grupe supstituirani sa 0 do 3 supstituenta gdje svaki spomenuti supstituent sadrži član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži metil; etil; mono-, di-, i tri-fluorometil; i bromo, kloro, ili fluoro;

- 45 R^5_a i R^5_b su svaki nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži vodik i dalje navedene supstituente, pod uvjetom da jedan, ali ne oba R^5_a i R^5_b mora biti nezavisno izabran kao vodik, gdje spomenuti supstituenti obuhvaćaju dijelove parcijalnih formula (9.2); (9.3); (9.4); i (9.5):

(V-A)



gdje isprekidane linije u parcijalnim formulama (9.2) i (9.3) nezavisno i opcionalno predstavljaju jednostruku ili dvostruku vezu, pod uvjetom da obje isprekidane linije u parcijalnoj formuli (9.2) predstavljaju dvostruke veze u isto vrijeme;

m je cijeli broj izabran od 0, 1, 2, 3 i 4, i kada je 2, može se primijeniti na jedna atom ugljika u prstenu;

R^{113} je član izabran iz grupe koja bitno sadrži H; bromo, kloro, ili fluoro; ciano; (C_2 - C_4) alkinil supstituiran sa 0 ili 1 supstituentom gdje je spomenuti supstituent član izabran iz grupe koja bitno sadrži fenil, piridil i pirimidil; (C_1 - C_4) alkil supstituiran sa 0 do 6 bromo, kloro, ili fluoro; $-CH_2NHC(=O)C(=O)NH_2$; ciklopropil supstituiran sa 0 ili 1 supstituentom gdje je spomenuti član izabran iz grupe koja bitno sadrži R^{121} ; R^{127} ; CH_2OR^{119} ; $NR^{119}R^{120}$; $CH_2NR^{119}R^{120}$; $C(=O)OR^{119}$; $C(=O)NR^{119}R^{120}$; $C\equiv CR^{121}$; $C(Z)H$; i $-CH=CR^{121}R^{121}$; pod uvjetom da R^{113} je H u formuli (9.2) kada isprekidana linija za prsten atoma ugljika od R^{113} učvršćenje predstavlja dvostruku vezu;

R^{114} je član izabran iz grupe koja bitno sadrži H; R^{116} ; $C(Y)R^{124}$; $C(=O)OR^{124}$; $C(Y)NR^{127}R^{124}$; CN; $C(NR^{127})NR^{127}R^{124}$; $C(NOR^{119})R^{124}$; $C(=O)NR^{119}NR^{119}C(=O)R^{119}$; $C(=O)NR^{119}NR^{127}R^{124}$; $C(NOR^{124})R^{119}$; $C(NR^{119})NR^{127}R^{124}$; $C(NR^{124})NR^{119}R^{120}$; $C(NCN)NR^{127}R^{124}$; $C(NCN)S(C_1-C_4)$ alkil; $CR^{119}R^{120}OR^{124}$; $CR^{119}R^{120}SR^{124}$; $CR^{119}R^{120}S(O)_nR^{125}$ gdje je n cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; $CR^{119}R^{120}NR^{124}R^{127}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}S(=O)_2R^{15}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(Y)R^{124}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(=O)OR^{125}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(Y)NR^{127}R^{124}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(NCN)NR^{127}R^{124}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(CR^{119}NO_2)S(C_1-C_4)$ alkil; $CR^{119}R^{120}C(=O)R^{125}$; $CR^{119}R^{120}C(Y)NR^{127}R^{124}$; $CR^{119}R^{120}C(NR^{127})NR^{127}R^{124}$; $CR^{119}R^{120}CN$; $CR^{119}R^{120}C(NOR^{120})R^{124}$; $CR^{119}R^{120}C(NOR^{124})R^{120}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(NR^{127})S(C_1-C_4)$ alkil; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(NR^{127})NR^{127}R^{124}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(=O)C(=O)NR^{127}R^{124}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(=O)C(=O)OR^{124}$, teterazolil; tiazolil; imidazolil; imidazolidinil; pirazolil; tiazolidinil; oksazolil; oksazolidinil; triazolil; izoksazolil; oksadiazolil; tiadiazolil; $CR^{119}R^{120}$ (teterazolil); $CR^{119}R^{120}$ (tiazolil); $CR^{119}R^{120}$ (imidazolil); $CR^{119}R^{120}$ (imidazolidinil); $CR^{119}R^{120}$ (pirazolil); $CR^{119}R^{120}$ (tiazolidinil); $CR^{119}R^{120}$ (oksalolil); $CR^{119}R^{120}$ (oksalolidinil); $CR^{119}R^{120}$ (triazolil); $CR^{119}R^{120}$ (izoksazolil); $CR^{119}R^{120}$ (oksadiazolil); $CR^{119}R^{120}$ (tiadiazolil); $CR^{119}R^{120}$ (morfolinil); $CR^{119}R^{120}$ (piperidinil); $CR^{119}R^{120}$ (piperazinil); i $CR^{119}R^{120}$ (pirolil); gdje su navedene heterociklične grupe dijelovi za spomenuti R^{114} su supstituirani sa 0 do 3 R^{124} supstituenta;

R^{115} je član izabran iz grupe koja bitno sadrži R^{119} ; OR^{119} ; $-CH_2OR^{119}$; ciano; $C(=O)R^{119}$; $C(=O)OR^{119}$; $C(=O)NR^{119}R^{120}$; i $NR^{119}R^{120}$; pod uvjetom da je R^{115} odsutan kada isprekidana linija u formuli (9.2) predstavlja dvostruku vezu;

ili su R^{114} i R^{115} uzeti zajedno kako bi formirali $=O$ ili $=R^{118}$;

ili je R^{115} vodik i R^{114} je OR^{124} ; SR^{124} ; $S(O)_nR^{125}$ gdje je n cijeli broj izabran od 0, 1, i 2; $S(=O)_2NR^{127}R^{124}$; $NR^{127}R^{124}$; $NR^{124}C(=O)R^{119}$; $NR^{127}C(Y)R^{124}$; $NR^{127}C(=O)R^{125}$; $NR^{127}C(Y)NR^{127}R^{124}$; $NR^{127}S(=O)_2NR^{127}R^{124}$; $NR^{127}C(NCN)NR^{127}R^{124}$; $NR^{127}S(=O)_2R^{125}$; $NR^{127}C(CR^{119}NO_2)NR^{127}R^{124}$; $NR^{127}C(NCN)S(C_1-C_4)$ alkil; $NR^{127}C(CR^{119}NO_2)S(C_1-C_4)$ alkil; $NR^{127}C(NR^{127})NR^{127}R^{124}$; $NR^{127}C(=O)C(=O)NR^{127}R^{124}$; i $NR^{127}C(=O)C(=O)OR^{124}$;

R^{116} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži metil i etil supstituiran sa 0 do 5 bromo, kloro ili fluoro, gdje m može biti 2 u odnosu na jedan prsten atoma ugljika na koji je R^{116} učvršćen;

R^{117} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži OR^{124} ; SR^{124} ; $SO_2NR^{127}R^{124}$; $NR^{127}R^{124}$; $NR^{124}C(=O)R^{119}$; $NR^{127}C(Y)R^{124}$; $NR^{127}C(=O)OR^{125}$; $S(O)_nR^{12}$ gdje je n cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; $OS(=O)_2R^{122}$; OR^{122} ; $OC(=O)NR^{123}R^{122}$; $OC(=O)R^{123}$; $OC(=O)OR^{123}$; $O(CR^{122}R^{123})_mOR^{122}$ gdje je m cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; $CR^{119}R^{120}OR^{124}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}R^{124}$; $C(Y)R^{124}$; $C(=O)OR^{124}$; $C(Y)NR^{127}R^{124}$; CN; $C(NR^{127})NR^{127}R^{124}$; $C(NOR^{119})R^{124}$; $C(=O)NR^{119}NR^{119}C(=O)R^{119}$; $C(=O)NR^{119}NR^{127}R^{124}$; $C(NOR^{124})R^{119}$; $C(NR^{119})NR^{127}R^{124}$; $C(NR^{124})NR^{119}R^{120}$; $C(NCN)NR^{127}R^{124}$; $C(NCN)S(C_1-C_4)$ alkil; teterazolil; tiazolil; imidazolil; imidazolidinil; pirazolil; tiazolidinil; oksazolil; oksazolidinil; triazolil; izoksazolil; oksadiazolil; i tiadiazolil; gdje su navedene heterociklične grupe

supstituirane sa 0 do 3 supstituenta gdje je spomenuti supstituent R^{124} ;

R^{118} je član nezavisno izabran iz grupe koja sadrži $-NR^{125}$; $-NCR^{119}R^{120}(C_2-C_6)$ alkenil; $-NOR^{124}$; $-NOR^{129}$; $-NOCR^{119}R^{120}(C_2-C_6)$ alkenil; $-NNR^{119}R^{124}$; $-NNR^{119}R^{129}$; $-NCN$; $-NNR^{119}C(Y)NR^{119}R^{124}$; $-C(CN)_2$; $-CR^{124}CN$;
 5 $-CR^{124}C(=O)OR^{119}$; $-CR^{124}C(=O)NR^{119}R^{124}$; $-C(CN)NO_2$; $-C(CN)C(=O)O(C_1-C_4)$ alkil; $-C(CN)OC(=O)(C_1-C_4)$ alkil;
 $-C(CN)(C_1-C_4)$ alkil; $-C(CN)C(=O)NR^{119}R^{124}$; 2-(1,3-ditian), 2-(1,3-ditiolan), dimetiltio ketal, dietiltio ketal, 2-(1,3-dioksan), 2-(1,3-dioksan), 2-(1,3-oksatiolan); dimetil ketal i dietil ketal;

R^{119} i R^{120} su svaki član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i (C_1-C_4) alkil supstituiran sa 0 do 3 atoma
 10 fluora;

R^{121} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži fluoro i R^{120} ;

R^{122} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži (C_1-C_6) alkil; (C_2-C_3) alkenil; (C_3-C_7) cikloalkil; (C_3-C_7)
 15 cikloalkil (C_1-C_2) alkil; (C_6-C_{10}) aril; i (C_3-C_9) heterociklil; gdje su spomenuti aril i heterociklil kako je definirano za R^A_5
 gore; i gdje su spomenute R^{122} grupe supstituirane sa 0 do 3 supstituenta nezavisno izabrana iz grupe koja bitno sadrži
 metil; etil; mono-, di-, i tri-fluorometil; i bromo, kloro ili fluoro;

R^{123} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i R^{125} ; ili kada se R^{124} i R^{127} pojavljuju zajedno kao
 20 $NR^{127}R^{124}$ tada R^{127} i R^{124} mogu biti uzeti zajedno sa dušikom na koji su vezani kako bi formirali 5- do 7-člani prsten
 koji opcionalno sadrži jedan heteroatom izabran od O, N i S;

R^{125} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži (C_1-C_6) alkil; i $-(CR^{119}R^{120})_nR^{126}$, gdje je n cijeli broj izabran od
 0, 1, i 2 i R^{126} i spomenuti (C_1-C_6) alkil; su supstituirani sa 0 do 3 supstituenta gdje je svaki spomenuti supstituent član
 25 nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži bromo, kloro ili fluoro; nitro; ciano; $NR^{120}R^{127}$; $C(=O)R^{119}$; OR^{119} ;
 $C(=O)NR^{120}R^{127}$; $OC(=O)NR^{120}R^{127}$; $NR^{127}C(=O)NR^{127}R^{120}$; $NR^{127}C(=O)R^{120}$; $NR_{17}C(=O)O(C_1-C_4)$ alkil;
 $C(NR^{127})NR^{127}R^{120}$; $C(NCN)NR^{127}R^{120}$; $C(NCN)S(C_1-C_4)$ alkil; $NR^{127}C(NCN)S(C_1-C_4)$ alkil; $NR^{127}C(NCN)NR^{127}R^{120}$;
 $NR^{127}S(=O)_2(C_1-C_4)$ alkil; $S(O)_n(C_1-C_4)$ alkil; gdje je n cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; $NR^{127}C(=O)C(=O)NR^{127}R^{120}$;
 30 $NR^{127}C(=O)C(=O)R^{127}$; tiazolil; imidazolil; oksazolil; pirazolil; triazolil; teterazolil; i (C_1-C_2) alkil supstituiran sa 0 do 3
 atoma fluora;

R^{126} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži (C_3-C_7) cikloalkil; piridil; pirimidil; pirazolil; imidazolil;
 triazolil; pirolil; piperazinil; piperidinil; morfolinil; furanil; tienil; tiazolil; kinolinil; naftil; i fenil;

R^{127} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži OR^{119} i R^{120} ;

R^{128} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; $C(Y)R^{124}$; $C(=O)OR^{124}$; $C(Y)NR^{127}R^{124}$; CN;
 40 $C(NR^{127})NR^{127}R^{124}$; $C(NOR^{119})R^{124}$; $C(=O)NR^{119}NR^{119}C(=O)R^{119}$; $C(=O)NR^{119}NR^{127}R^{124}$; $C(NOR^{124})R^{119}$;
 $C(NR^{119})NR^{127}R^{124}$; $C(NR^{124})NR^{119}R^{120}$; $C(NCN)NR^{127}R^{124}$; $C(NCN)S(C_1-C_4)$ alkil; $CR^{119}R^{120}OR^{124}$; $CR^{119}R^{120}SR^{124}$;
 $CR^{119}R^{120}S(O)_nR^{125}$, gdje je n cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; $CR^{119}R^{120}NR^{124}R^{127}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}S(=O)_2R^{125}$;
 $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(Y)R^{124}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(=O)OR^{125}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(Y)NR^{127}R^{124}$;
 $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(NCN)NR^{127}R^{124}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(CR_9NO_2)S(C_1-C_4)$ alkil; teterazolil; tiazolil; imidazolil;
 45 imidazolidinil; pirazolil; tiazolidinil; oksazolil; oksazolidinil; triazolil; izoksazolil; oksadiazolil; tiadiazolil; gdje su
 spomenute heterociklične grupe supstituirane sa 0 do 3 supstituenta gdje je svaki od spomenutih supstituenata
 nezavisno izabran iz grupe koja sadrži R^{124} ;

R^{129} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži $-C(=O)R^{12}$; $-C(=O)NR^{119}R^{120}$; $-S(O)_2R^{125}$; i $-S(=O)_2NR^{119}R^{120}$;

Y je O ili S; i,

Z je O; NR^{127} ; NCN ; $C(-CN)_2$; $CR^{119}CN$; $CR^{119}NO_2$; $CR^{119}C(=O)OR^{119}$; $CR^{119}C(=O)NR^{119}R^{120}$; $C(-CN)C(=O)(C_1-C_4)$
 50 alkil; i $C(-CN)C(=O)NR^{119}R^{120}$;

(V-B)

ili, spomenuti supstituenti koji definiraju R^5_a i R^5_b obuhvaćaju:

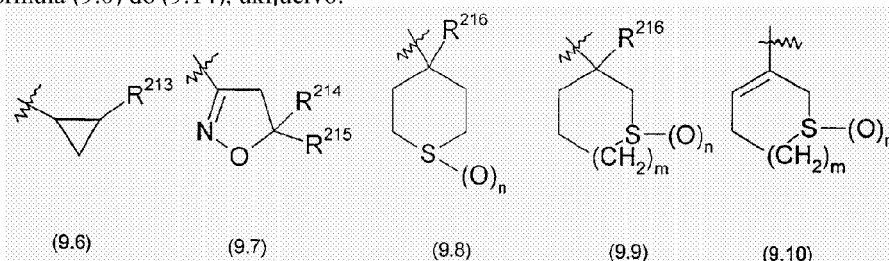
član izabran iz grupe koja bitno sadrži R^{229} ; $-C(=O)NR^{222}(CHR^{222})_mC(=O)NR^{222}O(CH_2)_q(C_6-C_{10})$ aril; $-C(=NR^{242})NH$
 $(CH_2)_p(C_6-C_{10})$ aril; $-C(=O)NR^{218}(CHR^{222})_mC(=O)NR^{222}(CH_2)_pOR^{222}$; $-C(=O)NR^{222}(CHR^{222})_mS(C_1-C_4)$ alkil; $-C[=NOC$

$(=O)R^{235}R^{236}$; $-CR^{227}R^{228}CHR^{238}NR^{219}SO_2(CH_2)_pA$; $-CR^{227}R^{228}CHR^{238}NR^{219}P(=O)(OR^{222})C(=O)(C_1-C_4)$ alkil; $-CR^{227}R^{238}CHR^{238}NR^{219}P(=O)[(C_1-C_4)$ alkoksi] $_2$, $-Z^3-R^{217}$; i $-(CR^{227}R^{228})_mNR^{219}(C(O))_qR^{220}$ gdje je p cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; m je cijeli broj izabran od 1, 2, 3, 4, 5 i 6; i q je cijeli broj izabran od 1 i 2;

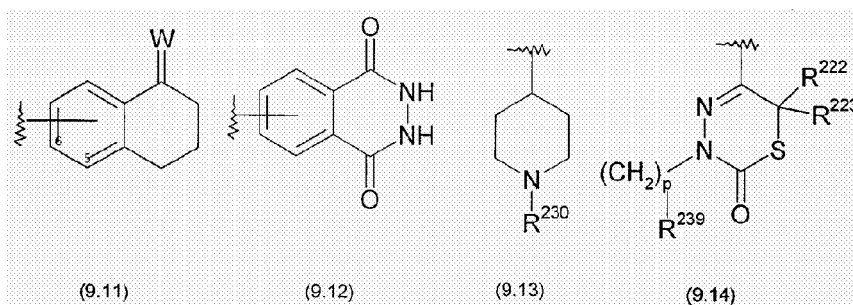
5

ili, spomenuti supstituenti koji definiraju R^5_a i R^5_b obuhvaćaju:

dio parcijalnih formula (9.6) do (9.14), uključivo:



10



15

gdje su u spomenutim formulama (9.6)-(9.14), strukture parcijalnih formula (9.11) i (9.12) učvršćene na nukleus formule (9.0) ili (9.1) na ugljicima 5, 6 ili 7 spomenutih parcijalnih formula (9.6) i (9.7); isprekidana linija u parcijalnim formulama (9.8) i (9.9) označava jednostruku vezu ili dvostruku vezu, osim što je R^{216} odsutan u formulama (9.8) i (9.9) gdje spomenuta isprekidana linija označava dvostruku vezu; n je cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; p je cijeli broj izabran od 0, 1, 2, 3, 4, 5 i 6; i m je cijeli broj izabran od 0 i 1;

20

R^{213} je član izabran iz grupe koja bitno sadrži $-C(=O)N(CH_3)(OCH_3)$ i $-(CH_2)_nOH$, gdje je n cijeli broj izabran od 0, 1, 2, 3 i 4;

R^{214} i R^{215} su nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži H-etil; $-CO_2H$; i $-C(=O)NHOH$;

25

R^{216} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; hidroksi; (C_1-C_6) alkil; (C_1-C_6) alkoksi; $-OC(=O)(C_1-C_6)$ alkil i $-OC(=O)(C_6-C_{10})$ aril;

30

R^{217} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži (C_6-C_{10}) aril i 5- do 10-člani heterociklil, gdje su spomenute R^{217} grupe supstituirane sa 0 do 3 supstituenta nezavisno izabranih iz grupe koja bitno sadrži bromo, kloro, ili fluoro; trifluorometil; cijano; nitro; $-CO_2R^{222}$, (C_1-C_4) alkoksi; $-OC(=O)(C_1-C_4)$ alkil; $-NR^{222}C(=O)(C_1-C_4)$ alkil; $-C(=O)NH_2$; $-C(=O)NHOH$; $-C(=O)O(C_1-C_4)$ alkil; (C_1-C_4) alkil; $-S(O)_nR^{222}$ gdje je n cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; benzoil; $-NR^{222}R^{223}$, $-OR^{222}$; (C_1-C_4) alkanolil; $-Y^1-(C_6-C_{10})$ aril; $-C(=O)O(C_6-C_{10})$ aril; $-NH(C_6-C_{10})$ aril; $-C(=O)NH(C_6-C_{10})$ aril; $-C(=O)NR^{222}O(CH_2)_n(C_6-C_{10})$ aril, gdje je n cijeli broj izabran od 1, 2 i 3; i $-SO_2NH(C_6-C_{10})$ aril;

35

R^{218} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; (C_1-C_6) alkil; i $-(CH_2)_n(C_6-C_{10})$ aril, gdje je n cijeli broj izabran od 0, 1, 2, 3 i 4;

R^{219} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; $-OR^{222}$; $-(CH_2)_mA$; i $-CH_2O(CH_2)_mA$, gdje je m cijeli broj izabran od 0, 1 i 2;

40

R^{220} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži (C_1-C_4) alkil; $-OR^{222}$, $-CR^{222}R^{223}OR^{222}$, $-CR^{222}R^{223}NR^{222}R^{223}$; $-CR^{222}(OR^{223})CR^{222}R^{223}OR^{222}$; 2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-il; $-NR^{222}C(=O)NR^{222}R^{223}$; $-S(CR^{222}R^{223})_nCH_3$ gdje je n cijeli broj izabran od 0, 1, 2, 3, 4 i 5; $-NR^{222}(CH_2)_q$ (piridil) gdje je q cijeli broj izabran od 0 i 1; $-P(=O)[(C_1-C_4)$ alkoksi] $_2$;

$-\text{NR}^{222}\text{R}^{223}$; $-\text{NR}^{222}\text{OR}^{223}$; $-\text{NR}^{222}\text{NR}^{223}\text{R}^{221}$; $-\text{NR}^{222}\text{CH}_2\text{R}^{224}$; $-\text{OCH}_2\text{NR}^{222}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{224}$; $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{225}\text{R}^{226}$; $-\text{OCHR}^{222}\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkil; $-\text{OCHR}^{222}\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkoksi; $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{R}^{221}$; i $-\text{NR}^{222}(\text{CH}_2)_m\text{R}^{221}$ gdje je m cijeli broj izabran od 0, 1 i 2;

5 R^{221} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H i A;

svaki R^{222} i R^{223} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H i $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkil;

R^{224} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži metil i fenil;

10

R^{225} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; metil; etil; i $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

R^{226} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; metil; etil; i $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$; i $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

15 svaki R^{227} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; hidroksi; ciano; halo; $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkil; $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkoksi; $-\text{NR}^{222}\text{R}^{223}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{222}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{222}$; $-\text{CH}=\text{CR}^{222}\text{R}^{223}$; $-\text{C}\equiv\text{CR}^{222}$; $-\text{CH}_2\text{NR}^{222}\text{R}^{223}$; $-\text{CH}_2\text{OR}^{222}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{223}$; $-\text{C}(\text{Y}^5)\text{H}$; i $-\text{CH}_2\text{NR}_{12}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{223}$; pod uvjetom da kada je R^{227} hidroksi tada R^{228} je H ili $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkil;

20 svaki R^{228} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; fluoro; ciano; i $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkil; gdje je spomenuti metil supstituiran sa 0 do 3 supstitucnata od kojih svaki sadrži atom fluora;

ili R^{227} i R^{228} su uzeti zajedno kako bi formirali okso $(=\text{O})$ dio;

25 R^{229} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži fenil; naftil; pirolil; furanil; tienil; oksazolil; piridinil; pirimidinil; piridazinil; kinolinil; izokinolin; 5,6,7,8-teterahidrokinolinil; i 5,6,7,8-teterahidroizokinolinil, gdje su spomenute R^{229} grupe, osim spomenuti fenil, supstituirani sa 0 do 3 supstituenata R^{233} , i gdje je spomenuta fenil grupa supstituirana sa 0 do 3 supstituenata nezavisno izabrana od R^{233} i R^{234} ;

30 R^{230} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži $-\text{C}(\text{-O})\text{R}^{231}$; $-\text{C}(\text{-O})\text{C}(\text{-O})\text{R}^{231}$; $-\text{C}(\text{-O})\text{C}(\text{Y}^2)\text{C}(\text{-O})\text{R}^{231}$ i dio parcijalne formule (9.15):



gdje

35 R^{231} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; $-\text{OR}^{232}$; $-\text{NHR}^{232}$; $-\text{NHOH}$; $-\text{NHNH}_2$; $-(\text{CH}_2)_n\text{Y}^3$ (fenil) i $-(\text{CH}_2)_n\text{Y}^3$ (piridil) gdje je n cijeli broj izabran od 0, 1, 2, 3 i 4;

R^{232} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkil; $-(\text{CH}_2)_n\text{Y}^3$ (fenil) i $-(\text{CH}_2)_n\text{Y}^3$ (piridil) gdje je n cijeli broj izabran od 0, 1, 2, 3 i 4;

40 svaki R^{233} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži bromo, kloro ili fluoro; $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkil; $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkoksi; $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alkeniloksi; trifluorometil; $-\text{NR}^{222}\text{R}^{223}$; nitro; $-\text{C}(\text{NR}^{222})\text{NR}^{222}\text{R}^{223}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{223}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{222}$; $-\text{C}(\text{NOR}^{222})\text{R}^{223}$; $-\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{222}\text{R}^{223}$; $-\text{C}(\text{NCN})\text{SR}^{222}$; $-(\text{CH}_2)_m(\text{CN})$ gdje je m cijeli broj izabran od 0, 1, 2 i 3; hidroksi; $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{222}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{223}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{222}\text{NR}^{222}\text{R}^{223}$; $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{223}$; $-\text{NR}^{222}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{222}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{223}$; $-\text{CO}_2\text{R}^{222}$; $-\text{SO}_2\text{R}^{222}$; $-\text{SO}_2\text{NR}^{222}\text{R}^{223}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{223}$; $-\text{NR}^{222}\text{SO}_2\text{R}^{223}$; i $-\text{NR}^{222}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{223}$;

45 svaki R^{234} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži imidazolil; pirazolil; triazolil; tetrazolil; oksazolil; izoksazolil; oksadiazolil; tiadiazolil; tiazolil; oksazolidinil; tiazolidinil; i imidazolidinil, gdje je svaki od spomenutih gornjih R^{234} supstituenata supstituiran sa 0 do 3 supstituenta R^{233} ;

50

R^{235} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži $-\text{NR}^{222}\text{R}^{223}$; $-\text{NH}(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ aril; $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkoksi; i $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ ariloksi;

55 R^{236} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkil i $-(\text{CH}_2)_m\text{Y}^4$ (fenil) gdje je m cijeli broj izabran od 0, 1, 2, 3 i 4 a fenil dio spomenute $-(\text{CH}_2)_m\text{Y}^4$ (fenil) R^{236} grupe je supstituiran sa 0 do 3 supstituenata nezavisno

izabranih iz grupe koja bitno sadrži bromo, kloro ili fluoro; $-OR^{222}$; (C_1-C_6) alkanoiloksi; (C_6-C_{10}) ariloksi; $-NR^{222}R^{223}$; $-NH(C_6-C_{10})$ aril; i $-NHC(=O)(C_1-C_4)$ alkil;

5 svaki R^{237} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži bromo, kloro, ili fluoro; $-(CH_2)_pNR^{222}C(=O)CH_3$ gdje je p cijeli broj izabran od 1, 2, 3 i 4; (C_1-C_4) alkoksi; nitro; ciano; $-NR^{222}R^{223}$; $-CO_2R^{222}$; $-OR^{222}$; $-C(Y^1)NR^{222}R^{223}$; $-NR^{222}C(NCN)S(C_1-C_3)$ alkil; $-NR^{222}C(NCN)NR^{222}R^{223}$; $-NR^{222}C(=O)NR^{222}R^{223}$; $-NR^{222}C(=O)C(=O)NR^{222}R^{223}$; $-C(=NR^{222})NR^{222}R^{223}$; $-S(O)_mCH_3$ gdje je m cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; $-C(NR^{222})S(C_1-C_3)$ alkil; $-NR^{222}SO_2(C_1-C_3)$ alkil; $-OC(=O)R^{222}$; $-OC(=O)NR^{222}R^{223}$; $-NR^{222}SO_2CF_3$; $-NR^{222}C(=O)C(=O)OR^{222}$; $-NR^{222}C(=O)R^{222}$; $-NR^{222}C(=O)OR^{222}$; imidazolil; tiazolil; oksazolil; pirazolil; triazolil; i teterazolil;

10 R^{238} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; fluoro; ciano; i (C_1-C_2) alkil; gdje je spomenuti alkil supstituiran sa 0 do 3 supstituenata nezavisno izabrana iz grupe koja bitno sadrži bromo, kloro ili fluoro; $-C(=O)NR^{222}R^{223}$; i $-C(=O)OR^{222}$;

15 R^{239} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži fenil supstituiran sa 0 do 2 supstituenta nezavisno izabrana od $-NR^{222}R^{223}$; nitro; halo; $-OR^{222}$; $-NHR^{240}$; $-NR^{240}R^{241}$; i $-C(=O)OR^{222}$;

svaki R^{240} i R^{241} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži (C_1-C_8) alkil i (C_2-C_8) alkenil;

20 R^{242} je piridin-4-il supstituiran sa 0 do 2 supstituenta nezavisno izabrana iz grupe koja bitno sadrži bromo, kloro ili fluoro; i (C_1-C_4) alkil;

25 svaki A je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži (C_1-C_6) alkil; piridil; morfolinil; piperidinil; imidazolil; tiemil; pirimidil; tiazolil; triazolil; kinolinil; fenil; i naftil, gdje su gornje grupe supstituirane sa 0 do 3 supstituenata R^{237} ; ili A je $-(CH_2)_qS(C_1-C_4)$ alkil gdje je q cijeli broj od 1 do 2;

W je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži O; NOH; NNH_2 $NOC(=O)CH_3$; i $NNHC(=O)CH_3$;

Y^1 je O ili S;

30

Y^2 je O, NOH ili H_2 ;

Y^3 je veza ili $-CH=CH-$;

35 Y^4 je veza, O, S, ili $-NH$;

Y^5 je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži O; NR^{222} ; NOR^{222} ; NCN ; $C(CN)_2$; $CR^{222}NO_2$; $CR^{222}C(=O)OR^{222}$; $CR^{222}C(=O)NR^{222}R^{223}$; $C(CN)NO_2$; $C(CN)C(=O)OR^{222}$; i $C(CN)C(=O)NR^{222}R^{223}$; i

40 Z^3 je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži $-NR^{222}$; $-(CH_2)_m-$; $-CH_2C(=O)NH-$; $-NHCH_2C(=O)-$; $-CH_2C(Y^1)CH_2-$; $-CH=CH-$; $-C\equiv C-$; $-CH(Y^1)H-$; $-C(Y^1)-$; $-CH_2C(Y^1)-$; $-C(Y^1)CH_2-$; $-C(Y_1)C(Y_1)-$; $-CH_2NR^{222}$; $-CH_2-Y^1-$; $-C(Y^1)NR^{218}(CHR^{222})_n-$; $-NR^{218}C(Y^1)(CHR^{222})_n-$; $-NHCH_2-$; $-Y^1-CH_2-$; $-SOCH_2-$; $-CH_2SO-$; $-SO_2CH_2-$; $-CH_2SO_2-$; $-OC(Y^1)-$; $-N=N-$; $-NHSO_2-$; $-SO_2NH-$; $-C(Y^1)C(Y^1)NH-$; $-NHC(=O)O-$; $-OC(=O)NH-$; i $-NHC(=O)NH-$; gdje za spomenute Z_3 dijelove n je cijeli broj izabran od 0, 1, 2, 3 i 4; i m je cijeli broj izabran od 1, 2 i 3;

45

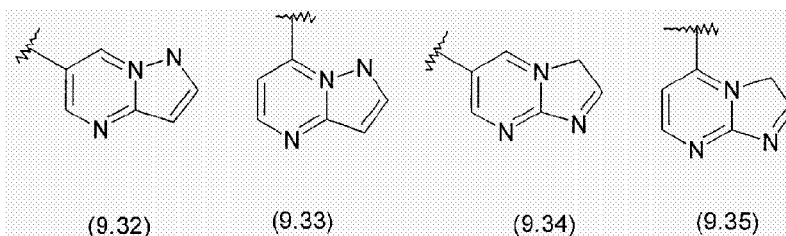
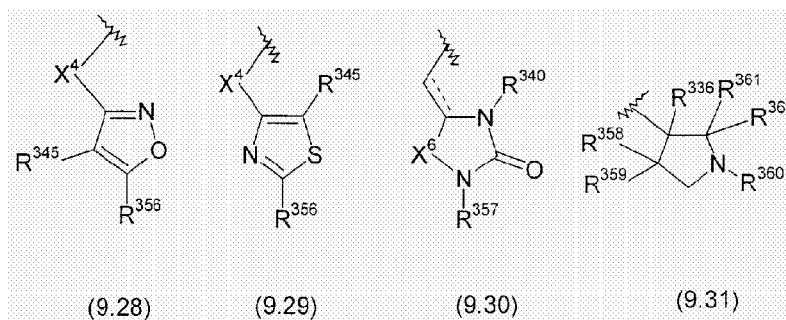
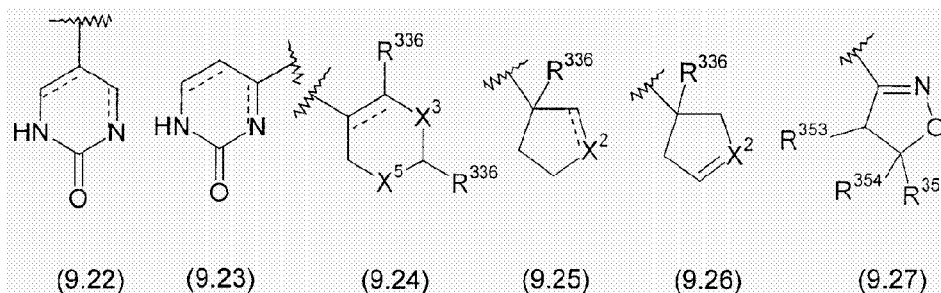
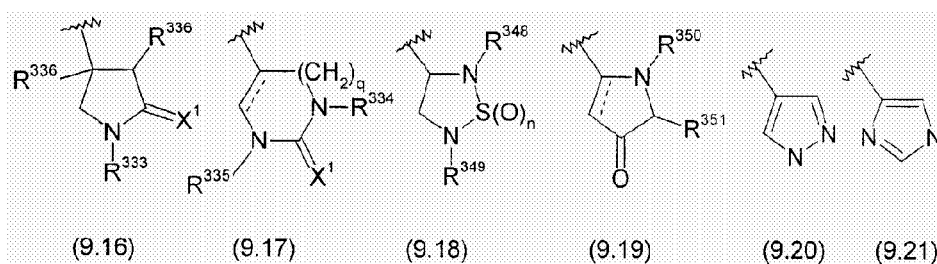
(V-C)

$-OR$ spomenuti supstituenti koji definiraju R^5_a i R^5_b obuhvaćaju:

50 član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži 2-okso-4-pirolil; pirazolil; 2-okso-3,4-dihidro-5-pirimidil; 2-okso-3,4-dihidro-4-pirimidil; 2-okso-tetrahidro-4-pirimidil; 2-okso-tetrahidro-5-pirimidil; 2-okso-4-pirimidil; i 2-okso-5

-pirimidil; gdje je svaka od spomenutih R^5_a i R^5_b grupa supstituirana sa 0, 1, 2, 3 ili 4 R^{236} grupa;

55 $-OR$ spomenuti supstituenti koji definiraju R^5_a i R^5_b obuhvaćaju dio parcijalnih formula (9.16) do (9.35), uključivo:



5

gdje u spomenutim parcijalnim formulama (9.16) do (9.35), q je cijeli broj izabran od 0 i 1 u parcijalnoj formuli (9.17);
 10 n je cijeli broj izabran od 0, 1 i 2 u parcijalnoj formuli (9.18); i isprekidane linije koje se pojavljuju u formulama (9.17), (9.19), (9.22), (9.23), (9.24), (9.25) i (9.30) predstavljaju dvostruku vezu ili jednostruku vezu;

X^1 je O ili S;

15 X^2 , u parcijalnoj formuli (9.26) i gdje isprekidana linija u parcijalnoj formuli (9.25) predstavlja dvostruku vezu, je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži CR^{335} ; CR^{336} ; CR^{346} ; i $COC(=O)NR^{339}R^{342}$, ili, gdje isprekidana linija u formuli (9.25) predstavlja jednostruku vezu, X^2 je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži $CR^{335}R^{339}$; $CR^{336}R^{339}$; i $CR^{346}R^{339}$;

20 X^3 je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži $C(=Z^3)$; $C(S)$; i $CR^{336}R^{340}$;

X^4 je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži $-(CH_2)_m$, gdje je m cijeli broj izabran od 0, 1 i 2;

X^5 je veza ili $-CH_2-$;

25

X^6 je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži $-CH_2-$ i $-C(=O)-$;

R^{333} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; hidroksi; (C_1-C_4) alkoksi; $-CHR^{337}(O)_q(CH_2)_m$ A gdje q je

cijeli broj izabran od 0 i 1, i m je cijeli broj izabran od 0, 1 i 2;

R^{334} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; hidroksi; (C_1-C_4) alkil; (C_1-C_2) alkoksi; $-OC(=O)CH_3$; (C_2-C_3) alkenil; i fenil (C_1-C_2) alkil-;

5

R^{335} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; hidroksi; $-(CH_2)_m A$ gdje je m cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; (C_1-C_6) alkil; i (C_2-C_3) alkanolil; gdje je spomenuta alkil grupa supstituirana sa 0 do 3 supstituenta nezavisno izabrana iz grupe koja bitno sadrži bromo; kloro ili fluoro; nitro; $-NR^{340}R^{341}$; $-CO_2R^{340}$; $-OR^{340}$; $-OC(=O)R^{340}$; $-C(=O)R^{340}$; ciano; $-C(=Y)NR^{340}R^{341}$; $-NR^{340}C(=Y)NR^{340}R^{341}$; $-NR^{340}C(=Y)R^{340}$; $NR^{340}C(=O)OR^{340}$; $-C(NR^{340})NR^{340}R^{341}$; $-C(NCN)NR^{340}R^{341}$; $-C(NCN)SR^{340}$; $-NR^{340}SO_2R^{340}$; $-S(O)_mR^{340}$; gdje je m cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; $-NR^{340}SO_2CF_3$; $-NR^{340}C(=O)C(=O)NR^{340}R^{341}$; $-NR^{340}C(=O)OR^{340}$; imidazolil; i 1-(NHR³⁴⁰)-2-imidazolil;

10

svaki R^{336} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; bromo, kloro ili fluoro; ciano; R^{343} ; ciklopropil supstituiran sa 0 ili 1 supstituentom nezavisno izabranim iz grupe koja bitno sadrži R^{339} ; $-OR^{340}$; $-CH_2OR^{340}$; $-NR^{340}R^{342}$; $-CH_2NR^{340}R^{342}$; $-C(=O)OR^{340}$; $-C(=O)NR^{340}R^{342}$; $-CH=CR^{339}R^{339}$; $-C\equiv CR^{339}$; i $-C(=Z^3)H$;

15

R^{337} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; $-C(=O)R^{338}$; imidazolil; pirazolil; triazolil; tetrazolil; oksazolil; izoksazolil; oksadiazolil; tiadiazolil; tiazolil; oksazolidinil; tiazolidinil; i imidazolidinil;

20

svaki R^{338} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži $-OR^{340}$; $-NR^{340}R^{342}$; i $-R^{343}$;

svaki R^{339} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; bromo, kloro ili fluoro; i (C_1-C_4) alkil supstituiran sa 0 do 3 atoma fluora;

25

svaki R^{340} i R^{341} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i (C_1-C_4) alkil;

svaki R^{342} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži $-OR^{340}$ i $-R^{340}$;

R^{343} je (C_1-C_4) ;

30

svaki R^{344} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži bromo, kloro ili fluoro; nitro; ciano; $-NR^{340}R^{346}$; $-NR^{346}R^{342}$; $-C(=Z^3)R^{338}$; $-S(O)_mR^{343}$ gdje je m cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; $-OR^{342}$; $-OC(=O)NR^{340}R^{342}$; $-C(NR^{342})NR^{340}R^{342}$; $-C(NR^{340})SR^{343}$; $-OC(=O)CH_3$; $-C(NCN)NR^{340}R^{342}$; $-C(S)NR^{340}R^{342}$; $-NR^{342}C(=O)R^{347}$; $-C(=O)R^{347}$; oksazolil; imidazolil; tiazolil; pirazolil; triazolil; i tetrazolil;

35

svaki R^{345} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i (C_1-C_4) alkil supstituiran sa 0 do 3 atoma fluora;

svaki R^{346} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; $-R^{343}$; $-C(=O)R^{343}$; $-C(=O)C(=O)R^{338}$; $-C(=O)NR^{340}R^{342}$; $-S(O)_mR^{343}$ gdje je m cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; $-C(NCN)SR^{343}$; $-C(NCN)R^{343}$; $-C(NR^{342})R^{343}$; $-C(NR^{342})SR^{343}$; i $-C(NCN)NR^{340}R^{342}$;

40

svaki R^{347} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži $-R^{343}$; $-C(=O)R^{343}$; oksazolidinil; oksazolil; tiazolil; pirazolil; triazolil; tetrazolil; imidazolil; imidazolidinil; tiazolidinil; izoksazolil; oksadiazolil; tiaziazolil; morfolinil; piperidinil; piperazinil; i pirolil; gdje svaka od spomenutih navedenih R^{347} heterocikličnih grupa je supstituirana sa 0 do 2 (C_1-C_2) alkil grupa;

45

R^{348} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; (C_1-C_5) alkil; (C_2-C_5) alkenil; benzil; i fenetil;

R^{349} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; (C_1-C_5) alkil; (C_1-C_5) alkanolil; i benzoil;

50

R^{350} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; (C_1-C_4) alkil; karboksi; aminokarbonil; (C_1-C_6) alkil supstituiran sa 0 ili 1 karboksi, $-(CH_2)_mC(=O)(C_1-C_6)$ alkoksi; ili $-(CH_2)_m(C_6-C_{10})$ aril; gdje je m cijeli broj izabran od 0, 1 i 2;

55

R^{351} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; (C_1-C_6) alkil; $-C(=Y)R^{352}$; $C(=Y)NH_3$; $-C(=O)OR^{352}$; i $-(CH_2)_nX^7$ (piridil) gdje je n cijeli broj izabran od 0, 1, 2, 3, 4 i 5; i X^7 je veza ili $-CH=CH-$; i gdje spomenuti piridil dio je supstituiran sa 0 ili 1 bromo, kloro ili fluoro;

R^{352} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži (C_1-C_6) alkil (C_3-C_8) cikloalkil; $-(CH_2)_m(C_6-C_{10})$ aril; i

$-(\text{CH}_2)_n\text{X}^7$ (piridil) gdje je n cijeli broj izabran od 0, 1, 2, 3, 4 i 5; i X^7 je veza ili $-\text{CH}=\text{CH}-$; i gdje je spomenuti piridil dio supstituiran sa 0 ili 1 bromo, kloro ili fluoro;

R^{353} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; $-\text{R}^{345}$; (C_1-C_3) alkil supstituiran sa 0 ili 1 supstituentom hidroksi, ili (C_1-C_3) alkiloksi (C_1-C_3) alkil;

R^{354} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; $-\text{R}^{345}$; karboksi; (C_1-C_3) alkiloksi (C_1-C_3) alkil; (C_3-C_7) cikloalkil; i (C_1-C_5) alkil supstituiran sa 0 ili 1 $-\text{NR}^{340}\text{R}^{341}$;

ili R^{353} i R^{354} su uzeti zajedno kako bi formirali $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_2-$;

R^{355} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; hidroksi; (C_1-C_4) alkil supstituiran sa 0 ili 1 supstituentom koji sadrži član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži hidroksi; $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{340}$; $-\text{NR}^{340}\text{R}^{341}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{340}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{343}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^{340}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{340}\text{R}^{341}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^{340}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NR}^{340}\text{R}^{341}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{PO}_3\text{H}_2$; $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{343}$; i $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NHC}(=\text{O})$ (fenil), gdje je m cijeli broj izabran od 0, 1, 2, 3 i 4;

R^{356} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; (C_1-C_4) alkil; fenil; $-\text{NR}^{340}\text{R}^{341}$; i $-\text{NR}^{340}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkanol;

R^{357} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži $-\text{R}^{340}$; $2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{343}$; i $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{340}\text{R}^{341}$;

R^{358} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{340}$; $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ aril; $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_9)$ (heteroaril); $-\text{CO}_2\text{R}^{340}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{340}\text{R}^{341}$; ciano; nitro; $-\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{NR}^{340}\text{SO}_2\text{R}^{340}$; $-\text{NHSO}_2(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ aril; $-\text{NHCO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkil; $-\text{NR}^{340}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{340}$; i $-\text{NHCO}_2(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ aril;

R^{359} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži $-\text{R}^{345}$; ciano; karboksi; formil; $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{340}$; i (C_1-C_4) alkanol;

R^{360} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži ciano; $-\text{NR}^{341}$; $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkil; $-\text{SO}_2(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ aril; $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{340}$; $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ aril; $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_9)$ heteroaril; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{340}\text{R}^{341}$; i $-\text{CO}_2\text{R}^{340}$;

R^{361} i R^{362} svaki je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; ciano; nitro; $-\text{CO}_2\text{R}^{340}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{340}\text{R}^{341}$; $-\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{340}$; $-\text{NHCO}_2\text{R}^{340}$; i $-\text{NHSO}_2\text{R}^{340}$;

A je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži piridil; morfolinil; piperidinil; imidazolil; tienil; pirimidil; tiazolil; fenil; i naftil; gdje je svaka od spomenutih A grupa supstituirana sa 0 do 2 supstituenta R^{344} ili sa 1 supstituentom R^{345} ;

Z^3 je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži O; $-\text{NR}^{342}$; NOR^{340} ; $\text{N}(\text{CN})$; $\text{C}(\text{CN})_2$; $\text{CR}^{340}\text{NO}_2$; $\text{CR}^{340}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{343}$; $\text{CR}^{340}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{340}\text{R}^{341}$; $\text{C}(\text{CN})\text{NO}_2$; $\text{C}(\text{CN})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{343}$; i $\text{C}(\text{CN})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{340}\text{R}^{341}$; i

Y je O ili S;

(V-D) -OR spomenuti supstituenti koji definiraju R^5_a i R^5_b obuhvaćaju dio parcijalne formule (9.36):



gdje

isprekidana linija označava jednostruku ili dvostruku vezu;

X^1 je $-\text{CR}^{472}\text{R}^{473}$ - gdje spomenuta isprekidana linija označava jednostruku vezu; ili $-\text{CR}^{473}$ - gdje spomenuta isprekidana linija označava dvostruku vezu;

X^2 je $-\text{CR}^{475}\text{R}^{477}\text{R}^{478}$ - ili $-\text{C}(=\text{NOR}^{481})\text{R}^{482}$ - gdje spomenuta isprekidana linija označava jednostruku vezu; ili $-\text{CR}^{477}\text{R}^{478}$ gdje spomenuta isprekidana linija označava dvostruku vezu;

R^{472} je nezavisni član izabran iz grupe koja bitno sadrži H; hidroksi; bromo, kloro ili fluoro; i $-\text{OR}^{479}$;

svaki R^{473} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži ciano; cianometil; benziloksi; $-\text{R}^{475}$; $-\text{CO}_2\text{R}^{475}$; $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ aril; $-\text{C}(\text{Y})\text{NR}^{475}\text{R}^{476}$; $-\text{C}(\text{Y})\text{NR}^{475}(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ aril; $-(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ aril; i $-(\text{CH}_2)_n$ (5- do 10-člani heteroaril); gdje je n cijeli broj izabran od 0, 1, 2 i 3; svaka R^{473} grupa je supstituirana sa 0 do 3 supstituenta R^{474} ; i

svaka R^{473} grupa je supstituirana sa 0 ili 1 supstituenta R^{480} ;

5 svaki R^{474} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži bromo, kloro, ili fluoro; ciano; nitro; (C_1-C_6) alkil; (C_2-C_6) alkenil; $-OR^{475}$; (C_3-C_7) cikloalkoksi; $-NR^{475}R^{476}$; $-NR^{475}OR^{476}$; $-S(O)_mR^{475}$ gdje je m cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; $-CO_2R^{475}$; $-C(=O)R^{475}$; $-SO_2NR^{475}R^{476}$; $-C(=O)NR^{475}R^{476}$; $-CR^{475}R^{476}SO_2NR^{475}R^{476}$; $-CR^{475}R^{476}C(=O)NR^{475}R^{476}$; $-NHSO_2R^{475}$; $-NHSO_2NR^{475}R^{476}$; $-NHC(=O)NR^{475}R^{476}$; $-NHC(=O)(C_1-C_6)$ alkil i $-NHC(=O)O(C_1-C_6)$ alkil;

svaki R^{475} i R^{476} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; i (C_1-C_6) alkil;

10 R^{477} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži $-R^{473}$; 2-okso-piridil; 3-okso-piridil; 4-okso-piridil; 2-okso-pirolil; 4-okso-tiazolil; 4-okso-piperidil; 2-okso-kinolil; 4-okso-kinolil; 1-okso-izokinolil; 4-okso-oksazolil; 5-okso-pirazolil; 5-okso-izoksazolil; i 4-okso-izoksazolil; gdje je svaka spomenuta R^{477} grupa supstituirana sa 0 do 3 supstituenta R^{474} ;

15 R^{478} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži $-R^{475}$; ciano; $-(CH_2)_p(C_6-C_{10})$ aril; i $-(CH_2)_p(5-$ do 10-člani heteroaril); gdje je p cijeli broj izabran od 1, 2 i 3; i gdje je svaka spomenuta R^{478} grupa supstituirana sa 0 do 3 supstituenta R^{474} ;

20 R^{479} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži formil; karbamoil; tiokarbamil; (C_1-C_6) alkil; (C_2-C_6) alkenil; (C_1-C_4) alkoksi (C_1-C_4) alkil-; i (C_1-C_6) alkanoil; gdje su spomenuti alkil dijelovi iz svake od spomenutih R^{479} grupa supstituirani sa 0 do 3 supstituenta nezavisno izabrana iz grupe koja bitno sadrži bromo, kloro, ili fluoro; hidroksi; i (C_1-C_4) alkoksi;

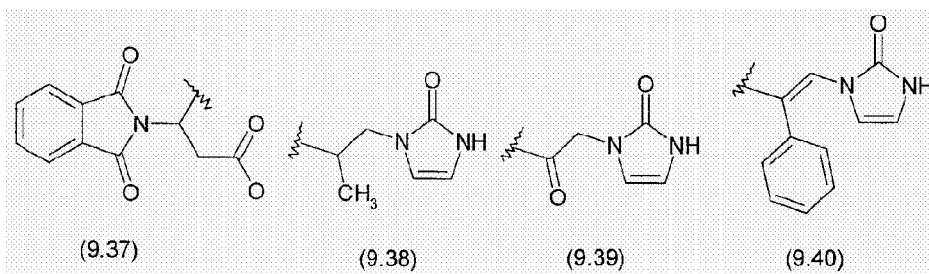
25 R^{480} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži ciklobutil; ciklopentil; cikloheksil; 2-ciklobuten-1-il; 2-ciklopenten-1-il; 3-ciklopenten-1-il; 2,4-ciklopentadien-1-il; 3,5-cikloheksadien-1-il; pirolil; pirolidinil; dioksolanil; imidazolil; oksazolil; imidazolidinil; pirazolil; pirazolidinil; piranil; piperidinil; 1,4-dioksanil; morfolinil; 1,4-ditianil; tiomorfolinil; piperazinil; 1,3,5-tritianil; oksazinil; izoksazinil; oksadiazinil; i oksadiazinil; gdje je svaka spomenuta R^{480} grupa supstituirana sa 0 do 2 (C_1-C_2) alkila;

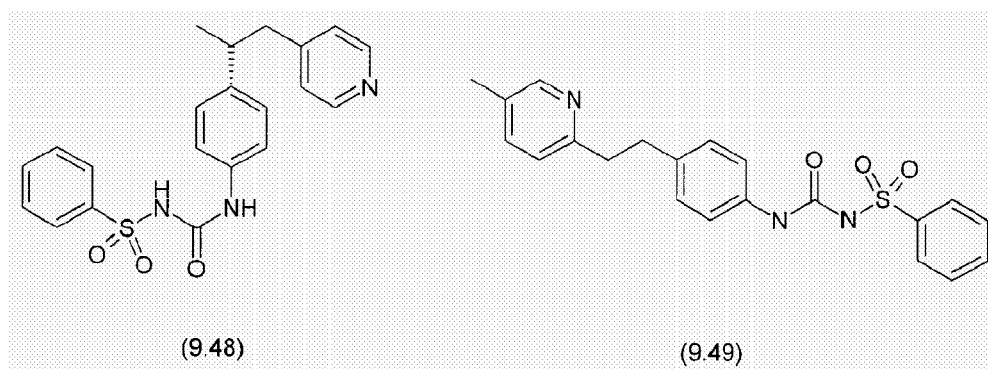
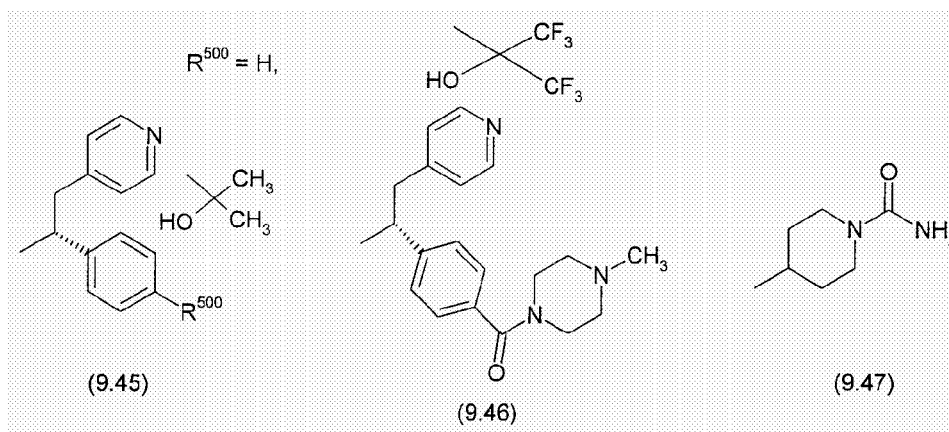
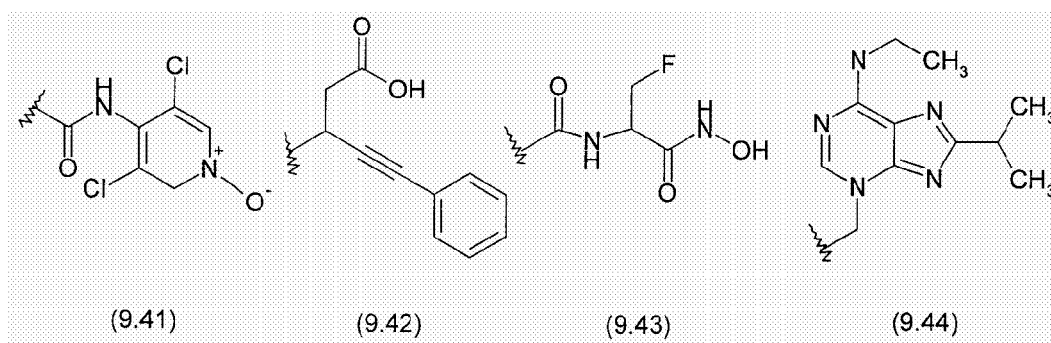
30 R^{481} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; (C_1-C_6) alkil; (C_2-C_6) alkenil; (C_2-C_6) alkinil; $-C(Y)NR^{475}R^{476}$; $-C(Y)NH(C_6-C_{10})$ aril; $-C(Y)(C_1-C_6)$ alkoksi; $-C(Y)(C_6-C_{10})$ ariloksi; i $-C(Y)(C_1-C_6)$ alkil;

35 R^{482} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži fenil i piridinil; gdje je svaka od spomenutih R^{482} grupa supstituirana sa 0 do 3 supstituenta nezavisno izabrana iz grupe koja bitno sadrži bromo, kloro ili fluoro; (C_1-C_4) alkil; hidroksi; (C_1-C_4) alkoksi; $-NR^{475}R^{476}$; i $-S(O)_mR^{475}$, gdje je m cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; i

Y je O ili S; ili

40 (V-E) -OR, spomenuti supstituenti koji definiraju R^5_a i R^5_b obuhvaćaju dio parcijalnih formula (9.37) do (9.49), uključivo:





5

Poželjni spojevi formule (9.0) ili (9.1) gdje su R^5_a i R^5_b kako je definirano gore za (V-D), uključuju one spojeve gdje je R^1 etil i R je ciklopentil, cikloheksil, ili (C_6-C_{10}) aril.

10 Drugi poželjni spojevi formule (9.0) ili (9.1) uključuju ona gdje R^{473} je $-(CH_2)_n(C_6-C_{10})$ aril ili $-(CH_2)_n$ (5- do 10-člani heteroaril), gdje je n cijeli broj izabran od 0, 1, 2 i 3; i poželjnije, gdje je R^{473} fenil ili piridin-4-il.

Specifične realizacije spojeva formule (9.0) ili (9.1) gdje su R^5_a i R^5_b kako je definirano za (V-A) uključuju ona gdje je R ciklopentil ili cikloheksil, R^1 je (C_1-C_2) alkil, poželjno etil, jedan od R^5_a i R^5_b je vodik, a drugi je supstituent formule (9.2) gdje isprekidana linija predstavlja jednostruku vezu, m je 0, R^{113} i R^{114} su u cis odnosu jedan prema drugom, R^{113} je cinao, R^{115} je vodik, i R^{114} karboksi, $-CH_2OH$, ili $CH_2C(=O)NH_2$.

15 Drugi poželjni spojevi formule (9.0) ili (9.1) uključuju one gdje je R fenil supstituiran sa fluoro; R^1 je (C_1-C_2) alkil; poželjno etil, jedan od R^5_a i R^5_b je vodik a drugi je supstituent formule (9.2) gdje isprekidana linija predstavlja jednostruku vezu, R^{113} je ciano, i R^{115} i R^{114} su oba vodik.

20 Termin "halo", kako je ovdje korišteno, ako nije drugačije naznačeno, označava fluoro, kloro, bromo ili jodo. Poželjne halo grupe su fluoro, kloro i bromo.

25 Termin "alkil", kako je ovdje korišteno, ako nije drugačije naznačeno, označava zasićene monovalentne ugljikovodične radikale koji su normalni ili razgranati dijelovi koji sadrže od 1 do 6, poželjno 1 do 4, atoma ugljika.

Termin "alkoksi", kako je ovdje korišteno, ako nije drugačije naznačeno, označava O-alkil grupe gdje je "alkil" kako je gore definirano.

- 5 Termin "alkenil", kako je ovdje korišteno, ako nije drugačije naznačeno, označava grupe koje imaju jednu ili više dvostrukih veza gdje je "alkil" gore definiran.

Termin "cikloalkil", kako je ovdje korišteno, ako nije drugačije naznačeno, označava zasićene ciklo ugljikovodične radikale koji sadrže od 3 do 7 atoma ugljika, poželjno 5 ili 6 atoma ugljika, uključujući takve specifične radikale kao ciklobutil, ciklopentil, i cikloheptil.

Termin "aril", kako je ovdje korišteno, ako nije drugačije naznačeno, označava organske radikale izvedene od aromatičnog ugljikovodika sa uklanjanjem jednog vodika, koji sadrži karbociklični dio koji je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži benzil; cis- i trans-dekahidronaftalenil; 2,3-1H-dihidroindenil (indanil); indenil; 1-naftalenil; 2-naftalenil; fenil; i 1,2,3,4-teterahidronaftalenil; i poželjno označava fenil;

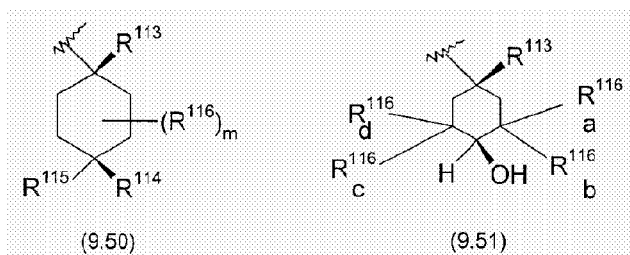
Termin "heterociklil" ili "heterociklik", kako je ovdje korišteno, ako nije drugačije naznačeno, označava aromatične i nearomatične heterociklične grupe koje sadrže jedan ili više heteroatoma od kojih je svaki izabran od O, S i N. Unutar ovog značenja uključene su heterociklične grupe koje su sustavi benzo-stopljenog prstena i sustavi prstena supstituirani sa okso dijelom. Unutar obima ove definicije uključene su slijedeće specifične grupe: akridinil; benzimidazolil; benzodioksolan; 1,3-benzodioksol-5-il; benzo[b]furanil; benzo[b]tiofenil; benzoksazolil; benzotiazolil; karbazolil; cinolinil; 2,3-dihydrobenzofuranil; 1,3-dioksan; 1,3-dioksolan; 1,3-ditian; 1,3-ditiolan; furanil; imidazolidinil; imidazolil; imidazolil; 1H-indazolil; indolinil; indolil; 3H-indolil; izoindolil; izokinolinil; izotiazolil; izoksazolil; morfolinil; 1,8-naftiridinil; oksadiazolil; 1,3-oksatiolan; oksazolidinil; oksazolil; oksiranil; paratiazinil; fenazinil; fenotiazinil; fenoksazanil; ftalazinil; piperazinil; piperidinil; pteridinil; piranil; pirazinil; pirazolidinil; pirazolil; pirazolo[1,5-c]triazinil; pirazolil; piridazinil; piridil; pirimidinil; pirimidil; pirolil; pirolidinil; purinil; kinazolinil; kinolinil; 4H-kinazolinil; kinoksalinil; teterazolidinil; teterazolil; tiadiazolil; tiazolidinil; tiazolil; tienil; tiomorfolinil; triazinil; i triazolil.

Sa referencom na R^{114} supstituent parcijalne formule (9.2) formule (9.0) ili (9.1) (C_3 - C_9) heterociklična grupa se može vezati na (C_1 - C_6) alkil grupu sa dušikom ili, poželjno, atom ugljika. Primjer C_3 heterociklične grupe je tiazolil, a primjer C_9 heterociklične grupe je kinolinil. Primjeri nearomatičnih heterocikličnih grupa su pirolidinil, piperidino, morfolino, tiomorfolino i piperazinil. Primjeri aromatičnih heterocikličnih grupa koji su poželjni su piridinil, imidazolil, pirimidinil; pirazolil; triazolil, pirazinil, teterazolil, furil, tienil, izoksazolil i tiazolil. Poželjna heterociklična grupa koja ima stopljeni benzen prsten je benzimidazolil.

Gdje su heterociklične grupe specifično navedene ili pokrivene kao supstituenti za spoj formule (9.0) ili (9.1) prema (V-A), podrazumijeva se da su svi prikladni izomeri takvih heterocikličnih grupa namijenjeni. Tako, na primjer, u definiciji supstituenta R^{114} , termin "tiazolil" uključuje 2-, 4- ili 5-tiazolil; termin "imidazolil" uključuje 2-, 4- ili 5-imidazolil; termin "pirazolil" uključuje 3-, 4- ili 5-pirazolil; termin "oksazolil" uključuje 2-, 4- ili 5-oksazolil; termin "izoksazolil" uključuje 3-, 4- ili 5-izoksazolil, i tako dalje. Slično, u definiciji supstituenta R^{116} , termin "piridil" uključuje 2-, 3- ili 4-piridil.

Neke "aminal" ili "acetal"-slične kemijske strukture unutar predmeta formule (9.0) ili (9.1) mogu biti nestabilne. Takve strukture mogu se pojaviti gdje su dva heteroatoma vezana na isti atom ugljika. Na primjer, gdje R je (C_1 - C_6) alkil supstituiran sa hidroksi, moguće je da hidroksi može biti vezan na isti ugljik koji je vezan na atom dušika odakle se pruža R. Treba se razumjeti da takva dva nestabilna spoja nisu unutar predmeta ovog izuma.

Poželjni spojevi formule (9.0) ili (9.1) prema (V-A) uključuju ona gdje je R^5_a ili R^5_b grupa parcijalne formule (9.50) ili (9.51):



gdje za parcijalnu formulu (9.5) R^{113} i R^{114} , posebno gdje R^{114} je -OH, su cis sa jedan u odnosu na drugi, a za parcijalnu formulu (9.51) R^{116}_a , R^{116}_b , R^{116}_c i R^{116}_d su nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži -H; -CH₃; -CF₃; -CHF₂; i -CH₂F.

5

Drugi poželjni spojevi formule (9.0) ili (9.1) prema (V-A) uključuju one gdje je R član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži cikloheksil, ciklopentil, ciklobutil, metilenciklopropil, izopropil, fenil, i 4-fluoro-fenil.

10

Drugi poželjni spojevi formule (9.0) ili (9.1) prema (V-A) uključuju one gdje R^1 je (C₁-C₂) alkil supstituiran sa 0 do 3 atoma fluora, i, poželjnije, one gdje je R^1 etil.

15

Drugi poželjni spojevi formule (9.0) ili (9.1) prema (V-A) uključuju one gdje je jedan od R^5_a i R^5_b vodik a drugi je grupa parcijalne formule (9.2) gdje isprekidana linija vezana na atom ugljika prstena na koji je R^{113} vezan predstavlja jednostruku vezu.

20

Drugi poželjni spojevi formule (9.0) ili (9.1) prema (V-A) uključuju one gdje je jedan od R^5_a i R^5_b vodik a drugi je grupa parcijalne formule (9.2) gdje isprekidana linija vezana na atom ugljika prstena na koji je R^{113} vezan predstavlja jednostruku vezu, a R^{113} je ciano.

25

Drugi poželjni spojevi formule (9.0) ili (9.1) prema (V-A) uključuju one gdje je jedan od R^5_a i R^5_b vodik a drugi je grupa parcijalne formule (9.2) gdje isprekidana linija vezana na atom ugljika prstena na koji je R^{113} vezan predstavlja jednostruku vezu, m je 0 a R^{115} je vodik.

Drugi poželjni spojevi formule (9.0) ili (9.1) prema (V-A) uključuju one gdje je jedan od R^5_a i R^5_b vodik a drugi je grupa parcijalne formule (9.2) gdje isprekidana linija vezana na atom ugljika prstena na koji je R^{113} vezan predstavlja jednostruku vezu, m je 0 a R^{115} je vodik, i R^{114} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži -OH; -CH₂OH; -C(CH₃)₂OH; -C(=O)OH; -C(=O)OCH₃; -C(=O)OCH₂CH₃; i -CH₂C(=O)NH₂.

30

Drugi poželjni spojevi formule (9.0) ili (9.1) prema (V-A) uključuju one gdje je R član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži ciklobutil; ciklopentil; cikloheksil; i 4-fluoro-fenil; R^1 je etil; jedan od R^5_a i R^5_b je vodik a drugi je grupa parcijalne formule (9.51) gdje je R^{113} ciano; R^{115} je vodik; R^{114} je -OH; R^{113} i R^{114} su cis jedan u odnosu na drugi, i R^{116}_a , R^{116}_b , R^{116}_c i R^{116}_d su svaki član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži -H; i -CH₃.

35

Drugi poželjni spojevi formule (9.0) ili (9.1) uključuju one gdje je R^1 etil.

Drugi poželjni spojevi formule (9.0) ili (9.1) uključuju one gdje je R član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži cikloheksil, ciklopentil; metilenciklopropil; izopropil; fenil; i 4-fluoro-fenil.

Specifični poželjni spojevi formule (9.0) ili (9.1) prema (V-A) uključuju:

40

1-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-oksocikloheksankarbonitril;

Trans-4-ciano-4-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)cikloheksankarboksilna kiselina metil ester;

Cis-4-ciano-4-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)cikloheksankarboksilna kiselina metil ester;

45

Trans-4-ciano-4-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)cikloheksankarboksilna kiselina;

Cis-4-ciano-4-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)cikloheksankarboksilna kiselina;

50

1-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-oksocikloheksankarbonitril;

Cis-4-ciano-4-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)cikloheksankarboksilna kiselina metil ester;

Trans-4-ciano-4-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)cikloheksankarboksilna kiselina metil ester;

55

Cis-4-ciano-4-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)cikloheksankarboksilna kiselina;

Trans-4-ciano-4-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)cikloheksankarboksilna;

Cis-1-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-hidroksimetilcikloheksankarbonitril;

Cis-4-ciano-4-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)cikloheksankarboksilna kiselina amid;

5 Trans-4-ciano-4-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)cikloheksankarboksilna kiselina amid;

Cis-1-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-(1-hidroksi-1-metiletil)cikloheksankarbonitril;

10 Cis-1-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-(1-hidroksicikloheksankarbonitril;

Cis-1-[3-etil-1-(4-fluorofenil)-1H-indazolo-6-il]-4-hidroksicikloheksankarbonitril;

Cis-1-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-hidroksicikloheksankarbonitril;

15 Cis-1-(1-ciklobutil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-hidroksicikloheksankarbonitril;

Cis-1-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-hidroksi-4-metilcikloheksankarbonitril;

20 Trans-1-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-hidroksi-4-metilcikloheksankarbonitril;

Cis-4-ciano-4-(1-ciklobutil-3-etil-1H-indazol-6-il)-cikloheksankarboksilna kiselina;

Trans -4-ciano-4-(1-ciklobutil-3-etil-1H-indazol-6-il)cikloheksankarboksilna kiselina;

25 6-bromo-3-etil-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol;

4-[3-etil-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-hidroksicikloheksankarboksilna kiselina etil ester;

4-ciano-4-[3-etil-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]cikloheksankarboksilna kiselina etil ester;

30 4-[3-etil-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]cikloheks-3-enekarboksilna kiselina etil ester;

4-ciano-4-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-cikloheksankarboksilna kiselina etil ester;

35 Cis-4-ciano-4-[3-etil-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]cikloheksankarboksilna kiselina;

4-(3-etil-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]cikloheks-3-enekarboksilna kiselina; i

4-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-hidroksicikloheksankarboksilna kiselina.

40

Izraz "farmaceutski prihvatljive soli", kako je ovdje korišteno, ako nije drugačije naznačeno, uključuje soli kiselih ili baznih grupa koje mogu biti prisutne u spojevima formule (9.0) ili (9.1). Na primjer, farmaceutski prihvatljive soli uključuju soli natrija, kalcija i kalija grupa karboksilne kiseline i hidriklorid soli amino grupa. Druge farmaceutski prihvatljive soli amino grupa su hidrobromid, sulfat, vodik sulfat, fosfat, vodik fosfat, dihidrogen fosfat, acetat, 45 sukcinat, citrat, tartrat, laktat, mandijelat, metansulfonat (mezilat) i p-toluensulfat (tozilat) soli.

Neke vrste gore opisanih spojeva mogu imati asimetrične centre i zato postoje u raznim enantiomernim oblicima. Svi optički izomeri i stereoizomeri spojeva formule (9.0) ili (9.1), i njihove smjese smatra se da su unutar predmeta izuma. U odnosu na spojeve formule (9.0) ili (9.1), izum uključuje primjenu racemata, jednog enantiomernog oblika, jednog 50 diastereomernog oblika, ili njihove smjese. Spojevi formule (9.0) ili (9.1) mogu također postojati kao tautomeri. Ovaj izum odnosi se na primjenu svih takvih tautomera i njihovih smjesa.

Druge realizacija ovog aspekta ovog izuma odnosi se na farmaceutski pripravak za inhibiciju PDE4 ili proizvodnje TNF kod sisavaca koji sadrži terapeutski efikasnu količinu terapeutski aktivnog pripravka materije koja sadrži spoj kako je 55 gore opisano, ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, i njegov farmaceutski prihvatljiv nosač.

Druge realizacija ovog izuma odnosi se na inhibiciju PDE4 ili proizvodnju TNF sa unošenjem terapeutski efikasne količine terapeutski aktivnog predmetnog pripravka koji sadrži spoj kako je gore opisano ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol.

Slijedom navedenoga, ovaj izum također se odnosi na postupak tretiranja ili prevencije oboljenja ili stanja kod sisavaca kome treba takav tretman gdje spomenuto oboljenje ili stanje odgovara na inhibiciju PDE4 ili proizvodnju TNF i jest član izabran iz grupe koja bitno sadrži astmu; upalu zgloba, reumatski artritis; gihtičan artritis; reumatsku spondilozu, osteoartritis; sepsu; septički šok; endotoksični šok; gram negativnu sepsu; toksični šok sindrom; sindrom akutnog respiratornog distresa; cerebranu malariju; kronično opstruktivno plućno oboljenje (COPD), uključujući astmu, kronični bronhitis i plućnu emfizemu; silikozu; plućnu sarkoidozu; oboljenja resorpcije kosti; reperfuzionu povredu; implant reakciju prema domaćinu; alograft odbijanja; groznicu i mialgije zbog bakterijske, virusne ili gljivične infekcije uključujući influencu; kakeksiju sekundarnu prema infekciji ili malignosti; kakeksiju sekundarnu prema sindromu stečenog gubitka imuniteta (AIDS); AIDS; HIV infekciju; ARC (AIDS u odnosu na kompleks); keloid formiranje; formiranje tkiva ožiljka; *Crohn*-ovo oboljenje; ulcerativni kolitis; piresis; multiple skleroze; tip 1 dijabetes melitus; autoimuni dijabetes; sistemski lupus eritematosus; bronhitis; psorijazu; *Bechet*-ovo oboljenje; anafilaktoidni purpurni nefritis; kronični glomerulonefritis; upalno crijevno oboljenje; leukemiju; alergijski rinitis; i dermatitis, koji obuhvaća unošenje u spomenutog sisavaca terapijski efikasne količine terapijski aktivnog predmetnog pripravka koji sadrži spoj formule (IA) ili (IB), opcionalno zajedno sa farmaceutski prihvatljivim nosačem.

Nadalje, ovaj izum odnosi se na farmaceutske pripravke za prevenciju ili tretman gore navedenih oboljenja i stanja, posebno uključujući astmu, kod sisavaca, koji obuhvaćaju primjenu terapijski efektivne količine spoja formule (9.0) ili (9.1), ili njihovih farmaceutski prihvatljivih soli, zajedno sa farmaceutski prihvatljivim nosačima.

Ovaj izum nadalje se odnosi na postupak tretiranja ili prevencije gornjih specifičnih oboljenja i stanja sa unošenjem u pacijenta terapijski efikasne količine spoja formule (9.0) ili (9.1) ili njegove farmaceutski prihvatljive soli. Posebno, ovaj izum uključuje spojeve korisne u tretiranju ili prevenciji jednog od članova izabranih iz grupa oboljenja i stanja koja obuhvaćaju bitno (1) upalna oboljenja i stanja koja obuhvaćaju: upalu zgloba, reumatski artritis, reumatsku spondilozu, osteoartritis, upalno oboljenje crijeva, ulcerativni kolitis, kronični glomerulonefritis, dermatitis, i *Chron*-ovo oboljenje; (2) respiratorna oboljenja i stanja koja obuhvaćaju: astmu, akutni sindrom respiratornog udara, kronično plućno upalno oboljenje, bronhitis, kronično oboljenje opstrukcije dišnih putova, i silikozis; (3) infektivna oboljenja i stanja koja obuhvaćaju: sepsu, septički šok, endotoksični šok, gram negativnu sepsu, sindrom toksičnog šoka, groznicu i mialgije uslijed bakterijske, virusne ili gljivične infekcije, i influencu; (4) oboljenja imunosti i stanja koja obuhvaćaju: autoimuni dijabetes, sistemski lupus eritematosus, reakciju kalemata prema domaćinu, alograft odbijanja, multiple skleroze, psorijazu, i alergijski rinitis; i (5) druga oboljenja i stanja koja obuhvaćaju: oboljenja resorpcije kosti; povredu reperfuzije; kakeksiju sekundarnu na infekciju ili malignost; kakeksiju sekundarnu ljudski stečeni sindrom gubitka imuniteta (AIDS), infekciju sa ljudskim virusom gubitka imuniteta (HIV), ili AIDS koji se odnosi na kompleks (ARC); keloid formiranje; formiranje tkiva ožiljka; tip 1 dijabetes melitus; i leukemiju; gdje spomenuti spoj sadrži inhibitor PDE4.

Posebno važna, među gore navedenim oboljenjima i stanjima koja se mogu tretirati ili sprečavati korištenjem spojeva iz ovog izuma su upalna oboljenja i stanja i respiratorna oboljenja i stanja. Među upalnim oboljenjima i stanjima koji su posebno značajni u odnosu na uspješan tretman ili prevenciju korištenjem spojeva iz ovog izuma su: upala zgloba, reumatski artritis, osteoartritis, i upalno oboljenje crijeva. Među respiratornim oboljenjima i stanjima koji su posebno značajni u odnosu na uspješan tretman ili prevenciju korištenjem spojeva iz ovog izuma su: astma, sindrom akutnog respiratornog distresa, i bronhitis.

Izraz "tretiranje ili prevencija", kako je ovdje korišteno u vezi unošenja spojeva iz ovog izuma za terapijske potrebe u slučaju raznih članova izabranih iz mnogih grupa oboljenja i stanja, namijenjen je kako bi označio i terapijsku objektivnost spomenutog unošenja isto kao i terapijske rezultate stvarno postignute sa spomenutim unošenjem. Iznos terapije izvršen sa unošenjem spojeva iz ovog izuma može biti u opsegu od poboljšanja do značajnog smanjivanja toka uključenog oboljenja, i iznad aktivnog tretmana spomenutog oboljenja, uključujući obrtanje samog procesa oboljenja koje je prisutno. Veći i najveći stupanj terapijske efikasnosti rezultiraju u prevenciji bilo koje povrede, oštećenja, pogoršanja ili gubitka tjelesnih tkiva ili organa i baznih tjelesnih funkcija slijedeći rane faze degeneracije i opadanja u spomenutim tjelesnim tkivima ili tijelima i spomenutim baznim tjelesnim funkcijama u napadu uključenog oboljenja.

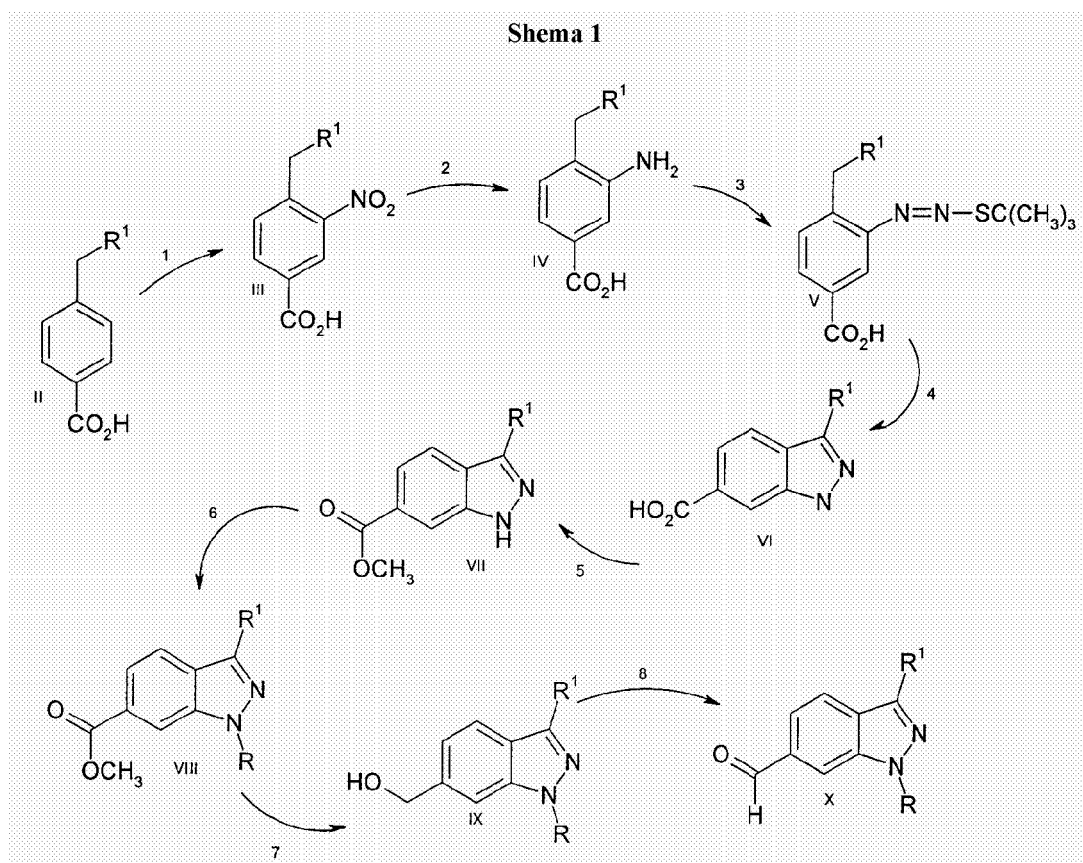
Izraz "rane faze degeneracije i opadanja u tjelesnim tkivima ili tijelima i baznim tjelesnim funkcijama" namijenjen je kako bi označio sam početak početnih patoloških promjena u spomenutim tjelesnim tkivima ili tijelima i baznim tjelesnim funkcijama koje definiraju i rezultat su procesa oboljenja. Spomenute patološke promjene u odnosu na tkiva i organe uključuju promjene u tkivu i sastavu; obliku i strukturi; čvrstoći, jačini, rastezljivosti, elastičnosti, ujednačenom integritetu i stabilnosti, gustoći, jačini rastezljivosti, i drugim mjerama fizičkog kvaliteta; obilnost i iznos njihove prisutnosti kroz tijelo; životna i regenerativna sposobnost na mikro- i makro-nivou; i sposobnost da se uspješno suprotstavi raznim vrstama vanjskih stresova uključujući mehaničku silu i napad mikroorganizama; od spomenutih

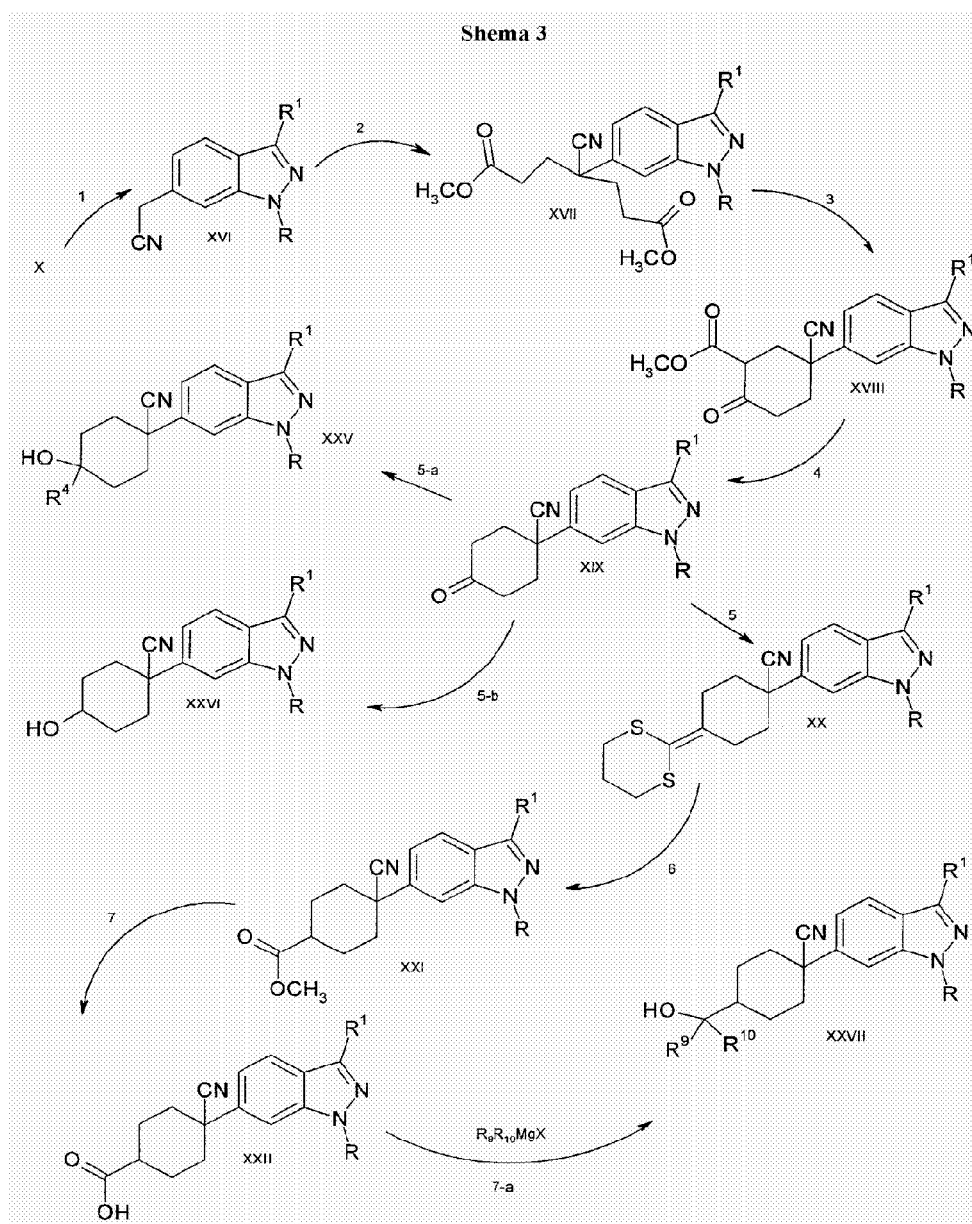
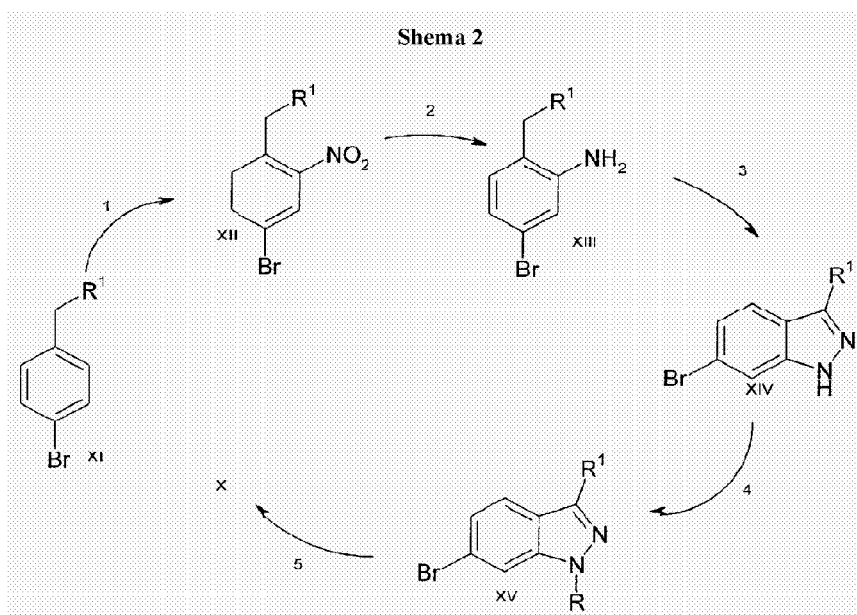
tkiva i organa od onog prisutnog prije napada spomenutog procesa oboljenja, koje rezultira u degradaciji i opadanju korisnih i potrebnih osobina koje karakteriziraju tkiva i organe.

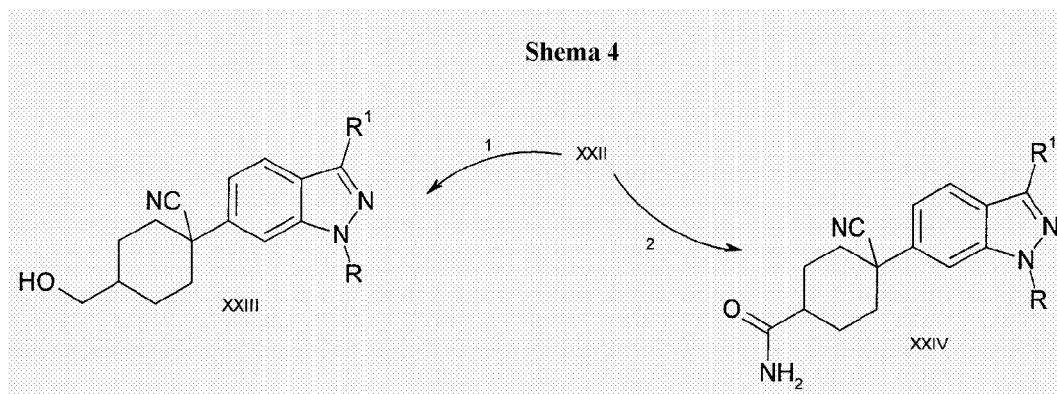
- 5 Patološke promjene u odnosu na tjelesne funkcije su one koje inherentno nastaju iz promjena gore opisanih u odnosu na spomenuta tkiva i organe, i koje također konsekvantno rezultiraju u degradaciji i opadanju korisnih i potrebnih osobina koje karakteriziraju normalnu i ispravnu operaciju spomenutih tjelesnih funkcija. Ove patološke promjene, i u odnosu na tkiva ili organe i u odnosu na tjelesne funkcije, posebno uključuju neprikladan oporavak gore diskutiranih ranih stanja degeneracije i opadanja.
- 10 Sintetičko dobivanje svakog i svih gore opisanih predmetnih pripravaka bioizosterna zamjena indazola-za-katechol ne počinje obično, naravno, sa katechol spojem. Direktno dobivanje indazola samog sa postupcima dobro poznatim u tehnici dobivanja organskih spojeva obično je najdirektniji i efikasan postupak dobivanja spojeva bioizosterne zamjene iz ovog izuma. Tehnička literatura je puna sa prikladnim postupcima za vršenje takvih dobivanja. Ali, da bi se bolje
- 15 ilustrirao način na koji se mogu dobiti spojevi bioizosterne zamjene iz ovog izuma, ovdje je dat niže set brojnih reakcijskih shema i radnih primjera za dobivanje indazol spojeva tipova (II), (III) i (V) kako je gore opisano, npr., spojeva bioizosterne zamjene koji su aktivni kao adrenergici, blokatori kanala kalcija, i PDE4 inhibitori. spomenute reakcijske sheme praćene su sa objašnjenjem svake faze uključene sinteze. Radni primjeri u skladu sa ovim fazama sinteze vršeni su i također objašnjeni dalje niže. Analogni postupci sinteze mogu se vršiti da se dobiju drugi spojevi iz ovog izuma, uz modifikacije gdje je potrebno da se dobiju polazni materijali i reaktanti.

20

Reakcijske sheme 1-7 niže ilustriraju dobivanje spojeva iz ovog izuma tipa (V):







Spojevi u shematskim predstavama gore su numerirana korištenjem rimskih brojeva u uzastopnom redu, polazeći od II. Ovi rimski brojni referentni brojevi nisu neophodni u odnosu na rimske brojeve još korištene u definiranju ovog izuma. Ako nije drugačije naznačeno, R i R¹ su u reakcijskim shemama definirani isto kao ovdje ranije.

Dobivanje spojeva bioizosterne zamjene indazola iz ovog izuma, posebno onih iz formula (9.0) ili (9.1) može izvršiti stručnjak u skladu sa jednim ili više postupaka danim u shemama 1-4 gore i primjeri su niže referirani. U fazi 1 sheme 1, karboksilna kiselina formule II, koja je raspoloživa iz poznatih komercijalnih izvora ili se može dobiti prema postupcima poznatim stručnjacima, nitrira se pod standardnim uvjetima nitracije (HON/H₂SO₄, 0 °C) i rezultirajući nitroderivat formule III se hidrogenizira u fazi 2 sheme 1 korištenjem standardnih postupaka hidrogenacije (H₂-Pd/C pod tlakom) na temperaturi ambijenta (20-25 °C) tijekom nekoliko sati (2-10 sati) radi osiguravanja spoja formule IV. U fazi 3 sheme 1, amino benzoeva kiselina formule IV reagira sa bazom takvom kao natrij karbonat pod vodenim uvjetima i blagim grijanjem dok se većina ne otopi. Reakcijska smjesa je ohlađena na nižu temperaturu (oko 0 °C) i tretira se sa natrij nitratom u vodi. Poslije oko 15 minuta, reakcijska smjesa je polako prenijeta u prikladni kontejner koji sadrži izlomljeni led i jaku kiselinu takvu kao klorovodična kiselina. Reakcijska smjesa je miješana tijekom oko 10-20 minuta i zatim je dodana, na temperaturi ambijenta, u otopinu viška tert-butil tiola u aprotičnom otapalu, takvom kao etanol. Reakcijska smjesa je zakiseljena na pH 4-5 kroz dodavanje neorganske baze, poželjno zasićene vodene Na₂CO₃, i reakcijska smjesa je ostavljena da se miješa na temperaturi ambijenta tijekom oko 1-3 sata. Dodavanje slane vode u reakcijsku smjesu, praćeno sa filtriranjem, osigurava sulfida formule V.

U fazi 4 sheme 1, sulfid formule V konvertira se u odgovarajuću indazol karboksilnu kiselinu formule VI sa reagiranjem sulfida formule V sa jakom bazom, poželjno kalij tert-butoksida, u dimetil sulfoksidu (DMSO) na temperaturi ambijenta. Poslije mješanja tijekom nekoliko sati (1-4 sata), reakcijska smjesa je zakiseljena sa jakom kiselinom, takvom kao klorovodična ili sumporna kiselina, i zatim ekstrahirana korištenjem konvencionalnih postupaka. U fazi 5 sheme 1, indazol karboksilna kiselina formule VI konvertira se u odgovarajući ester formule VII sa konvencionalnim postupcima poznatim stručnjacima. U fazi 6 sheme 1, spoj formule VIII osigurava se kroz alkiliranje estera formule VII sa podvrgavanjem estera konvencionalnim uvjetima alkilacije (jaka baza/razna sredstva alkiliranja i, opcionalno, katalizator bakra takav kao CuBr₂) u polarnom aprotičnom otapalu, takvom kao tetrahidrofuran (THF), N-metilpirolidinon ili dimetilformamid (DMF), na temperaturi ambijenta ili višoj (25-200 °C) tijekom oko 6-24 sata, poželjno oko 12 sati. U fazi 7 sheme 1, spoj formule VIII konvertira se u odgovarajući alkohol iz IX sa praćenjem konvencionalnih postupaka poznatih stručnjacima za redukciju estera u alkoholu. Poželjno, redukcija se vrši kroz korištenje redukcijskog sredstva metalnog hidrida, takav sa svojom litij aluminij hidrid, u polarnom aprotičnom otapalu na niskoj temperaturi (oko 0 °C). U fazi 8 sheme 1, alkohol formule IX oksidira u odgovarajući aldehid formule X prema konvencionalnim postupcima poznatim stručnjacima. Na primjer, oksidacija se može vršiti kroz primjenu katalitičke količine tetrapropilamonij perutenata i viška N-metilmorfolin-N-oksida, kako je opisano u *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1625. (1987.), u anhidrirano otapalu, poželjno metilen kloridu.

Shema 2 osigurava alternativni postupak dobivanja aldehida formule X. U fazi 1 sheme 2, spoj formule XI nitrira se korištenjem konvencionalnih uvjeta nitracije (dušična i sumporna kiselina) za osiguravanje spoja formule XII. U fazi 2 sheme 2, nitro derivat formule XII reducira se u odgovarajući amin formule XIII prema konvencionalnim postupcima poznatim stručnjacima. Poželjno, spoj formule XII reducira se u amin formule XIII korištenjem anhidriziranog klorida kositara u anhidriziranom aprotičnom otapalu, takvom kao etanol. U fazi 3 sheme 2, amin formule XIII konvertira se u odgovarajući indazol formule XIV sa dobivanjem odgovarajućih diazonium fluoroforata kako je opisano u *A. Roe, Organic Reactions*, Vol. 5, Wiley New York, 1949., str. 198.-206., praćeno sa fazom transfera katalizirane ciklizacije kako je opisano u *R. A. Bartsch i I. W. Yang, J. Het. Chem.* 21., 1063. (1984.). U fazi 4 sheme 2, alkiliranje spoja formule XIV vrši se korištenjem standardnih postupaka poznatih stručnjacima, npr., jaka baza, polarno aprotično

otapalo i alkil halid, za osiguravanje N-alkiliranog spoja formule XV. U fazi 5 sheme 2, spoj formule XV podvrgava se izmjeni metalnog halogena korištenjem alkil litija, takvog kao n-butil litij, u polarnom aprotičnom otapalu takvom kao THF, na niskoj temperaturi (-50 °C do 100 °C, sa -78 °C koja je poželjna) praćeno sa gašenjem sa DMF na niskoj temperaturi i grijanjem na temperaturu ambijenta kako bi se osigurao aldehid formule X.

5

Shema 3 ilustrira spoj formule XXII koja je spoj formule (9.0) ili (9.1) gdje je R^5_a ili R^5_b prsten dio formule (9.2). U fazi 1 sheme 3, aldehid dio spoja formule X konvertira se u prikladnu odlazeću grupu, takvu kao halogen, mezilat ili druga odlazeća grupa poznata stručnjacima, praćeno sa reagiranjem rezultirajućeg spoja sa natrij cianatom u polarnom otapalu takvom kao DMF za osiguravanje spoja formule XVI. U fazi 2 sheme 3, spoj formule XVI reagira pod baznim uvjetima sa metil akrilatom ili odnosnim derivatima zavisno od R^5_a ili R^5_b grupe da se doda, u aprotično otapalo takvo kao etilen glikol dimetil eter (DME) na visokoj temperaturi, poželjno na refluksu, za osiguravanje spoja formule XVII. U fazi 3 sheme 3, spoj formule XVII konvertira se u spoj formule XVIII korištenjem jake baze, takve kao natrij hidrid, i polarnog aprotičnog otapala, takvog kao DMF ili THF, na povišenoj temperaturi, poželjno na refluksi.

10

U fazi 4 sheme 3, spoj formule XVIII je dekarboksiliran korištenjem konvencionalnih postupaka, takvih kao korištenje natrij klorida u DMSO na temperaturi od oko 140 °C, za osiguravanje spoja formule XIX. U fazi 5 sheme 3, derivatizacija spoja formule XIX u odgovarajući ditian-2-ilidin cikloheksan karbonitril formule XX napravljena je sa reakcijom sa 2-litio-1,3-ditiana. U fazi 5 sheme 3, dalja derivatizacija spoja formule XIX u odgovarajući cikloheksan karbonitril formule XXV koji je para-supstituiran na cikloheksan grupi sa hidrksil dijelom, a R^4 , npr., metil je vršen sa reagiranjem ketona sa nukleofilnim resredstvom, npr., spoj alkil litija ili *Grignard* resredstvo u skladu sa postupcima dobro poznatim u tehnici. U fazi 5-b sheme 3, dalja derivatizacija spoja formule XIX u odgovarajući cikloheksan karbonitril formule XXVI koji je para-supstituiran na cikloheksan grupi sa hidroksil dijelom, vrši se sa reduciranjem ketona sa npr., litij aluminij anhidrid ili natrij botohidrid u skladu sa postupcima dobro poznatim u tehnici. U fazi 6 sheme 3, spoj formule XX konvertira se u odgovarajuće estere formule XXI korištenjem živinog (II) klorida i perklorne kiseline u polarnom aprotičnom otapalu, takvom kao metanol. U fazi 7 sheme 3, spoj formule XXI konvertira se kroz hidrolizu u odgovarajuću karboksilnu kiselinu formule XXII korištenjem standardnog postupka hidrolize, takvog kao korištenje natrij hidroksida u polarnom otapalu, ili bilo kojeg postojećeg postupka hidrolize poznatog u tehnici kako je opisano u *T. Green i P.G.M. Wets, Protecting Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, *John Wiley and Sons*, New York (1991.). Sintetičke faze opisane za shemu 3 su analogne sa sintetičkim postupcima osiguranim za dobivanje odgovarajućih spojeva koja sadrže katehol u PCT izdanim prijavama WO 93/17949.

20

25

30

Drugi spojevi bioizosterne zamjene indazola iz ovog izuma, posebno onih formule (9.0) ili (9.1) gdje je jedan od R^5_a ili R^5_b izabran od dijelova (9.2), (9.3), (9.4) i (9.5), mogu se dobiti od jednog ili više intermedijernih spojeva opisanih u shemama 1-3. Posebno, aldehid formule X ili keto spoj formule XIX može se koristiti za dobivanje spojeva bioizosterne zamjene iz ovog izuma, posebno onih formule (9.0) ili (9.1). Bilo koji od raznih R^5_a ili R^5_b dijelova iz formula (9.2), (9.3), (9.4) ili (9.5) mogu se uvoditi u jedan ili više intermedijernih spojeva referiranih gore, korištenjem sintetičkih postupaka za odgovarajuće ne-indazol analoge u PCT izdanim prijavama WO 93/19748, WO 93/19749, WO 93/09751, WO 93/19720, WO 93/19750, WO 95/03794, WO 95/09623, WO 95/09624, WO 95/09627, WO 95/09836 i WO 95/09837. Na primjer, sa referencom na fazu 1 sheme 4, karboksilna kiselina formule XXII može se konvertirati u alkohol formule XXIII sa redukcijom sa raznim metalnim hidridima u polarnom otapalu kako je opisano u primjeru 9, opisanom niže, i u skladu sa sintetičkim postupcima osiguranim za odgovarajuće ne-indazol analoge u PCT izdanim patentnim publikacijama WO 93/19747, WO 93/19749 i WO 95/09836. Nadalje, sa referencom na fazu 2 sheme 4, karboksilna kiselina formule XXII može se konvertirati u odgovarajući karboksamid formule XXIV kroz konverziju u intermedijer klorida kiseline korištenjem konvencionalnih sintetičkih postupaka, i zatim reagiranjem klorida kiseline sa amonijakom u aprotičnom otapalu. Drugi analozi karboksamida formule XXIV mogu se dobiti kroz reakciju intermedijera klorida kiseline sa raznim primarnim ili sekundarnim aminima prema konvencionalnim postupcima poznatim stručnjacima i kako je opisano u PCT izdanim prijavama gore referiranim.

35

40

45

Drugi spojevi bioizosterne zamjene iz ovog izuma, posebno oni formule (9.0) ili (9.1) mogu se dobiti od intermedijera spoja formule XIX u skladu sa sintetičkim postupcima osiguranim za odgovarajuće ne-indazol analoge u PCT izdanim prijavama gore referiranim. Spojevi formula (9.0) ili (9.1) gdje je R^5_a ili R^5_b dio parcijalne formule (9.2), a R^{114} (R^4) ili R je H, mogu se dobiti od keto intermedijera formule XIX sa reakcijom sa bazom, takvom kao litij diizopropilamin u polarnom aprotičnom otapalu, takvom kao THF, i višak N-feniltrifluorometilsulfonamid, kako je opisano u PCT izdanoj prijavi WO 93/19749 za odgovarajuće ne-indazol analoge. Spojevi formule (9.0) ili (9.1) gdje je R^5_a ili R^5_b dio parcijalne formule (9.2), R^{114} (R^4) je vodik, i R^{115} (R^5) je $-CO_2CH_3$ ili $-CO_2H$, mogu se dobiti od keto intermedijera formule XIX kroz reakciju sa triflinskim anhidridom u prisutnosti baze tercijanog amina praćeno sa reakcijom sa rezultirajućim triflatom sa (trifenilfosfin) paladijom i ugljik monoksidom u prisutnosti alkohola ili amina kako bi se osigurao metil ester spoja formule (9.0) ili (9.1) gdje R^{115} (R^5) je $-CO_2CH_3$. Metil ester spoj može se hidrolizirati kako bi se dobio odgovarajući spoj karboksilne kiseline sa korištenjem standardnih postupaka za hidrolizu takvih kao natrij

55

ili kalij hidroksid u vodenom metanol/tetrahidrofuranu. Takvi sintetički postupci su dalje opisani u PCT izdanoj prijavi WO 93/19749 za odgovarajuće ne-indazol analoge.

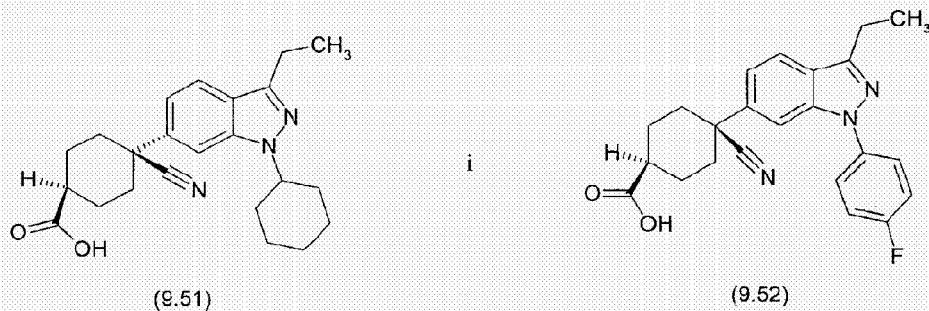
Drugi spojevi bioizosterne zamjene iz ovog izuma, posebno oni formule (9.0) ili (9.1) mogu se dobiti od intermedijera spoja formule XIX u skladu sa sintetičkim postupcima osiguranim za odgovarajuće ne-indazol analoge u PCT izdanim prijavama gore referiranim. Spojevi formula (9.0) ili (9.1) gdje je R^5_a ili R^5_b dio parcijalne formule (9.2), a R^{115} (R^5) je vodik, a R^{114} (R^4) mogu se dobiti kroz reakciju intermedijera formule XIX sa prikladnim sredstvom redukcije, takvim kao litij borohidrid, diamil boran, litij aluminij tris(tert-butoksid), ili natrij borohidrid u prikladnom otapalu koji ne reagira takvom kao 1,2-dimetoksi etan, THF ili alkohol. Spojevi formule (9.0) ili (9.1) gdje je R^5_a ili R^5_b dio parcijalne formule (9.2), a R^{115} (R^5) je vodik, a R^{114} (R^4) je $-NH_2$, $-NHCH_3$, ili $-NH(CH_3)_2$, mogu se dobiti sa reagiranjem intermedijera formule XIX sa amonij soli, takvim kao amonij format, metilamin hidroklorid ili dimetilamin hidroklorid, u prisutnosti natrij cianoborohidrida u prikladnom otapalu takvom kao alkohol.

Alternativno, spojevi formule (9.0) ili (9.1) gdje R^5_a ili R^5_b je dio formule (9.2), a R^{114} (R^4) je amino, a R^{115} (R^5) je vodik mogu se dobiti sa reagiranjem odgovarajućeg alkohola formule (9.0) ili (9.1) gdje R^{114} (R^4) = OH a R^{115} (R^5) = H, sa kompleksom azidokarboksilat estera u prisutnosti imida ili ftalimida praćeno sa reakcijom u alkoholnom otapalu, takvom kao etanol. Spojevi formule (9.0) ili (9.1) gdje je R^5_a ili R^5_b dio formule (9.2), a R^{115} (R^5) je H, a R^{114} (R^4) je $-SR^{124}$ mogu se dobiti reagiranjem sa odgovarajućim spojem gdje je R^{114} (R^4) odlazeća grupa, takva kao mezilat, tozilat, brom ili klor, sa metalnom soli merkaptana, takvom kao $NaSR^{124}$ u prikladnom aprotičnom otapalu. Odgovarajući spojevi formule (9.0) ili (9.1) gdje R^{114} (R^4) je $-SH$ mogu se dobiti reagiranjem odgovarajućeg alkohola R^{114} (R^4) = OH, sa kompleksom fosfina, takvim kao trifenil fosfin, i azidokarboksilat ester u prisutnosti tiolactene kiseline praćeno sa hidrolizom rezultirajućeg tiolacetata. Nadalje, spojevi strukture gdje je R^{114} (R^4) hidroksi mogu se međukonvertirati korištenjem standardnog postupka inverzije alkohola poznatog stručnjacima. Gornji spojevi formule (9.0) ili (9.1) gdje je R^5_a ili R^5_b dio formule (9.2), R^{115} (R^5) je vodik, a R^{114} (R^4) je hidroksi, $-SH$ ili $-NH_2$ mogu se konvertirati u razne druge spojeve formule (9.0) ili (9.1) kroz jedan ili više sintetičkih postupaka opisanih u PCT izdanim prijavama WO 93/19751 i WO 93/19749 za odgovarajuće ne-indazol analoge.

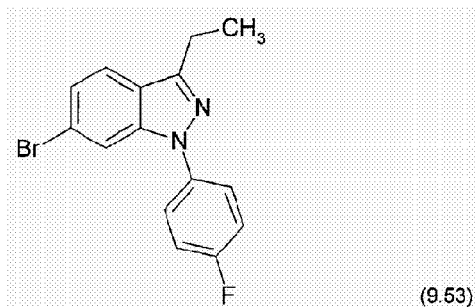
Spojevi formule (9.0) ili (9.1) gdje je R^5_a ili R^5_b dio formule (9.2) a isprekidana linija predstavlja dvostruku vezu vezanu na atom ugljika prstena na koji je vezan supstituent R^{113} (R^3), mogu se dobiti iz intermedijera formule XIX sa praćenjem jednog ili više sintetičkih postupaka osiguranih za dobivanje odgovarajućih ne-indazol analoga u PCT izdanoj prijavi WO 93/19720. Spojevi formule (9.0) ili (9.1) gdje je R^5_a ili R^5_b dio formule (9.2), a R^{114} (R^4) i R^{115} (R^5) su uzeti zajedno kako bi formirali $=O$ ili $=R^{118}$, gdje je R^{118} kako je gore definirano, mogu se dobiti od odgovarajućeg keton intermedijera formule XIX praćenjem jednog ili više sintetičkih postupaka osiguranih za odgovarajuće ne-indazol analoge u PCT izdanoj prijavi WO 93/19750. Drugi spojevi formule (9.0) ili (9.1) gdje je R^5_a ili R^5_b dio formule (9.2) a R^{114} (R^4) a R^{115} (R^5) su uzeti zajedno kao $=R^{118}$ mogu se dobiti od intermedijera formule XIX praćenjem jednog ili više sintetičkih postupaka osiguranom za dobivanje odgovarajućih ne-indazol analoga u PCT izdanoj prijavi WO 93/19748.

Spojevi formule (9.0) ili (9.1) gdje je R^5_a ili R^5_b dio formule (9.3), mogu se dobiti od jednog ili više intermedijera referiranih gore, takvog kao bromindazol intermedijera formule XV, praćenjem jednog ili više sintetičkih postupaka osiguranom za dobivanje odgovarajućih ne-indazol analoga u PCT izdanim prijavama WO 95/09627, WO 95/09624, WO 95/09623, WO 95/09836 i WO 95/03794. Spojevi formule (9.0) ili (9.1) gdje je R^5_a ili R^5_b dio formule (9.4), mogu se dobiti od intermedijera formule XV praćenjem jednog ili više sintetičkih postupaka osiguranom za dobivanje odgovarajućih ne-indazol analoga u PCT izdanim prijavama WO 95/09624 i WO 95/09837. Spojevi formule (9.0) ili (9.1) gdje je R^5_a ili R^5_b dio formule (9.5), mogu se dobiti od bromindazol intermedijera formule XV korištenjem jednog ili više sintetičkih postupaka osiguranom za dobivanje odgovarajućih analoga koji sadrže katehol u PCT izdanim prijavama WO 95/09627, WO 95/09623 i WO 95/09624.

Naročito poželjni spojevi bioizosterne zamjene indazola iz ovog izuma su oni predstavljeni formulama (9.51) i (9.52):



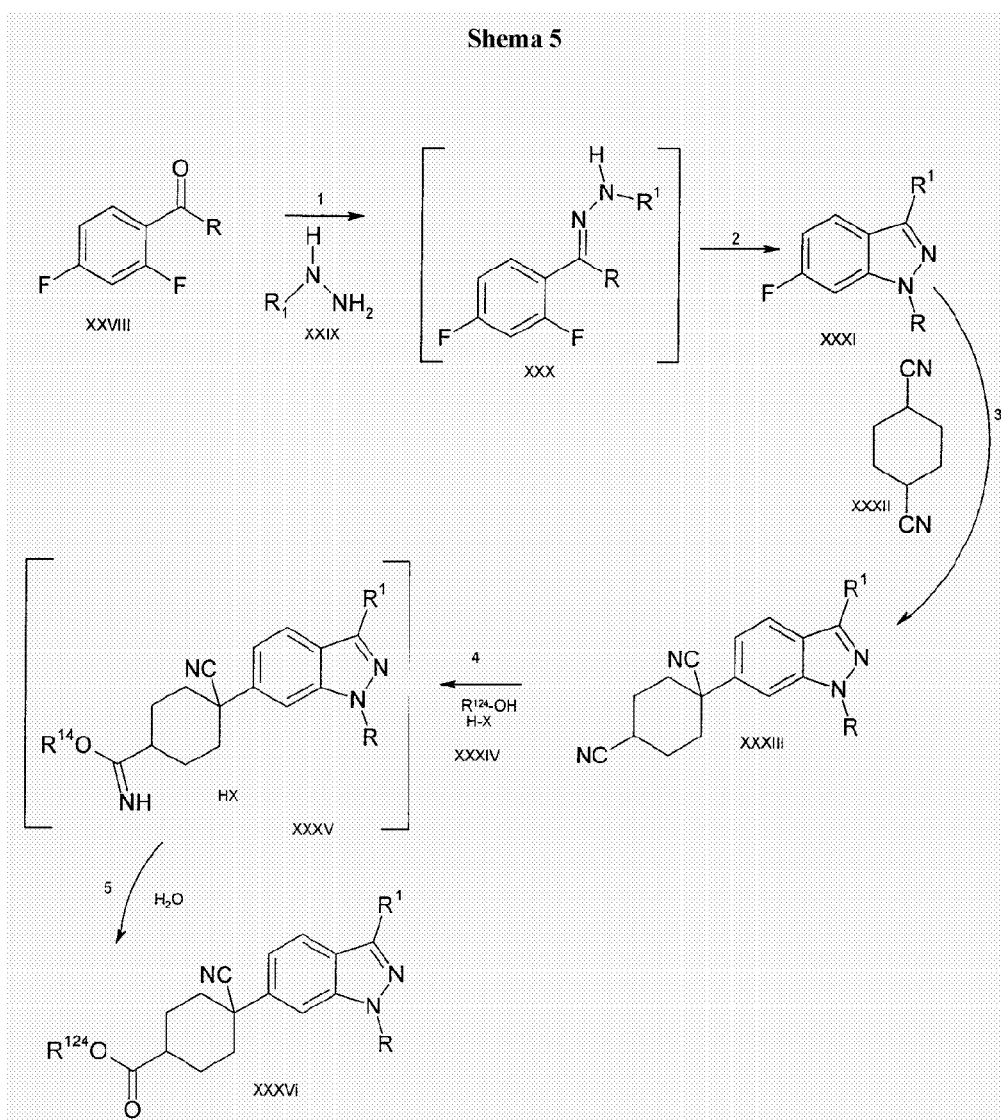
Postupak za dobivanje spoja formule (I-ii) je opisan dalje u niže navedenom primjeru 23. Također je moguće za dobivanje spomenutog spoja u skladu sa postupkom sinteze opisanom u gore opisanoj shemi 2 i shemi 3, korištenjem kao polaznog materijala za spomenuti postupak spoja dobivenog kako je niže opisano u navedenom primjeru 20, i predstavljeno formulom (9.53):



5

Poželjan spoj opisan u formuli (9.51) gore može se dobiti u skladu sa sintetičkim postupcima u gore opisanoj shemi 1, shemi 2 i shemi 3, i kako je dano detaljnije u niže navedenim primjerima. Drugi poželjni postupak dobivanja spomenutog spoja također se može koristiti, i predstavljen je u slijedećoj shemi 5 sinteze, koja je generalizirana predstava gore spomenutog poželjnog postupka dobivanja gore opisanog poželjnog spoja iz ovog izuma.

10



15

Kako je ilustrirano, polazni materijal formule XXVIII reagira sa hidrazinom formule XXIX i *in situ* proizvod formule XXX zagrijavan je bez izdvajanja, radi dobivanja indazola formule XXXI, koji je redom reagirao sa dicianocikloheksanom formule XXXII radi dobivanja ciano-analoga spomenutog gore-opisanog poželjnog spoja

formule XXXIII.

5 U fazi 1 sheme 5, spoj formule XXVIII tretiran je sa hidrazin derivatom formule XXIX i kiselinom, poželjno amonij acetatom, u otapalu takvom kao heptan, tetrahidrofuran, ksilen, toluen, ili mesitilen, smjesa dva ili više gornjih otapala, poželjno toluena, kako bi se osigurao spoj formule XXX. Općenito, spoj formule XXX ne treba biti izdvojen ili izoliran iz reakcijske smjese.

10 U fazi 2 sheme 5, reakcijska smjesa koja sadrži spoj formule XXX, zagrijava se na temperaturi između 75 °C i oko 200 °C, poželjno između oko 90 °C i 120 °C, tijekom perioda od oko 2 sata do 48 sati, poželjno 12 sati, za osiguravanje spoja formule XXXI.

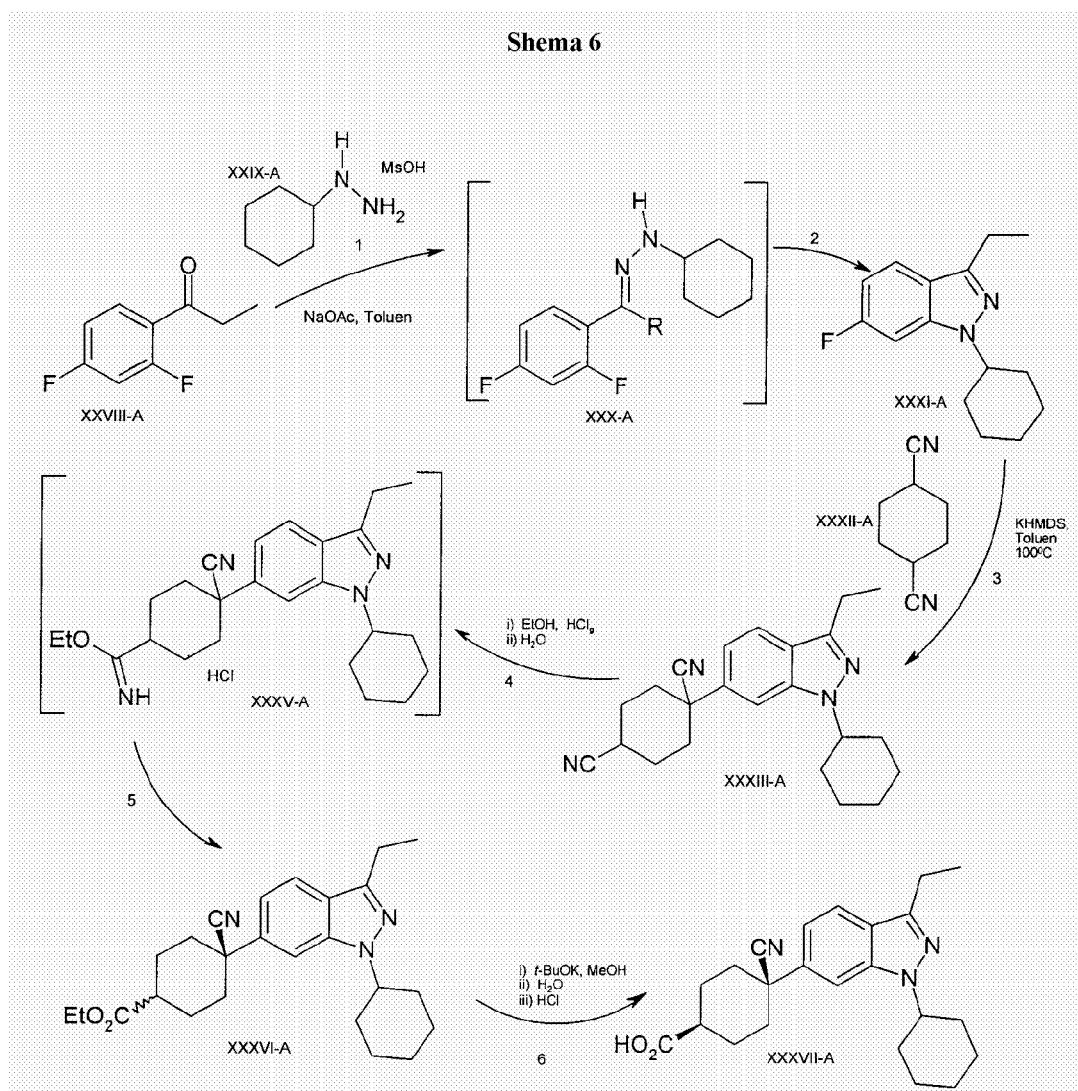
15 Alternativno, postupak iz faze 1 sheme 5 može se vršiti korištenjem soli hidrazin derivata, takvog kao hidroklorid, hidrobromid, mezilat, tozilat, ili okslata sol spomenutog spoja, poželjno mezilat soli, koja reagira sa bazom, takvom kao natrij ili kalij acetat, u otapalu takvom kao heptan, tetrahidrofuran, ksilen, toluen, ili mezilat, ili smjesa dva ili više gornjih otapala, poželjno toluen.

20 U fazi 3 sheme 5, spoj formule XXXI tretira se sa spojem formule XXXII u prisutnosti baze takve kao litij bis(trimetilsilil)amid, natrij bis(trimetilsilil) amid; kalij.bis (trimetilsilil) amid, litij diizopropilamid, ili litij 2,2,6,6 -teterametilpiperidin, poželjno kalij bis(trimetilsilil) amid, u otapalu takvom kao tetrahidrofuran, toluen, ili ksilen, poželjno toluen, na temperaturi između oko 25 °C i oko 125 °C, poželjno oko 100 °C, tijekom perioda od 1 sata do 15 sati, poželjno 5 sati za osiguravanje spoja formule XXXIII.

25 U fazi 4 sheme 5, spoj formule XXXIII tretira se sa kiselinom, takvom kao klorovodična kiselina, hidrobromovodična kiselina, sumporna kiselina, p-toluensulfonska kiselina, metansulfonska kiselina ili trifluorometansulfonska kiselina, poželjno klorovodična kiselina, u otapalu formule XXXIV, npr. R¹²⁴-OH gdje R¹²⁴ je kako je ovdje definirano, npr., (C₁-C₆) alkil, takav kao metanol, etanol, propanol, izopropanol, poželjno etanol, na temperaturi između 0 °C i 50 °C poželjno temperaturi ambijenta (20-25 °C) tijekom perioda od 1 sata do 48 sati, poželjno 14 sati, za osiguravanje spoja formule XXXV. Općenito, spoj formule XXXV ne treba se izdvojiti ili izolirati od reakcijske smjese.

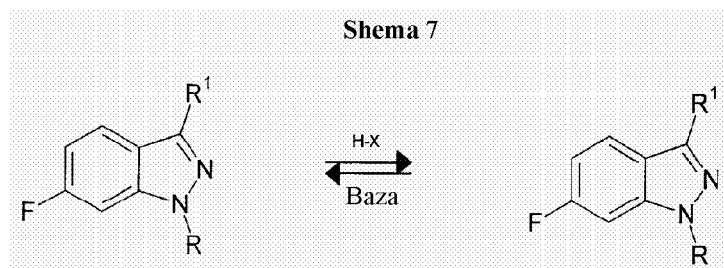
30 U fazi 5 sheme 5, spoj formule XXXV tretira se sa vodom u otapalu takvom kao toluen, etil acetat, diizopropil eter, metil tert-butil eter, ili diklorometan, poželjno toluen, na temperaturi između oko 0 °C i 50 °C, poželjno temperaturi ambijenta (20-25 °C) tijekom perioda od 1 sata do 24 sata, poželjno 8 sati, kako bi se osigurao spoj formule XXXVI.

35 Posebna verzija sinteze iz sheme 5 izvršena sa reaktantima prikladnim za dobivanje poželjnog spoja cikloheksankarboksilne kiseline iz ovog izuma, ilustriran je niže na shemi 6:



Shema 7 niže dana, ilustrira postupak za olakšavanje rukovanja i pročišćavanja indazol intermedijera formule XXXI koji je gore opisan u referenci na shemu 5. U fazi 1 sheme 7, indazol formule XXXI tretira se sa kiselinom, takvom kao hidrobromovodična, hidrovodična, ili sumporna kiselina, poželjno hidrobromovodična kiselina u otapalu, takvom kao toluen, ksilen, octena kiselina, ili etil acetat, poželjno toluen, na temperaturi u opsegu od 0 °C do temperature ambijenta (20-25 °C), poželjno na temperaturi ambijenta, radi formiranja soli spoja formule XXXVIII, gdje HX označava kiselinu korištenu za dobivanje soli, a X je anion spomenute kiseline. Sol može biti izdvojena i pročišćena prema postupcima poznatim stručnjacima. U fazi 2 sheme 7, sol se konvertira natrag u slobodnu bazu. U ovoj fazi, sol spoja formule XXXVIII tretira se sa vodenom bazom, takvom kao natrij hidroksid, kalij hidroksid, natrij karbonat, natrij bikarbonat, kalij karbonat, ili kalij bikarbonat, poželjno natrij hidroksid, u otapalu, takvom kao heksan, toluen, diklorometan, diizopropil eter, metil tert-butil eter, ili etil acetat, poželjno toluen, na temperaturi u opsegu od 0 °C do temperature ambijenta (20-25 °C), poželjno na temperaturi ambijenta tijekom perioda od 5 minuta do 1 sata, poželjno 20 minuta, za osiguravanje spoja formule XXXI.

15



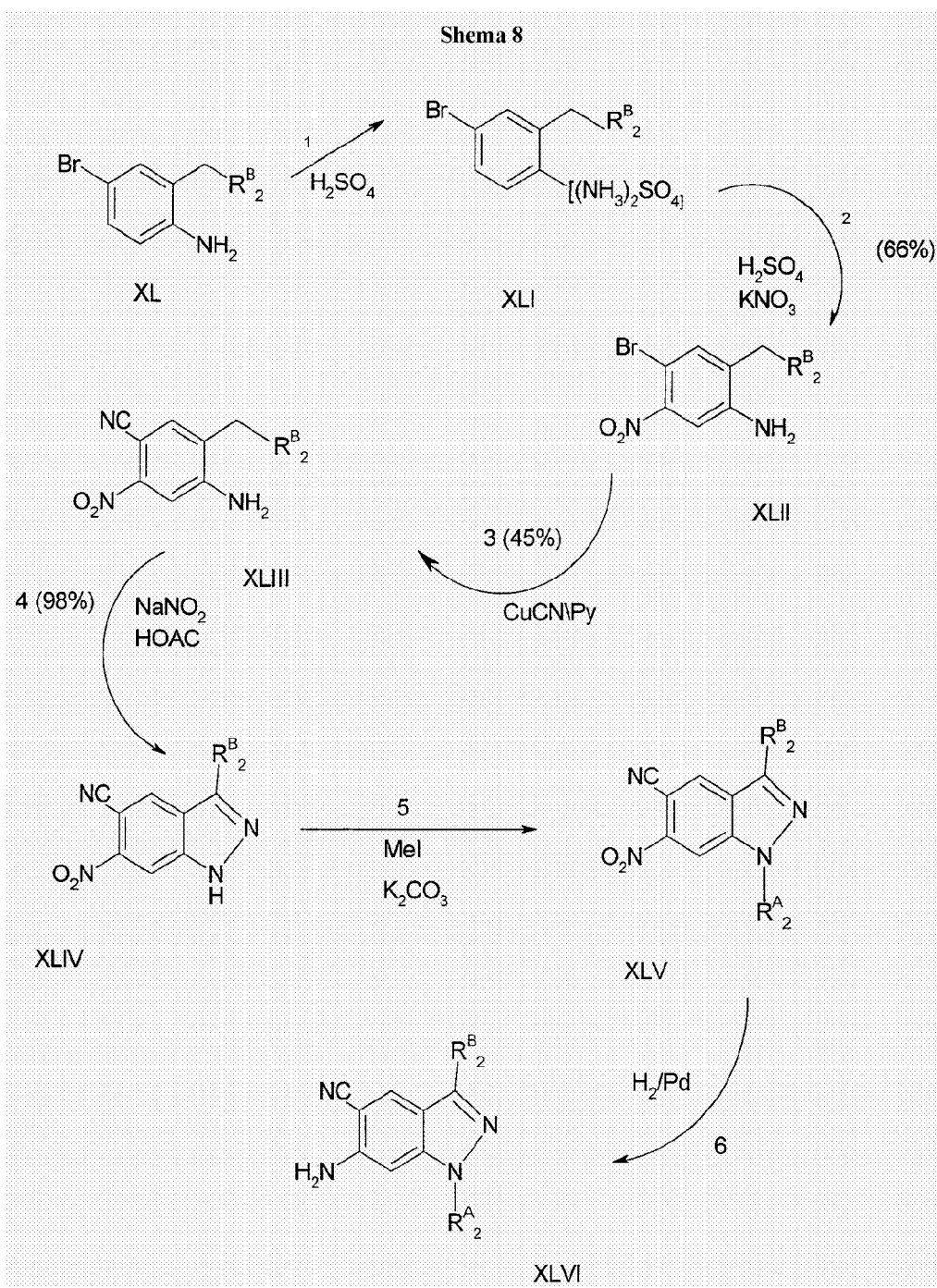
Spojevi formula XXVIII - XXXVIII mogu imati asimetrične atome ugljika i zato postoje u raznim enantiomernim

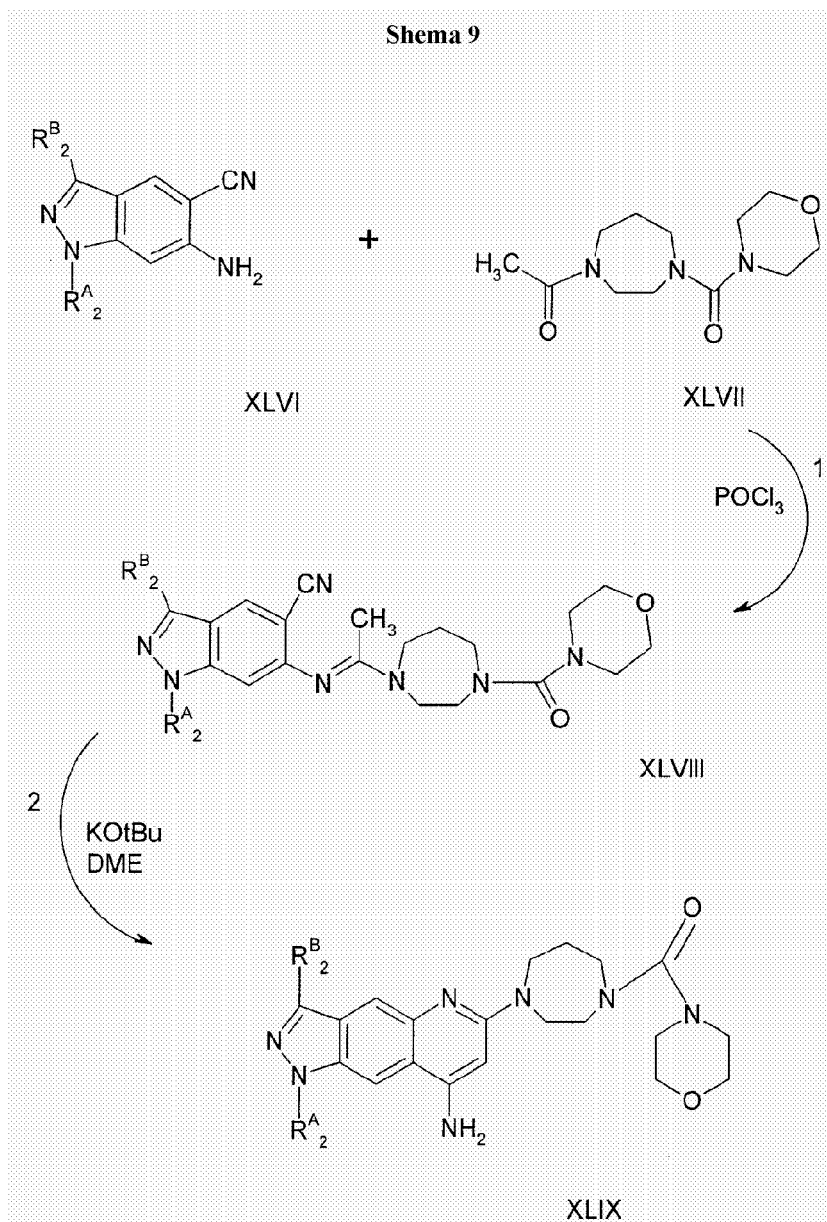
oblicima. Diastereomerne smjese mogu se izdvojiti u njihove pojedinačne diastereomere na bazi njihovih kemijskih razlika sa postupcima poznatim stručnjacima, na primjer, sa kromatografijom ili frakcijskalnom kristalizacijom. Enantiomeri se mogu izdvojiti sa konvertiranjem enantiomernih smjesa u diastereomernu smjesu sa reakcijom prikladnim optički aktivnim spojem, npr., alkohol, izdvajanjem diastereomera i konvertiranjem, npr., hidrolizom, pojedinačnih diastereomera u odgovarajuće čiste enantiomere. Primjena svih takvih izomera, uključujući diastereomerne smjese i čiste enantiomere, smatra se da je dio ovog izuma.

Daljnji detalji gore identificiranih postupaka sinteze koji su poželjni za dobivanje gore navedenog poželjnog spoja iz ovog izuma mogu se naći u korespondirajućoj prijavi US br. 09/153,762 podnijetoj 15. rujna 1998 (referenca zastupnika No. PC10004A); koja je nastavak US patentnoj prijavi br. 60/064,211 (*ref. zast.* br. PC10004), podnijetoj 04. studenog 1997. godine, a sada dokinuta.

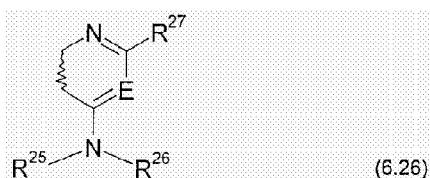
Reakcijske sheme 8 i 9 ilustriraju dobivanje spojeva iz ovog izuma tipa (I), npr., spojeva antagonista α_1 -adrenergijskog receptora tipa (II):

15





- 5 Sinteza opisana u shemi 8 može se vršiti korištenjem konvencionalne kemije takve kako je opisano u *J. Org. Chem.*, 44, 4609, (1979.). Ovo dobivanje vodi ka formiranju ključnog indazol intermedijera formule XLVI. Zatim ključni intermedijer formule XLVI reagira sa prikladnim reaktantom kako bi se dobio željeni finalni proizvod. Shematska predstava sheme 9 pokazuje dobivanje spoja tipa (II) iz ovog izuma, posebno jednog tipa formulac (II-B) gdje su R^a_2 i R^b_2 uzeti zajedno kako bi formirali parcijalnu formulu (6.26):



10

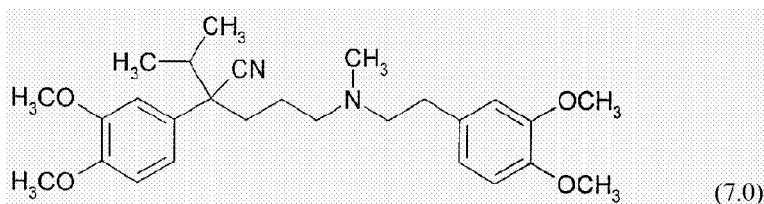
gdje E je N, što rezultira u pirimidilni dio i ukupne kinazolin nizove spojeva; ili je CH, što rezultira u piridil dio i ukupno kinolin nizove spojeva.

- 15 Preciznije, shema 9 demonstrira dobivanje spojeva tipa formule (II-B) gdje su R^{25} i R^{26} , oba vodik a R^{27} je dio tipa (g) ilustriran sa parcijalnom formulom (6.32.3):



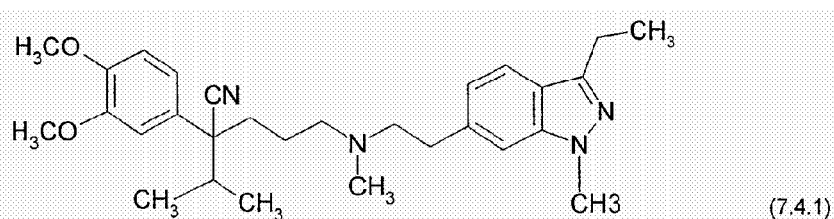
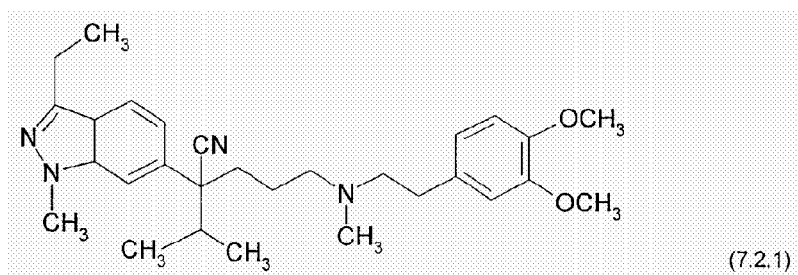
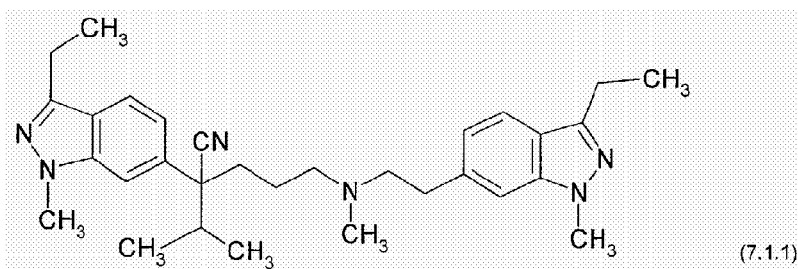
gdje R^{39} je $-C(=O)-R^{40}$ gdje R^{40} je 4-morfolino. Dobivanje finalnog proizvoda formule XVII u shemi 9 povlači primjenu reaktanta formule XLVII. Reaktant formule XLVII se dobiva, redom, korištenjem konvencionalne kemije, takve kako je opisano u WO 97/23462.

Reakcijske sheme 10 do 12 ilustriraju dobivanje spojeva iz ovog izuma tipa (III), npr., spojeva antagonista kanala kalcija formule (III), posebno onih koji su bioizosteri verapamila. Poznato verapamil spoj, koji se može predstaviti formulom (7.0) je:

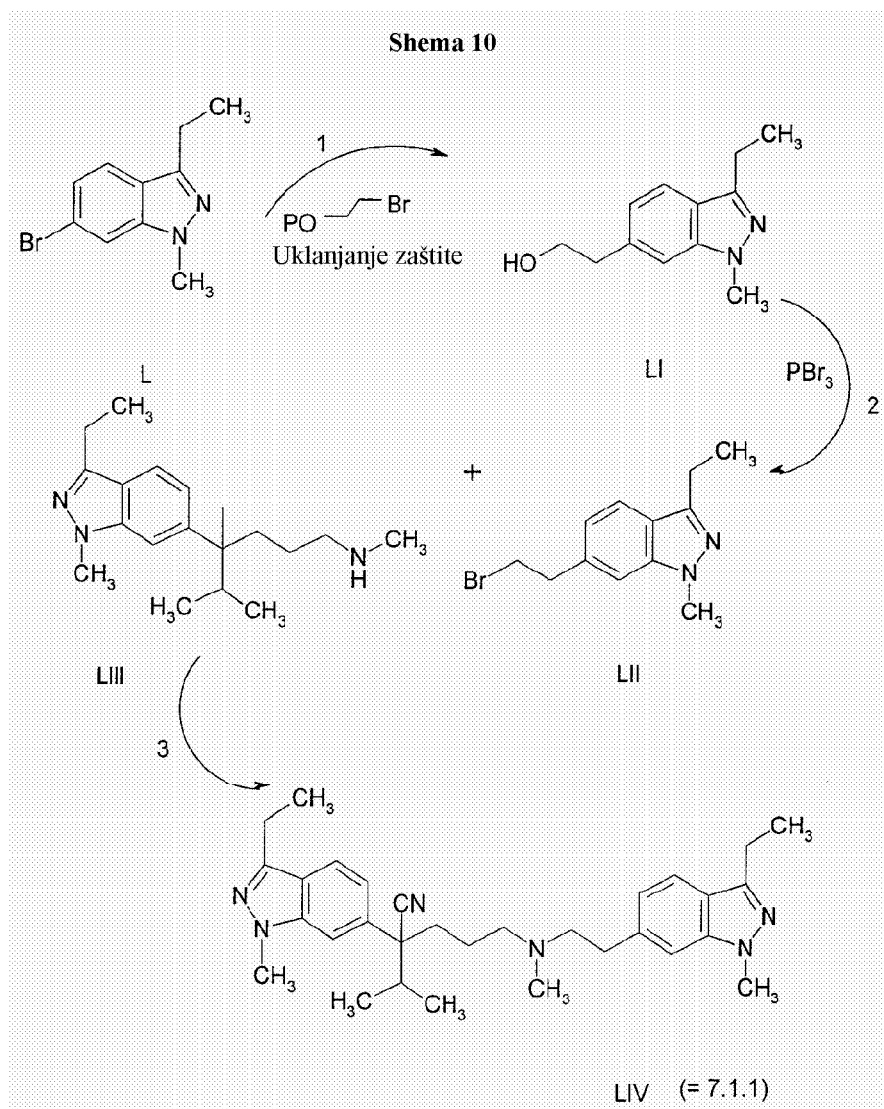


Kemijska struktura ukupno šest (6) verapamil bioizostera prethodno je opisana, a sinteza tri od ovih opisana je u paragrafima koji slijede. Šest (6) realizacija verapamila bioizosterne zamjene indazola-za-katehol gore opisanih bazira se samo ili prvo prema drugim indazol izomerima i na jednoj prema dvostrukoj zamjeni. Treća mogućnost rezultira u izomerima koji se javljaju tamo gdje su obje dvostruke zamjene i prvi i drugi indazol izomeri, npr., prvi indazol izomer je na jednom kraju molekula, a drugi indazol izomer je na suprotnom kraju iste molekule. Gdje je molekula asimetrična, kao u slučaju verapamila, rezultiraju dva (2) dodatna bioizoster izomera, što ukupno daje osam (8) verapamil bioizoster izomera.

Tri verapamil bioizoster izomera čije dobivanje je ovdje ilustrirano, ovdje su vrste bazirane na vrsti formule (7.2) i vrsti formule (7.4), identificirane kao formula (7.2.1) i formula (7.4.1), respektivno, isto kao vrste formule (7.1.1) koje predstavljaju jedan od gore spomenutih dodatnih izomera koji sadrže dvostruku zamjenu koja uključuje i prve i druge indazol izomere, i spadaju u vrstu formule (7.1).

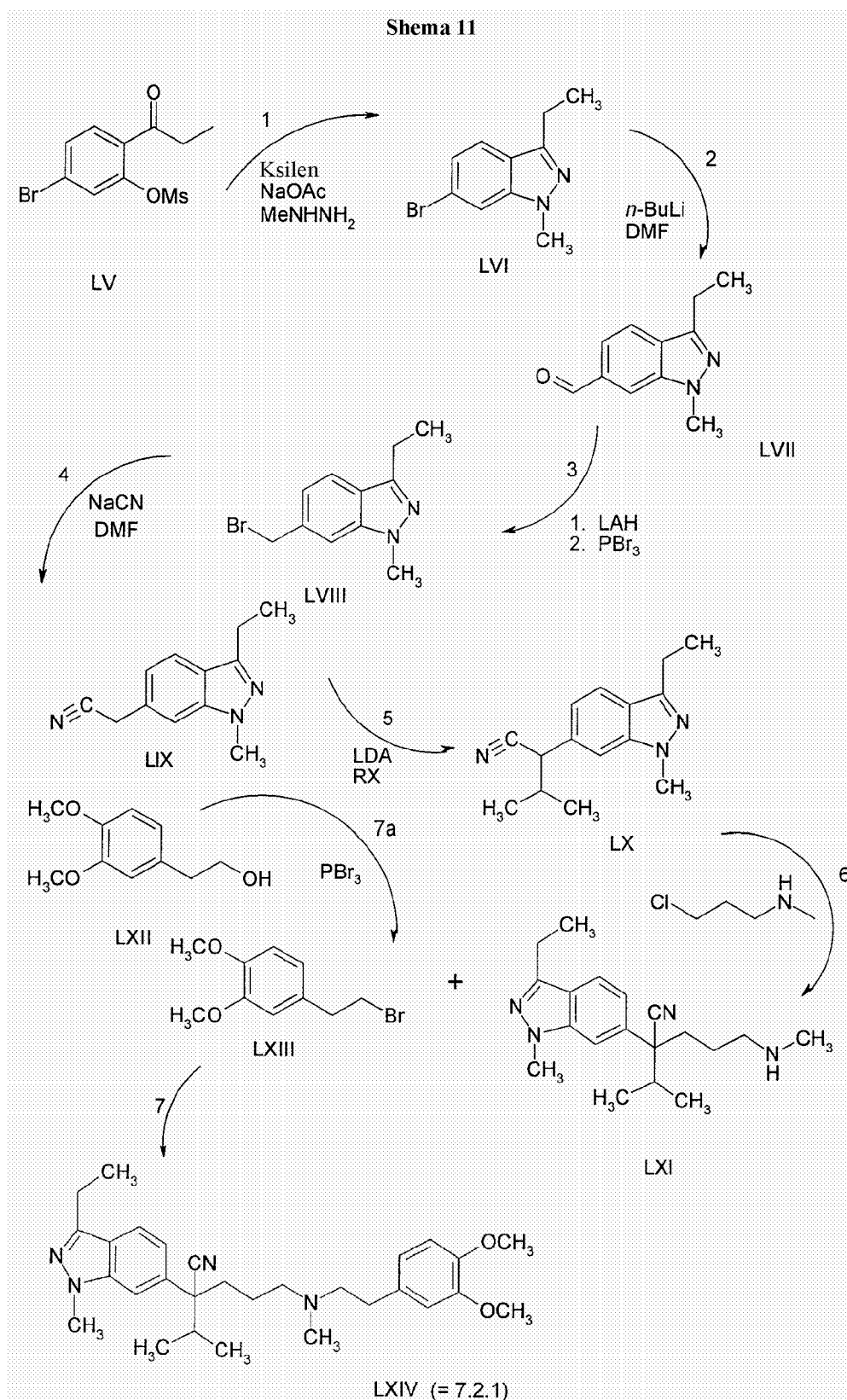


Shema 10 ilustrira dobivanje bioizostera formule (7.1.1) gore i počinje sa polaznim materijalom koji je vrsta formule XV, čije je dobivanje ilustrirano u shemi 2, gore, a broj L je u shemi 10.

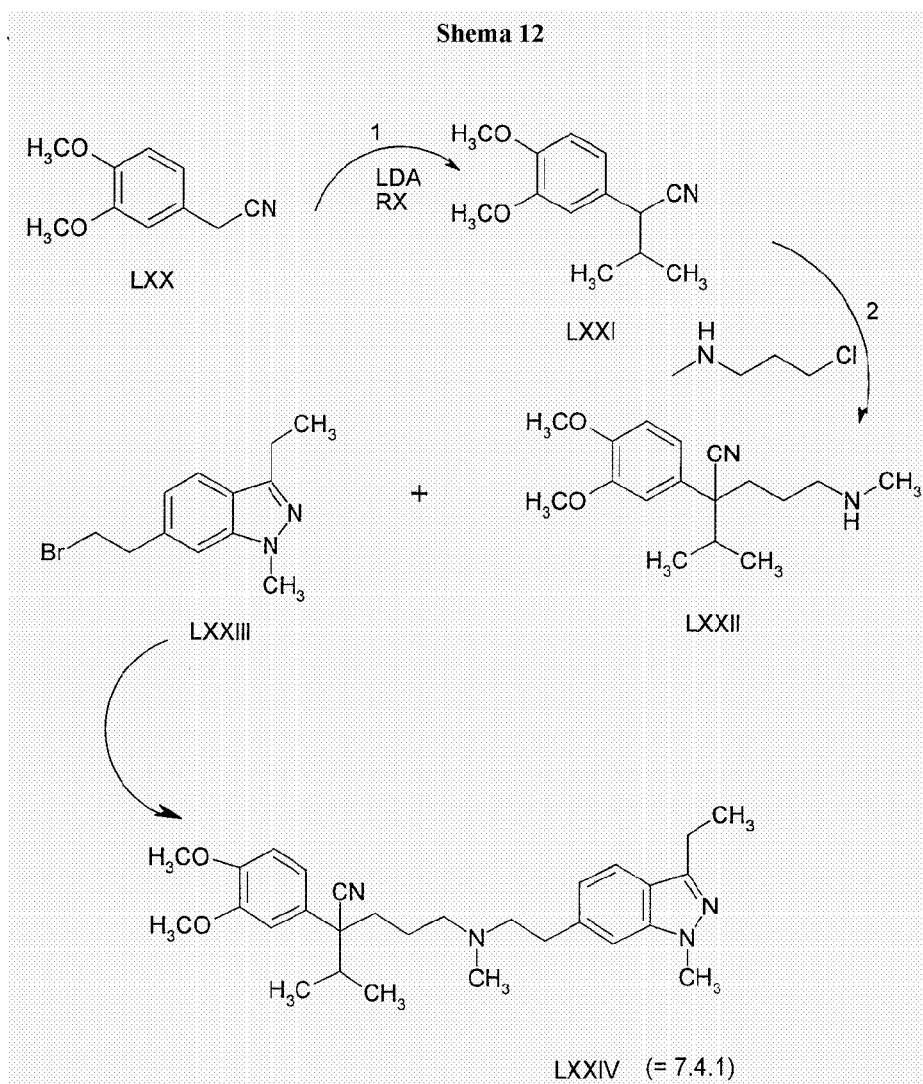


5

Shema 11 niže dana ilustrira dobivanje bioizostera formule (7.2.1) gore, gdje je polazni materijal lako komercijalno raspoloživ ili se može dobiti sa postupcima konvencionalnim u tehnici.



Shema 12 ilustrira dobivanje bioizostera formule (7.4.1) gore, i počinje sa polaznim materijalom koji je vrsta formule LXX i lako je komercijalno raspoloživ ili se može dobiti sa postupcima dobro poznatim u tehnici.



5 Gore opisani spojevi bioizosterne zamjene indazola iz ovog izuma mogu se koristiti u obliku kiselina, estera, ili drugih kemijskih klasa spojeva kojima pripadaju opisani spojevi. To je također unutar predmeta ovog izuma za korištenje ovih spojeva u obliku farmaceutski prihvatljivih soli izvedenih od raznih organskih i neorganskih kiselina i baza u skladu sa postupcima dobro poznatim u tehnici. Takve dobro poznate farmaceutski prihvatljive soli, uključuju, ali nisu ograničeni na acetat, adipat, alginat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bezilat, bisulfat, butirat, citrat, kamforat, kamforsulfonat, ciklopentanpropionat, diglukonat, dodecilsulfat, etansulfonat, fumarat, glukoheptanoat, glukonat, glicerofosfat, hemisukcinat, hemisulfat, heptanoat, heksanoat, hipurat, hidroklorid, hidrobromid, hidrojodid, 2-hidroksietansulfonat, izetionat, laktat, laktobionat, maleat, mandijelat, metansulfonat, 2-naftalensulfonat, nikotinat, nitrat, oksalat, oleat, pamoat, pektinat, persulfat, 3-fenilpropionat, fosfonat, pikrat, pivalat, propionat, salicilat, natrij fosfat, stearat, sukcinat, sulfat, sulfosalicilat, tartrat, tiocianat, tiomalat, tozilat i undekanoat.

15 Bazne soli spojeva bioizosterne zamjene indazola iz ovog izuma uključuju, ali nisu ograničeni na amonijeve soli; soli alkalnog metala, takve kao natrij i kalij; soli zemnoalkalnog metala, takvog kao kalcij i magnezij; soli sa organskim bazama, takvim kao dicikloheksilamin, meglumin, N-metil-D-glukamin, tris-(hidroksimetil)-metilamin (trometamin), i soli sa amino kiselinama takvim kao arginin, lizin, itd. Spojevi iz ovog izuma koji sadrže grupe koje sadrže dušik mogu se kvaternizirati sa takvim sredstvima kao (C₁-C₄) alkil halidi, npr., metil, etil, izopropil i tert-butil kloridi, bromidi i jodidi; di(C₁-C₄) alkil sulfat, npr., dimetil, dietil i diamil sulfati; (C₁₀-C₁₈) alkil halidi, npr., decil, dodecil, lauril, miristil i stearyl kloridi, bromidi i jodidi; i aril-(C₁-C₄) alkil halidi, npr., benzil klorid i fenetil bromid. Takve soli dozvoljavaju dobivanje u vodi i u ulju topivih spojeva iz ovog izuma.

25 Među gore navedenim farmaceutskim solima one koje su poželjne, ali nisu ograničene na acetat, bezilat, citrat, fumarat, glukonat, hemisukcinat, hipurat, hidroklorid, hidrobromid, izetionat, mandijelat, meglumin, nitrat, oleat, fosfonat, pivalat, natrij fosfat, stearat, sulfat, sulfosalicilat, tartrat, tiomalat, tozilat, i trometamin.

Višestruki oblici soli su uključeni unutar predmeta ovog izuma gdje spoj iz ovog izuma sadrži jednu ili više grupa sposobnih za formiranje takvih farmaceutski prihvatljivih soli. Primjeri tipičnih višestrukih oblika soli uključuju, ali nisu ograničene na bitartrat, diacetat, difumarat, dimeglumin, difosfat, dinatrij i trihidroklorid.

- 5 Farmaceutski pripravci iz ovog izuma sadrže bilo koje, jedan ili više gore opisane spojeve bioizosterne zamjene indazola iz ovog izuma, ili njihovu farmaceutski prihvatljivu sol, kako je gore opisano, zajedno sa farmaceutski prihvatljivim nosačem u skladu sa osobinama i očekivanim performansama takvih nosača koji su dobro poznati u odgovarajućoj tehnici.
- 10 Termin "nosač", kako je ovdje korišteno, uključuje prihvatljive razrjeđivače, ekscipijente, pomoćna sredstva i prijenosnike. Farmaceutski prihvatljivi nosači koji se mogu koristiti u farmaceutskim pripravcima iz ovog izuma uključuju, ali nisu ograničeni na, pripravke izmjene iona; aluminij oksid; aluminij stearat; lecitin; serum proteine, npr., ljudski serum albumin; fosfate; glicin; sorbinsku kiselinu; kalij sorbat; parcijalne smjese glicerida zasićenih biljnih masnih kiselina; vodu; soli ili elektrolite, npr., prolamin sulfat, dinatrij vodik fosfat, kalij vodik fosfat, natrij klorid, i
- 15 soli cinka; koloidalni silicij dioksid; magnezij trisilikat; polivinil piroolidon; supstance bazirane na celulozi; npr.; natrij karboksimetilceluloza; polietilen glikol; poliakrilate; voskove; polietilen-polioksiropilen-blok polimere; i vuneno ulje.

Preciznije, razrjeđivači, ekscipijenti, pomoćna sredstva i prijenosnici korišteni u farmaceutskim pripravcima iz ovog izuma obuhvaćaju članove izabrane iz grupa koje bitno sadrže slijedeće: sredstva zakiseljavanja i alkaliziranja dodana

20 kako bi se dobio željeni ili prethodno određeni pH koji sadrži sredstva zakiseljavanja, npr., octena kiselina, ledena octena kiselina, malinska kiselina i propionska kiselina, i sredstva alkaliziranja npr., edetol, kalij karbonat, kalij hidroksid, natrij borat, natrij karbonat, i natrij hidroksid; aerosolni potiskivači zahtjevani tamo gdje se farmaceutski pripravak treba isporučiti pod značajnim tlakom, npr., prihvatljivi halogenirani ugljikovodici; dušik; ili isparljiv ugljikovodik takav kao butan, propan, izobutan ili njihove smjese; antimikrobialna sredstva koja uključuju

25 antibakterijska, antigljivična i antiprotozoalna sredstva dodana tamo gdje se primjenjuje mjesno farmaceutski pripravak, npr., antimikrobialna sredstva, takva kao benzil alkohol, klorobutanol, feniletil alkohol, fenilživin acetat, kalij sorbat, i sorbinska kiselina, i antigljivična sredstva, takva kao benzoeva kiselina, butilparaben, etilparaben, metilparaben, propilparaben, i natrij benzoat; antimikrobialni prezervativi dodani u farmaceutske pripravke kako bi se oni zaštitili protiv rasta potencijalno štetnih organizama, npr., alkil esteri od p-hidroksibenzojeve kiseline, propionat soli,

30 fenoksietanol, metilparaben natrij, propilparaben natrij, natrij dehidroacetat, benzakonium klorid, benzetonium klorid, i benzil alkohol; antioksidanti dodani kako bi zaštitili sve sastojke farmaceutskog pripravka od oštećenja ili degradacije sa sredstvima oksidacije prisutnim u samom pripravku ili ambijentu primjene, npr., anoksomer, askorbutil palmitat, butiloban hidroksianisol, butilovan hidroksitoluen, hipofosforasta kiselina, kalij metabisulfit, propil oktil i dodecil galat, antrijum metabisulfit, sumpordioksid, i tokoferoi; sredstva puferiranja korištena kako bi se održao željeni pH

35 pripravaka jednom uspostavljen, npr., kalcij acetat, kalij metafosfat, kalij fosfat monobazni, i vinska kiselina; i helat sredstva korištena kako bi se pomoglo održavanje ionske jačine farmaceutskog pripravka i vezivanje na i efikasno uklanjanje destruktivnih spojeva i metala, npr., edetat dikalij, edetat dinatrij, i edetinska kiselina.

Dermatološki aktivna sredstva dodaju se u farmaceutske pripravke iz ovog izuma za mesnu primjenu, npr., sredstva liječenja rane, takva kao peptid derivati, kvasac, pantenol, heksilresorcinol, fenol, teteraciklin hidroklorid, lamin i kinetin, glukokortikosteroidi za tretiranje upala, npr., hidrokortizon, deksametason, betametason, triamcinolon, fluocinolon i metilprednisolon, retinoidi za tretiranje akni, psorijaze, starenja kože, i raka kože, npr., retinol, tretinoin, izotretinoin, eltretinat, acitretin, i arotinoid, sredstva potiskivanja imunosti za tretiranje upala, npr., dapson i sulfasalazin; blaga antibakterijska sredstva, npr., resorcinol, salicilna kiselina, benzoil peroksid, eritromicin-benzoil

45 peroksid, eritromicin, klindamicin, i mupirocin, antigljivična sredstva, npr., griseofulvin, azoli, takva kao mikronazol, ekonazol, itrakonazol, flukonazol i ketokonazol i alilamini, takva kao naftifin i terfinafin, antivirusna sredstva, npr., aciklovir, famciklovir i valaciclovir, antihistamini npr., difenilhidramin, tefenadin, astemizol, loratadin, cetirizin, akrivastin i temelastin, mjesni anestetici, npr., benzokain, lidokain, dibukain i pramoksin hidroklorid, mjesni analgetici, npr., metil salicilat, kamfor, mentol, i resorcinol; mjesni antiseptici za prevenciju infekcije, npr., benzalkonium klorid i

50 povidon-jod; vitamini i njihovi derivati, takvi kao tokoferol, tokoferol acetat, retinoinska kiselina i retinol.

Slijedeći primjeri razrjeđivača, ekscipijenata, pomoćnih sredstava i prijenosnika korištenih u farmaceutskim pripravcima iz ovog izuma sadrže članove izabrane iz grupa koje bitno sadrže: sredstva raspršivanja i suspendiranja, npr., poliginan, povidon, i silicij dioksid; emoliente, npr. ulja ugljikovodika i voskova, triglicerid voskovi, acetilovani monogliceridi, metil i drugi alkil esteri C₁₀-C₂₀ masnih kiselina, C₁₀-C₂₀ masni alkoholi, lanolin i derivati, polihidriinski alkohol esteri, takvi kao polietilen glikol (200-600), polioksietilen sorbitan esteri masne kiseline, esteri voska, fosfolipidi, i steroli; sredstva emulgacije korištena za dobivanje emulzija ulje-u-vodu; ekscipijente, npr., laurokapram i polietilen glikol monometil eter; humektante, npr., sorbitol glicerin i hialuronska kiselina; baze masti, npr., petrolatum, polietilen glikol, lanolin, i poloksamer; pojačivače penetracije npr., dimetil izosorbid, dietil-glikol-monoetiler,

1-dodecilazacikloheptan-2-on, i dimetilsulfoksid (DMSO); prezervative, npr., benzalkonium klorid, benzetonium klorid, alkil esteri od p-hidroksibenzojeve kiseline, hidantoin derivati, cetilpiridinium klorid, propilparaben, kvaternarni amonij spojevi, takvi kao kalij benzoat, i timerosal; sredstva sekvestriranja koja sadrže ciklodekstrine; otapala, npr., aceton, alkohol, amilen hidrat, butil alkohol, žitno ulje, pamučno ulje, etil acetat, glicerol, heksilen glikol, izopropil alkohol, izostearil alkohol, metil alkohol, metilen klorid, mineralno ulje, ulje kikirikija, fosforna kiselina, polietilen glikol, polioksipropilen 15 stearyl eter, propilen glikol, propilen glikol diacetat, ulje sezama, i pročišćena voda; stabilizatore, npr., kalij saharat i timol; surfaktante, npr., lapirium klorid lauret 4, npr., α -dodecil-w-hidroksi-poli(oksi-1,2-etandiil) ili polietilen glikol monododecil eter.

10 Prema izumu, farmaceutski pripravnici mogu biti u obliku sterilnog ubrizgavajućeg dobivanja, na primjer sterilna ubrizgavajuća vodena ili oleaginska suspenzija. Ova suspenzija može se formulirati prema tehnikama poznatim u tehnici korištenjem prikladnih sredstava disperziranja ili kvašenja i sredstava suspendiranja. Sterilno ubrizgavajuće dobivanje može također biti sterilna ubrizgavajuća otopina ili suspenzija u netoksičnom parenteralno prihvatljivom razrjeđivaču ili otapalu, na primjer kao otopina u 1,3-butandiolu. Među prihvatljivim prijenosnicima i otapalima koja se mogu koristiti su voda *Ringer*-ova otopina i izotonska otopina natrij klorida. Dodana, sterilna, fiksna ulja konvencionalno se koriste kao otapalo ili sredina suspendiranja. Za ove potrebe, bilo kojeg blago fiksno ulje može se koristiti uključujući sintetičke mono- ili di-gliceride. Masne kiseline, takve kao oleinska kiselina i njihovi derivati glicerida korisni su u dobivanju ubrizgavajućih sredstava, kao za prirodna farmaceutski-prihvatljiva ulja, takva kao ulje masline ili ulje ricinusa, posebno u njihovim polioksietilovanim verzijama. Ove uljne otopine ili suspenzije mogu također sadržavati alkoholni razrjeđivač dugog lanca ili disperzant, takav kao *Rh*, HCIX ili slični alkohol.

Farmaceutski pripravnici iz ovog izuma mogu se unositi oralno u bilo kojem oralno prihvatljivom obliku doziranja uključujući, ali bez ograničenja na, kapsule, tablete, vodene suspenzije ili otopine. U slučaju tableta za oralnu primjenu, nosači koji su često korišteni uključuju laktozu i žitni škrob. Sredstva podmazivanja, takva kao magnezij stearat, tipično se dodaju. Za oralno unošenje u obliku kapsule, korisni razrjeđivači uključuju laktozu i osušeni žitni škrob. Kada se vodene suspenzije zahtijevaju za oralnu primjenu, aktivni sastojak se kombinira sa sredstvima amulgacije i suspendiranja. Ako se želi, neki sredstva zaslađivanja, mirisa ili bojenja također se mogu dodati. Alternativno, farmaceutski pripravnici iz ovog izuma mogu se unositi u obliku supozitorija za rektalno unošenje. Ovi se mogu dobiti sa miješanjem sredstava sa prikladnim ne-ograničavajućim ekscipijentom koji je čvrst na sobnoj temperaturi ali tekuć na rektalnoj temperaturi i zato će se otopiti radi oslobađanja lijeka. Takvi materijali uključuju kakao maslac, pčelinji vosak i polietilen glikoli.

Farmaceutski pripravnici iz ovog izuma također se mogu unositi mjesno, posebno kada cilj tretmana uključuje područja ili organe lako dostupne sa mjesnom primjenom, uključujući oboljenja oka, kože, ili donjeg crijevnog trakta. Prikladne mjesne formulacije lako se dobivaju za svako od ovih područja ili organa.

Mjesno unošenje za donji crijevni trakt može biti efikasno u formulaciji rektalnog supozitorija, kako je gore opisano, ili u prikladnoj enema formulaciji. Mjesni aktivni transdermalni melema također se mogu koristiti.

40 Za mjesno unošenje, farmaceutski pripravnici mogu se formulirati u prikladnu mast koja sadrži aktivnu komponentu suspendiranu ili otoplenu u jednom ili više nosača. Nosači za mjesno unošenje spojeva iz ovog izuma uključuju, ali nisu ograničeni na, mineralno ulje, tekući petrolatum, bijeli petrolatum, propilen glikol, polioksietilen, polioksipropilen spoj, vosak emulgacije i vodu. Alternativno, farmaceutski pripravnici mogu se formulirati u prikladnom losionu ili kremi koji sadrži aktivne komponente suspendirane ili otopljene u jednom ili više farmaceutski prihvatljivih nosača. Prikladni nosači uključuju, ali nisu ograničeni na, mineralno ulje, sorbitan monostearat, polisorbitat, vosak cetil estera, cetearil alkohol, 2-oktildodekanol, benzil alkohol i vodu.

Za očnu primjenu, farmaceutski pripravnici mogu se formulirati kao mikronizirana suspenzija u izotonskom, pH prilagođenom sterilnom slaništu, ili, poželjno, kao otopine u izotonski, pH prilagođenom sterilnom slaništu, ili sa ili bez konzervansa, takvog kao benzilalkonium klorid. Alternativno, za očne primjene, farmaceutski pripravnici mogu se formulirati u mast, takvu kao petrolatum.

Farmaceutski pripravnici iz ovog izuma također se mogu unositi sa nosnim aerosolom ili inhalacijom kroz primjenu atomizera, inhalatora sa suhim prahom ili inhalatorom odmjerene doze. Takvi pripravnici dobivaju se prema tehnikama dobro poznatim u tehnici farmaceutske formulacije i mogu se dobiti kao otopine u slaništu, korištenjem benzil alkohola ili drugih prikladnih konzervansa, pomagača apsorpcije radi pojačanja bioraspoloživosti, hidrofluorouglijaka, i/ili drugih prikladnih sredstava topivosti i disperziranja.

Količina aktivnog sastojka koja se može kombinirati sa materijalima nosačima radi dobivanja jednog oblika doziranja

varirati će zavisno od domaćina koji se tretira, i određenog načina unošenja. Međutim, podrazumijeva se, da će specifično doziranje i područje tretmana za određenog pacijenta zavisiti od više faktora, uključujući aktivnost specifičnog korištenog spoja, starosti, tjelesne težine, općeg zdravlja, spola, dijete, vremena unošenja, brzine izlučivanja, kombinacije lijeka, i procijene nadležnog liječnika i ozbiljnosti određenog tretiranog oboljenja. Količina aktivnog sastojka može također ovisiti od terapijskog ili profilaktičkog sredstva sa kojim se sastojak zajedno unosi.

Doziranje i veličina doze spojeva bioizosterne zamjene indazola iz ovog izuma efikasni za prevenciju, inhibiciju ili redukciju proksimalnih i posljedičnih ili združenih patogenih procesa dalje posredovanih sa raznim endogenim ligandima, receptorima, enzimima, supstratima, i regulacijskim i signalnim transdukcijskim količinama ovdje opisanim zavisiti će od više faktora, takvih kao priroda liganda, itd., veličine pacijenta, cilja tretmana, prirode patologije koju treba tretirati, specifičnog korištenog farmaceutskog pripravaka, i zapažanja te zaključaka nadležnog liječnika.

Na primjer, gdje je oralni oblik doziranja, npr., tableta ili kapsula, prikladni nivoi doziranja spojeva bioizosterne zamjene indazola iz ovog izuma biti će između oko 1,0 µg i oko 10,0 mg/kg tjelesne težine po danu, poželjno između oko 5,0 µg i oko 5,0 mg/kg tjelesne težine po danu, poželjnije između oko 10,0 µg i oko 1,0 mg/kg tjelesne težine po danu, i najpoželjnije između oko 20,0 µg i oko 0,5 mg/kg tjelesne težine po danu aktivnog sastojka.

Gdje je oblik doziranja mjesno unošenje u bronhije i pluća, npr., pomoću inhalatora praha ili atomizera, prikladni nivoi doziranja spojeva bioizosterne zamjene indazola iz ovog izuma biti će između oko 1,0 µg i oko 1,0 mg/kg tjelesne težine po danu, poželjno između oko 0,5 µg i oko 0,5 mg/kg tjelesne težine po danu, poželjnije između oko 1,0 µg i oko 0,1 mg/kg tjelesne težine po danu, i najpoželjnije između oko 2,0 µg i oko 0,05 mg/kg tjelesne težine po danu aktivnog sastojka.

Korištenjem reprezentativnih tjelesnih težina od 10 kg i 100 kg kako bi se ilustrirao opseg dnevnih mjesnih doziranja koji se mogu koristiti kako je gore opisano, prikladni nivoi doziranja spojeva bioizosterne zamjene indazola iz ovog izuma biti će između oko 1,0 - 10,0 µg i 10,0 - 100,0 mg po danu, poželjno između oko 5,0 - 50,0 µg i 5,0 - 50,0 mg po danu, poželjnije između oko 10,0 - 100,0 µg i 1,0 - 10,0 g po danu, i najpoželjnije između oko 20,0 - 200,0 µg i oko 0,5 - 5,0 mg po danu, aktivnog sastojka koji sadrži spoj bioizosterne zamjene indazola iz ovog izuma. Ovi opsezi količina doziranja predstavljaju ukupne količine doziranja aktivnog sastojka po danu za danog pacijenta. Broj puta po danu unošenja doze zavisiti će od takvih farmakoloških i farmakokinetičkih faktora kao polu-život aktivnog sastojka, koji reflektira njegovu brzinu katabolizma i čišćenja, isto kao minimalni i optimalni nivoi krvne plazme ili druge tjelesne tekućine spomenutog aktivnog sastojka postignuti kod pacijenta koji se zahtijevaju za terapijsku efikasnost.

Brojni drugi faktori također se mogu razmatrati prilikom odlučivanja o broju doza po danu i količini aktivnog sastojka po dozi koja biti će unošena. Pojedinačni odgovor pacijenta koji se tretira nije najmanje važan od takvih drugih faktora. Tako, na primjer gdje je aktivni sastojak korišten za tretiranje ili prevenciju astme, a unosi se mjesno preko aerosolne inhalacije, od 1 do 4 doze koja sadrži pokretanja uređaja disperziranja, npr., "puf", biti će unošen svaki dan, gdje svaka doza sadrži od oko 50,0 µg do oko 10,0 mg aktivnog sastojka.

Za ljudsku primjenu, aktivni spojevi bioizosterne zamjene iz ovog izuma mogu se unositi sami, ali će općenito biti unošeni u smjesi sa farmaceutskim razrjeđivačem i nosačem izabranim u odnosu na namjeravani put unošenja i standardnu farmaceutsku praksu. Takvi nosači već su bili opisani detaljno. U poželjnim realizacijama, spojevi bioizosterne zamjene iz ovog izuma mogu se unositi oralno u obliku tableta koje sadrže takve ekscipijente kao škrob ili laktoza, ili u kapsulama ili samim ili u smjesi sa ekscipijentima, ili u obliku eliksira ili suspenzija, koje sadrže sredstva mirisa i bojenja. One se mogu ubrizgavati parenteralno, na primjer intravenski, intramuskularno ili potkožno. Za parenteralno unošenje, one se najbolje koriste u obliku sterilne vodene otopine koje mogu sadržavati drugu supstancu, na primjer, dovoljno soli ili glukoze kako bi se napravila izotonska otopina. Dodatno, aktivni spojevi mogu se unositi mjesno prilikom tretiranja upalnih stanja kože i ovo se može uraditi pomoću krema, želea, gelova, pasta, i masti, u skladu sa standardnom farmaceutskom praksom.

Aktivni spojevi bioizosterne zamjene indazola iz ovog izuma mogu se unositi u sisavce drugačije od čovjeka. Doziranje za unošenje u sisavce zavisiti će od vrste životinje i oboljenja ili bolesti koja se tretira. Aktivni spojevi mogu se unositi u životinje u obliku kapsule, bolusa, tablete ili tekućeg lijeka. Aktivni spojevi također se mogu unositi u životinje ubrizgavanjem ili kao implantat. Takve formulacije dobivaju se na konvencionalan način u skladu sa standardnom veterinarskom praksom. Kao alternativni spojevi bioizosterne zamjene indazola iz ovog izuma mogu se unositi životinjskom hranom i za ove potrebe koncentriran aditiv hrane ili premiks može se dobiti miješanjem sa normalnom životinjskom hranom.

Unutar predmeta ovog izuma uključene su realizacije koje sadrže pripravke koji sadrže dodatno spoj bioizosterne

zamjene indazola iz ovog izuma kao aktivnog sastojka, dodatno terapijskom sredstvu aktivnih sastojaka izabranih iz grupe koja bitno sadrži antiupalne kortikosteroide; bronhodilatatore; antiastmatike; ne-steroidna anti-upalna sredstva; imunosupresante; imunostimulante; antimetabolite; antipsoriatike i antidijabetike. Specifični spojevi unutar svake od ovih klasa mogu biti izabrani od onih navedenih prema prikladnim poglavljima u *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Pergamon Press, Oksford, 970.-986. str. (1990.); i *Goodman i Gilman, The pharmacological Basis Therapeutics*, 9th ed., Hardman, J. G. i Limird, L.E., eds., McGraw-Hill, 1996., otkriće koje je ovdje uključeno kao referenca u njenoj cijelosti. Posebno poželjni aktivni sastojci koje treba uključiti za primjenu u kombinaciji sa spojevima formule (I) su antiupalni spojevi, takvi kao teofilin, sulfasalazin i aminosalicilati; imunosupresanti, takvi kao ciklosporin, FK-506, i rapamacin; antimetaboliti, takvi kao ciklofosfamid i metotreksat; i iminomodulatori, takvi kao interferoni.

Slijedeći primjeri dalje ilustriraju izum, ali oni nisu namijenjeni biti, niti trebaju biti uzeti kao bilo koje ograničenje iz ovog izuma. U slijedećim primjerima, "DMF" označava dimetilformamid, "THF" označava tetrahidrofuran, "DMSO" označava dimetil sulfoksid, i "DMAP" označava 4-dimetilaminopiridin.

Slijedeći primjeri ilustriraju dobivanje spojeva iz ovog izuma tipa (II), npr., spojeva bioizosterne zamjene koji su aktivni kao adrenergijski α_1 -antagonisti posebno oni formule (6.39.1) i (6.39.2).

Primjer 1

A. 5-benziloksi-4-metoksi-2-{1-[4-morfolinkarbonil]-1,4-diazepan-1-il}etilidenamino}benzonitril

Fosforni oksiklorid (0,81 ml, 0,0086 mol) je dodan u otopinu 1-acetil-4-(4-morfolinkarbonil)-1,4-diazepana (4,02 g, 0,0157 mol) u diklorometanu (25 ml) i smjesa je miješana tijekom 30 minuta na sobnoj temperaturi. Otopina 2-amino-5-benziloksi-4-metoksibenzonitrila (2 g, 0,0078 mol) u diklorometanu (25 ml) zatim je dodana i reakcija je miješana tijekom 18 sati na 40 °C. U hlađenju, reakcijska smjesa je sipana pažljivo u voda/led (100 ml) i ekstrahirana je sa diklorometanom (2 × 100 ml). Kombinirani organski slojevi su osušeni (MgSO₄), filtrirani i ispareni pod sniženim tlakom radi dobivanja smeđeg ulja. Sirov proizvod je pročišćen na silika gelu elucijom sa gradijentnim otapalom od metanol:diklorometana (2:98 do 10:90 v/v) radi dobivanja spoja iz podnaslova.

R_f 0,67 (0,880 vodeni amonijak:metanol:diklorometan 1:7:92 v/v).
MS m/z 492 (MH)⁺.

B. 4-amino-6-benziloksi-7-metoksi-2-[4-(4-morfolinkarbonil)-1,4-diazepan-1-il]kinolin hidroklorid

Kalij tert-butoksid (680 mg, 0,0061 mol) je dodan u otopinu 5-benziloksi-4-metoksi-2-{1-[4-morfolinkarbonil]-1,4-diazepan-1-il}etilidenamino}benzonitrila (1,5 g, 0,003 mol) u 1,2-dimetoksietanu (40 ml) i reakcija je miješana na 80 °C tijekom 2 sata. Prilikom hlađenja, dodana je ledena octena kiselina (0,52 ml, 0,0091 mol) i smjesa je koncentrirana pod sniženim tlakom. Ostatak je podijeljen između etil acetata (50 ml) i 2N vodene otopine natrij hidroksida (50 ml) i vodeni sloj je dalje ekstrahiran sa etil acetatom (100 ml). Kombinirani organski ekstrakti su osušeni (MgSO₄), filtrirani i ispareni pod sniženim tlakom radi dobivanja crveno-smeđeg ulja. Sirov proizvod je pročišćen na silika gelu elucijom sa gradijentnim otapalom od metanol:diklorometana: 0,880 vodeni amonijak (2:98:0 do 12:84:2 v/v) praćeno sa kristalizacijom eterealnog vodik klorida, radi dobivanja spoja iz naslova kao čvrste supstance (600 mg, 37 %).

R_f 0,22 (0,880 vodeni amonijak: metanol:diklorometan 1:7:92 v/v).
MS m/z 492 (MH)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,02 (2H, q); 3,10 (4H, m); 3,30 (2H, m); 3,54 (3H, m); 3,58 (4H, m); 3,64 (2H, t); 3,95 (5H, m); 4,18 (2H, s); 5,18 (2H, s); 5,94 (1H, s); 6,90 (1H, s); 7,02 (1H, s); 7,40 (5H, m).

Nađeno: C, 56,71; H, 6,65; N, 11,87.

C₂₇H₃₃N₅O₄ HCl H₂O • 0,4 CH₂Cl₂ zahtjeva: C, 56,74; H, 6,40; N, 12,07 %.

Primjer 2

Kontraktilni odzivi aorte zeca

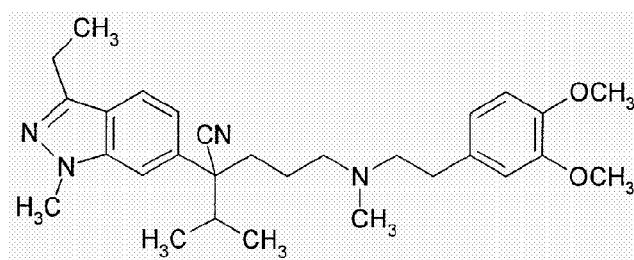
Tkivo aorte zeca isječeno je u prstenove i suspendirano u zdjelici sa organskom tvari i ostavljeno pod napetostiom od 1,5 g u *Krebs Ringer* bikarbonaru slijedećeg sastava (mM): NaCl (119), KCl (4,7), CaCl₂ (2,5), KH₂PO₄ (1,2), MgSO₄ (1,2), NaHCO₃ (25), glukoza (11) i pod strujom plina od 95 % O₂/5 % CO₂. Otopina tako sadržava 1 mM propanola, 0,5 mM idazoksana, 10 mM kokaina i 10 mM kortikosterona. Tkiva su izložena dvijema dozama osjetljivosti

metoksamina (100 mM) i isprana tijekom perioda od 1 sata. Izometrijske kontrakcije su dobivene u odgovoru na kumulativna dodavanja metoksamina kako bi se dobile kontrolne krivulje u svim tkivima. Slijedeća krivulja zatim je generirana u prisutnosti ili odsutnosti antagonista (inkubiran tijekom 1 sata). Procijene afiniteta antagonista (pK_b) su određene korištenjem jedne koncentracije usporednog antagonista, $pK_b = -\log [A] / (DR-1)$ gdje je odnos doze (DR), u odnosu na odgovarajuće kontrole, dobiven sa jednom koncentracijom antagonist (A), podrazumijevajući usporedni antagonizam.

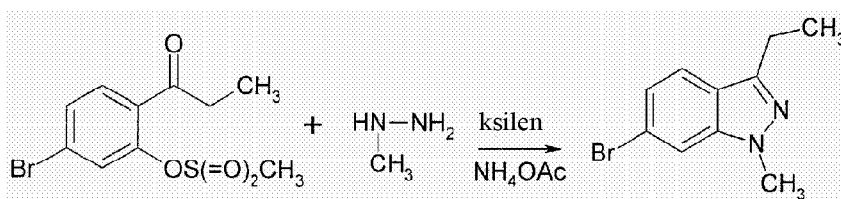
Slijedeći primjeri ilustriraju dobivanje spojeva iz ovog izuma tipa (III), npr., spojevi bioizosterne zamjene koji su aktivni kao antagonisti kanala kalcija, posebno onih formule (7.1.1), (7.2.1) i (7.4.1).

Primjer 3

1-(1-metil-3-etil-indazol)-1-ciano-1-izo-propil-N-[etil-(3,4-dimetil)-N-metilbutilamin

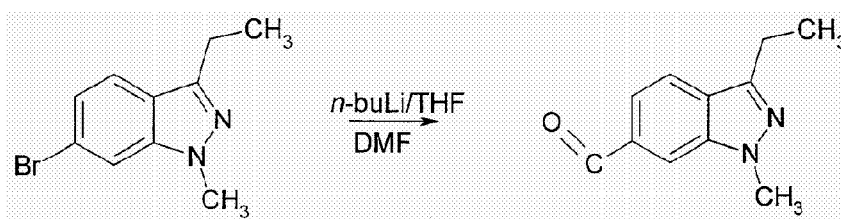


A. 1-metil-3-etil-6-bromoindazol



U prvom dobivanju, 1-(1-metilsulfonyl-3-bromo)fenil-propan-1-on (23,2 g, 76 mmol) kombiniran je sa metilhidrazinom (8,1 ml, 152 mmol) i amonij acetatom (14,6 g, 190 mmol) u 120 ml ksilena i reakcijska smjesa je neposredno grijana na 140 °C, uz uklanjanje vode sa *Dean Stark* aparatom. U drugom dobivanju, 1-(1-metilsulfonyl-3-bromo)fenil-propan-1-on (21 g, 68 mmol) kombiniran je sa metilhidrazinom (7,2 ml, 136 mmol) i amonij acetatom (13,1 g, 170 mmol) u 110 ml ksilena i reakcijska smjesa je tretirana na isti način kao prvo dobivanje. Obje rezultirajuće reakcijske smjese su kombinirane za rad i otapalo je uklonjeno sa roto-isparivačem dok nije rezultiralo u ulje. Reakcijska smjesa zatim je obrađena sa 1N klorovodičnom kiselinom i ekstrahirana sa metilenkloridom, zatim osušena preko natrij sulfata, i opet koncentrirana u roto-isparivaču. Reakcijska smjesa je pročišćena na koloni silicij dioksida radi dobivanja 35 g čistog proizvoda, gdje je NMR spektar bio suglasan sa gore označenom strukturom.

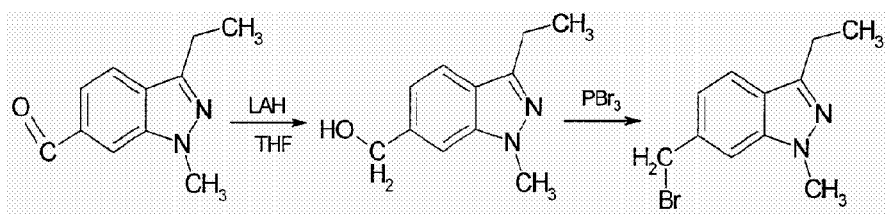
B. 1-metil-3-etil-metanol-indazol



U prvom dobivanju, 1-metil-3-etil-6-bromo-indazol (14 g, 59 mmol) dobiven u fazi A, otopljen je u 120 ml suhog dietil etera koji je dobiven sa svježim destiliranjem od Na/benzofenona. Reakcijska smjesa je ohlađena -78 °C pod dušikom i zatim 2,5 M n-butil-litija (26 ml, 65 mmol) u heksanu je dodano ukapavanjem uz održavanje temperature reakcijske smjese. Reakcijska smjesa je miješana tijekom 1 sata na -78 °C poslije čega je dodan dimetilfuran (DMF, 7 ml, 89 mmol) i reakcijska smjesa je opet miješana tijekom 1 sata na -78 °C. Zatim je reakcijska smjesa ostavljena preko noći kako bi se zagrijala na sobnoj temperaturi. U drugom dobivanju, 1-metil-3-etil-6-bromoindazol (11g, 46 mmol) otopljen je u 100 ml suhog dietil etera i 2,5 M n-butil-litij (21 ml, 56 mmol) u heksanu i dodani su DMF (5,3 ml, 69 mmol), sa

reakcijskom smjesom koja je tretirana na isti način kao gore opisano prvo dobivanje. Obje rezultirajuće reakcijske smjese su kombinirane te zatim obrađene sa 1N klorovodičnom kiselinom i ekstrahirane sa etil acetatom, zatim su osušene preko natrij sulfata. Reakcijska smjesa je dalje koncentrirana u roto-isparivaču, te zatim pročišćena sa kromatografijom na koloni silika gela elucijom sa 1:3 etil acetat/petroleum eterom, za dobivanje 11 g čistog proizvoda, čiji je NMR spektar bio suglasan sa gore označenom strukturom.

C. 1-metil-3-etil-6-bromometil-indazol

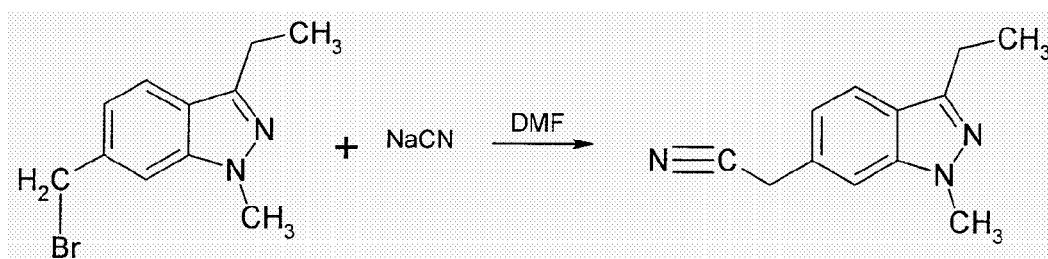


10

U otopinu 1-metil-3-etil-6-metanol-indazola (10 g, 53 mmol) dobiven kako je gore opisano u fazi B, u 80 ml tetrahidrofurana (THF) ukapavanjem je dodan litij aluminij anhidrid (LAH, 50 ml, 50 mmol), dok je temperatura reakcijske smjese ostavljena kako bi se polako podigao na refluks. Reakcijska smjesa je miješana na refluksu tijekom 1 sata, a kromatografija tankog sloja (TLC) je korištena kako bi se odredilo kompletiranje reakcije. Reakcijska smjesa zatim je obrađena dodavanjem etil acetata ukapavanjem što je praćeno sa koncentracijom u roto-isparivaču. Rezultirajući ostatak je podijeljen između vodenog natrij sulfata i etil acetata. Organska faza je izdvojena, osušena preko natrij sulfata, filtrirana, koncentrirana i zatim osušena pod vakuumom kako bi se dobilo 6 g odgovarajućeg alkohola. Fosfor tribromid (PBr_3 , 8,5 ml, 90 mmol) je dodan u alkohol i reakcijska smjesa je grijana na 75 °C i miješana na toj temperaturi tijekom 15 minuta. Reakcijska smjesa promijenila se u narančastu boju, što označava kompletiranje reakcije, što je potvrđeno sa kromatografijom tankog sloja (TLC). Reakcijska smjesa je zatim ohladena na sobnoj temperaturi, dalje je ohladena sa ledom te potom vodom, učinjena baznom (pH oko 8) sa čvrstim natrij vodik karbonatom. Reakcijska smjesa je ekstrahirana sa etil acetatom, osušena preko natrij sulfata, filtrirana, i zatim koncentrirana radi dobivanja ulja (6 g) koje ima gore označenu strukturu što je potvrđeno sa kromatografijom tankog sloja (TLC). Proizvod je korišten direktno u slijedećoj fazi bez daljnjeg izdvajanja.

25

D. 1-metil-3-etil-6-cianometil-indazol

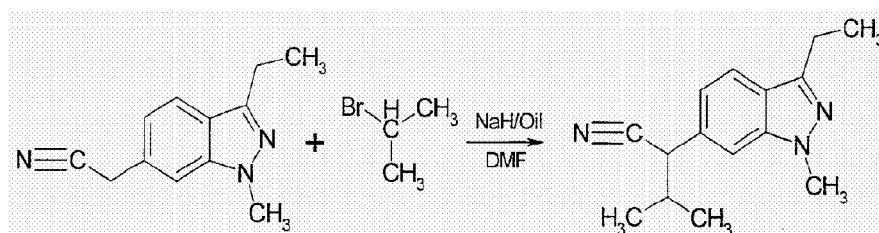


30

1-metil-3-etil-6-bromometil-indazol (6 g, 24 mmol) dobiven kako je gore opisano u fazi C, kombiniran je sa natrij cianatom (2,7 g, 54 mmol) u 50 ml dimetilformamida (DMF) i reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi tijekom 2 sata poslije čega je reakcija bila kompletirana, kako je označeno sa kromatografijom tankog sloja (TLC). Reakcijska smjesa je razrijeđena sa vodom, ekstrahirana sa etil acetatom, osušena preko natrij sulfata i zatim filtrirana. Proizvod je izoliran sa kromatografijom na silika gelu eluciranom sa 1:2 smjesom etil acetat/heksana, radi dobivanja 4,5 g čistog proizvoda, čiji je NMR spektar bio suglasan sa gore označenom strukturom.

35

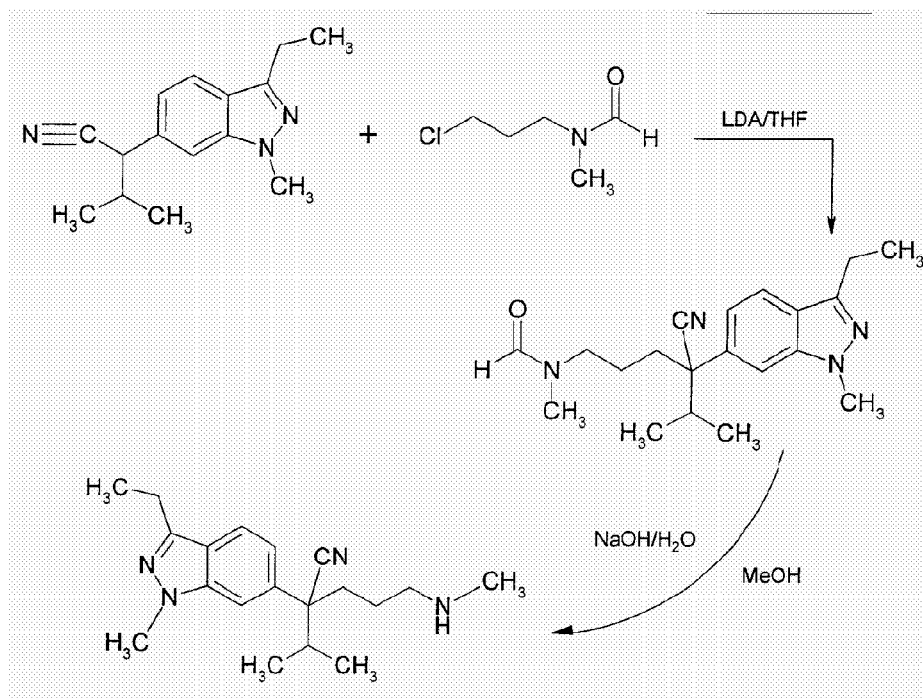
E. 1-[1-metil-3-etil-indazol]-1-ciano-2-metil-propan



40

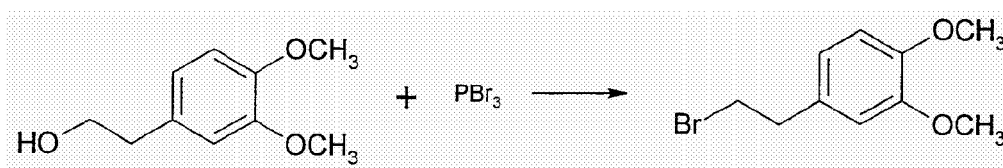
Otopina 1-metil-3-etil-6-cianometil-indazola (3 g, 15 mmol) dobivenog kako je gore opisano u fazi D, u 5 ml dimetilformamida (DMF) dodana je u suspenziju natrij hidrida (NaH/60 % mineralno ulje, 0,6 g, 15 mmol) u 15 ml suhog dimetilformamida (DMF) na sobnoj temperaturi i reakcijska smjesa je miješana tijekom 5 sati. Izo-propilbromid (1,6 ml, 16,5 mmol) je zatim dodan u reakcijsku smjesu, koja je zatim preko noći miješana na sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa je zatim obrađena sa 1N HCl, i ekstrahirana sa etil acetatom, osušena preko magnezij sulfata i zatim koncentrirana na roto-isparivaču. Proizvod je izoliran sa kromatografijom na koloni silika gela elucijom sa 1:2 smjesom etil acetat/heksana, radi dobivanja 3.6 g viskozno g ulja, čiji je NM spektar bio suglasan sa gore označenom strukturom.

F. 1-[1-metil-3-etil-indazol]-1-ciano-1-izo-propil-N-metilbutilamin



U otopinu 1-[1-metil-3-etil-indazol]-1-ciano-2-metil-propana (3,6 g, 15 mmol) dobiven kako je gore opisano u fazi E, u 40 ml suhog tetrahidrofurana (THF) t je dodan ukapavanjem litij di-izo-propil amid (LDA, 2,0M, 9 ml, 18 mmol) otopljen u 10 ml THF, dok je temperatura reakcijske smjese držana na 0 °C. Reakcijska smjesa je miješana tijekom 2 sata na 0 °C, poslije čega je dodan aldehyd (2,8 g, 21 mmol), dok je održavana temperatura reakcijske smjese na 0 °C. Reakcijska smjesa je miješana preko noći na sobnoj temperaturi poslije čega je određeno da je reakcija kompletirana sa uzorkovanjem kromatografije tankog sloja (TLC). Reakcijska smjesa je obrađena gašenjem sa zasićenim vodenim amonij kloridom, i zatim ekstrahirana sa etil acetatom. Organski sloj je izdvojen, osušen preko natrij sulfata, i zatim filtriran. Poslije koncentriranja u roto-isparivaču, proizvod je izoliran sa kromatografijom na koloni silika gela elucijom sa 1:2 smjesom etilacetat/heksana, radi dobivanja 1,5 g viskozno g uljnog proizvoda, čiji je NMR spektar bio suglasan sa gore označenom strukturom. Otopina zaštićenog amina je napravljena sa postavljanjem 1,3 g (3,8 mmol) amina u 38 ml metanola i zatim dodavanjem u otopine od 1,52 g (38 mmol) natrij hidroksida u 8 ml vode. Reakcijska smjesa je miješana na refluku tijekom 10 sati, poslije čega je određeno da je reakcija kompletirana sa kromatografijom tankog sloja (TLC) elucijom sa 1:5 smjesom metanol/etil acetata. Metanol je uklonjen u roto-isparivaču i ostatak je ekstrahiran sa diklorometanom, osušen preko natrij sulfata, filtriran, koncentriran, i zatim vakuumski osušen radi dobivanja proizvoda koji ima gore označenu strukturu.

G. 3,4-dimetoksifenetilbromid

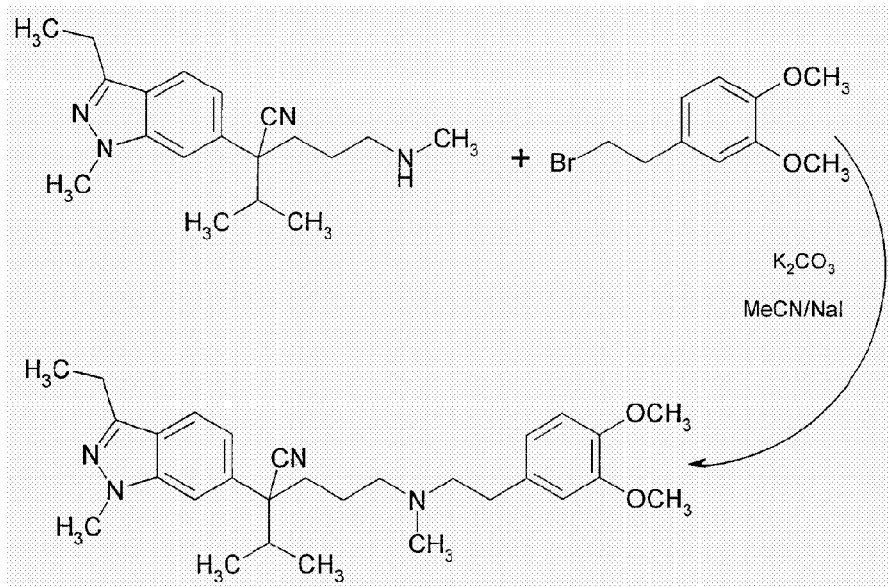


3,4-dimetoksifenetil alkohol (2,7 g, 15 mmol) je izmiješan zajedno sa fosfor tribromidom (PBr₃, 4 ml) i reakcijska smjesa je miješana na 70 °C do 80 °C tijekom 15 minuta i zatim ohlađena, poslije čega je tretirana sa zasićenim natrij

karbonatom. Reakcijska smjesa je zatim ekstrahirana sa etil acetatom, osušena preko natrij sulfata i zatim filtrirana. Proizvod je izoliran sa kromatografijom na koloni silika gela elucijom sa 1:4 smjesom etil acetat/heksana, radi dobivanja 2,0 g ulja, čiji je NMR spektar bio suglasan sa gore označenom strukturom.

5

H. 1-(1-metil-3-etil-indazol)-1-ciano-1-izo-propil-N-[etil-(3,4-dimetoksifenil)-N-metil butilamin

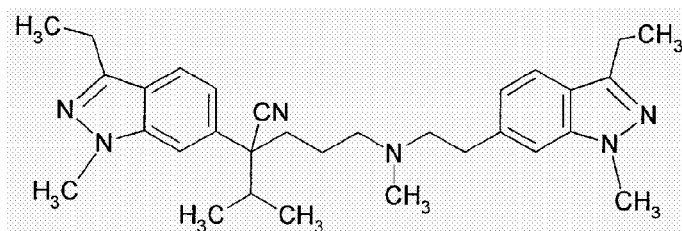


- 10 1-[1-metil-3-etil-indazol]-1-ciano-1-izo-propil-N-metilbutilamin (930 mg, 3 mmol) i 3,4-dimetoksifenetilbromid (810 mg, 3,3 mmol) dobiveni u gore opisanim fazama F i G, respektivno, kombinirani su i miješani na sobnoj temperaturi tijekom 24 sata, poslije čega je reakcijska smjesa refluksirana tijekom 2 sata. Proizvod je obrađen i pročišćen sa kromatografijom na koloni silika gela elucijom sa etil acetatom radi dobivanja 1,0 g ulja, čiji je NMR spektar bio suglasan sa gore označenom strukturom.

15

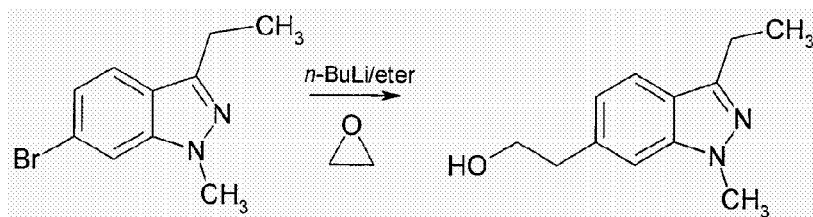
Primjer 4

1,N-[bis-(1-metil-3-etil-indazol)-1-ciano-1-izo-propil-N-metilbutilamin



20

A. 1-metil-3-etil-6-hidroksietil-indazol



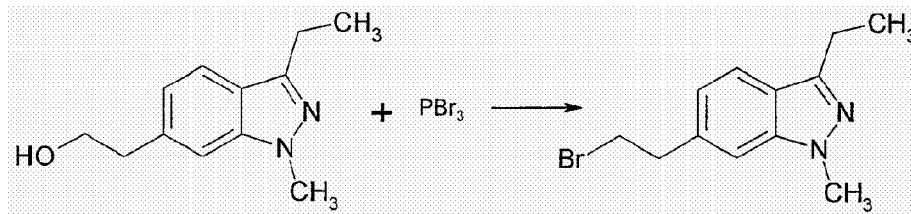
25

U otopinu 1-metil-3-etil-6-bromo-indazola (8,35 g, 34,9 mmol) u 350 ml dietiletera dodan je ukapavanjem n-butillitij (17,4 ml, 43,6 mmol) na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod dušikom. Reakcijska smjesa je miješana na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ tijekom 1 sat i zatim je ostavljena kako bi se zagrijala na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, poslije čega je ponovo ohlađena na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ poslije čega je dodan etilen oksid (9 g). Reakcijska smjesa je miješana na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ tijekom 1 sata i zatim je ostavljena kako bi se zagrijala na sobnoj

temperaturi i miješana je na sobnoj temperaturi preko noći. Reakcijska smjesa je ugašena sa vodom i ekstrahirana sa etil acetatom, osušena preko natrij sulfata, i zatim filtrirana. Proizvod je izoliran sa kromatografijom na koloni silika gela elucijom sa 6:4 smjesom etil acetat/petroleum etera radi dobivanja 5,3 g ulja, čiji je NMR spektar bio suglasan sa gore označenom strukturom.

5

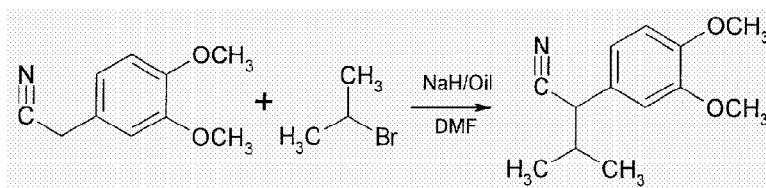
B. 1-metil-3-etil-6-bromoetil-indazol



10 1-metil-3-etil-6-hidroksietil-indazol (4 g, 20 mmol) je izmiješan zajedno sa fosfor tribromidom (5,3 ml, 56 mmol) i reakcijska smjesa je zatim miješana na 70 °C do 80 °C tijekom 15 minuta, poslije čega je ohlađena i tretirana sa zasićenim natrij karbonatom. Reakcijska smjesa je ekstrahirana sa etil acetatom 3 puta korištenjem 100 ml alikvot dijelova, i organski slojevi su zatim ohlađeni, isprani sa slanom vodom, osušeni preko natrij sulfata, filtrirani, i koncentrirani u roto-isparivaču. Prinos proizvoda je bio 4,5 g ulja, čiji je NMR spektar bio suglasan sa gore označenom strukturom.

15

C. 1-[3,4-dimetoksifenil]-1-ciano-2-metilpropan



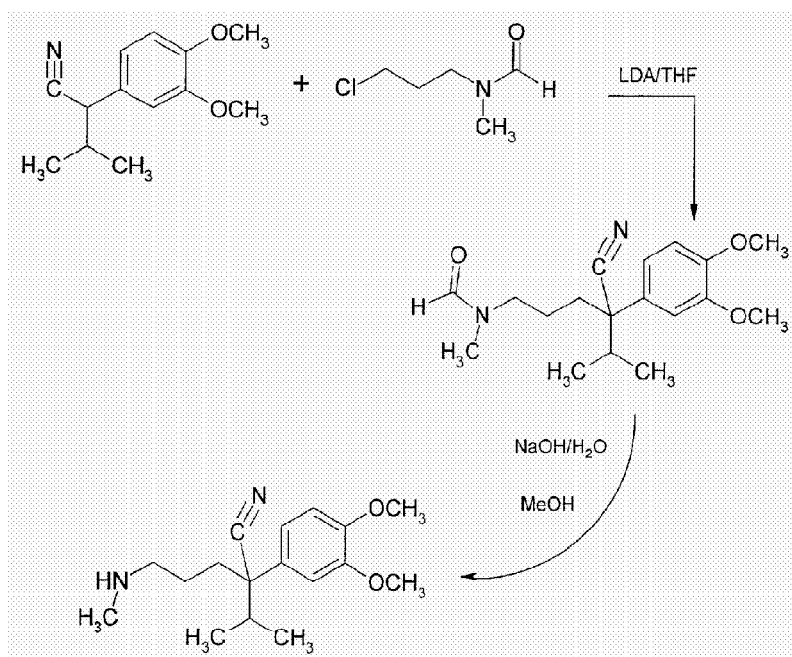
20

U otopinu 3,4-dimetoksibenzonitrila (35 g, 198 mmol) u 100 ml dimetilformamida (DMF) dodana je suspenzija natrij hidrida u 60 % mineralnom ulju (10 ml, 250 mmol) i reakcijska smjesa je miješana tijekom 5 sati na sobnoj temperaturi. Zatim je dodan izo-propilbromod (21 ml, 227 mmol) ukapavanjem u reakcijsku smjesu sa miješanjem i reakcijska smjesa je zatim ostavljena stajati preko noći na sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa je zatim hidrolizirana sa 5 % klorovodičnom kiselinom i ekstrahirana 3 puta sa 150 ml alikvota etil acetata. Organski slojevi su kombinirani, isprani sa slanom vodom, osušeni preko natrij sulfata, i koncentrirani u roto-isparivaču. Proizvod je dobiven u prinosu od 38,2 g kao ulje, čiji je NMR spektar bio suglasan sa gore označenom strukturom.

25

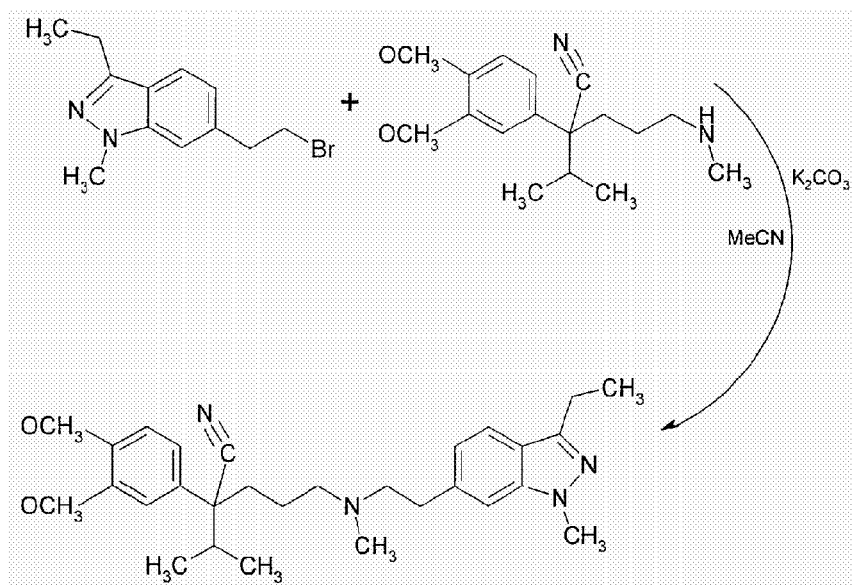
D. 1-[3,4-dimetoksifenil]-1-ciano-1-izo-propil-N-metilbutilamin

30



U otopinu 1-[3,4-dimetoksifenil]-1-ciano-2-metilpropana (4,38 g, 20 mmol) u 150 ml suhog tetrahidrofurana (THF) dodan je ukapavanjem litij di-izo-propil amid (LDA, 2,0 M, 11 ml, 22 mmol) dok je temperatura reakcijske smjese držana na 0 °C. Reakcijska smjesa je miješana tijekom 2 sata na 0 °C poslije čega je dodan klorid (3,27 g, 20 mmol) uz održavanje temperature reakcijske smjese na 0 °C. Reakcijska smjesa je miješana preko noći na sobnoj temperaturi, poslije čega je reakcija kompletirana kako je naznačeno sa uzorkovanjem sa kromatografijom tankog sloja (TLC). Reakcijska smjesa je obrađena sa gašenjem sa zasićenim vodenim amonij kloridom i ekstrakcijom sa etil acetatom. Organski sloj je izdvojen i osušen preko natrij sulfata, zatim filtriran. Poslije koncentriranja na roto-isparivaču, proizvod je izoliran sa kromatografijom na koloni silika gela elucijom sa 1,2 smjesom etil acetat/heksana radi dobivanja 2,9 g proizvoda kao viskozno ulje, čiji je NMR spektar bio suglasan sa gore označenom strukturom. U slijedećoj fazi, otopina zaštićenog amina je dobivena sa dodavanjem u 50 ml metanol i zatim dodavanjem otopine od 5,5 g (130 mmol) natrij hidroksida u 25 ml vode. Reakcijska smjesa je miješana na refluxu tijekom 10 minuta, poslije čega je nađeno da je kompletirana sa uzorkovanjem kromatografije tankog sloja (TLC), elucijom sa 1:5 smjesom metanol/etil acetata. Metanol je zatim uklonjen u roto-isparivaču i ostatak je ekstrahiran 4 puta sa 40 ml alikvota diklorometana. Organski slojevi su kombinirani, isprani sa slanom vodom, isprani sa vodom, osušeni preko natrij sulfata, filtrirani, i koncentrirani radi prinosa 2,6 g proizvoda kao ulje, čiji je NMR spektar bio suglasan sa gore označenom strukturom.

E. 1-[(3,4-dimetoksifenil)-1-ciano-1-izo-propil]-N-[etil(1-metil-3-etil-indazol)]-N-metil-butilamin

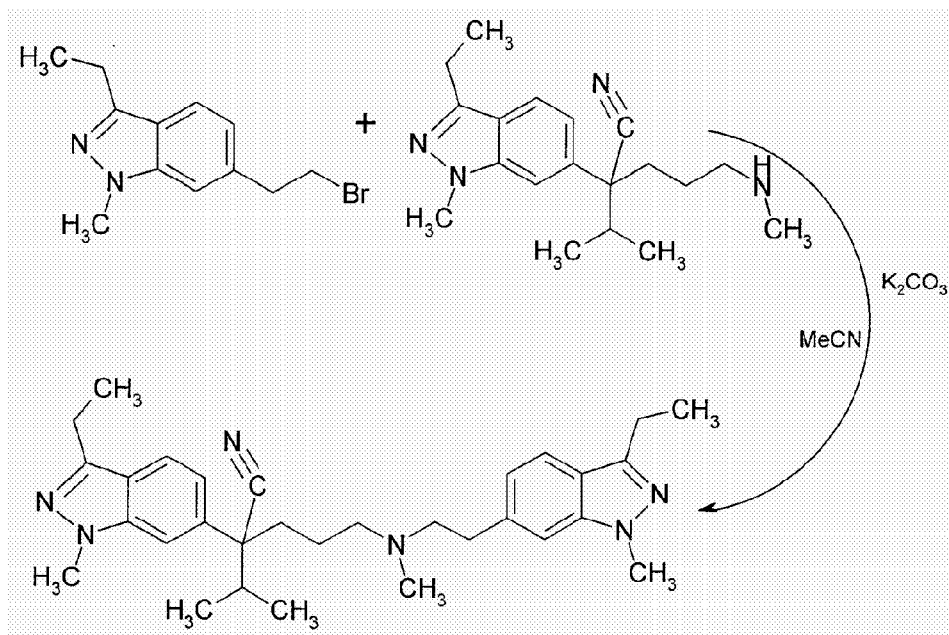


U prvom dobivanju, 1-metil-3-etil-6-bromoetil-indazol (1 g, 3,9 mmol) dobiven u skladu sa gore opisanom fazom B, kombiniran je sa 1-[3,4-dimetoksifenil]-1-ciano-1-izo-propil-N-metilbutilaminom (1 g, 3,8 mmol) dobivenim u skladu sa gore opisanom fazom D, kalij karbonatom (1,6 g, 11,6 mmol), i acetonitrilom (25 ml), i reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi tijekom 24 sata i zatim je refluksirana tijekom 2 sata. U drugom dobivanju, 1-metil-3-etil-6-

5

10

F. 1,N-bis-(1-metil-3-etil-indazol)-1-ciano-1-izo-propil-N-metil-butilamin



U prvom dobivanju, 1-metil-3-etil-6-bromoetil-indazol (0,83 g, 3,1 mmol) dobije se u skladu sa gore opisanom fazom B, 1-[1-metil-3-etil-indazol]-1-ciano-1-izo-propil-N-metil-butilamin (0,88 g, 2,8 mmol) dobiven u skladu sa gore opisanim primjerom 3, faza F, kalij karbonat (1,2 g, 8,4 mmol), acetonitril (25 ml) kombinirani su i reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi tijekom 24 sata, zatim je refluksirana tijekom 2 sata. Proizvod je obrađen i pročišćen sa kromatografijom na koloni silika gela elucijom sa etil acetatom, radi dobivanja 700 mg proizvoda kao ulje, čiji je NMR spektar bio suglasan sa gore označenom strukturom.

20

Primjer 5

A. 3-nitro-4-propil-benzoeva kiselina

25

9,44 g (57,5 mmol, 1,0 ekviv.) 4-propilbenzoeve kiseline djelomično je otopljeno u 50 ml konc. H₂SO₄ i ohladeno u posudi s ledom. Otopina od 4,7 ml (74,7 mmol, 1,3 ekviv.) konc. HNO₃ u 10 ml konc. H₂SO₄ je dodan ukapavanjem tijekom 1-2 minute. Poslije mješanja 1 sat na 0 °C, reakcijska smjesa je sipana u čašu od 1 l do pola napunjenu sa ledom. Poslije mješanja tijekom 10 minuta, bijela čvrsta supstanca koja je formirana je filtrirana, isprana 1 × H₂O, i osušena radi dobivanja 12,01 g (100 %) spoja iz naslova.

30

T.t. 106-109 °C.

IR (KBr) 3200-3400, 2966, 2875, 2667, 2554, 1706, 1618, 1537, 1299, 921 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,90 (t, 3H, J=7,4 Hz); 1,59 (m, 2H); 2,82 (m, 2H); 7,63 (d, 1H, J=8,0 Hz); 8,12 (dd, 1H, J=1,7, 8,0 Hz); 8,33 (d, 1H, J=1,7 Hz).

35

¹³C NMR (75,5 MHz, DMSO-d₆) δ 14,2; 23,7; 34,2; 125,4; 130,5; 132,9; 133,6; 141,4; 149,5; 165,9.

Analički izračunato za C₁₀H₁₁NO₄ • 1/4 H₂O: C, 56,20; H, 5,42; N, 6,55.

Nađeno: C, 56,12; H, 5,31; N, 6,81.

B. 3-amino-4-propil-benzoeva kiselina

40

Smjesa od 11,96 g (57,2 mmol) 3-nitro-4-propil-benzoeve kiseline i 1,5 g 10 % Pd/C 50 % vodene vlažnosti, u 250 ml CH₃OH postavljen je u Parr aparat za hidrogenaciju i trešena je pod 25 psi H₂ na temperaturi ambijenta. Poslije 1 sat, reakcijska smjesa je filtrirana preko celite, i filtrat je koncentriran i osušen radi dobivanja 9,80 g (96 %) blijedo žute kristalne čvrste supstance.

T.t. 139,5-142,5 °C.

IR (KBr) 3200-2400, 3369, 3298, 2969, 2874, 2588, 1690, 1426, 916, 864 cm⁻¹.

¹H NMR (300 Mhz, DMSO-d₆) δ 0,90 (t, 3H, J=7,2 Hz); 1,52 (m, 2H); 2,42 (m, 2H); 5,08 (br s, 2H); 6,96 (d, 1H, J=7,8 Hz); 7,05 (dd, 1H, J=7,8 Hz); 7,20 (d, 1H, J=1,7 Hz).

MS (Cl, NH₃) m/z 180 (M+H⁺, baza).

Analitički izračunato za C₁₀H₁₃NO₂ • 1/3H₂O: C, 64,85; N, 7,89; N, 7,56.

Nadeno: C, 64,69; H, 7,49; N, 7,86.

C. 3-karboksi-6-propil-benzendiazol t-butil sulfid

Smjesa od 8,80 g (49,1 mmol, 1,0 ekviv.) 3-amino-4-propil-benzoeve kiseline i 2,34 g (22,1 mmol, 0,45 ekviv.) natrij karbonata u 55 ml H₂O grijano je blago sa plamenikom dok se većina ne otopi. Reakcijska smjesa je ohlađena u posudi s ledom, i otopina od 3,73 g (54,0 mmol, 1,0 ekviv.) natrij nitrita u 27 ml H₂O je dodan ukapavanjem. Poslije 15 minuta, reakcijska smjesa je prenijeta u ljevak za kapanje i dodana tijekom 10 minuta u posudu koja sadrži 55 g izlomljenog leda i 10,6 ml koncentrirane HCl. Poslije mješanja 10 minuta, sadržaji posude su prenijeti u ljevak za kapanje i dodani tijekom 5 minuta na sobnoj temperaturi u otopinu od 5,31 ml (47,1 mmol, 0,96 ekviv.) t-butil tiola u 130 ml etanola. pH je podešen na 4-5 sa dodavanjem zasićene vodene otopine Na₂CO₃, i reakcijska smjesa je ostavljena mješati se tijekom 1 sata na temperaturi ambijenta. Dodano je 200 ml slane vode, i smjesa je filtrirana. Čvrsta supstanca je isprana 1 × H₂O i osušena preko noći radi dobivanja 12,25 g (89 %) smeđe boje hrđe praha (upozorenje - neprijatan miris).

T.t. 102 °C (dec).

IR (KBr) 3200-2400, 2962, 2872, 2550, 1678, 1484, 1428, 1298, 1171 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,84 (t, 3H, J=7,3 Hz); 1,48 (m, 2H); 1,55 (s, 9H); 2,42 (m, 2H); 7,29 (d, 1H, J=1,6 Hz); 7,50 (d, 1H, J=8,0 Hz); 7,86 (dd, 1H, J=1,7, 7,9 Hz); 13,18 (br s, 1H).

MS (termosprej, NH₄OAc) m/z 281 (M+H⁺, baza).

Analitički izračunato za C₁₄H₂₀N₂O₂S: C, 59,96; H, 7,19; N, 9,99.

Nadeno: C, 59,71; H, 7,32; N, 10,02.

D. 3-etil-1H-indazol-6-karboksilna kiselina

Otopina od 12,0 g (42,8 mmol, 1,0 ekviv) 3-karboksi-6-propil-benzendiazol t-butil sulfida u 150 ml DMSO dodan je ukapavanjem tijekom 15 minuta u otopinu, na sobnoj temperaturi, od 44,6 g (398 mmol, 9,3 ekviv) kalij t-butoksida u 200 ml DMSO. Poslije mješanja 2 sata na temperaturi ambijenta, reakcijska smjesa je sipana u 1,5 l d na 0 °C 1N HCl, mješana je 5 minuta, zatim ekstrahirana 2 × 350 ml etil acetata. Ekstrakti etil acetata (upozorenje - neprijatan miris) su kombinirani, isprani 2 × 250 ml H₂O, i osušeni preko MgSO₄. Filtriranje, koncentriranje filtrata i sušenje dali su žutosmeđu čvrstu supstancu, koja je triturirana sa 1 l od 1:3 Et₂O/heksana i osušena da se dobije 7,08 g (87 %) žutosmedeg kristalnog praha.

T.t. 248-251 °C.

IR (KBr) 3301, 3300-2400, 2973, 2504, 1702, 1455, 1401, 1219 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31 (t, 3H, J=7,6 Hz); 2,94 (q, 2H, J=7,6 Hz); 7,63 (dd, 1H, J=1,1, 8,4 Hz); 7,81 (d, 1H, J=8,4 Hz); 8,06 (d, 1H, J=1,1 Hz); 12,95 (br s, 1H).

MS (Cl, NH₃) m/z 191 (M+H⁺, baza).

Analitički izračunato za C₁₀H₁₀N₂O₂: C, 63,14; H, 5,30; N, 14,73.

Nadeno: C, 62,66; H, 5,42; N, 14,80.

E. 3-etil-1H-indazol-6-karboksilna kiselina metil ester

8,78 g (45,8 mmol, 1,1 ekviv.) 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiikimid hidroklorida dodano je u jednom dijelu u otopinu na sobnoj temperaturi od 7,92 g (41,6 mmol, 1,0 ekviv.) 3-etil-1H-indazol-6-karboksilne kiseline, 16,9 ml (416 mmol, 10 ekviv.) metanola i 5,59 g (45,8 mmol, 1,1 ekviv.) DMAP u 250 ml CH₂Cl₂. poslije 18 sati na sobnoj temperaturi, reakcijska smjesa je koncentrirana na 150 ml, razrijeđena sa 500 ml etil acetata, isprana 2 × 100 ml 1N

HCl, 1 × 100 ml H₂O, 1 × 100 ml slane vode, i osušena preko Na₂SO₄. Filtriranje, koncentriranje filtrata i sušenje dali su 7,8 g smeđe čvrste supstance, koja je pročišćena na koloni silika gela (30 % do 50 % gradijenta etil acetat/heksana) radi dobivanja 6,41 g (75 %) žutosmeđe čvrste supstance.

5 T.t. 107-108 °C.

IR (KBr) 3100-2950, 1723, 1222 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (m, 1H); 7,7-7,8 (m, 2H); 3,96 (s, 3H); 3,05 (q, 2H, J=7,7 Hz); 1,43 (t, 3H, 7,7 Hz).

MS (Cl, NH₃) m/z 205 (M+H⁺, baza).

Analitički izračunato za C₁₁H₁₂N₂O₂: C, 64,70; H, 5,92; N, 13,72.

10 Nađeno: C, 64,88; H, 6,01; N, 13,96.

F. 1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-karboksilna kiselina metil ester

15 1,17 g (29,4 mmol, 1,05 ekviv.) natrij hidrida, 60 % disperzije ulja, dodano je u jednom dijelu u otopinu na sobnoj temperaturi od 5,7 g (27,9 mmol, 1,0 ekviv.) 3-etil-1H-indazol-6-karboksilna kiselina metil estera u 125 ml anhidriziranog DMF. Poslije 20 minuta, 3,89 ml (36,6 mmol, 1,3 ekviv.) ciklopentil bromida dodano je ukapavanjem, i reakcijska smjesa je ostavljena mješati se preko noći na sobnoj temperaturi. Smjesa je zatim sipana u 1 l H₂O i ekstrahirana 3 × 450 ml etil acetata. Organski ekstrakti su kombinirani, isprani 3 × 400 ml H₂O, 1 × 200 ml slane vode, i osušeni preko Na₂SO₄. Filtriranje, koncentracija filtrata i sušenje dali su ulje boje jantara, koje je pročišćeno na koloni silika gela (10 % etil acetat/heksani težinski) radi dobivanja 5,48 g (72 %) bistrog ulja.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (d, 1H, J=1,0 Hz); 7,7 (m, 2H); 5,00 (kvintet, 1H, J=7,5 Hz); 3,97 (s, 3H); 3,01 (q, 2H, J=7,6 Hz); 2,2 (m, 4H); 2,0 (m, 2H); 1,8 (m, 2H); 1,39 (t, 3H, J=7,6 Hz).

HRMS izračunato za C₁₆H₂₀N₂O₂: 272,1526.

25 Nađeno: 272,15078.

G. (1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-metanol

30 7 ml (7,0 mmol, 1,0 ekviv.) litij aluminij hidrida, 1,0 M otopina u THF, dodani su u otopinu na 0 °C od 1,02 g (7,05 mmol, 1,0 ekviv.) 1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-karboksilna kiselina metil estera u 50 ml anhidriziranog THF. Poslije 20 minuta, dodan je pažljivo 1 ml metanola, zatim je reakcijska smjesa sipana u 500 ml od 5 % H₂SO₄ i ekstrahirana 3 × 50 ml etil acetata. Organski ekstrakti su kombinirani, isprani 2 × 40 ml H₂O, 1 × 40 ml slane vode, i osušeni preko Na₂SO₄. Filtriranje, koncentracija filtrata i sušenje dali su 1,58 g bistrog ulja, koje je pročišćeno na koloni silika gela radi dobivanja 1,53 g (89 %) bistrog ulja.

35 IR (CHCl₃) 3606, 3411, 3009, 2972, 1621, 1490 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, 1H, J=8,0 Hz); 7,42 (s, 1H); 7,06 (dd, 1H, J=1,0, 8,2 Hz); 4,92 (kvintet, 1H, J=7,7 Hz); 4,84 (s, 2H); 2,98 (q, 2H, J=7,6 Hz); 2,2 (m, 4H); 2,0 (m, 2H); 1,7 (m, 3H); 1,38 (t, 3H, J=7,6 Hz).

MS (termosprej, NH₄OAc) m/z 245 (M+H⁺, baza).

40 HRMS izračunato za C₁₅H₂₀N₂O + H: 245,1654.

Nađeno: 245,1675.

H. 1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-karbaldehid

45 0,6 mg (0,301 mmol, 0,05 ekviv.) teterapropilamonij perutenata (VII) dodano je u suspenziju na sobnoj temperaturi od 1,47 g (6,02 mmol, 1,0 ekviv.) (1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-metanola, 1,06 g (9,03 mmol, 1,5 ekviv.) N-metilmorfolin N-oksida i 3,01 g 4A molekulskih sita u 12 ml anhidriziranog CH₂Cl₂. Poslije 30 minuta, reakcijska smjesa je filtrirana kroz kratku kolonu silika gela (eluciran sa CH₂Cl₂). Frakcije koje sadrže proizvod su koncentrirane, a ostatak je kromatofiriran na koloni silika gela (15 % etil acetat/heksani, impulsno) radi dobivanja 924 mg (63 %) blijedo žute čvrste supstance.

T.t. 41 °C.

IR (KBr) 3053, 2966, 2872, 2819, 1695 cm⁻¹.

55 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,13 (s, 1H); 7,93 (d, 1H, J=0,9 Hz); 7,77 (d, 1H, J=8,4 Hz); 7,60 (dd, 1H, J=1,2, 8,4 Hz); 5,00 (kvintet, 1H, J=7,5 Hz); 3,01 (q, 2H, J=7,6 Hz); 2,2 (m, 4H); 2,0 (m, 2H); 1,7 (m, 2H); 1,39 (t, 3H, J=7,5 Hz).

MS (Cl, NH₃) m/z 243 (M+H⁺, baza).

Analitički izračunato za C₁₅H₁₈N₂O: C, 74,35; H, 7,49; N, 11,56.

Nađeno: C, 74,17; H, 7,58; N, 11,79.

Primjer 6**A. 4-bromo-2-nitro-1-propil-benzen**

5 125 g (628 mmol, 1,0 ekviv.) 1-bromo-4-propil-benzena dodano je u jednom dijelu u otopinu na 10 °C od 600 ml koncentrirane H₂SO₄ i 200 ml H₂O. Sa jakim mehaničkim mješanjem smjese na sobnoj temperaturi od 43,2 ml (691 mmol, 1,1 ekviv.) konc. HNO₃ (69-71 %, 16M) u 150 ml konc. H₂SO₄ i 50 ml H₂O dodano je ukapavanjem tijekom 30 minuta. Posuda s ledom je ostavljen da se zagrijava na sobnoj temperaturi, i reakcija je mješana na sobnoj temperaturi tijekom 68 sati. Reakcijska smjesa je sipana u posudu od 4 l, slobodno napunjenu sa lomljenim ledom. poslije mješanja

10 tijekom 1 sata, smjesa je prenijeta u ljevak za izdvajanje od 4 l i ekstrahirana je sa 4 × 800 ml izopropil etera. Organski ekstrakti su kombinirani, isprani 3 × 800 ml H₂O, 1 × 500 ml slane vode, i osušeni preko Na₂SO₄. Filtriranje, koncentracija filtrata i sušenje dali su 150 ml žute tekućine koja je pročišćena kromatografijom na koloni silika gela (2 kolone, svaka 3 kg silika gela, 2 % etil acetat/heksani) radi dobivanja 63,9 g (42 %) žute tekućine. Željeni regioizomer je manje polaran od dva, koji su formirani u odnosu 1:1.

15

bp 108 °C.

IR (CHCl₃) 3031, 2966, 2935, 2875, 1531, 1352 cm⁻¹.¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (d, 1H, J=2,1 Hz); 7,62 (dd, 1H, J=2,1, 8,3 Hz); 7,23 (d, 1H, J=8,3 Hz); 2,81 (m, 2H); 1,67 (m, 2H); 0,98 (t, 3H, J=7.4 Hz).20 ¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃) δ 13,94; 23,74; 34,43; 119,6; 127,4; 133,3; 135,7; 136,4; 149,8.GCMS (EI) m/z 245/243 (M⁺), 147 (baza).HRMS izračunato za C₉H₁₀NO₂BR+H: 243,9973.

Nađeno: 243,9954.

25 **B. 5-bromo-2-propil-fenilamin**

121 g (639 mmol, 3,0 ekviv.) kositar klorida (anhidriran) dodano je u jednom dijelu u otopinu na sobnoj temperaturi od 51,9 g (213 mmol, 1,0 ekviv.) 4-bromo-2-nitro-1-propil-benzena u 1200 ml apsolutnog etanola i 12 ml (6 ekviv.) H₂O. Poslije 24 sata na sobnoj temperaturi, većina etanola je uklonjena u rotacijskom isparivaču. Ostatak je sipan u posudu

30 od 4 l, koja je napunjena tri četvrtine sa lomljenim ledom i H₂O. 150 g NaOH peleta je dodano u dijelovima, sa mješanjem, do pH = 10 i većina kositar hidroksida je otopljena. Smjesa je podijeljena na pola, i svaka polovina je ekstrahirana 2 × 750 ml etil acetata. Sva 4 ekstrakta etil acetata su kombinirani, isprani 1 × 500 ml svaki 1N NaOH, H₂O, i slanom vodom, zatim su osušeni preko Na₂SO₄. Filtriranje, koncentracija filtrata i sušenje dali su žutu tekućinu, koja je pročišćena na koloni silika gela od 1,2 kg (1:12 etil acetat/heksani) radi dobivanja 41,83 g (92 %) blijedo žute

35 tekućine.

IR (CHCl₃) 3490, 3404, 3008, 2962, 2933, 2873, 1620, 1491 cm⁻¹.¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,8-6,9 (m, 3H); 3,90 (br s, 2H); 2,42 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 0,99 (t, 3H, J=7,3 Hz).GCMS (EI) m/z 215/213 (M⁺), 186/184 (baza).40 Analitički izračunato za C₉H₁₂NBr: C, 50,49; H, 5,65; N, 6,54.

Nađeno: C, 50,77; H, 5,70; N, 6,50.

C. 6-bromo-3-etil-1H-indazol

45 49,22 g (230 mmol, 1,0 ekviv.) 5-bromo-2-propil-fenilamina postavljeno je u bocu od 3 l i ohlađeno u posudi s ledom. Otopina na 0 °C od 57,5 ml (690 mmol, 3,0 ekviv.) konc. HCl u 165 ml H₂O je dodan, i rezultirajuća čvrsta masa koja se formirala bila je zemlja dok nije rezultirala u finu bijelu suspenziju. Dodano je još 100 ml H₂O, zatim je otopina od 15,9 g (230 mmol, 1,0 ekviv.) natrij nitrita u 75 ml H₂O dodano ukapavanjem tijekom 10 minuta. Posuda s ledom je uklonjena, i reakcija je postavljena da se mješa na sobnoj temperaturi tijekom 30 minuta. Reakcijska smjesa je zatim

50 filtrirana kroz sinteriziran stakleni ljevak, prethodno ohlađen na 0 °C. Filtrat je ohlađen u posudi s ledom, i sa mehaničkim mješanjem, 0 °C otopina/suspenzija od 32,8 g (313 mmol, 1,36 ekviv.) amonij teterafluoroborata u 110 ml H₂O je dodano ukapavanjem tijekom 10 minuta. Gusta bijela suspenzija koja je formirana (aril diazonium teterafluoroborat) je ostavljena kako bi se mješala 1,5 sat na 0 °C. Zatim je smjesa filtrirana i čvrsta supstanca je isprana 1 × 200 ml 5 % aq. NH₄BF₄ (ohlađen na 0 °C), 1 × 150 ml CH₃OH (ohlađen na 0 °C), zatim 1 × 200 ml Et₂O. Sušenje u

55 visokom vakuumu, sobna temperatura tijekom 1 sata dali su 54,47 g (76 %) diazonium soli, sasvim bijela čvrsta supstanca.

1500 ml kloroforma bez etanola postavljeno je u bocu od 3 l, zatim je dodano 34,16 g (348 mmol, 2,0 ekviv.) kalij acetata (pretvoren u prah i osušeni) i 2,3 g (8,7 mmol, 0,05 ekviv.) 18-kron-6 su dodani. Poslije 10 minuta diazinium sol

je dodana u jednom dijelu, i reakcijska smjesa je ostavljena mješati se na sobnoj temperaturi pod atmosferom dušika tijekom 18 sati. Zatim je smjesa filtrirana, čvrsta supstanca je isprana 2 × sa CHCl_3 , i filtrat je koncentriran radi dobivanja 47 g sirovog proizvoda (smeđi kristali). Kromatografija silika gela (1,23 kg silika gela, etil acetat/heksani gradijent 15 %, 20 %, 40 %) dala je 21,6 g (55 % za drugu fazu, 42 % ukupno) žutosmeđih kristala.

5

T.t. 112-114 °C.

IR (KBr) 3205, 3008, 2969, 2925, 1616, 1340, 1037 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,86 (br s, 1H); 7,61 (d, 1H, $J=1,3$ Hz); 7,57 (d, 1H, $J=8,4$ Hz); 7,24 (dd, 1H, $J=1,5, 8,6$ Hz); 2,99 (q, 2H, $J=7,6$ Hz); 1,41 (t, 3H, $J=7,6$ Hz).

10 MS (Cl, NH_3) m/z 227/225 ($\text{M}+\text{H}^+$, baza).

Analitički izračunato za $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{Br}$: C, 48,02; H, 4,03; N, 12,45.

Nadeno: C, 48,08; H, 3,87; N, 12,45.

D. 6-bromo-1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol

15

2,46 g (61,4 mmol, 1,05 ekviv.) natrij hidrida, 60 % uljne disperzije, dodano je u dijelovima od po 0,5 g u otopinu na 10 °C od 13,7 g (58,5 mmol, 1,0 ekviv.) 6-bromo-3-etil-1H-indazola u 500 ml anhidriziranog DMF. Smjesa je mješana na sobnoj temperaturi tijekom 20 minuta, zatim je ukapavanjem dodana otopina od 8,8 ml (81,9 mmol, 1,4 ekviv.) ciklopentil bromida u 10 ml anhidriziranog DMF. Poslije 18 sati, reakcijska smjesa je sipana u 2 l H_2O i ekstrahirana 2 × 1 l etil acetata. Organski ekstrakti su kombinirani, isprani 2 × 750 ml H_2O , 1 × 500 ml slane vode, i osušeni preko Na_2SO_4 . Filtriranje, koncentriranje filtrata i sušenje dali su 20,7 g sirovog proizvoda koji je pročišćen na koloni silika gela (1,1 kg silika gela, 3 % etil acetat/heksani) radi dobivanja 10,6 g (62 %) tekućine boje jantara.

20

IR (CHCl_3) 2972, 2875, 1606, 1501, 1048 cm^{-1} .

25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (d, 1H, $J=1,3$ Hz); 7,52 (d, 1H, $J=8,7$ Hz); 7,17 (dd, 1H, $J=1,5, 8,5$ Hz); 4,83 (kvintet, 1H, $J=7,6$ Hz); 2,96 (q, 2H, $J=7,6$ Hz); 2,15 (m, 4H); 2,0 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,36 (t, 3H, $J=7,7$ Hz).

MS (termosprej, NH_4OAc) m/z 295/293 ($\text{M}+\text{H}^+$, baza).

Analitički izračunato za $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{Br}$: C, 57,35; H, 5,84; N, 9,55.

Nadeno: C, 57,48; H, 5,83; N, 9,90.

30

E. (1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol)-6-karbaldehid

11,6 ml (28,4 mmol, 1,0 ekviv.) n-BuLi, 2,45 M u heksanima, dodano je u otopinu na -78 °C od 8,32 g (28,4 mmol, 1,0 ekviv.) 6-bromo-1-ciklopentil-3-etil-1H-indazola u 200 ml anhidriziranog THF. Poslije 30 minuta na -78 °C, 8,8 ml (114 mmol, 4,0 ekviv) anhidriziranog DMF dodano je ukapavanjem i reakcijska smjesa je ostavljena mješati se dodatnih 30 minuta na -78 °C. Smjesa je zagrijavana na sobnoj temperaturi tijekom 1 sata, zatim je dodano 125 ml 1N HCl. Poslije mješanja tijekom 10 minuta, većina THF je uklonjena u rotacijskom isparivaču. Ostatak je razrijeđen sa 500 ml H_2O , i ekstrahiran 2 × 250 ml etil acetata. Organski ekstrakti su kombinirani, isprani 1 × 100 ml H_2O , 1 × 100 ml slane vode, i osušeni preko Na_2SO_4 . Filtriranje, koncentriranje filtrata i sušenje dali su žuto ulje, koje je pročišćeno na koloni silika gela (15 % etil acetat/heksani, težinski) radi dobivanja 4,7 g (68 %) žute kristalne čvrste supstance. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) identičan spektru spoja iz primjera 8.

35

40

F. (1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-acetonitril

45 4,44 ml (35,0 mmol, 1,5 ekviv.) trimetilsilil klorida dodano je ukapavanjem u suspenziju na sobnoj temperaturi od 5,65 g (23,3 mmol, 1,0 ekviv.) 1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-karbaldehida i 3,84 g (44,3 mmol, 1,9 ekviv.) litij bromida u 115 ml anhidriziranog acetonitrila. Poslije 15 minuta, reakcijska smjesa je ohlađena u posudi sa ledom, i 6,84 ml (38,7 mmol, 1,66 ekviv.) 1,2,3,3-teterametildisiloksana ukapavanjem je dodano te je reakcija ostavljena da se zagrijava na sobnoj temperaturi tijekom 2 sata. Reakcijska smjesa je grijana na refluksu tijekom 6 sati, zatim je ohlađena na sobnoj temperaturi, razrijeđena sa 300 ml CH_2Cl_2 , i filtrirana preko celite. Filtrat je koncentriran i osušen na visokom vakuumu, na sobnoj temperaturi radi dobivanja 13,08 g žutosmeđe uljne čvrste supstance.

50

Čvrsta supstanca je otopljena u 200 ml anhidriziranog DMF, 259 g (52,9 mmol, 2,27 ekviv.) natrij cijanida je dodano, i smjesa je miješana na sobnoj temperaturi tijekom 2 sata. Zatim je reakcijska smjesa sipana u 500 ml H_2O i ekstrahirana 3 × 200 ml etil acetata. Organski ekstrakti su kombinirani, isprani 3 × 200 ml H_2O slane vode, i osušeni preko Na_2SO_4 . Filtriranje, koncentriranje filtrata i sušenje dali su smeđe ulje, koje je pročišćeno na koloni silika gela (10 % - 20 % etil acetat/heksani gradijent) radi dobivanja 2,98 g nečistog proizvoda i 2,05 g sakupljenog (nečistog) polaznog materijala.

55

Sakupljeni polazni materijal je podvrgnut reakcijskim uvjetima opisanim gore, korištenjem 50 ml 1,1,3,3

-teterametildisiloksana, praćeno sa 50 ml DMF i 940 mg natrij cijanida. Kromatografija silika gela dala je 0,62 g nećistog proizvoda, koji je zatim kombiniran sa 2,98 g nećistog proizvoda i ponovo je kromatografiran (10 % etil acetat/heksani) radi dobivanja 3,27 g (55 %) ųutog ulja.

5 IR (CHCl₃) 3062, 2972, 2874, 2255, 1623 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, 1H, J=8,3 Hz); 7,39 (s, 1H); 6,97 (dd, 1H, J=1,1,8,4 Hz); 4,90 (kvintet, 1H, J=7,6 Hz); 3,89 (s, 2H); 2,98 (q, 2H, J=7,6 Hz); 2,2 (m, 4H); 2,0 (m, 2H); 1,7 (m, 2H); 1,37 (t, 3H, J=7,4 Hz).

MS (Cl, NH₃) m/z 254 (M+H⁺, baza).

Analitićki izraćunato za C₁₆H₁₉N₃: C, 75,86; H, 7,56; N, 16,59.

10 Nađeno: C, 75,84; H, 7,94; N, 16,60.

G. 4-ciano-4-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-heptandionska kiselina dimetil ester

15 530 ml (1,26 mmol, 0,1 ekviv.) tritona B, 40 % u metanolu, dodano je u otopinu na sobnoj temperaturi od 3,19 g (12,6 mmol, 1,0 ekviv.) (1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-acetonitrila u 100 ml anhidriziranog acetonitrila. Reakcijska smjesa je grijana na refluksu, i 11,3 ml (126 mmol, 10,0 ekviv.) metil akrilata je dodano ukapavanjem. Poslije 15 minuta, reakcijska smjesa je ohlađena na sobnoj temperaturi, i koncentrirana u rotacijskom isparivaću. Ostatak je razrijeđen sa 300 ml etera, ispran 1 × 50 ml 1N HCl, 1 × 50 ml slane vode, i osušena preko Na₂SO₄. Filtriranje, koncentriranje filtrata i sušenje dali su smeđe ulje, koje je proćišćeno na koloni silika gela (20 % etil acetat/heksani, impulsno) radi dobivanja 4,00 g (75 %) ųutog ulja.

IR (CHCl₃) 3031, 2972, 2955, 2874, 2250, 1735 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, 1H, J=8,5 Hz); 7,49 (s, 1H); 6,97 (d, 1H, J=8,5 Hz); 4,93 (kvintet, 1H, J=7,6 Hz); 3,58 (s, 6H); 2,97 (q, 2H, J=7,7 Hz); 2,45 (m, 6H); 2,2 (m, 6H); 2,0 (m, 2H); 1,8 (m, 2H); 1,37 (t, 3H, J=7,7 Hz).

25 MS (Cl, NH₃) m/z 426 (M+H⁺, baza).

Analitićki izraćunato za C₂₄H₃₁N₃O₄: C, 67,74; H, 7,34; N, 9,88.

Nađeno: C, 67,76; H, 7,40; N, 10,08.

H. (±)-5-(ciano-5-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-2-okso-cikloheksan-karboksilna kiselina metil ester

30 924 mg (23,1 mmol, 2,5 ekviv.) natrij hidrida, 60 % uljne disperzije, dodano je u jednom dijelu u otopinu na sobnoj temperaturi od 3,93 g (9,24 mmol, 1,0 ekviv.) 4-ciano-4-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-heptandionska kiselina dimetil estera u 100 ml anhidriziranog 1,2-dimetoksietana. Reakcijska smjesa je grijana na refluksu pod atmosferom dušika tijekom 1,5 sati, zatim je ohlađena na sobnoj temperaturi. Poslije 18 sati, reakcijska smjesa je ugašena sa 50 ml H₂O, sipana u 200 ml etil acetata, i isprana 1 × 100 ml 1N HCl. Vodeni sloj je ekstrahiran 1 × 50 ml etil acetata. Organski ekstrakti su kombinirani, isprani 1 × 50 ml slane vode, i osušeni preko Na₂SO₄. Filtriranje, koncentriranje filtrata i sušenje dali su ųuto ulje, koje je proćišćeno na koloni silika gela (10 % etil acetat/heksani) radi dobivanja 2,78 g (76 %) bijele amorfne ćvrste supstance.

40 IR (KBr) 2954, 2871, 2240, 1663, 1619 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12,27 (s, 1H); 7,70 (d, 1H, J=8,5 Hz); 7,57 (s, 1H); 7,15 (dd, 1H, J=1,6, 8,5 Hz); 4,93 (kvintet, 1H, J=7,6 Hz); 3,78 (s, 3H); 3,05 (m, 1H); 2,98 (q, 2H, J=7,6 Hz); 2,9 (m, 1H); 2,75 (m, 1H); 2,6 (m, 1H); 2,35 (m, 2H); 2,2 (m, 4H); 2,0 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,38 (t, 3H, J=7,6 Hz).

MS (Cl, NH₃) m/z 394 (M+H⁺, baza).

45 Analitićki izraćunato za C₂₃H₂₇N₃O₃: C, 70,22; H, 6,92; N, 10,68.

Nađeno: C, 70,07; H, 7,01; N, 10,70.

I. 1-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-okso-cikloheksankarbonitril

50 Smjesa od 2,72 g (6,91 mmol, 1,0 ekviv.) (±)-5-ciano-5-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-2-okso-cikloheksankarboksilna kiselina metil estera i 2,58 g (44,2 mmol, 6,4 ekviv.) natrij klorida u 50 ml dimetil sulfoksida i 4 ml H₂O grijana je na 140 °C u uljnoj posudi pod atmosferom dušika. Poslije 3 sata, reakcijska smjesa je ohlađena na sobnoj temperaturi i ostavljena da mješati se tijekom 72 sata. Reakcijska smjesa je sipana u 250 ml H₂O i ekstrahirana 2 × 150 ml etil acetata. Organski ekstrakti su kombinirani, isprani 2 × 100 ml H₂O, 1 × 100 ml slane vode, i osušeni preko Na₂SO₄. Sirov proizvod je proćišćen na koloni silika gela (20 % etil acetat/heksani) radi dobivanja 1,82 g (78 %) bijele kristalne ćvrste supstance.

T.t. 81-89 °C.

IR (KBr) 2969, 2951, 2872, 2236, 1716 cm⁻¹.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (d, 1H, $J=8,5$ Hz); 7,58 (s, 1H); 7,16 (dd, $J=1,5, 8,5$ Hz); 4,93 (kvintet, 1H, $J=7,6$ Hz); 3,0 (m, 4H); 2,7 (m, 4H); 2,45 (m, 2H).

MS (termospregj, NH_4OAc) m/z 336 ($\text{M}+\text{H}^+$, baza).

5 Analitički izračunato za $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$: C, 75,20; H, 7,51; N, 12,53.

Nađeno: C, 74,06; H, 7,59; N, 12,41.

HRMS izračunato za $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O} + \text{H}$: 336,20778.

Nađeno: 336,2088.

10 Primjer 7

A. 1-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-[1,3]ditan-2-iliden-cikloheksan-karbonitril

15 3,94 ml (9,84 mmol, 2,09 ekviv.) n-BuLi, 2,5 M u heksanima, dodano je ukapavanjem u otopinu na 0 °C od 1,88 ml (9,89 mmol, 2,1 ekviv.) 2-trimetilsilil-1,3-ditiana u 80 ml anhidriziranog THF. Poslije 25 minuta na 0 °C, reakcijska smjesa je ohlađena na -78 °C i otopina od 1,58 g (4,71 mmol, 1,0 ekviv.) 1-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-
20 -okso-cikloheksankarbonitrila u 40 ml anhidroniziranog THF je dodan. Poslije 1 sat na -78 °C, reakcijska smjesa je ugašena sa dodavanjem 50 ml slane vode, zatim je zagrijana na sobnoj temperaturi, razrijeđena sa 100 ml H_2O , i ekstrahirana 1 \times 100 ml CH_2Cl_2 i 1 \times 50 ml slane vode, i osušena preko Na_2SO_4 . Filtriranje, koncentriranje filtrata i sušenje dali su bistro ulje, koje je pročišćeno na koloni silika gela (10 % etil acetat/heksani) radi dobivanja 1,51 g (73 %)
25 bijele amorfne supstance.

IR (KBr) 2962, 2870, 2232, 1620, 1569, 1508, 1434, 1217 cm^{-1} .

25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, 1H, $J=8,5$ Hz); 7,53 (s, 1H); 7,15 (dd, 1H, $J=1,5, 8,6$ Hz); 4,92 (kvintet, 1H, $J=7,6$ Hz); 3,36 (m, 2H); 3,0 (m, 6H); 2,42 (m, 2H); 2,34 (m, 2H); 2,2 (m, 6H); 2,0 (m, 4H); 1,8 (m, 2H); 1,37 (t, 3H, $J=7,5$ Hz).

MS (Cl , NH_3) m/z 438 ($\text{M}+\text{H}^+$, baza).

Analitički izračunato za $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{S}_2$: C, 68,60; H, 7,14; N, 9,60.

Nađeno: C, 68,26; H, 7,29; N, 9,58.

30

B. Trans-4-ciano-4-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)cikloheksankarboksilna kiselina metil ester i cis-4-ciano-4-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)cikloheksankarboksilna kiselina metil ester

35 Smjesa od 1,45 g (3,31 mmol, 1,0 ekviv.) 1-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-[1,3]ditan-2-iliden-cikloheksan-karbonitrila, 3,59 g (13,2 mmol, 4,0 ekviv.) živinog (II) klorida i 1,48 ml (16,9 mmol, 5,1 ekviv.) 70 % perklorne kiseline u 60 ml metanola grijan je na refluxu pod atmosferom dušika. Poslije 2 sata, reakcijska smjesa je ohlađena na sobnoj temperaturi, razrijeđena sa 250 ml CH_2Cl_2 i filtrirana preko celite. Filtrat je ispran 1 \times 100 ml zasićenog vodenog NaHCO_3 , 1 \times 75 ml 10 % vodenog natrij sulfita, 1 \times 100 ml H_2O i osušen preko Na_2SO_4 . Filtriranje, koncentriranje filtrata i sušenje dali su bistro ulje, koje je pročišćeno na koloni silika gela (15 % etil acetat/heksani) radi dobivanja 340
40 mg (27 %) trans izomera (manje polaran) kao bijela čvrsta supstanca, i 794 mg (63 %) cis izomera (više polaran) kao bijela čvrsta supstanca.

Podaci za trans izomer:

45 T.t. 79-82 °C.

IR (KBr) 2973, 2949, 2890, 2871, 2235, 1721, 1618, 1484, 1453, 1217, 1170 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, 1H, $J=8,4$ Hz); 7,52 (s, 1H); 7,14 (dd, 1H, $J=1,4, 8,5$ Hz); 4,93 (kvintet, 1H, $J=7,6$ Hz); 3,74 (s, 3H); 2,97 (q, 2H, $J=7,6$ Hz); 2,85 (m, 1H); 2,3 (m, 2H); 2,2 (m, 10H); 2,0 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,37 (t, 3H, $J=7,6$ Hz).

50 MS (Cl , NH_3) m/z 380 ($\text{M}+\text{H}^+$, baza).

Analitički izračunato za $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 72,79; H, 7,70; N, 11,07.

Nađeno: C, 73,05; H, 7,80; N, 11,03.

Podaci za cis izomer:

55

T.t. 112-114 °C.

IR (KBr) 3065, 2952, 2866, 2234, 1731, 1622, 1487, 1445, 1220, 1204 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (d, 1H, $J=8,5$ Hz); 7,55 (s, 1H); 7,14 (dd, 1H, $J=1,3, 8,4$ Hz); 4,93 (kvintet, 1H, $J=7,6$ Hz); 3,73 (s, 3H); 2,98 (q, 2H, $J=7,6$ Hz); 2,42 (m, 1H); 2,36 (m, 1H); 1,9-2,3 (m, 13H); 1,8 (m, 2H); 1,37 (t,

3H, J=7,5 Hz).

MS (Cl, NH₂) m/z 380 (M+H⁺, baza).

Analitički izračunato za C₂₃H₂₉N₃O₂: C, 72,79; H, 7,70; N, 11,07.

Nađeno: C, 72,93; H, 7,56; N, 10,92.

5

Primjer 8

Trans-4-ciano-4-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-cikloheksankarboksilna kiselina

10 Smjesa od 337 mg (0,888 mmol, 1,0 ekviv.) trans-4-ciano-4-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-cikloheksankarboksilna kiselina metil estera u 10 ml metanola, 2 ml THF i 2,7 ml (2,66 mmol, 3,0 ekviv.) 1N NaOH ostavljena je mješati se na sobnoj temperaturi. Poslije 3 sata reakcijska smjesa je koncentrirana u rotacijskom isparivaču, razrijeđena sa 100 ml H₂O, zakiseljena na pH 1, i ekstrahirana 2 × 70 ml etil acetata. Organski ekstrakti su kombinirani, isprani 1 × 50 ml H₂O, 1 × 50 ml slane vode, i osušeni preko Na₂SO₄. Filtriranje, koncentriranje filtrata i sušenje dali su
15 bijelu čvrstu supstancu, koja je pročišćena na koloni silika gela (5 % CH₃OH/CH₂Cl₂) radi dobivanja 197 mg (61 %) bijele amorfnе čvrste supstance.

IR (KBr) 3200-2500, 3060, 2963, 2871, 2245, 1729, 1702, 1621, 1453, 1219 cm⁻¹.

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,4 (br s, 1H); 7,77 (d, 1H, J=8,5 Hz); 7,69(s, 1H); 7,20 (dd, 1H, J=1,3, 8,5 Hz); 5,17 (kvintet, 1H, J=7,6 Hz); 2,90 (q, 2H, J=7,6 Hz); 2,75 (m, 1H); 1,9-2,3 (m, 16H); 1,7 (m, 2H); 1,28 (t, 3H, J=7,6 Hz).

MS (Cl, NH₃) m/z 366 (M+H⁺, baza).

Analitički izračunato za C₂₂H₂₇N₃O₂: C, 72,29; H, 7,45; N, 11,50.

Nađeno: C, 71,98; H, 7,75; N, 11,21.

25

Primjer 9

Cis-4-ciano-4-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-cikloheksankarboksilna kiselina

30 Smjesa od 831 mg (2,19 mmol, 1,0 ekviv.) cis-4-ciano-4-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-cikloheksankarboksilna kiselina metil estera u 20 ml metanola, 4 ml THF i 6,6 ml (6,57 mmol, 3,0 ekviv.) 1N NaOH ostavljena je mješati se na sobnoj temperaturi. Poslije 1,5 sata, reakcijska smjesa je koncentrirana u rotacijskom isparivaču, razrijeđena sa 100 ml H₂O, zakiseljena na pH 1, i ekstrahirana 2 × 70 ml etil acetata. Organski ekstrakti su kombinirani, isprani 1 × 50 ml H₂O, 1 × 50 ml slane vode, i osušeni preko Na₂SO₄. Filtriranje, koncentriranje filtrata i sušenje dali su 0,80 g bijele
35 čvrste supstance, koja je pročišćena na koloni silika gela (5 % CH₃OH/CH₂Cl₂) radi dobivanja 730 mg (91 %) bijele kristalne čvrste supstance. Rekristalizacija iz etil acetat/heksana dala je 538 mg bijelih kristala.

T.t. 197-199 °C.

IR (KBr) 3200-2600, 3061, 2961, 2948, 2939, 2871, 2245, 1732, 1625, 1451, 1255, 1185, 1169 cm⁻¹.

40 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,35 (br s, 1H); 7,77 (d, 1H, J=8,6 Hz); 7,73 (s, 1H); 7,27 (dd, 1H, J=1,5, 8,5 Hz); 5,13 (kvintet, 1H, J=7,5 Hz); 2,90 (q, 2H, J=7,6 Hz); 2,42 (m, 1H); 2,30 (m, 2H); 1,7-2,1 (m, 14H); 1,29 (t, 3H, J=7,5 Hz).

MS (Cl, NH₃) m/z 366 (M+H⁺, baza).

Analitički izračunato za C₂₂H₂₇N₃O₂: C, 72,29; H, 7,45; N, 11,50.

45 Nađeno: C, 72,01; H, 7,60; N, 11,29.

Primjer 10

A. 6-bromo-1-cikloheks-2-etil-1H-indazol

50

2,12 g (52,9 g mmol, 1,05 ekviv.) natrij hidrida, 60 % disperzije ulja, dodano je u 4 dijela tijekom 10 minuta u otopinu na sobnoj temperaturi od 11,35 g (50,4 mmol, 1,0 ekviv.) 6-bromo-etil-1H-indazola u 300 ml anhidriziranog DMF. Poslije mješanja 20 minuta, 9,0 ml (70,6 mmol, 1,4 ekviv.) 3-bromo-cikloheksana dodano je ukapavajem, i reakcija je koncentrirana i osušena na visokom vakuumu, sobnoj temperaturi radi dobivanja 7,52 g narančasto/žute čvrste
55 supstance.

Ova čvrsta supstanca je otopljena u anhidriziranom DMF, 1,56 g (31,8 mmol, 2,27 ekviv.) natrij cianida je dodano, i smjesa je miješana na sobnoj temperaturi tijekom 2,5 sata. Reakcijska smjesa je zatim sipana u 400 ml H₂O i ekstrahirana 3 × 200 ml etil acetata. Organski ekstrakti su kombinirani, isprani 3 × 150 ml H₂O, 1 × 150 ml slane vode, i

osušeni preko Na_2SO_4 . Filtriranje, koncentriranje filtrata i sušenje dali su žuto ulje koje je pročišćeno na koloni silika gela (5 % - 10 % etil acetat/heksani gradijent) radi dobivanja 1,40 g (38 %) žuto/zelenog ulja.

MS (Cl, NH_3) 268 ($\text{M}+\text{H}^+$, baza).

5 Analitički izračunato za $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3$: C, 76,38; H, 7,92; N, 15,72.

Nadeno: C, 76,43; H, 7,53; N, 15,39.

B. 6-bromo-1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol

10 Smjesa od 10,22 g (33,5 mmol, 1,0 ekviv.) 6-bromo-1-cikloheks-2-enil-3-etil-1H-indazola i 1,5 g 10 % Pt/C u 1 l cikloheksana postavljena je u Parr aparat za hidrogenaciju i trešena pod 2-5 psi na sobnoj temperaturi. poslije 1 sata, reakcijska smjesa je filtrirana preko celite, i filtrat je koncentriran u rotacijskom isparivaču i kromatografično (5 % etil acetat/heksani, impulsno) radi dobivanja 9,70 g (94 %) blijedo žutog ulja.

15 MS (Cl, NH_3) m/z 309/307 ($\text{M}+\text{H}^+$, baza).

Analitički izračunato za $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{Br}$: C, 58,64; H, 6,23; N, 9,12.

Nadeno: C, 58,56; H, 6,29; N, 8,77.

C. 1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-karbaldehid

20

Ovaj je spoj dobiven prema postupku iz primjera 2. e., korištenjem 5,02 g (16,3 mmol, 1,0 ekviv.) 6-bromo-1-cikloheksil-3-etil-1H-indazola kao polaznog materijala radi dobivanja 3,65 g (87 %) blijedo žutog ulja.

MS (Cl, NH_3) m/z 257 ($\text{M}+\text{H}^+$, baza).

25 Analitički izračunato za $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C, 74,97; H, 7,87; N, 10,93.

Nadeno: C, 75,00; H, 7,70; N, 10,74.

D. (1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-acetonitril

30 2,7 ml (21,0 mmol, 1,5 ekviv.) trimetilsilil klorida dodano je ukapavanjem u suspenziju na sobnoj temperaturi od 3,58 g (14,0 mmol, 1,0 ekviv.) 1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-karbaldehida i 2,31 g (26,6 mmol, 1,9 ekviv.) litij bromida u 100 ml anhidriziranog acetonitrila. poslije 15 minuta, reakcijska smjesa je ohlađena u posudi sa ledom, i 4,1 ml (23,2 mmol, 1,66 ekviv.) 1,1,3,3-teterametildisiloksana dodano je ukapavanjem, i reakcija je ostavljena da se zagrijava na sobnoj temperaturi tijekom 30 minuta. Reakcijska smjesa je grijana na refluxu tijekom 3 sata, zatim je ohlađena, razrijeđena sa 300 ml CH_2Cl_2 , i filtrirana preko celite. Filtrat je koncentriran i osušen na visokom vakuumu, sobnoj
35 temperaturi radi dobivanja 7,52 g narančasto/žute čvrste supstance.

Ova čvrsta supstanca je otopljena u 100 ml anhidriziranog DMF, 1,56 g (31,8 mmol, 2,27 ekviv.) natrij cijanida je dodano, i smjesa je miješana na sobnoj temperaturi tijekom 2,5 sata. Reakcijska smjesa je zatim sipana u 400 ml H_2O i ekstrahirana 3×200 ml etil acetata. Organski ekstrakti su kombinirani, isprani 3×150 ml H_2O , 1×150 ml slane vode, i osušeni preko Na_2SO_4 . Filtriranje, koncentriranje filtrata i sušenje dali su žuto ulje koje je pročišćeno na koloni silika gela (5 % - 10 % etil acetat/heksani gradijent) radi dobivanja 1,40 g (38 %) žuto/zelenog ulja.

MS (Cl, NH_3) 268 ($\text{M}+\text{H}^+$, baza).

45 Analitički izračunato za $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3$: C, 76,38; H, 7,92; N, 15,72.

Nadeno: C, 76,43; H, 7,53; N, 15,39.

E. 4-ciano-4-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-heptandionska kiselina dimetil ester

50 Ovaj je spoj dobiven prema postupku iz primjera 2. g., korištenjem 1,33 g (4,98 mmol, 1,0 ekviv.) (1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-acetonitrila kao polazni materijal radi dobivanja 1,38 g (63 %) žutog ulja.

MS (Cl, NH_3) m/z 440 ($\text{M}+\text{H}^+$, baza).

Analitički izračunato za $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 68,32; H, 7,57; N, 9,56.

55 Nadeno: C, 68,18; H, 7,52; N, 9,28.

F. 5-ciano-5-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-2-okso-cikloheksankarboksilna kiselina dimetil ester

Ovaj je spoj dobiven prema postupku iz primjera 2. h., korištenjem 1,33 g (3,03 mmol, 1,0 ekviv.) 4-ciano-(1-

-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-heptanedionska kiselina dimetil estera kao polazni materijal radi dobivanja 983 mg (80 %) bijele amorfne čvrste supstance.

MS (Cl, NH₃) m/z 408 (M+H⁺, baza).

5 Analitički izračunato za C₂₄H₂₉N₃O₃: C, 70,75; H, 7,18; N, 10,31.
Nađeno: C, 70,75; H, 7,33; N, 10,19.

G. 1-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-okso-cikloheksankarbonitril

10 Ovaj je spoj dobiven prema postupku iz primjera 2. i., korištenjem 933 mg (2,29 mmol, 1,0 ekviv.) 5-ciano-5-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-2-oksocikloheksan-karboksilna kiselina metil estera kao polazni materijal radi dobivanja 588 mg (74 %) bijele amorfne čvrste supstance.

MS (Cl, NH₃) m/z 350 (M+H⁺, baza).

15 Analitički izračunato za C₂₂H₂₇N₃O: C, 75,62; H, 7,79; N, 12,03.
Nađeno: C, 75,57; H, 7,90; N, 12,15.

Primjer 11

20 Cis-4-ciano-4-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-cikloheksankarboksilna kiselina metil ester i trans-4-ciano-4-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-cikloheksankarboksilna kiselina metil ester

25 Ovi spojevi su dobiveni prema postupku iz primjera 3. b, korištenjem 540 mg (1,2 mmol, 1 ekviv.) 1-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-[1,3]ditan-2-iliden-cikloheksan-karbonitrila kao polazni materijal, radi dobivanja 117 mg (25 %) trans izomera kao bijelu uljnu čvrstu supstancu, i 233 mg (50 %) cis izomera kao bijelu kristalnu čvrstu supstancu.

Podaci za trans izomer:

30 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, 1H, J=8,4 Hz); 7,50 (d, 1H, J=0,8 Hz); 7,13 (dd, 1H, J=1,6, 8,5 Hz); 4,34 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 2,98 (q, 2H, J=7,6 Hz); 2,85 (m, 1H); 2,35 (m, 2H); 1,9-2,2 (m, 12H); 1,8 (m, 2H); 1,55 (m, 2H); 1,37 (t, 3H, J=7,6 Hz).

MS (Cl, NH₃) m/z 394 (M+H⁺, baza).

Analitički izračunato za C₂₄H₃₁N₃O₂: C, 73,25; H, 7,95; N, 10,68.
Nađeno: C, 73,07; H, 8,12; N, 10,89.

35

Podaci za cis izomer:

40 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, 1H, J=8,4 Hz); 7,53 (d, 1H, J=0,9 Hz); 7,14 (dd, 1H, J=1,6, 8,5 Hz); 4,34 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 2,98 (q, 2H, J=7,6 Hz); 2,43 (m, 1H); 1,9-2,3 (m, 15H); 1,8 (m, 2H); 1,5 (m, 2H); 1,37 (t, 3H, J=7,6 Hz).

MS (Cl, NH₃) m/z 394 (M+H⁺, baza).

Analitički izračunato za C₂₄H₃₁N₃O₂: C, 73,25; H, 7,95; N, 10,68.
Nađeno: C, 73,17; H, 7,89; N, 10,43.

45 **Primjer 12**

Cis-4-ciano-4-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-cikloheksankarboksilna kiselina

50 Ovaj je spoj dobiven prema postupku iz primjera 5, korištenjem 201 mg (0,511 mmol, 1,0 ekviv.) cis-4-ciano-4-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-cikloheksan-karboksilna kiselina metil estera kao polazni materijal, radi dobivanja 178 mg (92 %) bijele kristalne čvrste supstance koja je rekristalizirana iz etil acetat heksana radi dobivanja 153 mg bijelog kristalnog praha.

T.t. 192-194 °C.

55 Analitički izračunato za C₂₃H₂₉N₃O₂: C, 72,79; H, 7,70; N, 11,07.
Nađeno: C, 72,25; H, 7,99; N, 10,97.

Primjer 13

Cis-1-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-hidroksimetilcikloheksan karbonitril

U izmješanu otopinu proizvoda iz primjera 8 (220 mg, 0,58 mmol) u suhom tetrahydrofuranu (5 ml) na 0 °C dodana je ukapavanjem otopina borana u tetrahydrofuranu (1M, 1,3 ml, 1,3 mmol). Smjesa je mješana na 0 °C tijekom jednog sata, zatim je ugašena sa sporim dodavanjem metanola (1 ml). Smjesa je sipana u vodu (100 ml) i ekstrahirana sa etil acetatom (2 × 100 ml). Organski ekstrakti su kombinirani, isprani sa vodom (1 × 20 ml), slanom vodom (1 × 20 ml), osušeni preko magnezij sulfata i koncentrirani radi dobivanja ulja. Poseban identični eksperiment je izvršen korištenjem proizvoda iz primjera 8 (100 mg, 0,26 mmol) i borana u tetrahydrofuranu (1M, 0,6 ml, 0,58 mmol). Sirov proizvod iz oba eksperimenta su kombinirani i kromatofrafrirani na silika gelu elucijom sa 2,5 % metanolom u metilen kloridu (v/v) radi dobivanja ulja. Rekrystalizacija iz etil acetat/heksana dala je 214 mg bijele čvrste supstance (67 %).

T.t. 117-9 °C.

Spektar mase (m/e) 367 (M+1, 20), 366 (M⁺, 100).

Primjer 14

Cis-4-ciano-4-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-cikloheksankarboksilna kiselina amid

Smjesa proizvoda iz primjera 8 (150 mg, 0,4 mmol) tionil klorida (36 ul, 0,49 mmol) i dimetilformamida (5 ml) u suhom metilen kloridu (3 ml) refluksirana je tijekom 4 sata. Smjesa je ohladena na 0 °C i suhi gas amonijaka je ključao sa kloroformom (200 ml), isprana sa vodom (1 × 40 ml) osušena preko magnezij sulfata i koncentrirana kako bi se dobila čvrsta supstanca. Rekrystalizacija iz etil acetat/heksana dala je 125 mg bijele čvrste supstance (83 %).

T.t. 180-2 °C.

Spektar mase (m/e)(M+1, 20), 379 (M⁺, 100).

Primjer 15

Trans-4-ciano-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-cikloheksankarboksilna kiselina amid

Spoj iz naslova je dobiven na analogni način sa sintezom osiguranom u primjeru 4. Točka topljenja izliranog proizvoda bila je 140-143 °C.

Primjer 16

Cis-1-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-(1-hidroksi-1-metil-etil)cikloheksankarbonitril

U izmješanu otopinu cis ciano-4-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-cikloheksankarboksilna kiselina metil estera (360 mg, 0,90 mmol) u 10 ml suhog tetrahydrofurana na -40 °C pod atmosferom dušika dodano je 0,7 ml (2,1 mmol) od 3,0 M metil magnezij bromida. Reakcijska smjesa je ostavljena da se zagrijava na sobnoj temperaturi tijekom 3 sata. Poslije ovog vremena, reakcijska smjesa je ugašena sa viškom metanola (5,0 ml) i obradena sa sipanjem u 100 ml vode i zakiseljavanjem sa oksalnom kiselinom. Ekstrakcija sa etil acetatom je praćena sa ispiranjem ekstrakta etil acetata sa vodom, slanom vodom i sušenjem preko magnezij sulfata (MgSO₄). Uklanjanje etil acetata u vakuumu dalo je sirov finalni proizvod koji je bio homogen sa TLC analizom. Rekrystalizacija iz etil acetat/heksana dala je 180 mg čistog finalnog proizvoda ili bijele čvrste supstance.

T.t. = 58-60 °C.

MS m/z 394 (M+H⁺, baza).

Primjer 17

Cis-1-(ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxicikloheksankarbonitril

U izmješanu otopinu od 2,9 g (8,6 mmol) 1-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-okso-cikloheksankarbonitrila (spoj 2G strana 35 iz PC) u 100 ml apsolutnog metanola na 0 °C dodan je natrij borohidrid 382 mg (10,8 mmol) u dijelovima. Smjesa je mješana na 0 °C tijekom 30 minuta, zatim je ugašena sa 2 ml zasićene otopine amonij klorida. Smjesa je koncentrirana na volumenu od 20 ml, sipana u smjesu od 100 ml vode i 100 ml zasićene otopine amonij klorida i ekstrahirana sa etil acetatom (2 × 200 ml). Organski ekstrakt je kombiniran, ispran sa vodom (1 × 100 ml), slanom vodom (1 × 100 ml), osušen (MgSO₄) i koncentriran radi dobivanja ulja. Kromatografija na silika gelu elucijom sa etil acetat/heksanima (1:1) dala je ulje. Rekrystalizacija iz etil acetat/heksana dala je 1,9 g (66 %) cis-1-(1-ciklopentil-3-etil-

1H-indazol-6-il)-4-hidroksicikloheksan-karbonitrila kao bijela čvrsta supstanca.

T.t. 107-109 °C.

Analički izračunato za C₂₁H₂₇N₃O: C, 74,74; H, 8,06; N, 12,45.

5 Nadeno: C, 74,81; H, 8,04; N, 12,43.

Primjer 18

Cis-1-[3-etil-1(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-hidroksi-cikloheksankarbonitril

10

Spoj iz naslova je dobiven na analogni način sa onim opisanim u neposredno prethodnom primjeru za dobivanje cis-1-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-hidroksi-cikloheksankarbonitril, polazeći sa 0,415 g (1,148 mmol) od 1-(4-fluorofenil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-okso-cikloheksankarbonitrila radi dobivanja 0,28 g (76 %) bijele kristalne čvrste supstance.

15

T.t. = 132-134 °C.

Analički izračunato za C₂₂H₂₂N₃O: C, 72,71; H, 6,10; N, 11,56.

Nadeno: C, 72,55; H, 6,22; N, 11,40.

20

1-(4-fluorofenil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-okso-cikloheksankarbonitril polazni materijal je dobiven od 6-bromo-3-etil-1-(4-fluorofenil)-1H-indazola praćenjem niza kemijskih sinteza datih u shemi 3 (intermedijer X → XIX) i opisano je gore sa više detalja.

Primjer 19

25

Cis-1-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-hidroksi-cikloheksankarbonitril

Spoj iz naslova je dobiven na analogni način sa onim opisanim neposredno u prethodnom primjeru za dobivanje cis-1-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-hidroksi-cikloheksankarbonitril, polazeći sa 1-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-okso-cikloheksankarbonitrom.

30

T.t. = 124-126 °C.

MS m/z 352 (M+H⁺, baza).

35

Primjer 20

Trans-1-(1-ciklobutil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-hidroksicikloheksankarbonitril

Spoj iz naslova je dobiven na analogni način sa onim opisanim neposredno u prethodnom primjeru za dobivanje cis-1-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-hidroksi-cikloheksankarbonitrila, polazeći od 1-(1-ciklobutil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-okso-cikloheksankarbonitrila.

40

T.t. = 60-65 °C.

MS m/z 324 (M+H⁺, baza).

45

Primjer 21

Cis-1-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-hidroksi-4-metil-cikloheksan-karbonitril i

50

trans-1-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-hidroksi-4-metil-cikloheksankarbonitril

U izmješanu suspenziju od 0,275 grama (1,115 mmol) anhidriziranog CeCl₃ u 10 ml suhog tetra-hidrofurana pod atmosferom N₂ na 0 °C dodano je ukapavanjem 0,4 ml (1,115 mmol) od 3,0 N CH₃MgCl. Reakcijska smjesa je mješana na 0 °C tijekom 1 sata. Poslije ovog vremena, 0,3 g (0,891 mmol) od 1-(1-ciklopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-4-okso-cikloheksankarbonitrila otopljenog u 10 ml anhidriziranog tetrahidrofurana dodano je ukapavanjem i reakcijska smjesa je mješana na 0 °C tijekom 1 sata. Smjesa je ugašena sa 5 ml 2N HOAc. Smjesa je sipana u 100 ml od H₂O i ekstrahirana sa etil acetatom (2 × 100 ml). Organski ekstrakti su kombinirani, isprani sa H₂O (1 × 100 ml), slanom vodom (1 × 200 ml) i osušeni preko MgSO₄. Filtriranje, koncentriranje i pročišćavanje na koloni silika gela (2 % EtOAc/heksan) dali su 0,15 grama manje polarnog proizvoda (trans isomer) kao amorfnu čvrstu supstancu. MS (Cl,

55

NH₃) m/z 353 (M+H⁺, baza) i 0,045 grama polarnijeg proizvoda (cis izomer) kao bijeli kristalni proizvod.

T.t. = 156-158 °C.

MS (Cl, NH₂) m/z 352 (M+H⁺, baza).

5

Primjer 22

Cis-4-ciano-4-(1-ciklobutil-3-etil-1H-indazol-6-il)-cikloheksankarboksilna kiselina

10 Ovaj je spoj dobiven u skladu sa postupkom iz primjera 5 korištenjem 0,28 g (0,767 mmol) od cis-4-ciano-4-(1-ciklobutil-3-etil-1H-indazol-6-il)-cikloheksankarboksilna kiselina metil estera kao polazni materijal da se dobije 0,24 grama (89 %) bijele čvrste supstance, koja je rekristalizirala iz etil acetat/heksana radi dobivanja 0,15 grama bijelog kristalnog proizvoda.

15 T.t. = 201-203 °C.

MS (m/z) 352 (M+H⁺, baza).

Primjer 23

Trans-4-ciano-4-(1-ciklobutil-3-etil-1H-indazol-6-il)-cikloheksankarboksilna kiselina

20

Ovaj je spoj dobiven u skladu sa postupkom iz primjera 4 korištenjem 0,13 g (0,356 mmol) od trans-4-ciano-4-(1-ciklobutil-3-etil-1H-indazol-6-il)-cikloheksankarboksilna kiselina metil estera kao polazni materijal radi dobivanja bele čvrste supstance. Pročišćavanje na koloni silika gela korištenjem 5 % metanol/95 % metilen klorida dalo je čist proizvod (80 mg) koje je rekristalizirano iz etil acetat/heksana radi dobivanja 43 mg bijele kristalne čvrste supstance.

25

T.t. = 157-159 °C.

MS (m/z) 312, (M+H⁺, baza).

Primjer 24

30

6-bromo-3-etil-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol

Metansulfonska kiselina 5-bromo-2-propionil-fenil ester, dobiven kako je opisano u US patentnoj prijavi br. 08/046,858 podnesenoj 8. svibnja 1997.godine kao *Attorney Docket* br. PC9798, 30 grama (97,6 mmol) kombinirano je sa 4-fluorofenil hidrazin hidrokloridom (31,76 g, 175,33 mmol) i natrij acetatom (30 g, 364 mmol) u mezitilenu (400 ml). Reakcijska smjesa je grijana na refluku u *Dean-Stark* aparatu tijekom 96 sati. Reakcijska smjesa je ohlađena na sobnoj temperaturi i koncentrirana pod sniženim tlakom. Sirov proizvod je razrijeden sa 500 ml dietil etera i 600 ml vode. Organski sloj je izdvojen i vodeni sloj je ekstrahirano sa 500 ml etil acetata. Kombinirani organski ekstrakti su isprani sa vodom (2 × 600 ml), slanom vodom (1 × 200 ml), osušeni preko MgSO₄ i koncentrirani radi dobivanja smeđe-crvenog ulja. Heksan (600 ml) je dodan u sirov reakcijski proizvod i smjesa je ključala u posudi s parom tijekom nekoliko minuta. Ovo je praćeno sa hlađenjem još heterogene smjese na sobnoj temperaturi i ostavljeni su stajati na sobnoj temperaturi tijekom 12-14 sati. Reakcijska smjesa je filtrirana, neotopljena čvrsta supstanca je isprana sa dodatnim heksanom, a filtrat koji je sadržao približno 80 % čistog željenog proizvoda koncentriran je u vakuumu radi dobivanja smeđe-žutog ulja. Pročišćavanje ovog proizvoda na koloni silika gela elucijom sa 15 % etil acetat/85 % heksanom dalo je 14,1 grama svijetlo smeđe-žutosmede čvrste supstance. Rekristalizacija iz heksana dala je svijetle žutosmede iglice.

45

T.t. = 72-73 °C.

MS (APC) m/z 319 (baza).

Primjer 25

50

4-[3-etil-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-hidroksi-cikloheksankarboksilna kiselina etil ester

Ovaj je spoj dobiven u skladu sa postupkom opisanim u primjeru 6 iz US patentne prijave br. 08/046,858 podnesenoj 8. svibnja 1997. godine kao *Attorney Docket* br. PC9798 polazeći sa 3.0 grama (9.4 mmol) od 6-bromo-3-etil-1-(4-fluoro-fenil)-1H-indazola i 2,0 grama (11,7 mmol) od 4-okso-cikloheksankarboksilna kiselina etil estera radi dobivanja poslije kromatografije impulsne kolone silika gela (korištenjem 20 % etil acetata 80 % heksana kao eluanta) 2,17 grama svijetlo žute polu-čvrste supstance koja je bila smjesa diastereomera.

55

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) \square 1,25-1,3 (t, 3H); 1,4-1,5 (t, 3H); 1,6-1,78 (m, 2H); 1,8-2,5 (m, 7H); 2,70 (m, 1H); 3,04 (m, 2H); 4,16 (m, 2H); 7,17-7,28 (m, 3H); 7,61-7,79 (m, 4H).
MS, m/z 324,4 ($\text{M}+\text{H}^+$, baza).

5 Primjer 26

4-ciano-4-[3-etil-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]cikloheksankarboksilna kiselina etil ester i 4-[3-etil-1-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-6-il]cikloheks-3-enkarboksilna kiselina etil ester

10 Ovaj je spoj dobiven u skladu sa postupkom opisanim u primjeru 7 iz US patentne prijave br. 08/046,858 podnesenoj 8. svibnja 1997. godine kao *Attorney Docket* br. PC9798 polazeći sa 2,1 grama (5,12 mmol) od 4-[3-etil-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-hidroksi-cikloheksankarboksilna kiselina etil estera radi dobivanja poslije Flash 40 Biotage kromatografije na koloni silika gela (10 % EtOAc/90 % heksan) 0,714 grama proizvoda koji postoji kao smjesa diastereozomera.

15 MS, m/z 420 ($\text{M}+\text{H}^+$, baza).
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) \square 1,27 (t, J=7,26, 3H), 1,43 (t, J=7,68, 3H), 1,57 (s, 2H), 1,85-1,98 (m, 2H); 2,02-2,19 (m, 2H); 2,18-2,40 (m, 3H); 3,04 (q, J=7,67, 2H); 4,15 (q, J=7,26, 2H); 7,2-7,3 (m, 3H); 7,61 (m, 2H); 7,71 (s, 1H); 7,71 (d, J=8,5, 1H).

20 Dodatno željenom proizvodu 4-ciano-4-[3-etil-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]cikloheksankarboksilna kiselina etil esteru, dobiven je glavni sporedni proizvod, naime 4-[3-etil-1-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-6-il]cikloheks-3-enkarboksilna kiselina etil ester (1,16 grama) je dobiveno.

25 MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$, baza).
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) \square 1,24 (m, 3H); 1,43 (m, 3H); 1,6-2,7 (m, 7H); 3,02 (m, 2H); 4,13 (m, 2H); 6,17 (br s, 1H); 7,15-7,25 (m, 4H); 7,50 (s, 1H); 7,61-7,67 (m, 2H).

30 Primjer 27

Cis-4-ciano-4-[3-etil-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-cikloheksankarboksilna kiselina

35 Ovaj je spoj dobiven na analogni način kao cis-4-ciano-4-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-cikloheksankarboksilna kiselina, čija je sinteza opisana detaljno u shemama I i II u US patentnoj prijavi br. 08/ ###,###, podnesenoj 8. svibnja 1997. godine kao *Attorney Docket* br. PC9798, polazeći sa 0,71 grama (1,694 mmol) od 4-ciano-4-[3-etil-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-cikloheksankarboksilna kiselina etil estera.

T.t. = 173-175 °C; MS m/z 392 ($\text{M}+\text{H}^+$, baza).
Analitički izračunato za $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_2\text{F}$: C, 70,57; H, 5,66; N, 10,73.

40 Nađeno: C, 70,39; H, 5,61; N, 10,82.
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) \square 1,42-1,45 (t, J=7,57, 3H); 1,91 (t, J=13,28, 2H); 2,09 (m, 2H); 2,23-2,35 (m, 4H); 2,40-2,48 (m, 1H); 3,06 (q, J=7,67, 2H); 7,2-7,26 (m, 2H); 7,29 (d, J=7,47, 1H); 7,60 (m, 2H); 7,71 (s, 1H); 7,78 (d, J=8,5, 7H).

45 Alternativno, cis-4-ciano-4-[3-etil-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]cikloheksankarboksilna kiselina može se dobiti na analogni način kao cis-4-ciano-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)cikloheksankarboksilna kiselina polazeći sa 6-bromo-3-etil-1-(4-fluorofenil)-1H-indazolom praćenjem sintetičkih faza opisanih u shemi 2, faza 5, i shemi 3, faze 1-7 prethodno opisane sa više detalja.

50 Primjer 28

4-(3-etil-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il)-cikloheks-3-enkarboksilna kiselina

55 U izmješšanu otopinu od 1,13 g (2,87 mmol) od 4-(3-etil-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il)-cikloheks-3-enkarboksilna kiselina etil estera otopljenog u 50 ml metanola i 15 ml tetrahidrofurana dodano je 8,62 ml (8,61 mmol) od 1N natrij hidroksida i reakcijska smjesa je grijana na refluksu tijekom 3 sata. Poslije 3 sata, reakcijska smjesa je koncentrirana u rotacijskom isparivaču, razrijedena sa 200 ml H_2O , zakiseljena na pH 1 sa HCl i ekstrahirana 2 \times 200 ml etil acetata. Organski ekstrakti su kombinirani, isprani sa vodom, slanom vodom i osušeni preko Na_2SO_4 . Filtriranje, koncentriranje i sušenje dali su sirov proizvod. Rekristalizacija iz etil acetat/heksana dala je 0,31 grama bijelog kristalnog proizvoda.

T.t. = 214-216 °C.
MS, m/z 365 (M+H⁺, baza).

Primjer 291-cikloheksil-3-etil-6-fluoro-1H-indazol

U otopinu 1-(2,4-difluoro-fenil)-propan-1-ona (21,29 g, 125,1 mmol) u toluenu (120 ml) dodan je natrij acetat (26,75 g, 326,1 mmol) i cikloheksilhidrazin mezilat (34,0 g, 163 mmol). Reakcijska smjesa je grijana na refluku u *Dean-Stark* aparatu tijekom 12 sati. Reakcija je ohlađena na sobnoj temperaturi i sipana u 1N klorovodičnu kiselinu (100 ml). Toluenu sloj je izdvojen i ispran sa vodom (75 ml) i slanom vodom (75 ml). Organski sloj je osušen preko magnezij sulfata, filtriran i koncentriran u prinos od 30,07 g od 1-cikloheksil-3-etil-6-fluoro-1H-indazola (98 % prinos).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (t, 3, J=7,7); 1,35-1,44 (m, 2); 1,47-1,96 (m, 8); 2,93 (q, 2, J=7,7); 4,14-4,22 (m, 1); 6,81 (dt, 1, J=8,9, 2,1); 6,99 (dd, 1, J=9,8, 2,1); 7,40 (ddd, 1, J=8,7, 5,2, 0,4).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 13,97; 20,53; 25,37; 25,84; 32,32; 58,18; 94,77 (d, J=27,4); 109,11 (d, J=26,0); 119,38; 121,75 (d, J=11,5); 139,89 (d, J=13,0); 146,61; 161,95 (d, J=242).

IR 2968, 2934, 2856, 1624, 1507, 1174, 1125, 825 cm⁻¹.

Analiza izračunata za C₁₅H₁₉FN₂: C, 73,14; H, 7,77; N, 11,37.

Nadeno: C, 73,33; H, 7,90; N, 11,46.

Primjer 301-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)cikloheksan-1,4-dikarbonitril

U otopinu od 1-cikloheksil-3-etil-6-fluoro-1H-indazola (1,50 g, 6,09 mmol) i cikloheksan-1,4-dikarbonitrila (3,27 g, 24,4 mmol) u toluenu (15 ml) dodan je kalij bis(trimetilsilil) amid (1,82 g, 9,12 mmol). Reakcijska smjesa je grijana na 100 °C i mješana tijekom 5 sati. Reakcijska smjesa je ohlađena na sobnoj temperaturi i sipana u 1N HCl (15 ml). Slojevi su izdvojeni i organski ekstrakti su koncentrirani. Sirov proizvod je mješan u 20 % EtOAc/heksanima (15 ml) tijekom 20 minuta i čvrste supstance su filtrirane (1,1 g cikloheksan-1,4-dikarbonitrila je sakupljeno). Filtrat je koncentriran u sirovo ulje. Za potrebe karakterizacije, diastereoizomeri su dobiveni pročišćavanjem sa kromatografijom na silika gelu (125 g) elucijom sa 2:1 heksani/etil acetat (1,69 g proizvoda izolirano, 77 % prinos).

Viši Rf diastereoizomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (t, 3, J=7,7); 1,24-1,78 (m, 4); 1,92-2,10 (m, 6); 2,19-2,35 (m, 8); 2,98 (q, 2, J=7,7); 3,15-3,17 (m, 1); 4,30-4,39 (m, 1); 7,19 (dd, 1, J=8,5, 1,7); 7,51 (d, 1, J=0,8); 7,71 (d, 1, J=8,5).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14,07; 20,60; 25,34; 25,79; 25,92; 32,61; 33,36; 44,30; 57,66; 105,92; 117,04; 121,00; 121,52; 121,79; 122,09; 137,33; 139,54; 146,41.

IR 2934, 2239, 1620, 1448, 1435, 1238, 1049, 803 cm⁻¹.

Analiza izračunata za C₂₅H₂₈N₄: C, 76,63; H, 7,83; N, 15,54.

Nadeno: C, 76,69; H, 7,87; N, 15,65.

Niži Rf diastereoizomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (t, 3, J=7,7); 1,42-1,53 (m, 2); 1,74-1,82 (m, 2); 1,89-2,08 (m, 8); 2,17-2,34 (m, 6); 2,58 (T.t., 1, J=12,2, 3,5); 2,97 (q, 2, J=7,7); 4,28-4,36 (m, 1); 7,09 (dd, 1, J=8,5, 1,7); 7,49 (d, 1, J=1,0); 7,69 (d, 1, J=8,5).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14,02; 20,57; 25,32; 25,81; 27,07; 27,27; 32,57; 36,04; 43,63; 57,75; 106,05; 116,05; 121,17; 121,50; 122,13; 137,17; 139,54; 146,38.

IR 2935, 2231, 1620, 1447, 1211, 1061, 807 cm⁻¹.

Analiza izračunata za C₂₅H₂₈N₄: C, 76,63; H, 7,83; N, 15,54.

Nadeno: C, 76,52; H, 7,95; N, 15,37.

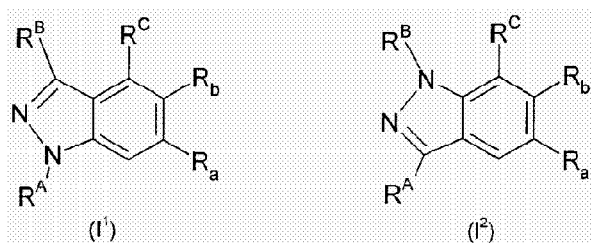
Primjer 314-ciano-4-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)cikloheksankarboksilna kiselina etil ester

U otopinu 1-(1-cikloheksil-3-etil-1H-indazol-6-il)-cikloheksan-1,4-dikarbonitril (2,58 g, 7,16 mmol) u etanolu (35 ml)

ključao je gas klorovodične kiseline tijekom 20 minuta. Reakcijska smjesa je mješana tijekom 20 minuta poslije čega je otapalo koncentrirano. U sirov proizvod dodan je toluen (20 ml) i voda (20 ml) i smjesa je mješana tijekom 8 sati. Slojevi su izdvojeni i sloj toluena je koncentriran u sirovu pjenu. Za potrebe karakterizacije, diastereoizomeri su dobiveni sa pročišćavanjem sa kromatografijom na silika gelu elucijom sa 4:1 heksani/etil acetat (2,37 g proizvoda izolirano, 81 % prinos).

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Terapeutski aktivni pripravci i članovi njihovih vrsta, **naznačeni time** što sadrže spojeve koji sadrže indazol, gdje spomenuti spojevi i njihova terapeutska aktivnost rezultiraju direktno iz bioizosterne zamjene indazola-za-katehol spoj koji sadrži katehol koji ima spomenutu terapeutsku aktivnost, gdje su ne-katehol supstituenti isti ili homologni prije i poslije zamjene, gdje spomenuti pripravci sadrže spoj formule (I¹) ili (I²):



ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, gdje

R^C je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; hidroksi; -O-(C₁-C₄)alkil; i fenil supstituiran sa 0 do 2 supstituenta R^S gdje je R^S član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži Br, Cl, ili F; (C₁-C₄)alkoksi; i CF₃

R^A je član nezavisno izabran od grupe koja bitno sadrži vodik; (C₁-C₉)alkil; -(CH₂)_n(C₃-C₁₀) cikloalkil, gdje n je 0 do 2; -(C₁-C₆)alkil(C₁-C₆) alkoksi; (C₂-C₆)alkenil; -(CH₂)_n(C₃-C₉) heterociklil, gdje n je 0 do 2; i -(Z')_b(Z'')_c(C₆-C₁₀) aril, gdje su b i c svaki nezavisno 0 ili 1, Z' je (C₁-C₆)alkilen ili (C₂-C₆) alkenilen; i Z'' je -O-, -S-, -SO₂-, ili -N(R⁹)-, i gdje su spomenuti alkil, alkenil, alkoksialkil, heterocikli, i aril dijelovi spomenutih R^A₁ grupa supstituirani sa 0 do 3 supstituenta nezavisno izabrana od halo; hidroksi; (C₁-C₅) alkil; (C₂-C₅) alkenil; (C₁-C₅) alkoksi; (C₃-C₆) cikloalkoksi; trifluorometil; nitro; -C(=O)OR⁹; -C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰, i -S(=O)₂NR⁹R¹⁰;

gdje spomenuti aril dio obuhvaća članove izabrane iz grupe koja bitno sadrži fenil; naftil; indenil (od 2,3-dihidro-1H-inden); indanil; i fluorenil (od 9-H-fluorena);

gdje spomenuti heterociklil dio sadrži član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži akridinil; benzimidazolil; benzodioksolan; 1,3-benzodioksol-5-il; benzo[b]furanil; benzo[b]tiofenil; benzoksazolil; benzotiazolil; karbazolil; cinolinil; 2,3-dihydrobenzofuranil; 1,3-dioksan; 1,3-dioksolan; 1,3-ditian; 1,3-ditiolan; furanil; imidazolidinil; imidazolil; imidazolil; 1H-indazolil; indolinil; indolil; 3H-indolil; izoindolil; izokinolinil; izotiazolil; izoksazolil; morfolinil; 1,8-naftiridinil; oksadiazolil; 1,3-oksatiolan; oksazolidinil; oksazolil; oksiranil; paratiazinil; fenazinil; fenotiazinil; fenoksazinil; ftalazinil; piperazinil; piperidinil; pteridinil; piranil; pirazinil; pirazolidinil; pirazolil; pirazolo[1,5-c] triazinil; pirazolil; piradizinil; piridil; pirimidinil; pirimidil; pirolil; pirolidinil; purinil; kinazolinil; kinolinil; 4H-kinolinil; kinoksalinil; tetrazolidinil; teterazolil; tiadiazolil; tiazolidinil; tiazolil; tienil; tiomorfolinil; triazinil; i triazolil; i

R⁹ i R¹⁰ su nezavisno vodik ili (C₁-C₄) alkil supstituiran sa 0 do 3 atoma fluora;

R^B je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C₁-C₉) alkil; (C₂-C₃) alkenil; fenil; (C₃-C₇) cikloalkil; i -(C₁-C₂) alkil(C₃-C₇) cikloalkil; gdje su spomenuti alkil, alkenil i fenil R^B₁ grupe su supstituirane sa 0 do 3 supstituenta nezavisno izabrana iz grupe koja bitno sadrži metil; etil; trifluorometil; i halo; i

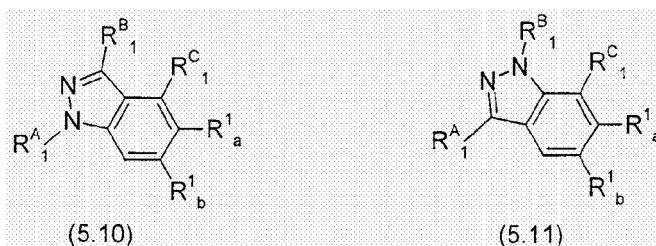
R_a i R_b su svaki pojedinačno i nezavisno član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i ne-katehol supstituent spomenutih spojeva rezultiraju direktno iz bioizosterne zamjene indazola-za-katehol spoja koji ima spomenutu terapeutsku aktivnost, gdje su spomenuti ne-katehol supstituenti isti ili homologni prije i poslije spomenute zamjene, pod uvjetom da R_a i R_b ne mogu biti vodik u isto vrijeme.

2. Terapeutski aktivni pripravak u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time** što spomenuta terapeutska aktivnost sadrži

član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži inhibitornu aktivnost holinesteraze, aktivnost adrenergijskog α_1 -antagonista i β_1 -agonista, inhibitornu aktivnost kanala kalcija, antineoplastičnu aktivnost, i inhibitornu aktivnost fosfodiesteraze tipa IV.

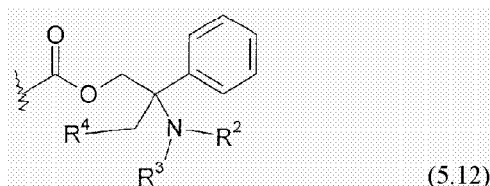
3. Terapeutski aktivni pripravak u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time** što spomenuta terapijska aktivnost spojeva bioizosterne zamjene indazola-za-katehol, gdje su R_a i R_b svaki pojedinačno i nezavisno član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i spomenute ne-katehol supstituente, pod uvjetom da oba R_a i R_b ne mogu biti vodik u isto vrijeme; gdje R_a i R_b sadrže član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži tipove (I) do (V) kako slijedi:

(I) holinergijski antagonisti i sredstva antiholinesteraze, koja sadrže spoj formula (5.10) ili (5.11):



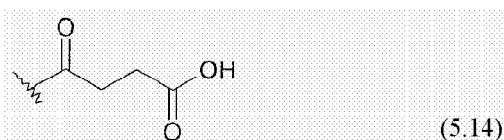
gdje R^C , R^A , i R^B imaju isto značenje kao R^A , R^B i R^C navedeno u zahtjevu 1, na koje se oni odnose; i R^1_a i R^1_b su svaki pojedinačno i nezavisno član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i supstituente definirane sa parcijalnim formulama (5.12); (5.14); (5.16); (5.18); (5.19); (5.21); (5.23); (5.25); (5.26) i (5.28) niže, pod uvjetom da oba R^1_a i R^1_b ne mogu biti vodik u isto vrijeme:

(I-A)



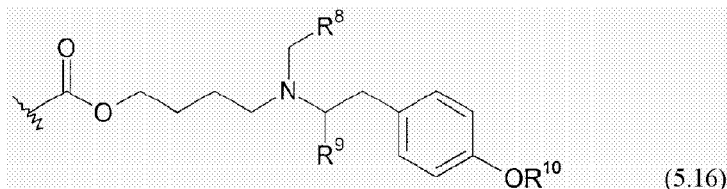
gdje su R^2 , R^3 , R^4 nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži vodik i (C_1 - C_4) alkil supstituiran sa 0 do 3 supstituenta R^5 , gdje je R^5 izabran iz grupe koja bitno sadrži fluor, klor, metil, trifluorometil hidroksi, i metoksi;

(I-B) R^1_a je R^6 i R^1_b je grupa parcijalne formule (5.14):



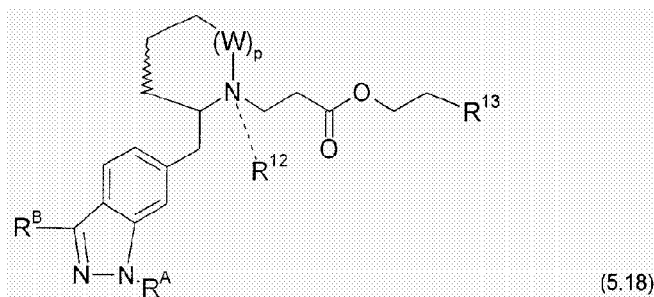
gdje je R^6 član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži (C_1 - C_4) alkil; (C_1 - C_4) alkoksi; i hidroksi;

(I-C)

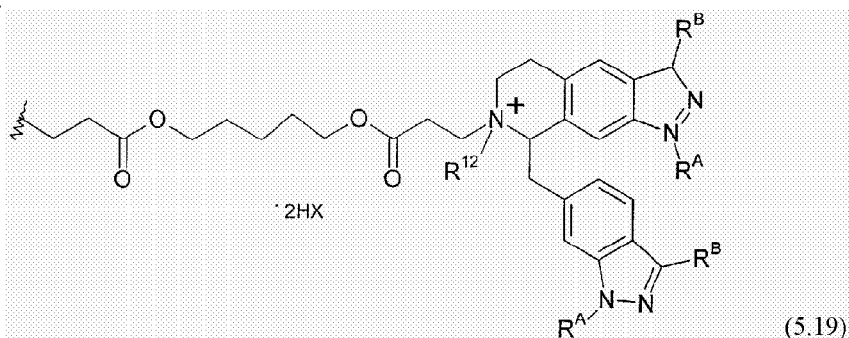


gdje su R^8 , R^9 i R^{10} nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži vodik i (C_1 - C_4) alkil supstituiran sa 0 do 3 supstituenta, je član nezavisno izabran R^5 , gdje je R^5 definiran kao ovdje;

(I-D) R^1_a i R^1_b su uzeti zajedno kako bi formirali dio parcijalne formule (5.18):

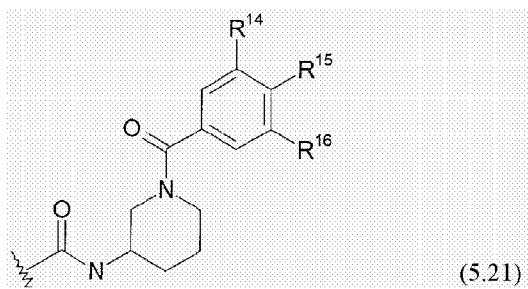


gdje p je 0 ili p je 1 a W je -CH₂- ili -NH-; R¹² je odsutan ili je (C₁-C₄)alkil; R₁^A i R₁^B su kako je ovdje definirano; i R¹³ je -CH₃ ili je ostatak dijela formule (5.18) gdje je bis spoj formiran kako je predstavljeno sa parcijalnom formulom (5.19):



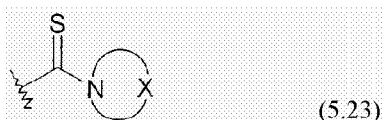
gdje HX je adicijska sol kiseline,

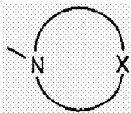
(I-E)



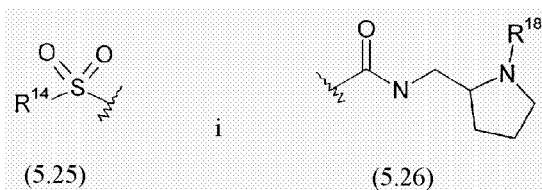
gdje su R¹⁴, R¹⁵ i R¹⁶ svaki član nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži -NH₂; -NH(C₁-C₄) alkil; i -N[(C₁-C₄) alkil]₂, gdje su alkil grupe izabrane nezavisno jedna od druge,

(I-F)



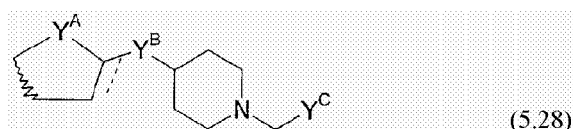
gdje  dio predstavlja ostatak zasićene sekundarne heterociklične baze koja ima 4, 5, 6, ili 7 atoma u prstenu, gdje X je -CH₂-, -O-, -S-, ili -NH-; i poželjno spomenuta sekundarna heterociklična baza je član odabran iz grupe koja bitno sadrži piperidin, 1,3-tiazolidin, imidazolidin, 1,2-oksazolidin, 1,3-oksazolidin, piperazin, tetrahydro-1,2-oksazin, tetrahydro-1,3-oksazin, tetrahydro-1,4-oksazin, npr., morfolin, tetrahydro-1,4-tiazin, i perhidroazepin;

(I-G)



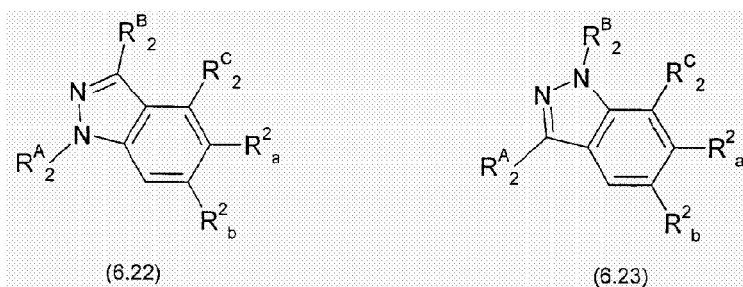
gdje je R^{14} kako je ovdje definirano; i R^{18} je (C_1 - C_4) alkil ili (C_2 - C_4) alkenil gdje su spomenute alkil i alkenil grupe supstituirane sa 0 do 3 supstituenta R^5 , gdje je supstituent R^5 izabran iz grupe koja bitno sadrži fluor, klor, metil, trifluorometil hidroksi, i metoksi;

(I-H) R^1_a i R^1_b su uzeti zajedno kako bi formirali dio:



gdje je isprekidana linija opcionalna dvostruka veza; Y^A je $-C(=O)-$; $-C(=O)NH-$; ili $-C(=O)N(CH_3)-$; Y^B je član izabran iz grupe koja bitno sadrži direktnu jednostruku vezu; direktnu dvostruku vezu; $-CH_2-$; $-CH_2CH_2-$; $-CH_2CH_2CH_2-$; $=CH-$; $=CHCH_2-$; $=CHCH_2CH_2CH_2-$; $=CHCH_2CH_2CH_2CH_2-$; i $=CH-CH=CH-$; i Y^C je član izabran iz grupe koja bitno sadrži cikloheksil; fenil supstituiran sa 0 do 3 R^{20} gdje je R^{20} član izabran iz grupe koja bitno sadrži metil, metoksi, hidroksi, benziloksi, i nitro; piridil; 1-naftil; 2-naftil.

(II) adrenergijski α_1 -antagonisti i β_1 -agonisti, koji obuhvaćaju spoj formula (6.22) ili (6.23):

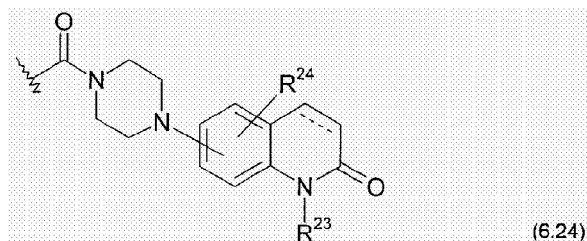


gdje

su R^C_2 i R^A_2 i R^B_2 definirani isto kao R^C i R^A i R^B ovdje, ali su od tuda izabrani na nezavisnoj osnovi; i

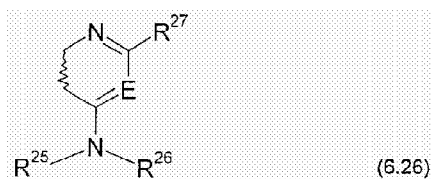
R^2_a i R^2_b su svaki pojedinačno i nezavisno član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i supstituente definirane sa parcijalnim formulama (6.24), (6.26), (6.41), (6.43), (6.48), i (6.50) niže, pod uvjetom da oba R^2_a i R^2_b ne mogu biti vodik u isto vrijeme;

(II-A)



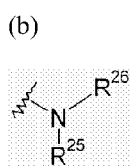
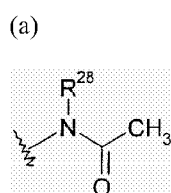
gdje je isprekidana linija opcionalna dvostruka veza; R^{23} je član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C_1 - C_4) alkil, (C_2 - C_4) alkenil, i fenil(C_1 - C_4) alkil-, gdje je spomenuta alkil, alkenil, i fenil ili alkil grupa tu učvršćena, supstituirana sa 0 do 3 supstituenta R^5 , gdje je supstituent R^5 kako je ovdje definirano, ali nezavisno izabran od tuda; i R^{24} je član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i (C_1 - C_4) alkoksi;

(II-B) R^2_a i R^2_b su uzeti zajedno kako bi formirali dio parcijalne formule (6.26):

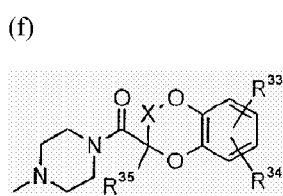
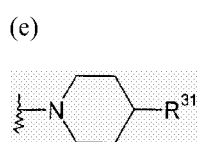
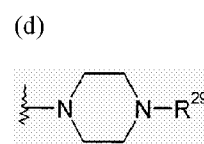


gdje E je N, što rezultira u pirimidinil dio i ukupno kinazolin nizove spojeva; ili je CH, što rezultira u piridil dio i ukupno kinolin nizove spojeva; R²⁵ i R²⁶ su svaki član nezavisno izabran iz grupe koja sadrži vodik; (C₁-C₆) alkil; (C₂-C₆) alkenil; (C₃-C₈) cikloalkil; hidroksi(C₁-C₆) alkil; fenil; benzil; feniletil; i 2-furfuril; i

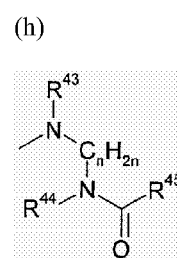
R²⁷ je nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži:



(c)
Morfolino;
1-azacikloheptil;
1-azaciklooktil;
pirolidino; ili
piperidino

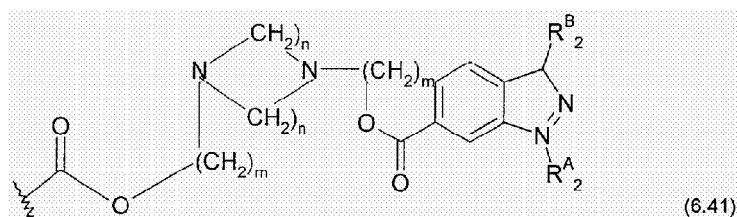


(g)
L-R³⁹



10

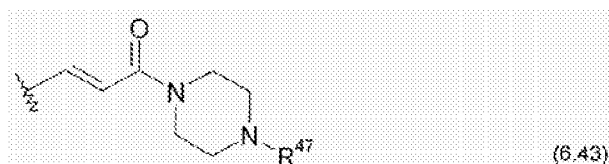
(II-C)



15

gdje je m cijeli broj nezavisno izabran od 2 i 3 u svakom trenutku njegovog pojavljivanja; n je cijeli broj izabran od 2, 3, i 4; p je cijeli broj izabran od 2 i 3; i n i p zajedno su ukupno koji je cijeli broj izabran od 5, 6 i 7;

(II-D)



20

gdje je R⁴⁷ član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži:

(a) (C₁-C₄) alkil opcionalno supstituiran sa 1 ili 2 hidroksil grupe; fenil(C₁-C₄) alkil- opcionalno supstituiran na njegovom fenil dijelu sa 1 ili 2 hidroksilne grupe; i cinamil;

(b) -CH₂C(=O)NHR⁴⁸ gdje je R⁴⁸ član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži (C₁-C₄) alkil; i fenil opcionalno supstituiran sa (C₁-C₄) alkoksi, trifluorometil, fluoro, bromo, ili kloro;

25

(c) -CH₂C(=O)NHR⁴⁹R⁵⁰ gdje su R⁴⁹ i R⁵⁰ svaki definirani isto kao R⁴⁸; ali su od tuda izabrani na nezavisnoj bazi;

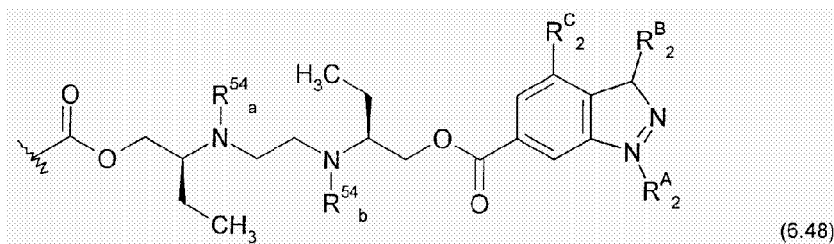
(d) radikal parcijalne formule (6.44):



gdje atom dušika formira dio heterociklični radikal izabran iz grupe koja bitno sadrži morfolino; heksametilenimino; i pirolidino; i

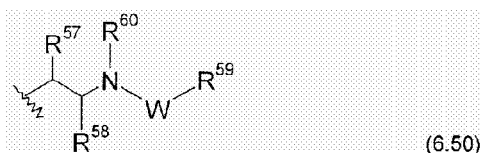
(e) $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{51}$ gdje je R^{51} vodik ili $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkil;

(II-E)



gdje je R^{C_2} član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; hidroksi; i $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkil, u skladu sa tim da li je namijenjen uključen ili isključen bioizoster; i $\text{R}^{54\text{a}}$ i $\text{R}^{54\text{b}}$ su nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ gdje je n cijeli broj izabran od 1, 2, 3, i 4; i

(II-F)



gdje

R^{57} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ alkil; i hidroksi;

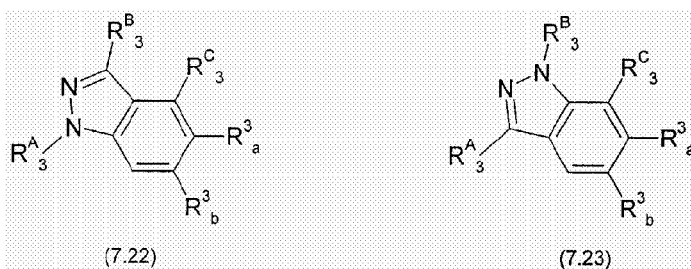
R^{58} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; i $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ alkil;

W je $-\text{C}(\text{R}^{64})(\text{R}^{65})-$; $-\text{CH}(\text{R}^{64})\text{CH}(\text{R}^{65})-$; ili $-\text{CH}(\text{R}^{64})\text{CH}(\text{R}^{65})\text{CH}_2-$; gdje je R^{64} član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i metil; i R^{65} je član nezavisno izabran iz grupe koja sadrži vodik, metil, i hidroksi;

R^{59} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; metil; fenil; i benzoil; gdje spomenute fenil i benzoil grupe su opcionalno supstituirane sa članom nezavisno izabranim iz grupe koja bitno sadrži m-hidroksi; p-hidroksi; m- i p-dihidroksi; m- $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ alkil; $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkoksi; fluoro; kloro; ciano; hidroksimetil; acetil; i o-alil; i

R^{60} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; i metil;

(III) antagonisti kanala kalcija koji sadrže spoj formula (7.22) ili (7.23):



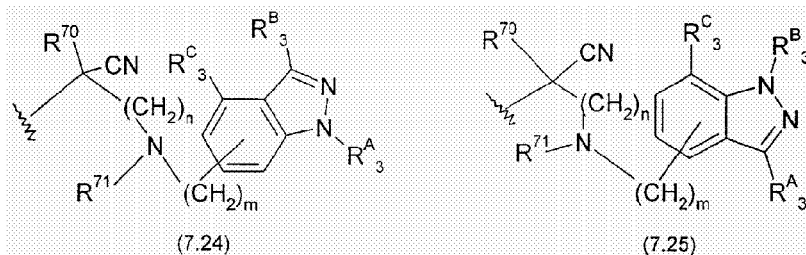
gdje

R^{C_3} i R^{A_3} i R^{B_3} su definirani kao R^{C} i R^{A} i R^{B} ovdje, ali su i izabrani na neovisnoj bazi od istog; R^{3_a} i R^{3_b} su svaki neovisno i zasebno član odabran iz grupe koja se uglavnom sastoji od vodika i supstituenata djelomično definiranih formulama (7.25); (7.28); (7.35); i (7.41) niže, pod uvjetom da oba R^{3_a} i R^{3_b} ne mogu biti u isto vrijeme vodik

gdje poželjne realizacije obuhvaćaju spojeve gdje je jedan od R^3_a i R^3_b nezavisno izabran kao vodik; i

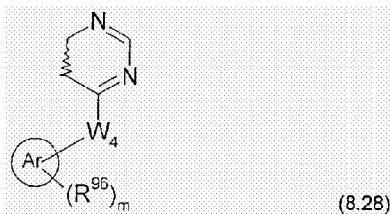
gdje spomenuti supstituenti dodatno vodik koji definira svaki od R^3_a i R^3_b obuhvaćaju član nezavisno izabran iz grupa koja bitno sadrži dijelove parcijalnih formula (7.24); (7.25); (7.28); (7.35); i (7.41):

(III-A)

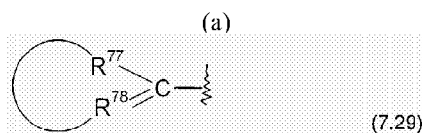


gdje je R^{70} član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C_1 - C_4) alkil; fenil; benzil; i cikloheksil; R^{71} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži (C_1 - C_4) alkil; n je cijeli broj nezavisno izabran od 2, 3, i 4; i m je cijeli broj nezavisno izabran od 1, 2 i 3;

(III-B)

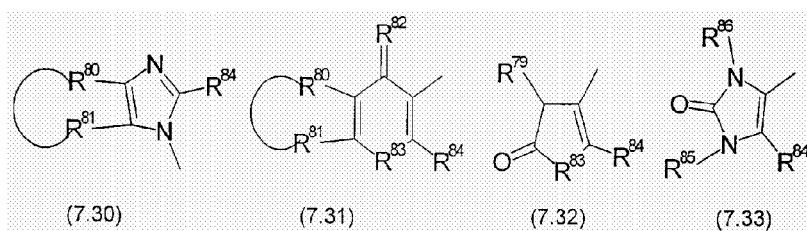


gdje je R^{73} član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i (C_1 - C_4) alkil; R^{74} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži jednostruku vezu i linearni- ili razgranati-alkilen radikal (C_1 - C_5) alkil; W_1 je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži normalne- i razgranate-alkilen radikale (C_2 - C_5) alkil, i 2-hidroksipropilen; R^{75} i R^{76} su članovi nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik, metil, etil, kloro, i bromo; W_2 je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži -S-, -SO-, i -SO₂-; i A je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži



gdje su R^{77} i R^{78} uzeti zajedno sa atomom ugljika na koji su oni učvršćeni radi formiranja opcionalne aromatične mono- ili di-ciklične karbociklične grupe koja ima od 5 do 10 atoma ugljika i opcionalno supstituiranih u α -položaju u odnosu na metilen grupu parcijalne formule (7.29) sa R^{84} kako je niže definirano; opcionalna aromatična 5-člana heterociklična grupa gdje su heteroatomi ili heterogrupe članovi nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži O, S, N, -N(R^{79})-, O zajedno sa N, O zajedno sa -N(R^{79})-, S zajedno sa N, S zajedno sa -N(R^{79})-, N zajedno sa N, i N zajedno sa -N(R^{79})-, opcionalno supstituirane u α -položaju u odnosu na metilen grupu parcijalne formule (7.29) sa R^{84} kako je niže definirano, gdje je R^{79} vodik, (C_1 - C_4) alkil, ili fenil; ili opcionalno aromatična 6- do 10-člana mono- ili di-ciklična heterociklična grupa, gdje su heteroatomi ili heterogrupe članovi nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži O, S, N, -N(R^{79})-, O zajedno sa N, O zajedno sa -N(R^{79})-, S zajedno sa N, S zajedno sa -N(R^{79})-, N zajedno sa N, i N zajedno sa -N(R^{79})-, opcionalno supstituirane u α -položaju u odnosu na metilen grupu parcijalne formule (7.29) sa R^{84} kako je niže definirano, gdje je R^{79} vodik, (C_1 - C_4) alkil, ili fenil;

(b) (c) (d) (e)



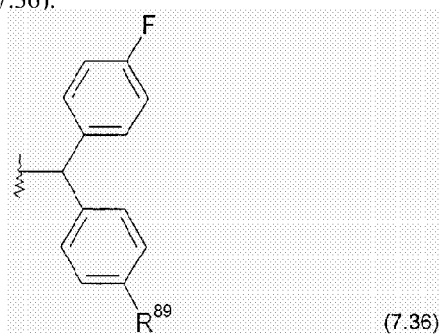
gdje

R^{80} i R^{81} su članovi nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C_1 - C_4) alkil; fenil; i uzeti zajedno sa atomom ugljika na koji su oni vezani predstavljaju opcionalno aromatični 6-člani karbociklični prsten; R^{82} je O ili S; R^{83} je O; S; ili $-N(R^{79})-$; R^{84} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C_1 - C_4) alkil; (C_3 - C_7) cikloalkil; benzil; i fenil opcionalno supstituiran sa 1 do 3 supstituenta izabrana iz grupe koja bitno sadrži fluoro, kloro, bromo, (C_1 - C_4) alkil, (C_1 - C_4) alkoksi, i nitro; i R^{85} i R^{86} su članovi nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C_1 - C_4) alkil; i benzil;

(III-C)

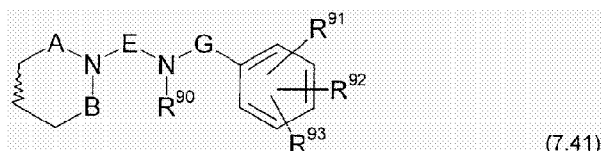


gdje je R^{88} vodik ili grupa formule (7.36):



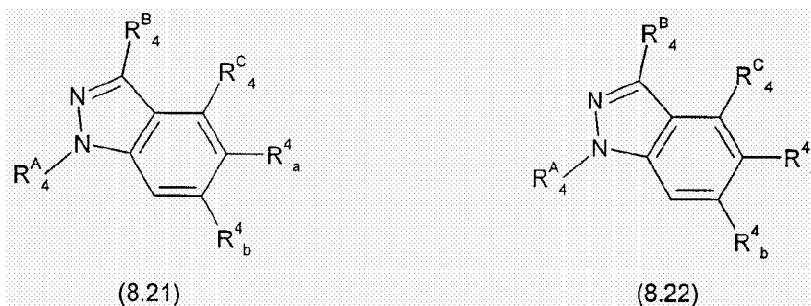
gdje je R^{89} vodik ili fluor;

(III-D) R^3_a i R^3_b su uzeti zajedno da formiraju dio parcijalne formule (7.41):



gdje A je $-CH_2CH_2-$; $-CH=CH-$; $-NH-C(=O)-$; $-CH_2-C(=O)-$; ili $-C(R^{94})=N-$ gdje R^{94} je (C_1 - C_3) alkil; i B je metilen; karbonil; ili tiokarbonil; ili A je $-C(=O)-C(=O)-$; $-N=CH-$; $-CH(OH)-C(=O)-$; $-CH(OH)-CH_2-$; $-C(=NOH)-C(=O)-$; ili $-CH(NHR^{95})-C(=O)-$, gdje je R^{95} vodik ili (C_1 - C_3) alkil supstituiran sa fenilom, metoksifenilom, ili dimetoksifenilom; i B je metilen; E je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži n- (C_2 - C_4) alkilen, opcionalno supstituiran sa (C_1 - C_3) alkilom, 2-hidroksi-n-propilenom, 2-hidroksi-n-butilenom ili 3-hidroksi-n-butilenom; G je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži n- (C_1 - C_5) alkilen, opcionalno supstituiran sa (C_1 - C_3) alkilom, gdje se jedna ili više metilen grupa n-alkilena od 2 do 5 atoma ugljika može zamijeniti sa karbonil grupom, ili metilen-n-hidroksialkilen od 1 do 4 atoma ugljika, gdje je metilen grupa učvršćena na atom dušika; R^{90} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C_1 - C_3) alkil; fenil(C_1 - C_3) alkil; (C_1 - C_3) alkanoil; (C_1 - C_3) alkoksikarbonil; i (C_3 - C_5) alkenil; i R^{91} , R^{92} i R^{93} su svaki član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; fluor; klor; brom; hidroksi; ciano; nitro; trifluorometil (C_1 - C_4) alkil; (C_1 - C_4) alkoksi; (C_1 - C_3) alkilamino; di(C_1 - C_3) alkilamino; (C_1 - C_3)alkanoilamino; (C_1 - C_3) alkoksikarbonilamino; bis(C_1 - C_3) alkoksikarbonilamino; (trifluorometil)metilamino; i (trifluorometil)etilamino; i R^{91} i R^{92} su, uzeti zajedno jedan s drugim, (C_1 - C_2) alkilendioksi.

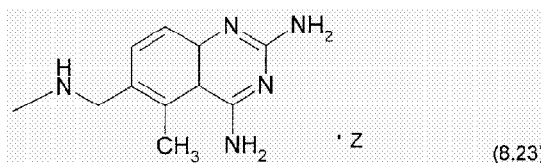
(IV) antineoplastična i antiproliferativna sredstva koja sadrže spoj formula (8.21) ili (8.22):



gdje

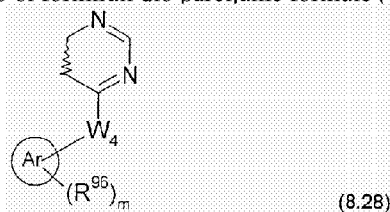
R^C i R^A i R^B su definirani isto kao R^C i R^A i R^B ovdje; i R^4_a i R^4_b su svaki pojedinačno i nezavisno član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i supstituente definirane sa parcijalnim formulama (8.23); (8.28); (8.40); i (8.45) niže, pod uvjetom da oba R^4_a i R^4_b ne mogu biti vodik u isto vrijeme;

(IV-A)



gdje Z je 2-hidroksietansulfonska kiselina ili glukuronska kiselina, ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol;

(IV-B) R^4_a i R^4_b su uzeti zajedno kako bi formirali dio parcijalne formule (8.28):



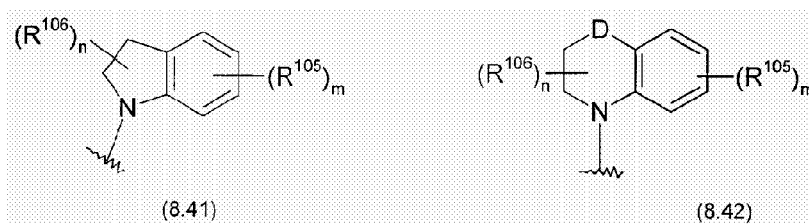
gdje je Ar supstituiran ili nesupstituiran mono- ili bi-ciklični aril ili heteroaril prsten sistem od 5 do 12 atoma gdje svaki monociklični prsten može sadržavati 0 do 3 heteroatoma, i svaki biciklični prsten može sadržavati od 0 do 4 heteroatoma izabranih od N, O, i S, pod uvjetom da spomenuti heteroatomi nisu susjedni atomima kisika i/ili sumpora; W_4 je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vezu; -O-; -S-; -S(=O)-; -S(=O)₂-; -OCH₂-; -C=C-, -C≡C-; -C(=S)-; -SCH₂-; -NH-; -NHCH₂-; -NHCH(R⁹⁷)-, -N(R⁹⁷)- ili -N(R⁹⁷)CH₂- gdje R⁹⁷ je (C₁-C₄) alkil; -CH₂-CH₂-; i -CH₂-CH₂-CH₂-; m je cijeli broj izabran od 0, 1, 2 i 3; i R⁹⁶ je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; -(C₁-C₄) alkil; -(C₂-C₄) alkenil; -fenil; fenil(C₁-C₃) alkil-; fenil(C₂-C₃) alkenil-; -hidroksi; hidroksi (C₁-C₄) alkil-; -(C₁-C₄) alkoksi; (C₁-C₃) alkoksi(C₁-C₂) alkil-; fenil(C₁-C₃) alkoksi-; feniloksi-; (C₁-C₄) alkilkarboniloksi-; fenilkarboniloksi-; bromo, kloro, ili fluoro; (bromo, kloro, ili fluoro)(C₁-C₃) alkil-; -nitro; -ciano; -amino; mono- ili di-(C₁-C₄) alkilamino-; (C₁-C₄) alkilkarbonilamino-; fenilkarbonilamino-; -karboksi; karboksi

(C₁-C₃) alkil-; (C₁-C₃) alkoksikarbonil-; fenil(C₁-C₃) alkoksikarbonil; (C₁-C₃) alkoksikarbonil(C₁-C₃) alkil-; amino(C₁-C₃) alkoksi-; amido; mono- i di-(C₁-C₃) alkilamido; N,N-(C₁-C₃) cikloalkilamido-; (C₁-C₃) alkiltio-; (C₁-C₃) alkilsulfonil-; -sulfonil; mono- i di-(C₁-C₃) alkilsulfonil-; -sulfamoil; mono- i di-(C₁-C₃) alkilsulfamoil-; (bromo, kloro, ili fluoro) fenil-; benzoil; i pod uvjetom da m je 1, azido i R⁹⁴-etnil, gdje je R⁹⁴ vodik ili (C₁-C₆) alkil supstituiran sa 0 do 2 supstituenata gdje je spomenuti supstituent član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; amino; hidroksi; R⁹⁴_b-O; R⁹⁴_b-NH; i (R⁹⁴_b)₂-N, gdje R⁹⁴_b je (C₁-C₄) alkil;

(IV-C)

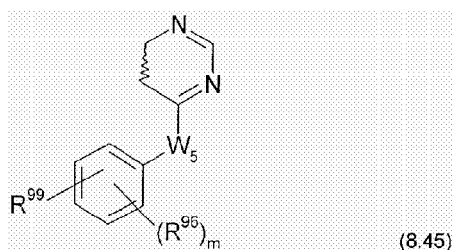


gdje je Z dio parcijalnih formula (8.41) i (8.42):



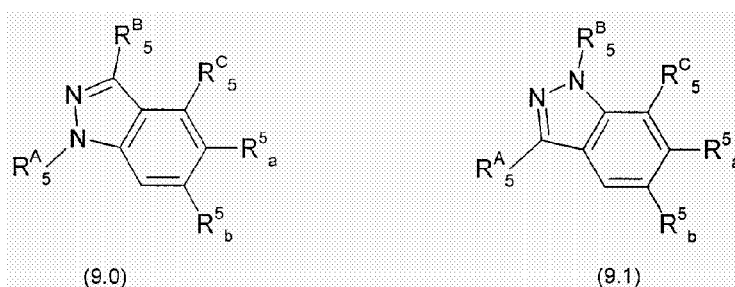
gdje je m cijeli broj izabran od 0, 1, 2, 3 i 4; n je cijeli broj izabran od 0, 1, i 2; D je zasićen ugljik; oks; ili tio; R¹⁰⁵ je član nezavisno izabran, za svako pojavljivanje u parcijalnim formulama (8.41) i (8.42), iz grupe koja bitno sadrži mono-, di-, ili tri-fluorometil; bromo, kloro, ili fluoro; nitro; hidroksi; amino; azido; izotiociano; (C₁-C₄) alkil; fenil; tienil; (C₁-C₄) alkoksi; benziloksi; fenoksi; (C₂-C₆) alkenil; (C₂-C₆) alkinil; (C₁-C₄) alkilendioksi; ciano; benzoilamino; trifluorometilkarbonilamino; (C₁-C₄) alkanoilamino; (C₁-C₄) alkanoil-N-mono- ili -N,N-di-(C₁-C₄) alkilamino; (C₁-C₄) alkilsulfonilamino; trifluorometilsulfonilamino; (C₁-C₄) alkiltio; (C₁-C₄) alkilsulfinil; (C₁-C₄) alkilsulfonil; pirol-1-il; piperidin-1-il; i piperidin-1-il; gdje su spomenute fenil, benziloksi, fenoksi i benzoilamino grupe opcionalno mono-supstituirane sa članom nezavisno izabranim iz grupe koja bitno sadrži bromo, kloro, ili fluoro; nitro; trifluorometil; hidroksi; i (C₁-C₄) alkil; i gdje je spomenuti (C₁-C₄) alkilendioksi vezan sa oba svoja kraja na susjedne ugljike iz benzen dijela za koji je učvršćen; R¹⁰⁶ je, kada nije učvršćen na prsten ugljika koji je susjedan prema oks, tio ili -N- prsten atoma, član nezavisno izabran, za svako pojavljivanje u parcijalnim formulama (8.41) i (8.42), iz grupe koja bitno sadrži hidroksi; amino; N-mono- ili N,N-di-(C₁-C₄) alkilamino; sulfo; i (C₁-C₄) alkoksi; i R¹⁰⁶, kada je učvršćen na prsten ugljika koji je susjedan prema oks, tio ili -N- prstenu atoma, je član nezavisno izabran, za svako pojavljivanje u parcijalnim formulama (8.41) i (8.42), iz grupe koja bitno sadrži karboksi; hidroksi(C₁-C₄) alkil; (C₁-C₄) alkoksi(C₁-C₄) alkil; amino(C₁-C₄) alkil; mono-N- i di-N,N-(C₁-C₄) alkilamino(C₁-C₄) alkil; morolino(C₁-C₄) alkil; 4-(C₁-C₄) alkil-piperazin-1-il(C₁-C₄) alkil; karboksi(C₁-C₄) alkil; (C₁-C₄) alkoksikarbonil; sulfo (C₁-C₄) alkil; i (C₁-C₄) alkil;

(IV-D) R^a i R^b su uzeti zajedno kako bi formirali dio parcijalne formule (8.45):



gdje su R⁹⁶ i m kako je definirano prema (IV-C) gore, ali su od tuda izabrani na nezavisnoj bazi; W₅ je -Y-CH₂-; -CH₂-Y-; ili -Y-; gdje Y je O, S(O)_q gdje q je cijeli broj izabran od 0, 1, i 2 ili NR¹⁰⁰ gdje je R¹⁰⁰ vodik ili (C₁-C₈) alkil; i R⁹⁹ je grupa -ZR¹⁰¹- gdje Z je spojen na R¹⁰¹ preko grupe premošćenja (CH₂)_p gdje je p cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; i Z je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži -V-CH₂-, -V-CF₂-, -CH₂-V-, -CF₂-V-, i -V-, gdje je V hidrokarbil grupa koja sadrži 0, 1 ili 2 atoma ugljika; karbonil; -CH(OH)-; sulfonamid; amid; -O-; -S(O)_q-; i -NR¹⁰² gdje je R¹⁰² vodik ili (C₁-C₄) alkil; i R¹⁰¹ je opcionalno supstituiran (C₃-C₇) cikloalkil; ili opcionalno supstituiran 5, 6, 7, 8, 9 ili 10-člani karbociklični dio, gdje je spomenuti karbociklični dio član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži fenil; benzil; inden; naftalen; teteralin; dekalin; ciklopentil; cikloheksil; i cikloheptil; i spomenuti heterociklični dio je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži furan; dioksolan; tiofen; pirol; imidazol; piperidin; piran; piridin; pirimidin; morfolin; piperidin; oksazolin; oksazolidin; tiazol; tiadiazol; benzofuran; indol; izoindol; kinazolin; kinolin; i izokinolin; ili R⁹⁹ je grupa -ZR¹⁰¹- gdje Z je -NR¹⁰² i R¹⁰¹ zajedno formiraju 5, 6, 7, 8, 9 ili 10-člani heterociklični dio kako je definirano prema R¹⁰¹ gore; i

(V) PDE4 inhibitori, posebno inhibitori korisni u tretiranju astme i drugih respiratornih, te upalnih oboljenja i stanja, koja sadrže spoj formula (9.0) i (9.1):



i njihove farmaceutski prihvatljive soli, gdje:

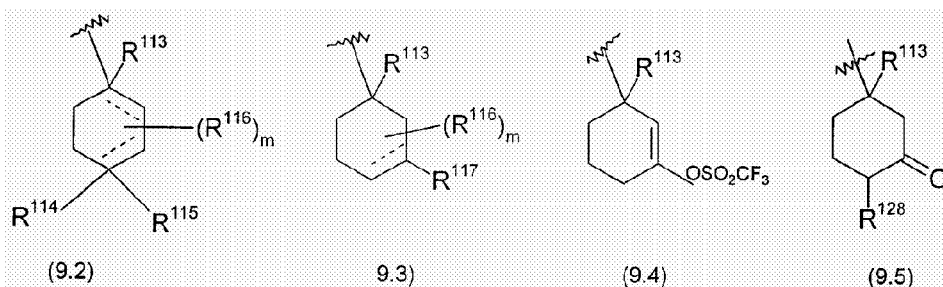
5 je R^C_5 član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; hidroksi; -O-(C₁-C₄) alkil; -O-(C₁-C₄) alkil(C₁-C₂) alkoksi; i -O-(C₁-C₄) alkil-morfolino;

10 R^A_5 je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik, (C₁-C₉) alkil; -(CH₂)_n(C₃-C₁₀) cikloalkil gdje je n cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; (C₁-C₆) alkoksi(C₁-C₆) alkil; (C₂-C₆) alkenil; -(CH₂)_n(C₃-C₉) heterociklil gdje je n cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; i -(Z¹)_b(Z²)_c(C₆-C₁₀) aril gdje su b i c cijeli brojevi nezavisno izabrani od 0 i 1, Z¹ je (C₁-C₆) alkilen ili (C₂-C₆) alkenilen, i Z² je O, S, SO₂, ili NR¹¹⁹; i gdje je dalje spomenuti heterociklil član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži akridinil; benzimidazolil; benzodioksolan; 1,3-benzodioksol-5-il; benzo[b]furanil; benzo[b]tiofenil; benzoksazolil; banzitiazolil; karbazolil; kinolinil; 2,3-dihydrobenzofuranil; 1,3-
15 dioksan; 1,3-dioksolan, 1,3-ditian; 1,3-ditolan; furanil; imidazolidinil; imidazolil; imidazolil; 1H-indazolil; indolinil; indolil; 3H-indolil; izoindolil; izokinolinil; izotiazolil; izoksazolil; morfolinil; 1,8-naftiridinil; oksadiazolil; 1,3-oksatiolan; oksazolidinil; oksazolil; oksiranil; paratiazinil; fenazinil; fenotiazinil; fenoksiazinil; ftalazinil; piperazinil; piperidinil; pteridinil; piranil; pirazinil; pirazolidinil; pirazolil; pirazolo[1,5]triazinil; pirazolil; piridazinil; piridil; pirimidinil; pirimidil; pirolil; pirolidinil; purinil; kinazolinil; kinolinil; 4H-kinolizinil; kinoksalinil; teterazolidinil; teterazolil; tiadiazolil; tiazolidinil; tiazolil; tienil; tiomorfolinil; triazinil; i triazolil; gdje
20 je spomenuti aril karbociklični dio koji je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži benzil; cis- i trans-dekahidronaftalenil; 2,3-1H-dihidroindenil (indanil); indenil; 1-naftalenil; 2-naftalenil; fenil; i 1,2,3,4-teterahidronaftalenil; gdje su spomenuti alkil, alkenil, alkoksialkil, heterociklil, i aril dijelovi koji definiraju spomenute R^A₅ grupe supstituirani sa 0 do 3 supstituenta gdje svaki spomenuti supstituent sadrži član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži bromo, kloro, ili fluoro; hidroksi; (C₁-C₅) alkil; (C₂-C₅) alkenil; (C₁-C₅) alkoksi; (C₃-C₆) cikloalkoksi; mono-, di-, i tri-fluorometil; nitro; -C(=O)OR¹¹⁹, -C(=O)NR¹¹⁹R¹²⁰, -NR¹¹⁹R¹²⁰ i -S(=O)₂NR¹¹⁹R¹²⁰;

30 R^B_5 je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C₁-C₉) alkil; (C₂-C₃) alkenil; fenil; (C₃-C₇) cikloalkil; i (C₃-C₇) cikloalkil(C₁-C₂) alkil; gdje su spomenuti alkil, alkenil i fenil dijelovi koji definiraju spomenute R^B₅ grupe supstituirani sa 0 do 3 supstituenta gdje svaki spomenuti supstituent sadrži član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži metil; etil; mono-, di-, i tri-fluorometil; i bromo, kloro, ili fluoro;

35 R^5_a i R^5_b su svaki nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži vodik i dalje navedene supstituente, pod uvjetom da jedan, ali ne oba R^5_a i R^5_b mora biti nezavisno izabran kao vodik, gdje spomenuti supstituenti obuhvaćaju dijelove parcijalnih formula (V-A)-(9.2)-(9.5); (V-B)-(9.6)-(9.14); (V-C)-(9.16)-(9.35); (V-D)-(9.36) i (V-E)-(9.37)-(9.49):

(V-A)



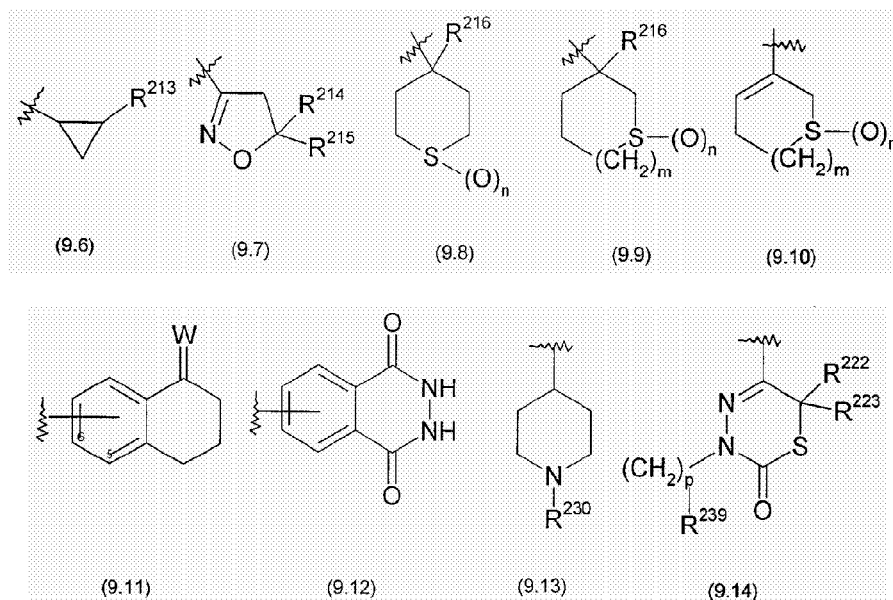
40 ili, spomenuti supstituenti koji definiraju R^5_a i R^5_b sadrže:

(V-B)

član izabran iz grupe koja bitno sadrži R^{229} ; $-C(=O)NR^{222}(CHR^{222})_mC(=O)NR^{222}O(CH_2)_q(C_6-C_{10})$ aril; $-C(=NR^{242})NH(CH_2)_p(C_6-C_{10})$ aril; $-C(=O)NR^{218}(CHR^{222})_mC(=O)NR^{222}(CH_2)_pOR^{222}$; $-C(=O)NR^{222}(CHR^{222})_mS(C_1-C_4)$ alkil; $-C[=NOC(=O)R^{235}]R^{236}$; $-CR^{227}R^{228}CHR^{238}NR^{219}SO_2(CH_2)_pA$; $-CR^{227}R^{228}CHR^{238}P(=O)(OR^{222})C(=O)(C_1-C_4)$ alkil; $-CR^{227}R^{238}CHR^{238}NR^{219}P(=O)[(C_1-C_4) \text{ alkoksi}]_2$; $-Z^3-R^{217}$; i $-(CR^{227}R^{228})_mNR^{219}(C(O))_qR^{220}$ gdje je p cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; m je cijeli broj izabran od 1, 2, 3, 4, 5 i 6; i q je cijeli broj izabran od 1 i 2;

ili, spomenuti supstituenti koji definiraju R^5_a i R^5_b obuhvaćaju:

dio parcijalnih formula (9.6) do (9.14), uključivo:



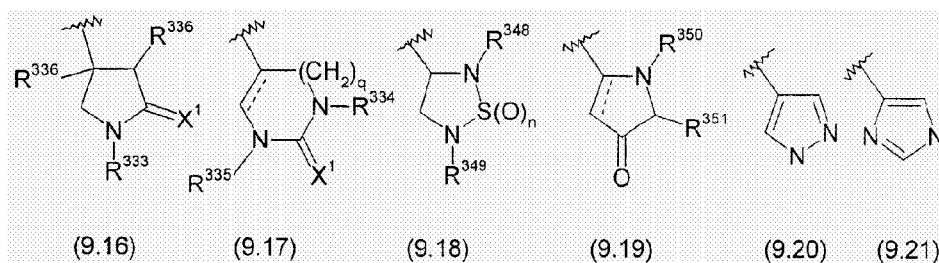
(V-C)

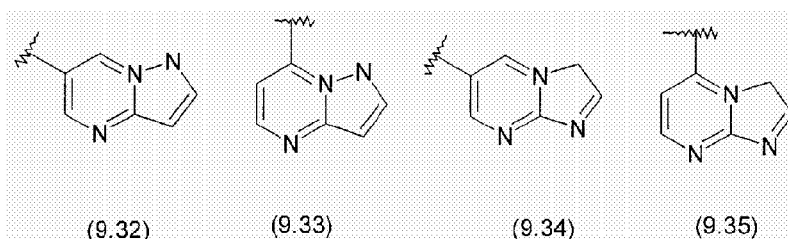
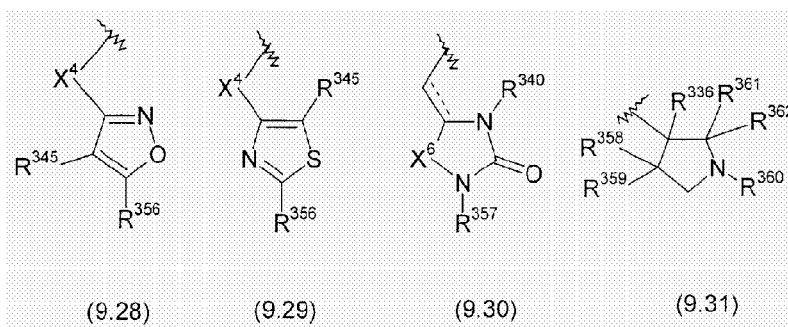
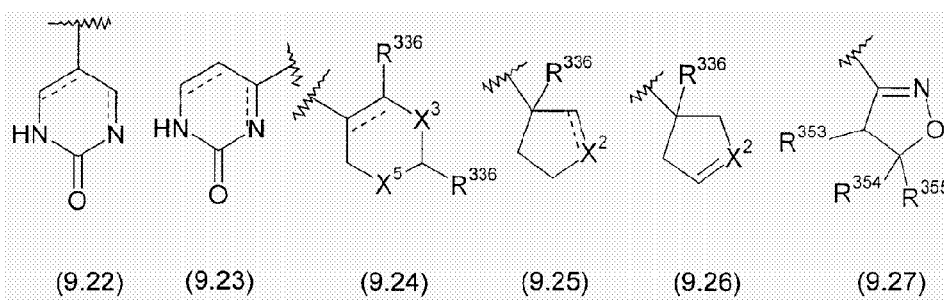
ili, spomenuti supstituenti koji definiraju R^5_a i R^5_b obuhvaćaju:

član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži 2-okso-4-pirolil; pirazolil; 2-okso-3,4-dihidro-5-pirimidil; 2-okso-3,4-dihidro-4-pirimidil; 2-okso-teterahidro-4-pirimidil; 2-okso-teterahidro-5-pirimidil; 2-okso-4-pirimidil; i 2-okso-5-pirimidil; gdje je svaka od spomenutih R^5_a i R^5_b grupa supstituirana sa 0, 1, 2, 3 ili 4 R^{236} grupa;

ili, spomenuti supstituenti koji definiraju R^5_a i R^5_b obuhvaćaju:

dio parcijalnih formula (9.16) do (9.35), uključivo:





5

(V-D)

ili, spomenuti supstituenti koji definiraju R^5 i R^5 obuhvaćaju dio parcijalne formule (9.36):

10



gdje

isprekidana linija označava jednostruku ili dvostruku vezu;

15

X^1 je $-CR^{472}R^{473}$ - gdje spomenuta isprekidana linija označava jednostruku vezu; ili $-CR^{473}$ - gdje spomenuta isprekidana linija označava dvostruku vezu;

20

X^2 je $-CR^{475}R^{477}R^{478}$ - ili $-C(=NOR^{481})R^{482}$ - gdje spomenuta isprekidana linija označava jednostruku vezu; ili $-CR^{477}R^{478}$ gdje spomenuta isprekidana linija označava dvostruku vezu;

R^{472} je nezavisni član izabran iz grupe koja bitno sadrži H; hidroksi; bromo, kloro ili fluoro; i $-OR^{479}$;

25

svaki R^{473} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži ciano; cianometil; benziloksi; $-R^{475}$; $-CO_2R^{475}$; $-CO_2(CH_2)_n(C_6-C_{10})$ aril; $-C(Y)NR^{475}R^{476}$; $-C(Y)NR^{475}(CH_2)_n(C_6-C_{10})$ aril; $-(CH_2)_n(C_6-C_{10})$ aril; i $-(CH_2)_n$ (5- do 10-člani heteroaril); gdje je n cijeli broj izabran od 0, 1, 2 i 3; svaka R^{473} grupa je supstituirana sa 0 do 3 supstituenta R^{474} ; i svaka R^{473} grupa je supstituirana sa 0 ili 1 supstituenta R^{480} ;

30

svaki R^{474} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži bromo, kloro, ili fluoro; ciano; nitro; (C_1-C_6) alkil; (C_2-C_6) alkenil; $-OR^{475}$; (C_3-C_7) cikloalkoksi; $-NR^{475}R^{476}$; $-NR^{475}OR^{476}$; $-S(O)_mR^{475}$ gdje je m cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; $-CO_2R^{475}$; $-C(=O)R^{475}$; $-SO_2NR^{475}R^{476}$; $-C(=O)NR^{475}R^{476}$; $-CR^{475}R^{476}SO_2NR^{475}R^{476}$; $-CR^{475}R^{476}C(=O)NR^{475}R^{476}$; $-NHSO_2R^{475}$; $-NHSO_2NR^{475}R^{476}$; $-NHC(=O)NR^{475}R^{476}$; $-NHC(=O)(C_1-C_6)$ alkil i $-NHC(=O)O(C_1-C_6)$ alkil;

svaki R^{475} i R^{476} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; i (C₁-C₆) alkil;

R^{477} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži - R^{473} ; 2-okso-piridil; 3-okso-piridil; 4-okso-piridil; 2-okso-pirolil; 4-okso-tiazolil; 4-okso-piperidil; 2-okso-kinolil; 4-okso-kinolil; 1-okso-izokinolil; 4-okso-oksazolil; 5-okso-pirazolil; 5-okso-izoksazolil; i 4-okso-izoksazolil; gdje je svaka spomenuta R^{477} grupa supstituirana sa 0 do 3 supstituenta R^{474} ;

R^{478} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži - R^{475} ; ciano; -(CH₂)_p(C₆-C₁₀) aril; i -(CH₂)_p(5- do 10-člani heteroaril); gdje je p cijeli broj izabran od 1, 2 i 3; i gdje je svaka spomenuta R^{478} grupa supstituirana sa 0 do 3 supstituenta R^{474} ;

R^{479} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži formil; karbamoil; tiokarbamil; (C₁-C₆) alkil; (C₂-C₆) alkenil; (C₁-C₄) alkoksi(C₁-C₄) alkil-; i (C₁-C₆) alkanoil; gdje su spomenuti alkil dijelovi iz svake od spomenutih R^{479} grupa supstituirani sa 0 do 3 supstituenta nezavisno izabrana iz grupe koja bitno sadrži bromo, kloro, ili fluoro; hidroksi; i (C₁-C₄) alkoksi;

R^{480} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži ciklobutil; ciklopentil; cikloheksil; 2-ciklobuten-1-il; 2-ciklopenten-1-il; 3-ciklopenten-1-il; 2,4-ciklopentadien-1-il; 3,5-cikloheksadien-1-il; pirolil; pirolidinil; dioksolanil; imidazolil; oksazolil; imidazolidinil; pirazolil; pirazolidinil; piranil; piperidinil; 1,4-dioksanil; morfolinil; 1,4-ditianil; tiomorfolinil; piperazinil; 1,3,5-tritianil; oksazinil; izoksazinil; oksatiazinil; i oksadiazinil; gdje je svaka spomenuta R^{480} grupa supstituirana sa 0 do 2 (C₁-C₂) alkila;

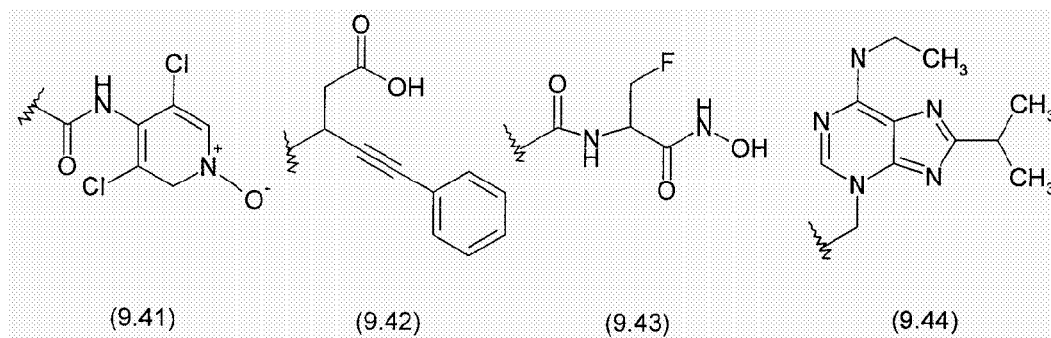
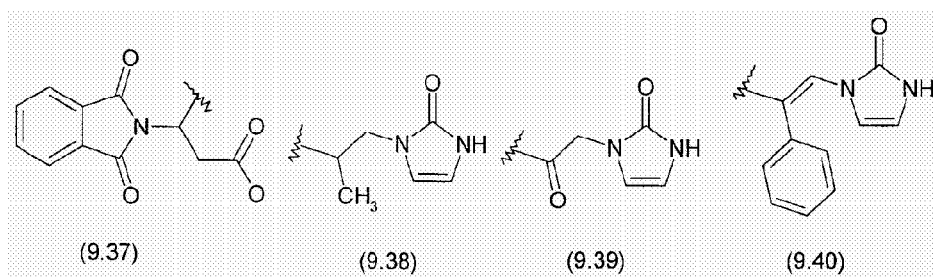
R^{481} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži H; (C₁-C₆) alkil; (C₂-C₆) alkenil; (C₂-C₆) alkinil; -C(Y)NR⁴⁷⁵R⁴⁷⁶; -C(Y)NH(C₆-C₁₀) aril; -C(Y)(C₁-C₆) alkoksi; -C(Y)(C₆-C₁₀) ariloksi; i -C(Y)(C₁-C₆) alkil;

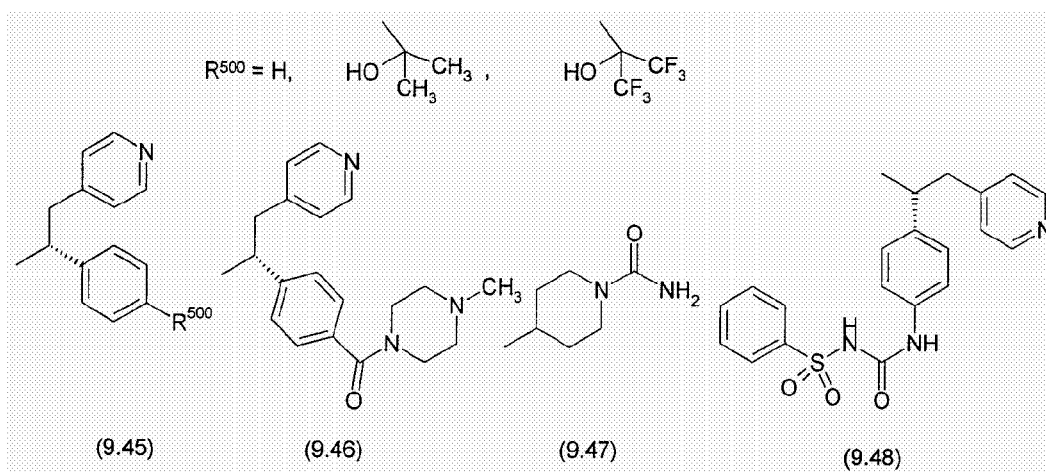
R^{482} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži fenil i piridinil; gdje svaka od spomenutih R^{482} grupa je supstituirana sa 0 do 3 supstituenta nezavisno izabrana iz grupe koja bitno sadrži bromo, kloro ili fluoro; (C₁-C₄) alkil; hidroksi; (C₁-C₄) alkoksi; -NR⁴⁷⁵R⁴⁷⁶; i -S(O)_mR⁴⁷⁵, gdje je m cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; i

Y je O ili S; ili

(V-E)

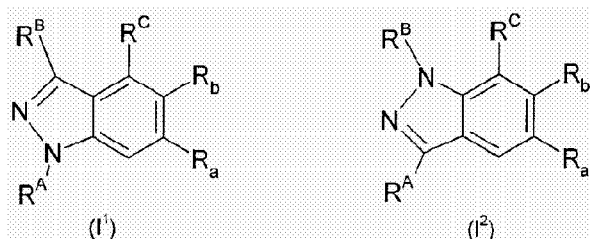
ili, spomenuti supstituenti koji definiraju R^5_a i R^5_b obuhvaćaju dio parcijalnih formula (9.37) do (9.49), uključivo:





i njihove farmaceutski prihvatljive soli.

4. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži terapijski efikasnu količinu spoja prema zahtjevu 1 zajedno sa njegovim farmaceutski prihvatljivim nosačem.
5. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži terapijski efikasnu količinu spoja prema zahtjevu 3 zajedno sa njegovim farmaceutski prihvatljivim nosačem.
6. Postupak tretiranja ili prevencije oboljenja ili stanja, **naznačen time** što obuhvaća unošenje u pacijenta kome je potreban takav tretman terapijski efikasne količine aktivnog sastojka koji posjeduje inhibitornu aktivnost holinesteraze, aktivnost adrenergijskog α_1 -antagonista i β_1 -agonista, inhibitornu aktivnost kanala kalcija, antineoplastičnu aktivnost ili inhibitornu aktivnost fosfodiesteraze tipa IV, gdje je spomenuto oboljenje ili stanje posredovano sa ili združeno sa međusobnim djelovanjem između receptora i karakterističnih liganada svakog od oboljenja ili stanja na koje se pozitivno utječe sa spomenutim aktivnim sastojkom, gdje je spomenuti aktivni sastojak spoj u skladu sa zahtjevom 1.
7. Postupak tretiranja ili prevencije oboljenja ili stanja, **naznačen time** što obuhvaća unošenje u pacijenta kojem je potreban takav tretman terapijski efikasne količine aktivnog sastojka koji posjeduje inhibitornu aktivnost holinesteraze, aktivnost adrenergijskog α_1 -antagonista i β_1 -agonista, inhibitornu aktivnost kanala kalcija, antineoplastičnu aktivnost ili inhibitornu aktivnost fosfodiesteraze tipa IV, gdje je spomenuto oboljenje ili stanje posredovano sa ili združeno sa međusobnim djelovanjem između receptora i karakterističnih liganada svakog od oboljenja ili stanja na koje se pozitivno utječe sa spomenutim aktivnim sastojkom, gdje je spomenuti aktivni sastojak spoj u skladu sa zahtjevom 3.
8. Spoj formule (I¹) ili (I²):



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što:

R^C je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; hidroksi; -O-(C₁-C₄)alkil; i fenil supstituiran sa 0 do 2 supstituenta R^S gdje je R^S član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži Br, Cl, ili F; (C₁-C₄) alkoksi; i CF₃;

R^A je član nezavisno izabran od grupe koja bitno sadrži vodik; (C₁-C₉)alkil; -(CH₂)_n(C₃-C₁₀) cikloalkil gdje n je 0 do 2; -(C₁-C₆) alkil(C₁-C₆) alkoksi; (C₂-C₆)alkenil; -(CH₂)_n(C₃-C₉) heterociklil gdje n je 0 do 2; i -(Z')_b(Z'')_c(C₆-C₁₀) aril gdje su b i c svaki nezavisno 0 ili 1, Z' je (C₁-C₆) alkilen ili (C₂-C₆) alkenilen; i Z'' je -O-, -S-, -SO₂-, ili -N(R⁹)-, i gdje su spomenuti alkil, alkenil, alkoksialkil, heterocikli, i aril dijelovi spomenutih R^A grupa supstituirani sa 0 do 3 supstituenta nezavisno izabrana od halo; hidroksi; (C₁-C₅) alkil; (C₂-C₅) alkenil; (C₁-C₅) alkoksi; (C₃-C₆) cikloalkoksi; trifluorometil; nitro; -C(=O)OR⁹; -C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰, i -S(=O)₂NR⁹R¹⁰;

gdje spomenuti aril dio obuhvaća članove izabrane iz grupe koja bitno sadrži fenil; naftil; indenil (od 2,3-dihidro-1H-inden); indanil; i fluorenil (od 9-H-fluorena);

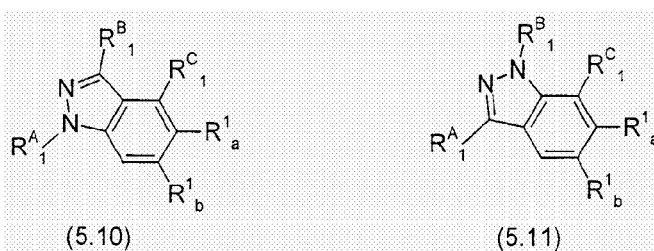
gdje spomenuti heterociklil dio sadrži član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži akridinil; benzimidazolil; benzodioksolan; 1,3-benzodioksol-5-il; benzo[b]furanil; benzo[b]tiofenil; benzoksazolil; benzotiazolil; karbazolil; cinolinil; 2,3-dihydrobenzofuranil; 1,3-dioksan; 1,3-dioksolan; 1,3-ditian; 1,3-ditioan; furanil; imidazolidinil; imidazolil; imidazolil; 1H-indazolil; indolinil; indolil; 3H-indolil; izoindolil; izokinolinil; izotiazolil; izoksazolil; morfolinil; 1,8-naftiridinil; oksadiazolil; 1,3-oksatiolan; oksazolidinil; oksazolil; oksiranil; paratiazinil; fenazinil; fenotiazinil; fenoksazinil; ftalazinil; piperazinil; piperidinil; pteridinil; piranil; pirazinil; pirazolidinil; pirazolinil; pirazolo[1,5-c] triazinil; pirazolil; piradizinil; piridil; pirimidinil; pirimidil; pirolil; pirolidinil; pirinil; kinazolinil; kinolinil; 4H-kinolizinil; kinoksalinil; teterazolidinil; teterazolil; tiadiazolil; tiazolidinil; tiazolil; tienil; tiomorfolinil; triazinil; i triazolil; i

R^9 i R^{10} su nezavisno vodik ili (C_1 - C_4) alkil supstituiran sa 0 do 3 atoma fluora;

R^B je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C_1 - C_9) alkil; (C_2 - C_3) alkenil; fenil; (C_3 - C_7) cikloalkil; i (C_1 - C_2) alkil(C_3 - C_7) cikloalkil; gdje su spomenute alkil, alkenil i fenil R^{B_1} grupe supstituirane sa 0 do 3 supstituenta nezavisno izabrana iz grupe koja bitno sadrži metil; etil; trifluorometil; i halo; i

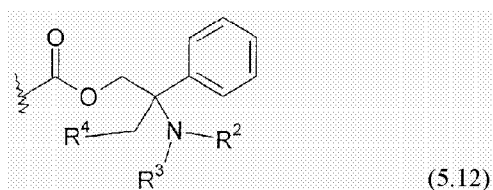
R_a i R_b su svaki pojedinačno i nezavisno član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i supstituente definirane pod (I), (II), (III) i (IV) niže, pod uvjetom da oba R_a i R_b ne mogu biti u isto vrijeme vodik.

(I) holinergijski antagonisti i sredstva antiholinesteraze, koja sadrže spoj formula (5.10) ili (5.11):



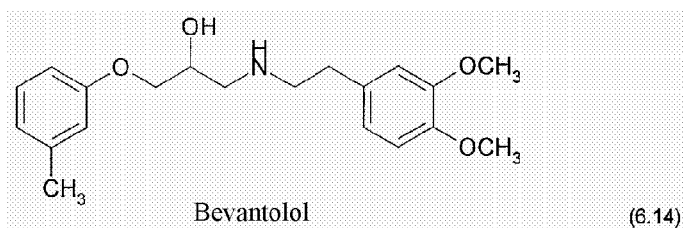
gdje R^C , R^A , i R^B imaju isto značenje kao R^A , R^B i R^C navedeno u zahtjevu 1, na koje se oni odnose; i R^1_a i R^1_b su svaki pojedinačno i nezavisno član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i supstituente definirane sa parcijalnim formulama (5.12); (5.14); (5.16); (5.18); (5.19); (5.21); (5.23); (5.25); (5.26) i (5.28) niže, pod uvjetom da oba R^1_a i R^1_b ne mogu biti vodik u isto vrijeme:

(I-A)



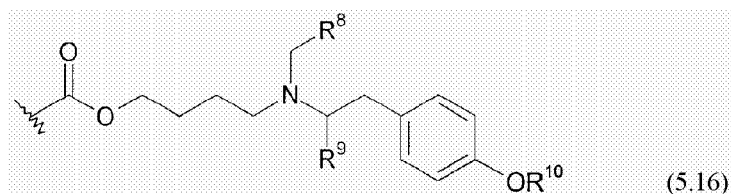
gdje R^2 , R^3 , R^4 su nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži vodik i (C_1 - C_4) alkil supstituiran sa 0 do 3 supstituenta R^5 , gdje je R^5 izabran iz grupe koja bitno sadrži fluor, klor, metil, trifluorometil hidroksi, i metoksi;

(I-B) R^1_a je R^6 i R^1_b je grupa parcijalne formule (5.14):



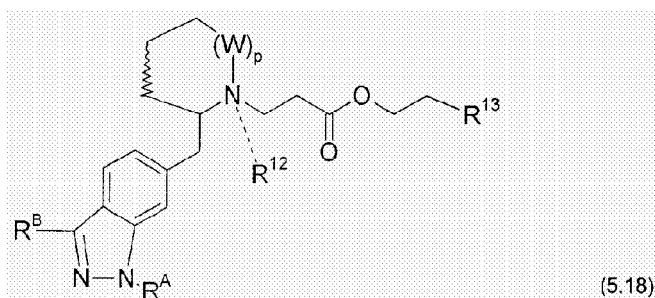
gdje je R^6 član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži (C_1 - C_4) alkil; (C_1 - C_4) alkoksi; i hidroksi;

(I-C)



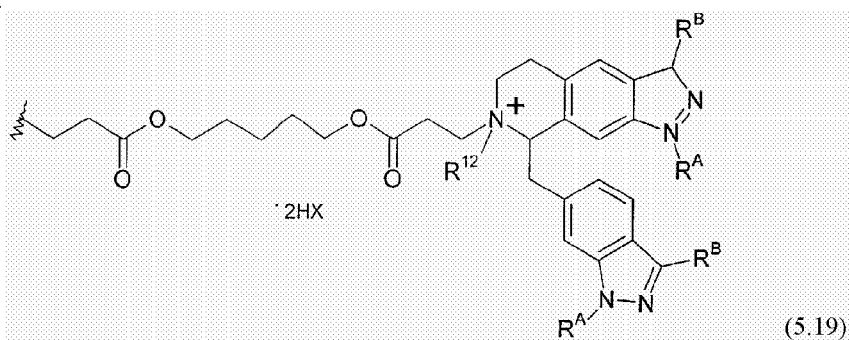
5

gdje su R^8 , R^9 i R^{10} nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži vodik i (C₁-C₄) alkil supstituiran sa 0 do 3 supstituenta je član nezavisno izabran R^5 , gdje je R^5 definiran kao ovdje;

(I-D) R^1_b i R^1_b su uzeti zajedno kako bi formirali dio parcijalne formule (5.18):

10

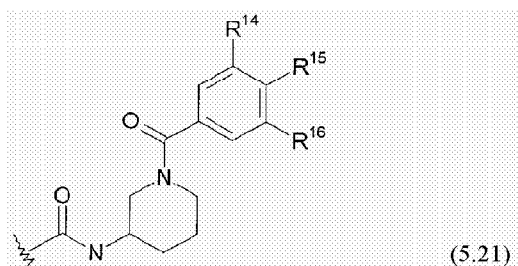
gdje p je 0 ili p je 1 a W je -CH₂- ili -NH-; R^{12} je odsutan ili je (C₁-C₄)alkil; R^1_A i R^1_B su kako je ovdje definirano; i R^{13} je -CH₃ ili je ostatak dijela formule (5.18) gdje je bis spoj formiran kako je predstavljeno sa parcijalnom formulom (5.19):



15

gdje je HX adicijska sol kiseline,

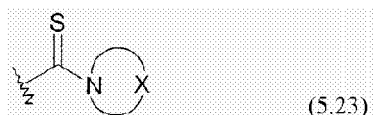
(I-E)

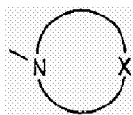


20

gdje su R^{14} , R^{15} i R^{16} svaki član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži -NH₂; -NH(C₁-C₄) alkil; i -N[(C₁-C₄) alkil]₂, gdje su alkil grupe izabrane nezavisno jedna od druge;

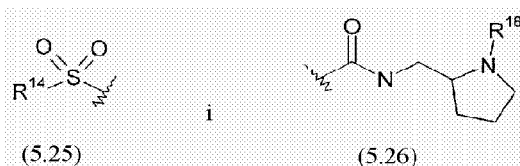
(I-F)



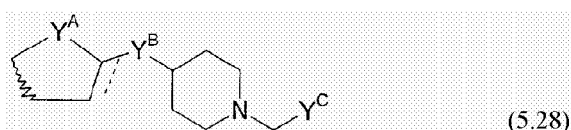


gdje dio predstavlja ostatak zasićene sekundarne heterociklične baze koja ima 4, 5, 6, ili 7 atoma u prstenu, gdje X je $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, ili $-\text{NH}-$; i poželjno spomenuta sekundarna heterociklična baza je član odabran iz grupe koja bitno sadrži piroolidin, 1,3-tiazolidin, imidazolidin, 1,2-oksazolidin, 1,3-oksazolidin, piperidin, piperazin, tetrahydro-1,2-oksazin, tetrahydro-1,3-oksazin, tetrahydro-1,4-oksazin, npr., morfolin, tetrahydro-1,4-tiazin, i perhidroazepin;

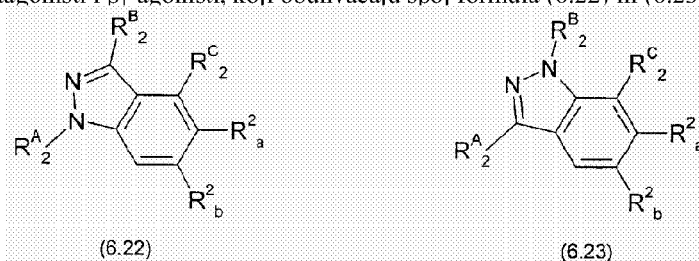
(I-G)



gdje je R^{14} kako je definirano ovdje; i R^{18} je (C_1-C_4) alkil ili (C_2-C_4) alkenil gdje su spomenute alkil i alkenil grupe supstituirane sa 0 do 3 supstituenta R^5 , gdje je supstituent R^5 izabran iz grupe koja bitno sadrži fluor, klor, metil, trifluorometil hidroksi, i metoksi;

(I-H) R_a^1 i R_b^1 su uzeti zajedno kako bi formirali dio:

gdje je isprekidana linija opcionalna dvostruka veza; Y^A je $-\text{C}(=\text{O})-$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$; ili $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$; Y^B je član izabran iz grupe koja bitno sadrži direktnu jednostruku vezu; direktnu dvostruku vezu; $-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $=\text{CH}-$; $=\text{CHCH}_2-$; $=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; i $=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$; i Y^C je član izabran iz grupe koja bitno sadrži cikloheksil; fenil supstituiran sa 0 do 3 R^{20} gdje je R^{20} član izabran iz grupe koja bitno sadrži metil, metoksi, hidroksi, benziloksi, i nitro; piridil; 1-naftil; 2-naftil;

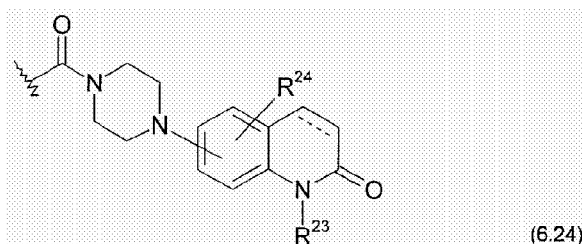
(II) adrenergijski α_1 -antagonisti i β_1 -agonisti, koji obuhvaćaju spoj formula (6.22) ili (6.23):

gdje

 R_2^C i R_2^A i R_2^B su definirani isto kao R^C i R^A i R^B ovdje, ali su izabrani na nezavisnoj osnovi od tuda; i

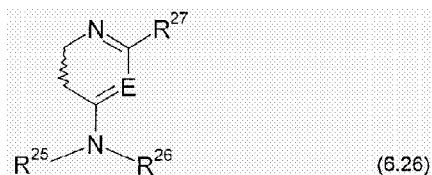
R_a^2 i R_b^2 su svaki pojedinačno i nezavisno član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i supstituente definirane sa parcijalnim formulama (6.24), (6.26), (6.41), (6.43), (6.48), i (6.50) niže, pod uvjetom da oba R_a^2 i R_b^2 ne mogu biti vodik u isto vrijeme;

(II-A)



gdje je isprekidana linija opcionalna dvostruka veza; R^{23} je član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C₁-C₄) alkil, (C₂-C₄) alkenil, i fenil(C₁-C₄) alkil-, gdje je spomenuta alkil, alkenil, i fenil ili alkil grupa tu učvršćena, supstituirana sa 0 do 3 supstituenta R^5 , gdje je supstituent R^5 kako je ovdje definirano, ali nezavisno izabran od tuda; i R^{24} je član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i (C₁-C₄) alkoksi;

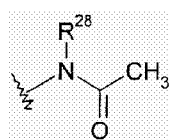
(II-B) R^2_a i R^2_b su uzeti zajedno kako bi formirali dio parcijalne formule (6.26):



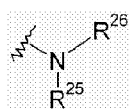
gdje E je N, što rezultira u pirimidinil dio i ukupno kinazolin nizove spojeva; ili je CH, što rezultira u piridil dio i ukupno kinolin nizove spojeva; R^{25} i R^{26} su svaki član nezavisno izabran iz grupe koja sadrži vodik; (C₁-C₆) alkil; (C₂-C₆) alkenil; (C₃-C₈) cikloalkil; hidroksi(C₁-C₆) alkil; fenil; benzil; feniletil; i 2-furfuril; i

R^{27} je nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži:

(a)



(b)



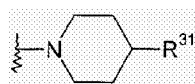
(c)

Morfolino;
1-azacikloheptil;
1-azaciklooktil;
pirolidino; ili
piperidino

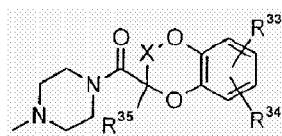
(d)



(e)



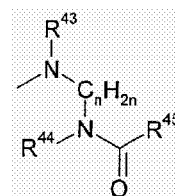
(f)



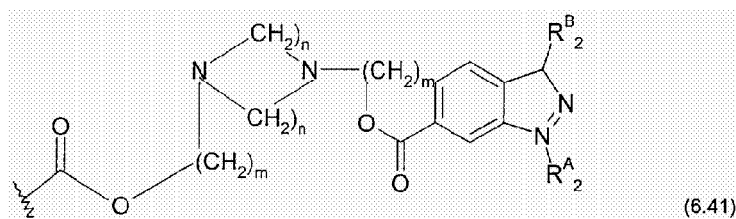
(g)

L-R³⁹

(h)

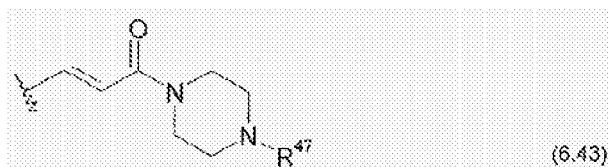


(II-C)



gdje je m cijeli broj nezavisno izabran od 2 i 3 u svakom trenutku njegovog pojavljivanja; n je cijeli broj izabran od 2, 3, i 4; p je cijeli broj izabran od 2 i 3; i n i p zajedno su ukupno koji je cijeli broj izabran od 5, 6 i 7;

(II-D)



gdje je R^{47} član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži:

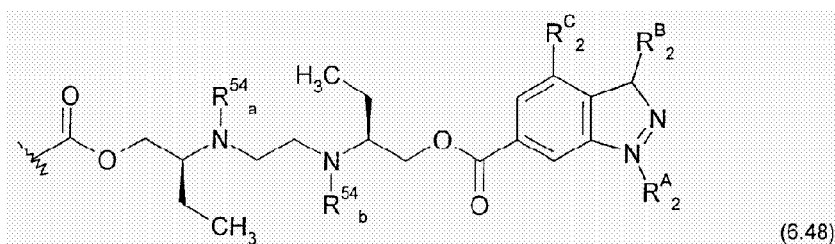
- (a) (C_1-C_4) alkil opcionalno supstituiran sa 1 ili 2 hidroksil grupe; fenil (C_1-C_4) alkil- opcionalno supstituiran na njegovom fenil dijelu sa 1 ili 2 hidroksilne grupe; i cinamil;
- (b) $-CH_2C(=O)NHR^{48}$ gdje je R^{48} član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži (C_1-C_4) alkil; i fenil opcionalno supstituiran sa (C_1-C_4) alkoksi, trifluorometil, fluoro, bromo, ili kloro;
- (c) $-CH_2C(=O)NHR^{49}R^{50}$ gdje su R^{49} i R^{50} svaki definirani isto kao R^{48} ; ali su od tuda izabrani na nezavisnoj bazi;
- (d) radikal parcijalne formule (6.44):



gdje atom dušika formira dio heterociklični radikal izabran iz grupe koja bitno sadrži morfolino; heksametilen-imino; i pirolidino; i

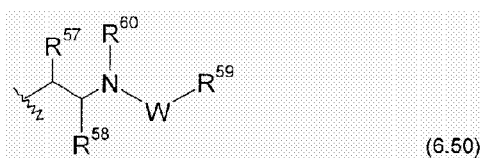
- (e) $-CH_2C(=O)OR^{51}$ gdje je R^{51} vodik ili (C_1-C_4) alkil;

(II-E)



gdje je R^c član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; hidroksi; i $-O-(C_1-C_4)$ alkil, u skladu sa tim da li je namijenjen uključen ili isključen bioizoster; i R^{54}_a i R^{54}_b su nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži C_nH_{2n+1} gdje je n cijeli broj izabran o 1, 2, 3, i 4; i

(II-F)



gdje

R^{57} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C_1-C_2) alkil; i hidroksi;

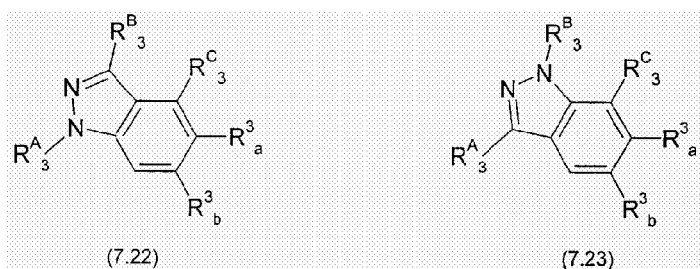
R^{58} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; i (C_1-C_2) alkil;

W je $-C(R^{64})(R^{65})-$; $-CH(R^{64})CH(R^{65})-$; ili $-CH(R^{64})CH(R^{65})CH_2-$; gdje je R^{64} član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i metil; i R^{65} je član nezavisno izabran iz grupe koja sadrži vodik, metil, i hidroksi;

R^{59} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; metil; fenil; i benzoil; gdje su spomenute fenil i benzoil grupe opcionalno supstituirane sa članom nezavisno izabranim iz grupe koja bitno sadrži m-hidroksi; p-hidroksi; m- i p-dihidroksi; m- (C_1-C_2) alkil; (C_1-C_3) alkoksi; fluoro; kloro; ciano; hidroksimetil; acetil; i o-alil; i

R^{60} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; i metil;

(III) antagonisti kanala kalcija koji sadrže spoj formula (7.22) ili (7.23):



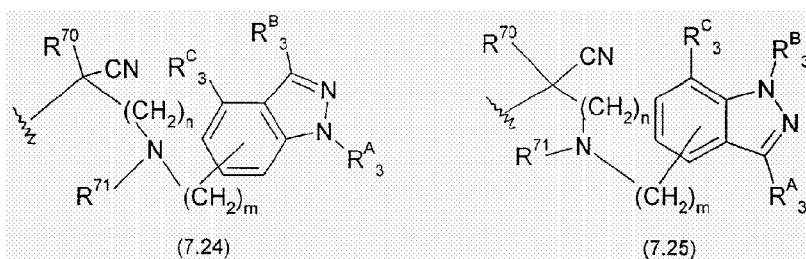
gdje

R^C_3 i R^A_3 i R^B_3 su definirani kao R^C i R^A i R^B ovdje, ali su od tuda izabrani na nezavisnoj bazi; i R^3_a i R^3_b su svaki pojedinačno i nezavisno član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i supstituente definirane sa parcijalnim formulama (7.25); (7.28); (7.35); i (7.41) niže, pod uvjetom da oba R^3_a i R^3_b ne mogu biti vodik u isto vrijeme;

gdje poželjne realizacije obuhvaćaju spojeve gdje jedan od R^3_a i R^3_b je nezavisno izabran kao vodik; i

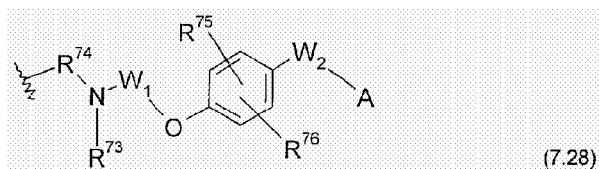
gdje spomenuti supstituenti dodatno vodik koji definira svaki od R^3_a i R^3_b obuhvaćaju član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži dijelove parcijalnih formula (7.24); (7.25); (7.28); (7.35); i (7.41):

(III-A)

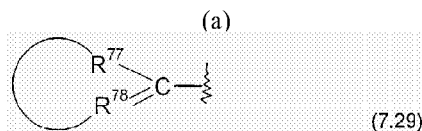


gdje je R^{70} član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C_1 - C_4) alkil; fenil; benzil; i cikloheksil; R^{71} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži (C_1 - C_4) alkil; n je cijeli broj nezavisno izabran od 2, 3, i 4; i m je cijeli broj nezavisno izabran od 1, 2 i 3;

(III-B)



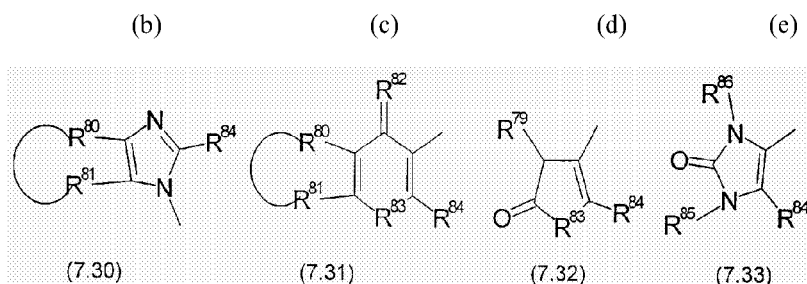
gdje je R^{73} član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i (C_1 - C_4) alkil; R^{74} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži jednostruku vezu i linearni- ili razgranati-alkilen radikal (C_1 - C_5) alkil; W_1 je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži normalne- i razgranate-alkilen radikale (C_2 - C_5) alkil, i 2-hidroksipropilen; R^{75} i R^{76} su članovi nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži vodik, metil, etil, kloro, i bromo; W_2 je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži -S-, -CO-, i -SO₂-; i A je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži



gdje su R^{77} i R^{78} uzeti zajedno sa atomom ugljika na koji su oni učvršćeni radi formiranja opcionalne aromatične mono- ili di-ciklične karbociklične grupe koja ima od 5 do 10 atoma ugljika i opcionalno supstituiranih u α -položaju u odnosu na metilen grupu parcijalne formule (7.29) sa R^{84} kako je niže definirano; opcionalna aromatična 5-člana heterociklična grupa gdje su heteroatom ili heterogrupa članovi nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži O, S, N, -N(R^{79})-, O zajedno sa N, O zajedno sa -N(R^{79})-, S zajedno sa N, S zajedno sa -N(R^{79})-, N zajedno sa N, i N zajedno sa -N(R^{79})-, opcionalno supstituirane u α -položaju u odnosu na metilen grupu parcijalne formule (7.29) sa R^{84} kako je niže definirano, gdje je R^{79} vodik, (C_1 - C_4) alkil, ili fenil; ili opcionalno aromatična 6- do 10-

člana mono- ili di-ciklična heterociklična grupa, gdje su heteroatomi ili heterogrupe članovi nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži O, S, N, $-N(R^{79})-$, O zajedno sa N, O zajedno sa $-N(R^{79})-$, S zajedno sa N, S zajedno sa $-N(R^{79})-$, N zajedno sa N, i N zajedno sa $-N(R^{79})-$, opcionalno supstituiran u α -položaju u odnosu na metilen grupu parcijalne formule (7.29) sa R^{84} kako je niže definirano, gdje je R^{79} vodik, (C_1-C_4) alkil, ili fenil;

5

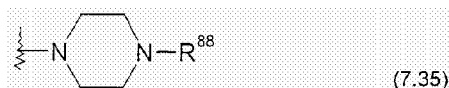


gdje

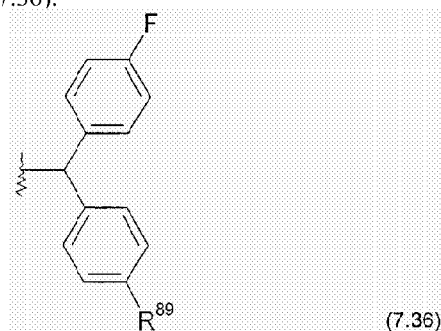
10

R^{80} i R^{81} su članovi nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C_1-C_4) alkil; fenil; i uzeti zajedno sa atomom ugljika na koji su oni vezani predstavljaju opcionalno aromatični 6-člani karbociklični prsten; R^{82} je O ili S; R^{83} je O; S; ili $-N(R^{79})-$; R^{84} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C_1-C_4) alkil; (C_3-C_7) cikloalkil; benzil; i fenil opcionalno supstituiran 1 do 3 supstituenta izabrana iz grupe koja bitno sadrži fluoro, kloro, bromo, (C_1-C_4) alkil, (C_1-C_4) alkoksi, i nitro; i R^{85} i R^{86} su članovi nezavisno izabrani iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C_1-C_4) alkil; i benzil;

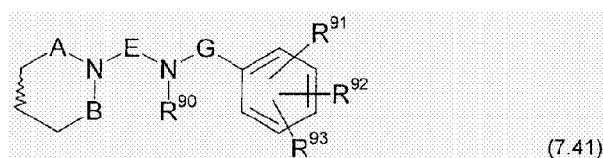
15

(III-C)

20

gdje je R^{88} vodik ili grupa formule (7.36):gdje je R^{89} vodik ili fluor;

25

(III-D) R^3_a i R^3_b su uzeti zajedno kako bi formirali dio parcijalne formule (7.41):

30

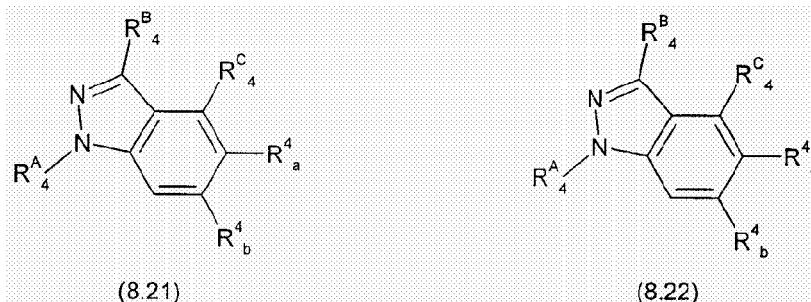
gdje A je $-CH_2CH_2-$; $-CH=CH-$; $-NH-C(=O)-$; $-CH_2-C(=O)-$; ili $-C(R^{94})=N-$ gdje R^{94} je (C_1-C_3) alkil; i B je metilen; karbonil; ili tiokarbonil; ili A je $-C(=O)-C(=O)-$; $-N=CH-$; $-CH(OH)-C(=O)-$; $-CH(OH)-CH_2-$; $-C(=NOH)-C(=O)-$; ili $-CH(NHR^{95})-C(=O)-$, gdje je R^{95} vodik ili (C_1-C_3) alkil supstituiran sa fenilom, metoksifenilom, ili dimetoksifenilom; i B je metilen; E je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži n- (C_2-C_4) alkilen, opcionalno supstituiran sa (C_1-C_3) alkilom, 2-hidroksi-n-propilenom, 2-hidroksi-n-butilenom ili 3-hidroksi-n-butilenom; G je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži n- (C_1-C_5) alkilen, opcionalno supstituiran sa (C_1-C_3) alkilom, gdje se jedna ili više metilen grupa n-alkilena od 2 do 5 atoma ugljika može zamijeniti sa karbonil grupom, pod uvjetom da je B metilen ili karbonil grupa, ili metilen-n-hidroksialkilen od 1 do 4 atoma ugljika, gdje je metilen grupa učvršćena na atom dušika; R^{90} je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; (C_1-C_3) alkil; fenil- (C_1-C_3) alkil; (C_1-C_3) alkanoil; (C_1-C_3) alkoksikarbonil; i (C_3-C_5) alkenil; i R^{91} , R^{92} i R^{94} su svaki član

35

nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; fluor; klor; brom; hidroksi; ciano; nitro; trifluorometil (C₁-C₄) alkil; (C₁-C₄) alkoksi; (C₁-C₃) alkilamino; di(C₁-C₃) alkilamino; (C₁-C₃)alkanoilamino; (C₁-C₃) alkoksikarbonilamino; bis(C₁-C₃)alkoksikarbonilamino; (trifluorometil)metilamino; i (trifluorometil)etilamino; i R⁹¹ i R⁹² su uzeti zajedno jedan s drugim (C₁-C₂) alkilendioksi; i

5

(IV) antineoplastična i antiproliferativna sredstva koji sadrže spoj formula (8.21) ili (8.22):



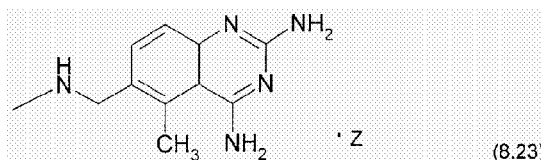
gdje

10

R^C, i R^A i R^B su definirani isto kao R^C i R^A i R^B ovdje; i R⁴_a i R⁴_b su svaki pojedinačno i nezavisno član izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik i supstituente definirane sa parcijalnim formulama (8.23); (8.28); (8.40); i (8.45) niže, pod uvjetom da oba R⁴_a i R⁴_b ne mogu biti vodik u isto vrijeme;

15

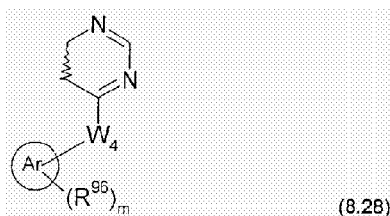
(IV-A)



gdje Z je 2-hidroksietansulfonska kiselina ili glukuronska kiselina, ili njihove farmaceutski prihvatljive soli;

20

(IV-B) R⁴_a i R⁴_b su uzeti zajedno kako bi formirali dio parcijalne formule (8.28):



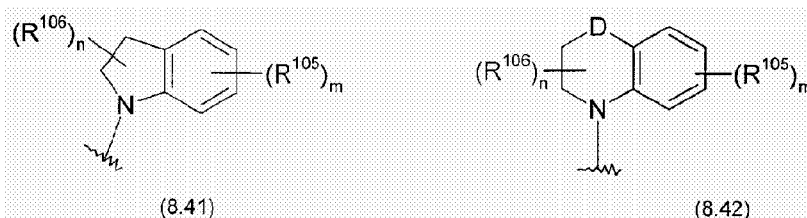
gdje je Ar supstituiran ili nesupstituiran mono- ili bi-ciklični aril ili heteroaril prsten sistem od 5 do 12 atoma gdje svaki monociklični prsten može sadržavati 0 do 3 heteroatoma, i svaki biciklični prsten može sadržavati od N, O, i S, pod uvjetom da spomenuti heteroatomi nisu susjedni atomima kisika i/ili sumpora; W₄ je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vezu; -O-; -S-; -S(=O)-; -S(=O)₂-; -OCH₂-; -C=C-; -C≡C-; -C(=S)-; -SCH₂-; -NH-; -NHCH₂-; -NHCH(R⁹⁷)-, -N(R⁹⁷)- ili -N(R⁹⁷)CH₂- gdje R⁹⁷ je (C₁-C₄) alkil; -CH₂-CH₂-, i -CH₂-CH₂-CH₂-; m je cijeli broj izabran od 0, 1, 2 i 3; i R⁹⁶ je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; -(C₁-C₄) alkil; -(C₂-C₄) alkenil; -fenil; fenil(C₁-C₃) alkil; fenil(C₂-C₃) alkenil; -hidroksi; hidroksi(C₁-C₄) alkil; (C₁-C₄) alkoksi; (C₁-C₃) alkoksi(C₁-C₂) alkil; fenil(C₁-C₃) alkoksi; feniloksi; (C₁-C₄) alkilkarboniloksi; fenilkarboniloksi; bromo, kloro, ili fluoro; (bromo, kloro, ili fluoro)(C₁-C₃) alkil; -nitro; -ciano; -amino; mono- ili di-(C₁-C₄) alkilamino; (C₁-C₄) alkilkarbonilamino; fenilkarbonilamino; -karboksi; karboksi(C₁-C₃) alkil; (C₁-C₃) alkoksikarbonil; fenil(C₁-C₃) alkoksikarbonil; (C₁-C₃) alkoksikarbonil(C₁-C₃) alkil; amino(C₁-C₃) alkoksi; amido; mono- i di-(C₁-C₃) alkilamido; N,N-(C₁-C₃) cikloalkilamido; (C₁-C₃) alkiltio; (C₁-C₃) alkilsulfinil; (bromo, kloro, ili fluoro)fenil; benzoil; i pod uvjetom da m je 1, azido i R⁹⁴_a-etnil, gdje je R⁹⁴_a vodik ili (C₁-C₆) alkil supstituiran sa 0 do 2 supstituenata gdje je spomenuti supstituent član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži vodik; amino; hidroksi; R⁹⁴_b-O; R⁹⁴_b-NH; i (R⁹⁴_b)₂-N, gdje R⁹⁴_b je (C₁-C₄) alkil;

40

(IV-C)

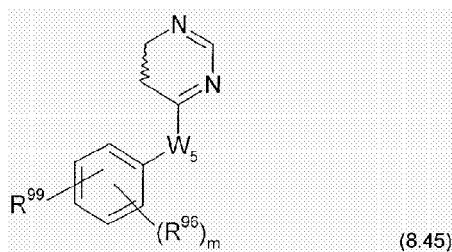


gdje je Z dio parcijalnih formula (8.41) i (8.42):



gdje je m cijeli broj izabran od 0, 1, 2, 3 i 4; n je cijeli broj izabran od 0, 1, i 2; D je zasićen ugljik; oks; ili tio; R¹⁰⁵ je član nezavisno izabran, za svako pojavljivanje u parcijalnim formulama (8.41) i (8.42), iz grupe koja bitno sadrži mono-, di-, ili tri-fluorometil; bromo, kloro, ili fluoro; nitro; hidroksi; amino; azido; izotiociano; (C₁-C₄) alkil; fenil; tienil; (C₁-C₄) alkoksi; benziloksi; fenoksi; (C₂-C₆) alkenil; (C₂-C₆) alkinil; (C₁-C₄) alkilendioksi; ciano; benzoilamino; trifluorometilkarbonilamino; (C₁-C₄) alkanoilamino; (C₁-C₄) alkanoil-N-mono- ili -N,N-di-(C₁-C₄) alkilamino; (C₁-C₄) alkilsulfonilamino; trifluorometilsulfonilamino; (C₁-C₄) alkiltio; (C₁-C₄) alkilsulfinil; (C₁-C₄) alkilsulfonyl; pirol-1-il; piperidin-1-il; i piperidin-1-il; gdje su spomenute fenil, benziloksi, fenoksi i benzoilamino grupe opcionalno mono-supstituirane sa članom nezavisno izabranim iz grupe koja bitno sadrži bromo, kloro, ili fluoro; nitro; trifluorometil; hidroksi; i (C₁-C₄) alkil; i gdje je spomenuti (C₁-C₄) alkilendioksi vezan sa oba svoja kraja na susjedne ugljike iz benzen dijela za koji je učvršćen; R¹⁰⁶ kada nije učvršćen na prsten ugljika koji je susjedan prema oks, tio ili -N- prsten atoma, je član nezavisno izabran, za svako pojavljivanje u parcijalnim formulama (8.41) i (8.42), iz grupe koja bitno sadrži hidroksi; amino; N-mono- ili N,N-di-(C₁-C₄) alkilamino; sulfo; i (C₁-C₄) alkoksi; i R¹⁰⁶, kada je učvršćen na prsten ugljika koji je susjedan prema oks, tio ili -N- prstenu atoma, je član nezavisno izabran, za svako pojavljivanje u parcijalnim formulama (8.41) i (8.42), iz grupe koja bitno sadrži karboksi; hidroksi(C₁-C₄) alkil; (C₁-C₄) alkoksi(C₁-C₄) alkil; amino(C₁-C₄) alkil; mono-N- i di-N,N-(C₁-C₄) alkilamino(C₁-C₄) alkil; morolino(C₁-C₄) alkil; 4-(C₁-C₄) alkil-piperazin-1-il(C₁-C₄) alkil; karboksi(C₁-C₄) alkil; (C₁-C₄) alkoksikarbonil; sulfo(C₁-C₄) alkil; i (C₁-C₄) alkil;

(IV-D) R⁴_a i R⁴_b su uzeti zajedno kako bi formirali dio parcijalne formule (8.45):



gdje su R⁹⁶ i m kako je definirano prema (IV-C) gore, ali su od tuda izabrani na nezavisnoj bazi; W₅ je -Y-CH₂-; -CH₂-Y-; ili -Y-; gdje Y je O, S(O)_q gdje je q cijeli broj izabran od 0, 1, i 2 ili NR¹⁰⁰ gdje je R¹⁰⁰ vodik ili (C₁-C₈) alkil; i R⁹⁹ je grupa -ZR¹⁰¹ - gdje je Z spojen na R¹⁰¹ preko grupe premošćenja (CH₂)_p gdje je p cijeli broj izabran od 0, 1 i 2; i Z je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži -V-CH₂-, -V-CF₂-, -CH₂-V-, -CF₂-V-, i -V-, gdje je V hidrokarbil grupa koja sadrži 0, 1 ili 2 atoma ugljika; karbonil; -CH(OH)-; sulfonamid; amid; -O-; -S(O)_q-; i -NR¹⁰² gdje je R¹⁰² vodik ili (C₁-C₄) alkil; i R¹⁰¹ je opcionalno supstituiran (C₃-C₇) cikloalkil; ili opcionalno supstituiran 5, 6, 7, 8, 9 ili 10-člani karbociklični dio gdje je spomenuti karbociklični dio član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži fenil; benzil; inden; naftalen; tetalin; dekalin; ciklopentil; cikloheksil; i cikloheptil; i spomenuti heterociklični dio je član nezavisno izabran iz grupe koja bitno sadrži furan; dioksolan; tiofen; pirol; imidazol; pirolidin; piran; piridin; pirimidin; morfolin; piperidin; oksazolin; oksazolidin; tiazol; tiadiazol; benzofuran; indol; izoindol; kinazolin; kinolin; i izokinolin; ili R⁹⁹ je grupa -ZR¹⁰¹ - gdje Z je -NR¹⁰² i R¹⁰¹ zajedno formiraju 5, 6, 7, 8, 9 ili 10-člani heterociklični dio kako je definirano prema R¹⁰¹ gore.

SAŽETAK

Opisani su oni terapijski aktivni pripravci i članovi njihovih vrsta koji sadrže spojeve koji sadrže indazol, gdje spomenuti spojevi i njihova terapijska aktivnost direktno rezultiraju iz bioizosterne zamjene indazola-za-katehol spoja koji sadrži katehol, a koji ima spomenutu terapijsku aktivnost, gdje su ne-katehol supstituenti isti ili homologni prije i poslije zamjene, gdje spomenuti pripravci sadrže spoj formule (I¹) ili (I²), ili njihove farmaceutski prihvatljive soli, gdje je u poželjnoj realizaciji R^C vodik, R^A je cikloheksil, i R^B je etil. R_a i R_b su svaki pojedinačno i nezavisno vodik ili ne-katehol supstituenti spomenutih spojeva rezultirajući direktno od bioizosterne zamjene indazola-za-katehol spomenutog spoja koji sadrži katehol koji ima spomenutu terapijsku aktivnost, gdje su spomenuti ne-katehol supstituenti isti ili homologni prije i poslije spomenute zamjene, pod uvjetom da oba R_a i R_b ne mogu, u isto vrijeme, biti vodik. Uključena terapijska aktivnost može obuhvaćati inhibitorску aktivnost holinesteraze, aktivnost adrenergijskog α₁-antagonista i β₁-agonista, inhibitornu aktivnost kanala kalcija, antineoplastičnu aktivnost, i inhibitornu aktivnost fosfodiesteraze tipa IV.