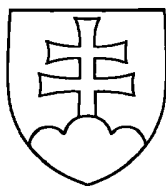


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 01.10.97
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 196 42 255.8
(32) Dátum priority: 14.10.96
(33) Krajina priority: DE
(40) Dátum zverejnenia: 14.02.2000
(86) Číslo PCT: PCT/EP97/05381, 01.10.97

(21) Číslo dokumentu:

465-99

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

A 61K 31/415
C 07D 405/04
C 07D 09/04

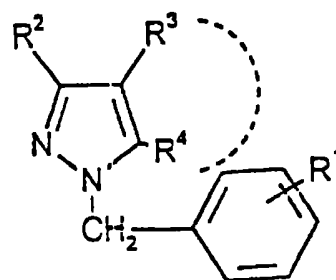
(71) Prihlasovateľ: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Fürstner Chantal, Mülheim, DE;
Straub Alexander, Wuppertal, DE;
Niewöhner Ulrich, Wermelskirchen, DE;
Jaetsch Thomas, Köln, DE;
Feurer Achim, Odenthal, DE;
Kast Raimund, Wuppertal, DE;
Stasch Johannes-Peter, Solingen, DE;
Perzborn Elisabeth, Wuppertal, DE;
Hütter Joachim, Wuppertal, DE;
Dembowsky Klaus, Wuppertal, DE;

(74) Zástupca: Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Použitie 1-benzyl-3-(substituovaný heteroaryl)-kondenzovaných derivátov pyrazolu na ošetrovanie špeciálnych ochorení srdcového obehového systému a centrálného nervového systému

(57) Anotácia:
Použitie zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorom R¹ znamená vodík, halogén, hydroxylovú skupinu, C₁₋₃alkyl alebo C₁₋₃alkoxyl, R² znamená prípadne substituovanú 2-pyrylovú, 2-furylovú, 2-tienylovú alebo fenylovú skupinu, R³ a R⁴ spolu s atómami uhlíka, ku ktorým sú viazané, tvoria prípadne substituovaný pyrolový, furánový, tiofénový alebo benzénový kruh, na výrobu farmaceutických prostriedkov na ošetrovanie ochorení srdcového obehového systému a centrálného nervového systému a substituované koazoly zo súboru zlúčenín všeobecného vzorca (I).



(I)

**POUŽITIE 1-BENZYL-3-(SUBSTITUOVANÝ HETEROARYL)-
KONDENZOVANÝCH DERIVÁTOV PYRAZOLU NA OŠETRENIE
ŠPECIÁLNYCH OCHORENÍ SRDCOVÉHO OBEHOVÉHO SYSTÉMU A
CENTRÁLNEHO NERVOVÉHO SYSTÉMU**

Oblasť techniky

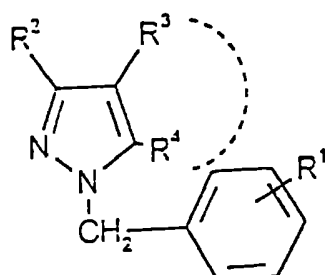
Vynález sa týka nového použitia čiastočne známych 1-benzyl-3-(substituovaný heteroaryl)-kondenzovaných pyrazolových derivátov ako liečiv, nových účinných látok, obzvlášť ich použitie ako vazodilátorov, prípadne v kombinácii s organickými nitrátmi a NO-donormi a prípadne v kombinácii so zlúčeninami, ktoré inhibujú odbúravanie cGMP.

Doterajší stav techniky

Je už známe, že 1-benzyl-3-(substituované heteroaryl)-kondenzované pyrazolové deriváty inhibujú stimulovanú agregáciu trombocytov *in vitro* (viď EP-A1-667 345; Wu a kol., Br. J. Pharmacol. 1995 ; 116: 1973 - 1978 ; F.-N. Ko a kol., Blood 1994 ; 84: 4226-4233 ; S.-U. Zu a kol., Blood 1996; 87: 3758-3767).

Podstata vynálezu

Teraz bolo prekvapivo zistené, že 1-benzyl-3-(substituované heteroaryl)-kondenzované pyrazolové deriváty všeobecného vzorca I

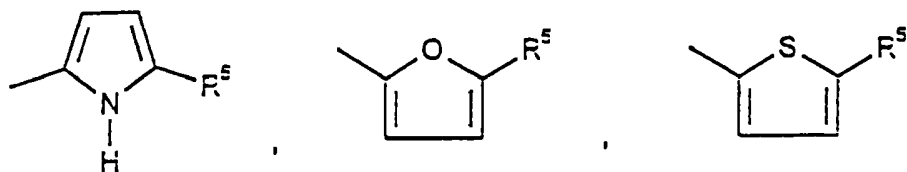


(I)

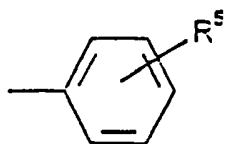
v ktorom

R^1 znamená vodíkový atóm, atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami alebo alkoxylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami,

R^2 znamená zvyšok vzorca



alebo

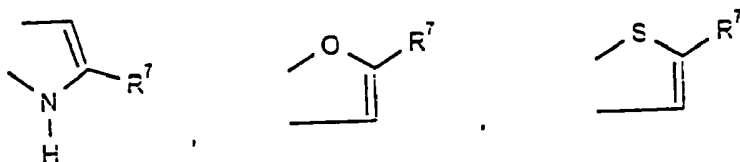


pričom

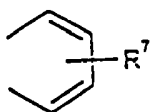
R^5 znamená vodíkový atóm, atóm halogénu, karboxylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkoxyle alebo zvyšok vzorca $-CH_2-OR^6$, pričom

R^6 znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami a

R^3 a R^4 znamená spoločne zvyšok vzorca



alebo



pričom

R⁷ znamená vodíkový atóm, atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami alebo alkoxyskupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami,

a ich izoméne formy a soli,

vykazujú vedľa svojich slabých antiagregačných vlastností výrazný vazodilatačný účinok, obzvlášť na zníženie krvného tlaku. Sú teda vhodné na ošetrovanie špeciálnych ochorení srdcového obehového systému, obzvlášť na ošetrovanie rôznych foriem angíny pectoris, infarktu myokardu, srdcovej insuficiencie, artériosklerózy, mŕtvice a hypertónie.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predloženého vynálezu sa môžu vyskytovať tiež vo forme svojich solí. Všeobecne je tu možné uviesť soli s organickými alebo anorganickými bázami alebo kyselinami.

V rámci predloženého vynálezu sú výhodné fyziologicky neškodné soli. Fyziologicky neškodné soli môžu byť soli látok podľa predloženého vynálezu s minerálnymi kyselinami, karboxylovými kyselinami alebo sulfónovými kyselinami. Obzvlášť výhodné sú napríklad soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou metánsulfónovou, kyselinou etánsulfónovou, kyselinou toluénsulfónovou, kyselinou benzénsulfónovou, kyselinou naftaléndisulfónovou, kyselinou octovou, kyselinou propiónovou, kyselinou mliečnou, kyselinou vínou, kyselinou citrónovou, kyselinou fumárovou, kyselinou maleínovou alebo kyselinou benzoovou.

Fyziologicky neškodné soli môžu byť rovnako kovové alebo amónne soli zlúčenín podľa predloženého vynálezu, pokiaľ majú voľné karboxylové skupiny. Obzvlášť výhodné sú napríklad sodné, draselné, horečnaté alebo vápenaté soli, ako i soli amónne, ktoré sú odvodené od amoniaku alebo organických amínov, ako je napríklad etylamín, dietylamín, trietylamín, dietanolamín, trietanolamín, dicyklohexylamín, dimetylaminoetanol, arginín, lyzín alebo etyléndiamín.

Alkylová skupina s 1 až 3 uhlíkovými atómami znamená v rámci predloženého vynálezu priamy alebo rozvetvený uhľovodíkový zvyšok s 1 až 3 uhlíkovými atómami, pričom ako príklady je možné uviesť metylovú, etylovú, propylovú a izopropylovú skupinu.

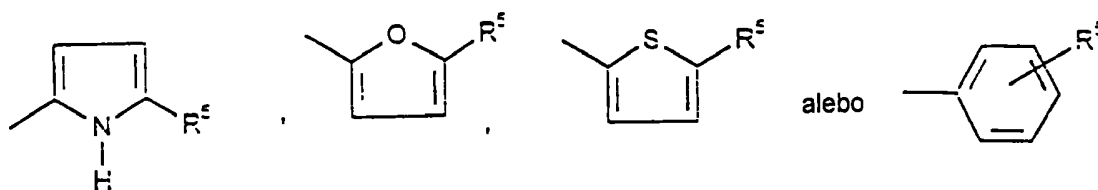
Alkoxyskupina s 1 až 3 uhlíkovými atómami znamená v rámci predloženého vynálezu priamy alebo rozvetvený alkoxylový zvyšok s 1 až 3 uhlíkovými atómami, pričom ako príklady je možné uviesť metoxylovú, etoxylovú, propoxylovú a izopropoxylovú skupinu.

Alkoxykarbonylová skupina s 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkoxyle znamená v rámci predloženého vynálezu priamy alebo rozvetvený alkoxykarbonylový zvyšok s 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkoxyle, pričom ako príklady je možné uviesť metoxykarbonylovú, etoxykarbonylovú, propoxykarbonylovú a izopropoxykarbonylovú skupinu.

Výhodne sa používajú zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca I, v ktorom

R^1 znamená vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami alebo alkoxyskupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami,

R^2 znamená zvyšok vzorca

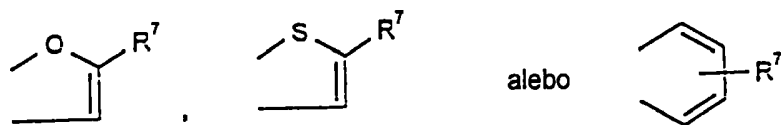


pričom

R^5 znamená vodíkový atóm, atóm chlóru, karboxylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkoxyle alebo zvyšok vzorca $-CH_2-OR^6$, pričom

R^6 znamená vodíkový atóm alebo metylovú skupinu a

R^3 a R^4 znamená spoločne zvyšok vzorcov



pričom

R^7 znamená vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami alebo alkoxy skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami,

a ich izoméne formy a soli,

na ošetrovanie špeciálnych ochorení srdcového obehového systému.

Obzvlášť výhodne sa používajú zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca I, v ktorom

R^1 znamená vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru alebo metoxyskupinu,

R^2 znamená zvyšok vzorca

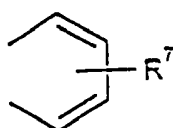


pričom

R^5 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami alebo zvyšok vzorca $-CH_2-OR^6$, pričom

R^6 znamená vodíkový atóm alebo metylovú skupinu a

R^3 a R^4 znamená spoločne zvyšok vzorca



pričom

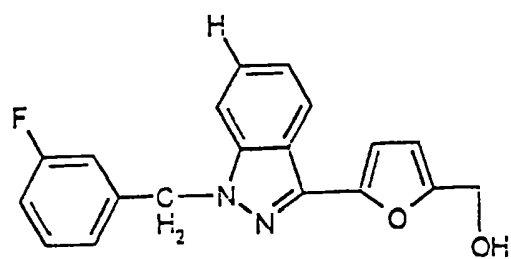
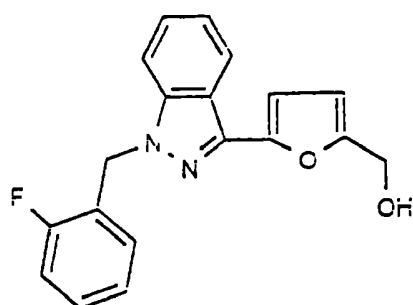
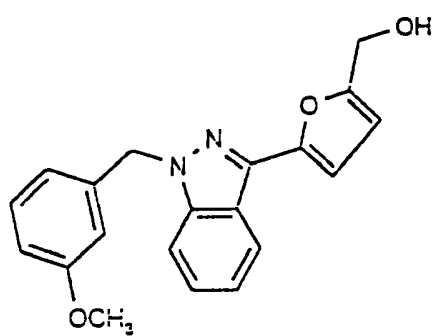
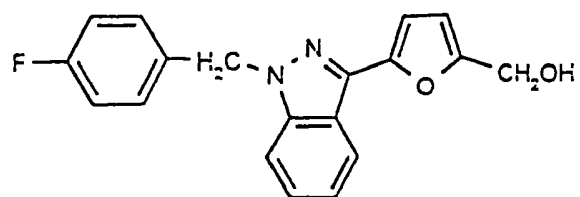
R^7 znamená vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, metylovú skupinu alebo metoxyskupinu,

a ich izoméne formy a soli,

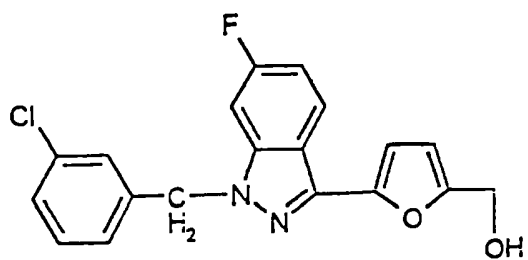
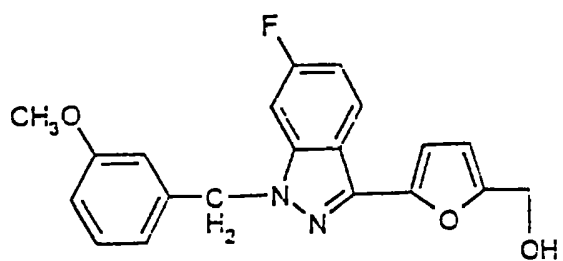
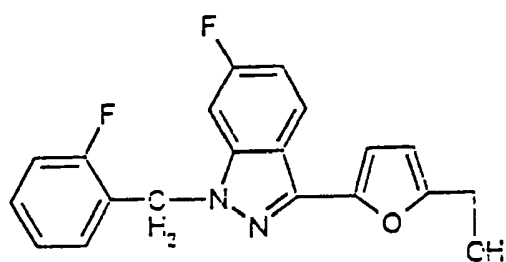
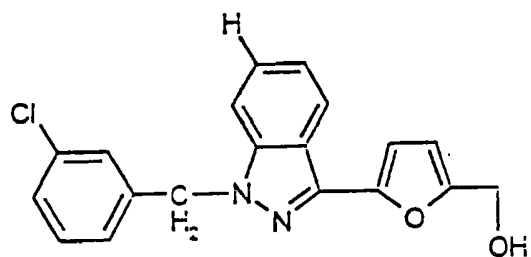
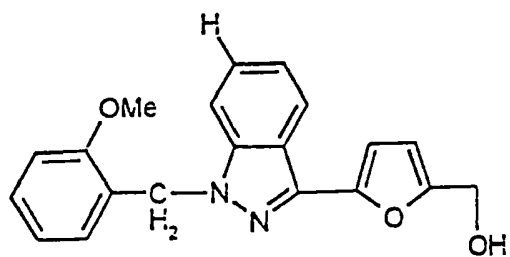
na ošetroenie špeciálnych ochorení srdcového obehového systému.

Predmetom predloženého vynálezu sú okrem toho nové látky, ktoré sú uvedené v nasledujúcej tabuľke :

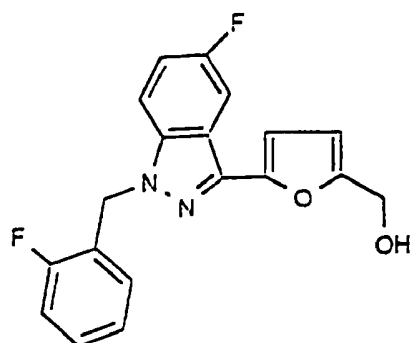
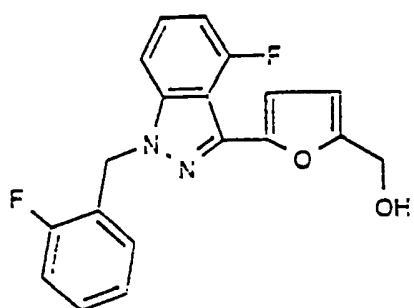
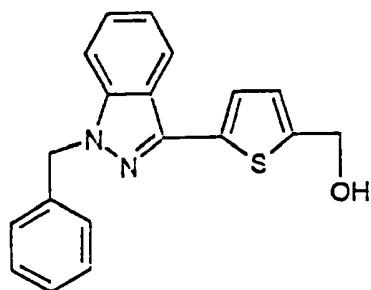
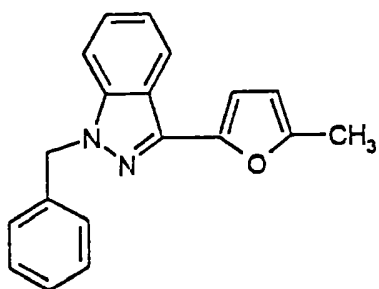
Tabuľka



Tabuľka (pokračovanie)



Tabuľka (pokračovanie)



Známe a nové zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca I sa môžu vyrobiť pomocou obvyklých metód, napríklad podľa EP-A1-667 345.

Okrem toho zahrňuje vynález tiež kombináciu zlúčenín podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca I a nových látok s organickými nitrátmi a NO-donormi.

Organické nitráty a NO-donory v rámci vynálezu sú všeobecne látky, ktoré rozvíjajú svoj terapeutický účinok cez uvoľňovanie NO, prípadne NO-species. Výhodný je nitroprusid sodný (SNP), nitroglycerín, izosorbiddinitrát, izosorbidmononitrát, molzidomín, SIN-1 a podobné látky.

Okrem toho zahrňuje vynález kombináciu so zlúčeninami, ktoré inhibujú odbúravanie cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP). Toto sú obzvlášť inhibítory fosfordiesteráz 1, 2 a 5 ; nomenklatúra podľa Beava a Reifsyndera (1990) TIPS 11, str. 150-155. Týmto inhibítormi sa účinok zlúčenín podľa predloženého vynálezu zosilňuje a zvyšuje sa požadovaný farmakologický efekt.

Podľa predloženého vynálezu používané nové a známe zlúčeniny všeobecného vzorca I vykazujú nepredpokladané cenné farmakologické spektrum účinku. Indukujú napríklad relaxáciu ciev a vedú k poklesu krvného tlaku a k zvýšeniu koronárneho toku krvi.

Tieto látky sú teda vhodné na použitie pri ošetroaní špeciálnych ochorení srdcového obehového systému, ako sú napríklad rôzne formy angíny pectoris, infarktu myokardu, srdcovej insuficiencie, artériosklerózy, mŕtvice a hypertónie.

Na zistenie kardiovaskulárneho účinku boli uskutočnené nasledujúce skúšky: Pri skúške *in vitro* na bunkách vaskulárneho pôvodu sa skúša na guanylátcykláze závislý vplyv tvorby cGMP s a bez NO-donoru. Cievny-relaxujúci účinok sa stanovuje na fenylefrínom predkontrahovaných krúžkoch kráľicej aorty. Krvný tlak znižujúci účinok sa skúša na narkotizovaných krysách.

Stimulácia rozpustnej guanylátcyklázy v primárnych bunkách endotelu

Primárne bunky endotelu sa izolujú z aorty ošípanej spracovaním s roztokom kolagenázy. Potom sa bunky kultivujú v kultivačnom médiu až do dosiahnutia konfluencie. Pre skúšky sa bunky pasážujú, vysejú sa na misky na kultiváciu bunkových kultúr a až do dosiahnutia konfluencie sa subkultivujú. Na stimuláciu endoteliálnej guanylátcyklázy sa kultivačné médium odsaje, bunky sa raz premyjú Ringerovým roztokom a inkubujú sa v stimulačnom pufri s alebo bez NO-donoru (nitroprusid sodný, SNP, 1 μ m). Potom sa do buniek pipetujú testované látky (konečná koncentrácia 1 μ M). Po ukončení desaťminútového času inkubácie sa roztok pufru odsaje a bunky sa lisujú počas 16 hodín pri teplote -20 °C. Nakoniec sa rádioimunologicky stanoví intracelulárne cGMP.

Výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke A.

Tabuľka A

Príklad	%-zvýšenie (NOSYNTH)
1	>1000
2	72
3	250
4	413
7	734
8	28
10	238
11	14
14 (YC-1) EP 667 345 A1	> 906

Cievny-relaxujúci účinok in vitro

1,5 mm široké krúžkami izolované králičie aorty sa dajú jednotlivo za predpätia do 5 ml orgánového kúpeľa s oxidom uhličitým zaplyňovaným Krebs-Heseleitovým roztokom s teplotou 37 °C. Kontrakčná sila sa zosilňuje a digitalizuje a paralelne sa registruje na čiarovom zapisovači. Na dosiahnutie kontrakcie sa do kúpeľa pridáva kumulatívne vo vzrastajúcej koncentrácii fenylefrín.

Po niekoľkých kontrolných cykloch sa pri každom ďalšom uskutočnení pridáva skúmaná látka vo zvyšujúcej sa dávke a dosiahnutá kontrakcia sa porovnáva s výškou kontrakcie, dosiahnutej pri poslednom uskutočnení. Z toho sa vypočíta koncentrácia, ktorá je potrebná na to, aby sa vyššie kontrolné hodnoty redukovali o 50 % (IC_{50}). Štandardný aplikačný objem je 5 μ l. Výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke B.

Tabuľka B

Príklad	Aorta IC_{50} (μ M)
1	4,1
3	16
4	9,2
14 (YC-1) EP 667 345 A	10

Meranie krvného tlaku na narkotizovaných krysiach

Samčie krysy Winstar s telesnou hmotnosťou 300 až 350 g sa anestetizujú tiopentalom (100 mg/kg i.p.). Po tracheotómii sa do femoral-artérie zavedie katéter na meranie krvného tlaku. Skúšané látky sa aplikujú orálne pomocou pažerákovej sondy v rôznych dávkach ako suspenzie v roztoku tylózy.

Výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke C

Tabuľka C

Príklad	Dávka	Max. pokles tlaku krvi	Čas
1	10 mg/kg	-14 mm Hg	60 min
	30 mg/kg	-18 mm Hg	60 min
14 (YC-1) EP 667 345 A1	10 mg/kg	- 10 mm Hg	60 min
	30 mg/kg	- 18 mm Hg	60 min

Zlúčeniny, opisované v predloženom vynáleze, predstavujú tiež účinné látky na ošetrovanie ochorenia v centrálnom nervovom systéme, ktoré sa vyznačujú poruchami NO/cGMP-systému. Obzvlášť sú vhodné na odstránenie kognitívneho deficitu, na zlepšenie výkonu pamäti a pri učení a na ošetrovanie Alzheimerovej choroby. Sú vhodné tiež na ošetrovanie ochorenia centrálného nervového systému, ako sú stavy strachu, napätia a depresí, centrálnym nervovým systémom spôsobené sexuálne dysfunkcie a poruchy spánku, ako i na reguláciu chorobných porúch príjmu potravy a požívanín.

Ďalej sú tieto látky tiež vhodné na reguláciu prekrvenia mozgu a predstavujú teda účinný prostriedok na ošetrovanie migrén.

Tiež sú tieto látky vhodné na profylaxiu a ošetrovanie dôsledkov mozgových infarktových príhod (Apoplexia cerebri), ako sú prípady mŕtvice, mozgové ischémie a trauma po poškodení mozgu. Rovnako tiež sa môžu zlúčeniny podľa predloženého vynálezu použiť na ošetrovanie bolestivých stavov.

K predloženému vynálezu patria farmaceutické prostriedky, ktoré vedľa netoxických, inertných, farmaceuticky vhodných nosných látok obsahujú jednu alebo viac zlúčenín podľa predloženého vynálezu, alebo z jednej alebo viac zlúčenín podľa predloženého vynálezu pozostávajú, ako i spôsob výroby takýchto prostriedkov.

Účinná látka alebo účinné látky sa môžu vyskytovať v jednej alebo vo viacerých vyššie uvádzaných nosných látkach tiež v mikroenkapsulovanej forme.

Terapeuticky účinné zlúčeniny by sa mali vo vyššie uvedených farmaceutických prostriedkoch vyskytovať v koncentrácií asi 0,1 až 99,5 % hmotnostných, výhodne asi 0,5 až 95 % hmotnostných, vzťahnuté na celkovú zmes.

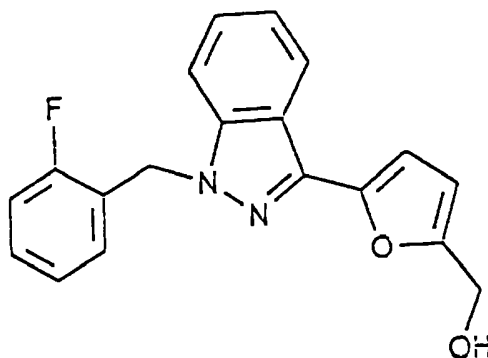
Vyššie uvedené farmaceutické prostriedky môžu okrem zlúčenín podľa predloženého vynálezu obsahovať tiež ďalšie farmaceuticky účinné látky.

Všeobecne sa ukázalo ako v humánnej, tak tiež vo veterinárnej medicíne ako výhodné aplikovať na dosiahnutie požadovaných výsledkov účinnú látku alebo účinné látky v celkovom množstve asi 0,5 až 500 mg/kg telesnej váhy za 24 hodín, výhodne 5 až 100 mg/kg, prípadne vo forme viacerých jednotlivých dávok. Jednotlivá dávka obsahuje účinnú látku alebo účinné látky podľa predloženého vynálezu v množstve asi 1 až 80 mg/kg telesnej hmotnosti, obzvlášť 3 až 30 mg/kg.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

1-(2-fluórbenzyl)-3-(5-hydroxymetylfurán-2-yl)-indazol



Suspenduje sa 0,8 g (2,5 mmol) 1-(2-fluórbenzyl)-3-(5-formyl-2-furanyl)-indazolu v 40 ml propylalkoholu a pri teplote 0 °C sa pomaly pridá 0,8 g NaBH₄. Po jednej hodine miešania pri teplote miestnosti sa dá číry roztok do vody, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu sodného, odparí sa vo vákuu a získaný zvyšok sa

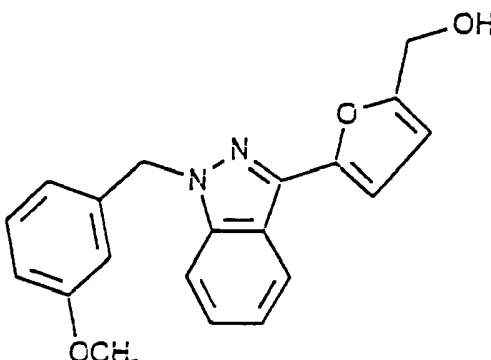
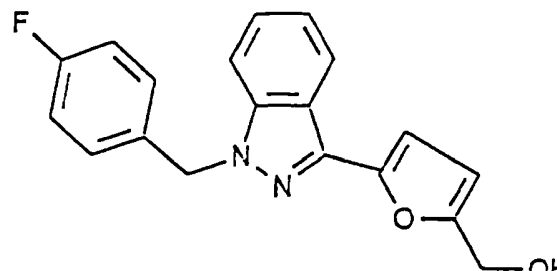
chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi toluol(T)/etylacetát(E) ako elučného činidla. Získa sa takto 620 mg (77 % teórie) kryštalickej látky

T.t. : 83 °C,

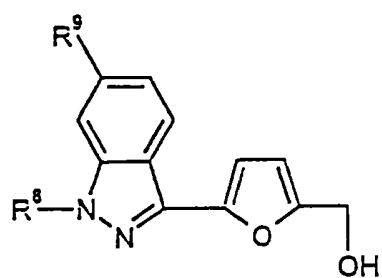
$R_f(\text{SiO}_2, \text{toluol/etylacetát } 2 : 1) : 0,50.$

Analogicky sa vyrobia zlúčeniny, uvedené v tabuľkách 1, 2 a 3.

Tabuľka 1

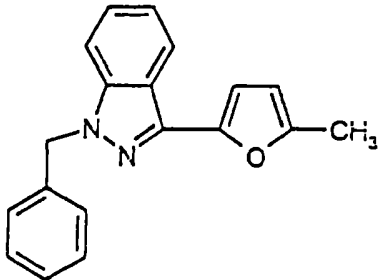
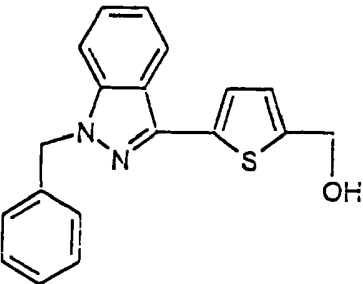
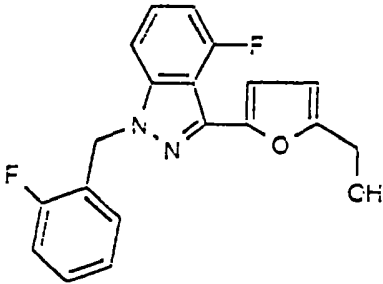
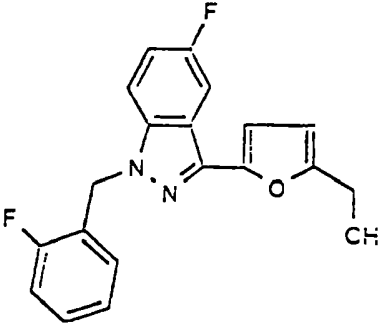
Pr.	Štruktúra	t.t. °C
2		95
3		82

Tabuľka 2



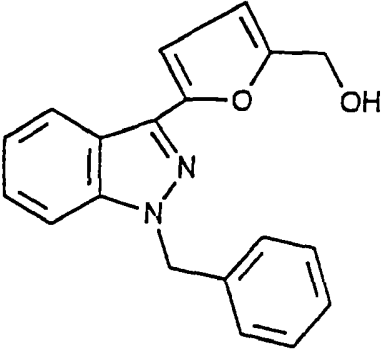
Pr.	R ⁸	R ⁹	výtťažok (% teor.) R _f t.t. °C
4		H	43 112 0.50 (T:EE = 1:1)
5		H	50 109
6		H	6
7		F	65
8		F	40 95
9		F	9

Tabuľka 3

Pr.	Štruktúra	výtťažok (% teor.) R_f t.t. °C
10		92 63 0,40 (H:EE 3:1)
11		
12		89 136 0,33 (H:EE 1:1)
13		83 141 0,44 (H:EE 1:1)

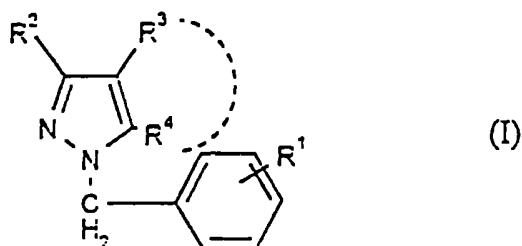
(H = Hexán)

Tabuľka 3 (pokračovanie)

Pr.	Štruktúra	výťažok (% teor.) R_f t.t. °C
14	 YC-1 (EP 667345A1)	112

PATENTOVÉ NÁROKY

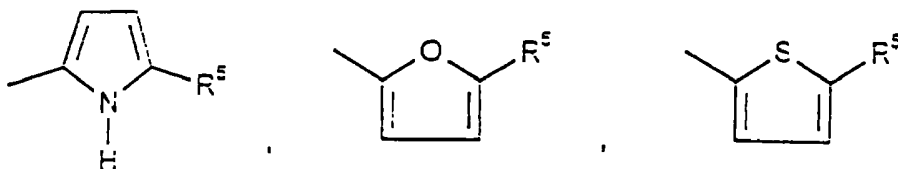
1. Použitie 1-benzyl-3-(substituovaný heteroaryl)-kondenzovaných pyrazolových derivátov všeobecného vzorca I



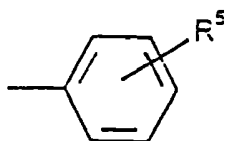
v ktorom

R^1 znamená vodíkový atóm, atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami alebo alkoxylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami,

R^2 znamená zvyšok vzorca



alebo

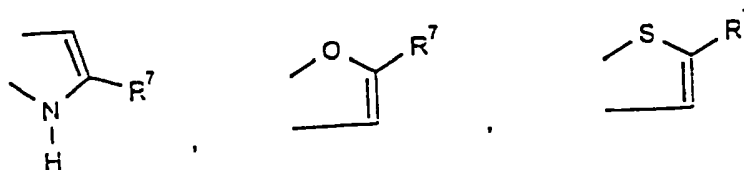


pričom

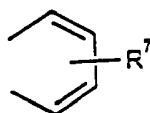
R^5 znamená vodíkový atóm, atóm halogénu, karboxylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkoxyle alebo zvyšok vzorca $-CH_2-OR^6$, pričom

R^6 znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami a

R^3 a R^4 znamená spoločne zvyšok vzorca



alebo



pričom

R^7 znamená vodíkový atóm, atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami alebo alkoxyskupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami,

a ich izomérnych foriem a solí,

na výrobu liečiv na ošetrovanie špeciálnych ochorení srdcového obehového systému.

2. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na výrobu liečiv na ošetrovanie hypertónie.

3. Liečivo obsahujúce zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1 v kombinácii s organickými nitrátmi a NO-donormi.

4. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1 v kombinácii s organickými nitrátmi a NO-donormi na výrobu liečiv na ošetrovanie ochorení srdcového obehového systému.

5. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1 v kombinácii so zlúčeninami, ktoré inhibujú odbúravanie cGMP, na výrobu liečiv na ošetrovanie ochorení srdcového obehového systému.

6. Nové zlúčeniny zo skupiny zahrňujúce

- 1-(2-fluórbenzyl)-3-(5-hydroxymetylfurán-2-yl)-indazol,
- 1-(4-fluórbenzyl)-3-(5-hydroxymetylfurán-2-yl)-indazol,

- 3-(5-hydroxymetylfurán-2-yl)-1-(3-metoxybenzyl)-indazol,
- 1-(3-fluórbenzyl)-3-(5-hydroxymetylfurán-2-yl)-indazol,
- 3-(5-hydroxymetylfurán-2-yl)-1-(2-metoxybenzyl)-indazol,
- 1-(3-chlórbenzyl)-3-(5-hydroxymetylfurán-2-yl)-indazol,
- 6-fluór-1-(2-fluórbenzyl)-3-(5-hydroxymetylfurán-2-yl)-indazol,
- 6-fluór-3-(5-hydroxymetylfurán-2-yl)-1-(3-metoxybenzyl)-indazol,
- 1-(3-chlórbenzyl)-6-fluór-3-(5-hydroxymetylfurán-2-yl)-indazol,
- 1-benzyl-3-(5-metylfurán-2-yl)-indazol,
- 1-benzyl-3-(5-hydroxymetyltién-2-yl)-indazol,
- 4-fluór-1-(2-fluórbenzyl)-3-(5-hydroxymetylfurán-2-yl)-indazol a
- 5-fluór-1-(2-fluórbenzyl)-3-(5-hydroxymetylfurán-2-yl)-indazol.

7. Liečivo, obsahujúce zlúčeninu podľa nároku 6.

8. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na výrobu liečiv na ošetrovanie ochorenia centrálného nervového systému.

9. Použitie podľa nároku 8 na ošetrovanie mozgového infarktu.