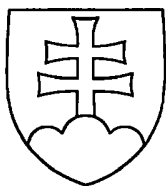


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ  
PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU**

- (22) Dátum podania prihlášky: **1. 4. 1999**  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **198 21 002.7**  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **11. 5. 1998**  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 8. 2001**  
Vestník ÚPV SR č.: **08/2001**  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP99/02289**  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO99/58503**

(11), (21) Číslo dokumentu:

**1709-2000**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.7 :

**C07D231/56**  
**C07D413/12**  
**C07D403/12**  
**C07D405/12**  
**C07D417/12**  
**A61K 31/415**  
**A61K 31/42**  
**A61K 31/44**  
**A61K 31/505**

(71) Prihlasovateľ: **ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GMBH, Radebeul, DE;**

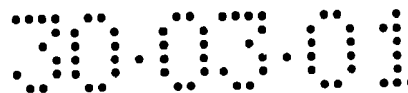
(72) Pôvodca: **Schindler Rudolf, Dresden, DE;**  
**Höfgen Norbert, Medingen, DE;**  
**Poppe Hildegard, Dresden, DE;**  
**Brune Kay, Marloffstein, DE;**

(74) Zástupca: **Bezák Marián, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **1,5- a 3-O-Substituované 1H-indazoly s antiastmatickým , antialergickým, protizápalovým, imunomodulačným a neuroprotektívnym účinkom, spôsob ich prípravy a ich použitie ako liekov**

(57) Anotácia:  
1,5- a 3-O-Substituované 1H-indazoly, spôsob ich prípravy, ich použitie a farmaceutický prípravok, ktorý ich obsahuje. Zlúčeniny podľa vynálezu majú antiastmatický, antialergický, protizápalový, imunomodulačný a neuroprotektívny účinok.

**SK 1709-2000 A3**



**1,5- A 3-O-SUBSTITUOVANÉ 1H-INDAZOLY S ANTI-ASTMATICkým, ANTI-ALERGICKým, PROTIZÁPALOVým, IMUNOMODULAČNým A NEUROPROTEKTÍVNým ÚČINKOM, SPÔSOB ICH PRÍPRAVY A ICH POUŽITIE AKO LIEKOV**

**Oblasť techniky**

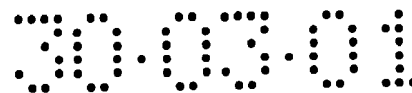
Predkladaný vynález sa týka prípravy nových derivátov indazol-3-olu a ich použitia ako liekov majúcich antiastmatický, antialergický, protizápalový, imunomodulačný a neuroprotektívny účinok.

**Doterajší stav techniky**

Cyklosporín A (CsA) a FK506 sú imunosupresívne prirodzené substancie pochádzajúce z húb, ktoré inhibujú  $Ca^{2+}$ -dependentný prenos signálu v niektorých typoch buniek. V T lymfocytoch inhibujú obe zlúčeniny transkripciu mnohých génov. CsA a FK506 sa oba viažu s vysokou afinitou na solubilné receptorové proteíny, ako je napríklad cyklofilín (Cyp) alebo FK506-väzobný proteín (FKBP) (G. Fisher a kol., Nature, 337 (1989), 476 – 478; M. W. Harding a kol., Nature, 341 (1989), 755 – 760). Oba proteíny katalyzujú izomerizáciu cis- a trans-amidovej väzby rotamázových peptidov a často sa označujú ako imunofilíny.

Komplex CsA – Cyp alebo FK506-FKBP viaže kalcineurín (CN) a inhibuje jeho fosfatázovú aktivitu. Cytosolová, fosforylačná zložka transkripčného faktoru NF-AT sa určila ako bunecná cieľová molekula pre CN, takže za neprítomnosti CN nemôže byť spustená aktivita aktívneho transkripčného komplexu na IL-2 promótor (M. K. Rosen, S. L. Schreiber, Angew. Chem., 104, (1992), 413 – 430; G. Fisher, Angew. Chem., 106 (1994), 1479 – 1501).

Alergické, astmatické ochorenia sú založené na zápalovej reakcii, ktorá je kontrolovaná T-lymfocytmi a ich mediátormi. Kortikosteroidy sú stále ešte voliteľným liekom na liečenie mnohých alergických ochorení. CsA a FK506 sú tiež účinné pri



liečení bronchiálnej astmy a základného zápalu, ako v pokusoch na zvieratách, tak v klinických štúdiách.

I napriek veľkému počtu pokusov o identifikáciu nových aktívnych imunofilínových inhibítorov nebolo doteraz možné pripraviť alebo izolovať akúkoľvek štruktúru aktívnejšiu ako CsA, FK506, rapamycín alebo deriváty týchto prirodzených substancií. Vysoký inhibičný potenciál CsA, FK506 a rapamycínu je však významne obmedzený rôznymi nežiaducimi účinkami, hlavne renálnou toxicitou a neurotoxicitou (N. H. Signal a kol., *J. Exp. Med.*, 173 (1991), 619 – 628). Príčinou tejto skutočnosti je nešpecifická interakcia medzi imunofilínovými ligandmi a väzobnými proteínmi špecifickými pre bunky. V dôsledku toho sú známe terapeutické účinky týchto imunosupresív významne obmedzené. Okrem toho, nedostatok selektivity týchto zlúčenín sa zdá byť problémom najmä pri dlhodobej terapii.

Substancie, ktoré inhibujú aktivitu peptidylprolylizomeráz (PPIáz), ako je CyP alebo FKBP, majú neuroprotektívne vlastnosti, stimulujú neuronálny rast a sú vhodné na liečenie neurodegeneratívnych ochorení (WO 96/40140, US 5 696 135, WO 97/18828).

Sú známe substituované indazolové deriváty, ktoré sa odlišujú od zlúčenín podľa predkladaného vynálezu v substituentoch X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> a vo svojom farmakodynamickom účinku.

Corsi (*Boll. Chim. Farm.*, 111, 566 – 572 (1972)) a Giannangeli (*Boll. Chim. Farm.*, 121, 465 – 474 (1982)) popisujú syntézu 5-hydroxybendazaku a EP-A-0 191 520 popisuje použitie kyseliny [(1-benzyl-5-hydroxy-1H-indazol-3-yl)]octovej na liečenie colds (nádchy?)

Baiocchi a kol. (*Synthesis*, 1978, 9, 633 – 648) popisuje všeobecne syntézu a vlastnosti 1H-indazol-3-olov.

WO 97/34874 popisuje 1,3,5-trisubstituované indazoly majúce antiastmatickú, protizápalovú a imunomodulačnú aktivitu.

WO 96/04266 popisuje, okrem iného, (1H-indazol-3-yloxy)-acetamidy substituované bázičnými radikálmi a ich antiastmatické, antialergické, protizápalové a imunomodulačné vlastnosti.

Pfannstiel a kol. (Ber. Dtsch. Chem. Ges., 75, 9, 1096 – 1107 (1942)) popisuje prípravu nitro-1H-indazol-3-olov.

Ketami a kol. (J. Heterocycl. Chem., 7, 4, 807 – 813 (1970)) popisuje (sic) protizápalový účinok 1,5-disubstituovaných 3-hydroxy-1H-indazolov.

Hannig a kol. (Pharmazie, 30, 11, 706 – 708) popisuje 1-benzylované (indazol-3-yl)acylaminokarboxanilidy.

JP 48026760 obsahuje, okrem iného, 1-benzyl-1H-indazol-3-yloxyacetamidy.

EP-A-0 290 145 obsahuje 1,3,6-trisubstituované indazoly, ktoré sú antagonistami leukotriénu.

US 3 470 194, Pallazo a kol. (J. Med. Chem. 9, 38 – 41 (1996)) a Guyla a kol. (Acta Pharm. Hung., 44, 49 – 57 (1974)) popisujú 1,5-disubstituované (indazol-3-yl)oxy-alkánové kyseliny a ich protizápalovú aktivitu.

Klicnar (Coll. Czech. Chem. Comm., 42, 327 – 337 (1977)) popisuje fyzikálne dáta pre acylindazoly.

Yamaguchi a kol. (Chem. Pharm. Bull, 43, 2, 332 – 334 (1995)) popisujú 3-O-substituované (1-pyridín-3-yl)indazoly a ich antiastmatické účinky.

EP 0 448 206 obsahuje 1,3,6-trisubstituované indazoly a ich použitie ako herbicídy, kde v 3 - pozícii je dovolené iba –OH alebo O-alkyl.

EP 0 191 520 popisuje kyselinu (1-fenylmetyl)-5-hydroxy-1H-indazol-3-yl)oxyoctovú a jej farmaceutické použitie.

EP 0 199 543 popisuje indazoly a iné heterocykly, majúce acidických substituentov v radikále M, ako antagonistov leukotriénu.

US 3 966 761 obsahuje trisubstituované aminoindazoly a popisuje ich protizápalové a analgetické účinky.

US 3 318 905 popisuje 3-dialkylaminoalkyloxyindazoly majúce analgetickú a protizápalovú aktivitu.

K. W. Auwers (Ber. Dtsch. Chem. Ges., 58, 2081 – 2088 (1925)) popisuje zloženie acylindazolov.

Zoni a kol. (Il. Farmaco Ed. Sci., 23, 5, 490 – 501 (1968)) a Zoni a kol. (Boll. Chim. Farm., 107, 598 – 605 (1968)) popisujú alkyláciu 1-substituovaných 1H-indazol-3-olov.

Evans a kol. (Tetrahedron, 21, 3351 – 3361 (1965)) popisujú syntézu 1,3-substituovaných acyl- a tozylindazolov.

Anderson a kol. (J. Chem. Soc., C, 3313 – 3314 (1971)) popisujú 1,3-substituované tozylindazoly.

Schmutz a kol. (Helv. Chim. Acta, 47, 1986 – 1996 (1964)) popisujú (sic) alkyláciu indazolónov.

Vzhľadom k mnohým nežiaducim účinkom známych prípravkov, chýbaniu kuratívneho účinku a doteraz príliš nešpecifickej terapii sú potrebné zlúčeniny vhodné na liečenie astmatických ochorení, ktoré by mali vysokú účinnosť a bezpečnosť.

Vynález je založený na objave nových zlúčenín majúcich schopnosť inhibovať rotamázu a/alebo inhibujúcich pľúcnu infiltráciu eozinofilmi a týka sa tiež spôsobu ich cielenej syntézy.

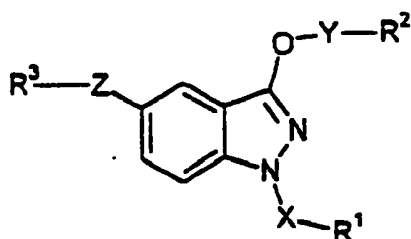
Celkom novú triedu zlúčenín, ktoré sa prekvapujúco špecificky viažu na imunofilíny, predstavujú zlúčeniny vzorca I podľa predkladaného vynálezu. Táto trieda zlúčenín má vysokú afinitu pre imunofilíny, ako je CypB.

### **Podstata vynálezu**

V súčasnosti sa s prekvapením zistilo, že nové indazolové deriváty môžu inhibovať účinky PPIázy. Preto majú tieto zlúčeniny značný význam pre prípravu liekov na liečenie ochorení, pri ktorých je prínosom inhibícia PPIázy. Takýmito ochoreniami sú napríklad: periférna neuropatia, neurodegeneratívne ochorenie, mŕtvica, Parkinsonova a Alzheimerova choroba, traumatické poranenia mozgu, roztrúsená skleróza. Ďalej sa preukázalo, že zlúčeniny podľa predkladaného

vynálezu môžu inhibovať migráciu eozinofilných granulocytov do tkanív, kde táto migrácia je charakteristická pre neskorú fázu astmatickej reakcie.

Vynález sa týka nových 1,5- a 3-O-substituovaných 1H-indazolov všeobecného vzorca I:



vzorec I

kde:

X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> majú nasledujúce významy:

X môže byť -SO<sub>2</sub>-, -SO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(C=O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(C=O)-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CHOH, -CHOH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CH=CH-, -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, kde p = 1 ... 4,

Y môže byť -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(C=O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(C=O)-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(C=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CHOH-, -CHOH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CH=CH-, -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, kde p = 1 ... 4,

Z môže byť -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, kde p = 1 ... 4, -NH-, -NH(C=O), -NH-(C=O)-NH-, -NH-(C=O)-O-, -NH-CH<sub>2</sub>-(C=O) a -NH-(C=O)-CH<sub>2</sub>,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> môžu byť rovnaké alebo rôzne a majú nasledujúce významy: mono-, bi- alebo tricyklické nasýtené alebo mono- alebo polynenasýtené karbocykly majúce 5 až 14 atómov v kruhu, konkrétne fenylyl, naftyl, antranyl, fluorenyl; alebo mono-, bi- alebo tricyklické nasýtené alebo mono- alebo polynenasýtené heterocykly majúce 5 až 15 atómov v kruhu a 1 až 6 heteroatómov, ktorými sú výhodne N, O a S, konkrétne trifenylyl, pyridinyl, izoxazolyl, benzimidazolyl, benzo[1,3]dioxolyl, pyrimidinyl, chinolyl, chinazolinylyl, morfolinylyl, pyrrolidinyl, pyrölyl, fenylyl[1,2,4]oxadiazolyl (sic), fenylyltiazolyl,

kde karbocykly a heterocykly môžu byť mono- alebo polysubstituované skupinami vybranými z nasledujúcich skupín:

-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -O-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cykloalkyl, mono-, bi- alebo tricyklické nasýtené alebo mono- alebo polynenasýtené karbocykly majúce 3 až 14 atómov v kruhu, mono-, bi- alebo tricyklické nasýtené alebo mono- alebo polynenasýtené heterocykly majúce 5 až 15 atómov v kruhu a 1 až 6 heteroatómov, ktorými sú výhodne N, O a S, -F, -Cl-, -Br, -I, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)<sub>2</sub>, -NHC<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-aryl, -N(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> -aryl)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> -aryl), -NHCOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -NHCOC<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> -aryl, -CONHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -CONHC<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-aryl, -CONHSO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -CONHSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> -aryl, -CN, -(CO)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -(CS)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -COOH, -COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -O-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-aryl, -O-(CO)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -O-(CO)C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-aryl, benzyl, benzyloxy, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -S-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-aryl, -CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-COOH, kde p je 1 až 4, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, kde p = 1 až 4, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-aryl,

R<sup>1</sup> môže byť ďalej H (ale nie vtedy, pokiaľ X = CH<sub>2</sub>),

R<sup>3</sup>-Z môže byť ďalej NO<sub>2</sub>.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú nové, ale platia pre ne nasledujúce podmienky:

Pokiaľ Y = -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(C=O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(C=O)-NH-, kde p = 1 až 4, tak R<sup>2</sup> nesmie byť pyridín, piperazín, pyrimidín, tetrahydropyridín.

Pokiaľ je Z -NH-(C=O)-, -NH-(C=O)-NH-, -NH-(C=O)-O-, -NH(C=O)-CH<sub>2</sub>- a zároveň je R<sup>1</sup> fenyl, monosubstituovaný alebo polysubstituovaný skupinami vybranými z nasledujúcich skupín: -COOH, COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-COOH, kde p = 1 – 4, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, kde p = 1 – 4, -CONHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -CONHC<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-aryl, -CONHSO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -CONHSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-aryl, 1H-tetrazol-5-yl, potom nesmie byť R<sup>2</sup> fenyl, monosubstituovaný alebo polysubstituovaný CN, halogénom, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylom, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyloxy skupinou, CF<sub>3</sub>.

Pokiaľ R<sup>3</sup>-Z = NO<sub>2</sub>, tak nesmie mať R<sup>1</sup>-X a R<sup>2</sup>-Y súčasne nasledujúce významy:

$R^1-X$  = benzyl, 4-metoxybenzyl,

$R^2-Y$  = benzyl, pikolyl.

Vynález sa ďalej týka fyziologicky tolerovateľných solí zlúčenín vzorca I.

Farmakologicky prijateľné soli sa získajú bežným spôsobom pomocou neutralizácie báz s anorganickými alebo organickými kyselinami alebo neutralizáciou kyselín anorganickými alebo organickými bázami. Použiteľnými anorganickými kyselinami sú napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná alebo kyselina bromovodíková, organickými kyselinami sú, napríklad karboxylové, sulfónové kyseliny ako je kyselina octová, kyselina vínna, kyselina mliečna, kyselina propiónová, kyselina glykolová, kyselina malonová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, tanín, kyselina jantárová, kyselina algínová, kyselina benzoová, kyselina 2-fenoxybenzoová, kyselina 2-acetoxybenzoová, kyselina škoricová, kyselina mandľová, kyselina citrónová, kyselina jablčná, kyselina salicylová, kyselina 3-aminosalicylová, kyselina askorbová, kyselina embonová, kyselina nikotínová, kyselina izonikotínová, kyselina šŕaveľová, aminokyseliny, kyselina metánsulfónová, kyselina etánsulfónová, kyselina 2-hydroxyetánsulfónová, kyselina etán-1,2-disulfónová, kyselina benzénsulfónová, kyselina 4-metylbenzénsulfónová alebo kyselina naftalén-2-sulfónová. Použiteľnými anorganickými bázami sú napríklad roztok hydroxidu sodného, roztok hydroxidu draselného, amoniak a použiteľnými organickými bázami sú napríklad amíny, výhodne terciálne amíny, ako je trimetylamín, trietylamín, pyridín, N,N-dimetylanilín, chinolín, izochinolín, alfa-pikolín, beta-pikolín, gama-pikolín, chinaldín alebo pyrimidín.

Okrem toho, fyziologicky prijateľné soli zlúčenín vzorca I sa môžu získať konverziou derivátov, ktoré majú terciálne aminoskupiny, na príslušné kvartérne amóniové soli, s použitím známeho spôsobu. Použiteľnými kvarternizačnými činidlami sú napríklad alkylhalogenidy, ako je metyljodid, etylbromid alebo n-propylchlorid, ale tiež arylalkylhalogenidy, ako je benzylchlorid alebo 2-fenetylbromid.

Ďalej, vynález zlúčenín vzorca I, ktoré obsahujú asymetrický uhlíkový atóm, sa tiež týka D foriem, L foriem a D,L zmesí a - v prípade viacerých asymetrických uhlíkových atómov – diastereomerných foriem. Tie zlúčeniny vzorca I, ktoré

obsahujú asymetrické uhlíkové atómy a sú získané ako racemické zmesi, sa môžu separovať na opticky aktívne izoméry s použitím známych techník, napríklad pomocou opticky aktívnych kyselín. Avšak je tiež možné použiť od začiatku opticky aktívne východiskové substancie, so ziskom príslušných opticky aktívnych alebo diastereomerických zlúčenín.

Vynález sa týka použitia zlúčenín podľa predkladaného vynálezu a ich fyziologicky prijateľných solí ako:

1. inhibítorov PPIázy na prípravu liekov na liečenie ochorení sprostredkovaných týmto enzýmom a/alebo
2. inhibítorov neskorej fázy eozinofílie na prípravu liekov na liečenie ochorení sprostredkovaných týmito bunkami.

Medzi takéto ochorenia patria, napríklad, bronchiálna astma, alergická rinitída, alergická konjunktivitída, atopická dermatitída, ekzém, alergická vaskulitída, zápaly sprostredkované eozinofilmi ako je eozinofilná fasciitída, eozinofilná pneumónia a PIE syndróm, autoimunitné ochorenie ako je reumatoidná artritída, reumatoidná spondylitída, lupus erytematodes, roztrúsená skleróza, psoriáza, glomerulonefritída a uveitída, diabetes mellitus závislý od inzulínu a sepsy.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu alebo ich farmakologicky prijateľné soli sú ďalej použiteľné na prípravu liekov na prevenciu rejekčných reakcií po transplantácii buniek, tkanív alebo orgánov.

Pri príprave liekov sa použije, okrem bežných pomocných činidiel, nosičov a prísad, účinná dávka zlúčenín podľa predkladaného vynálezu alebo ich solí.

Dávka aktívnej zlúčeniny sa odlišuje v závislosti od spôsobu podania, veku, hmotnosti pacienta, charakteru a závažnosti liečeného ochorenia a podobných faktorov.

Denná dávka sa môže podať v jednej dávke alebo rozdeliť do viacerých dávok a je v rozsahu 0,001 – 1000 mg.

Možnými formami sú prostriedky na orálne, parenterálne, intravenózne, transdermálne, lokálne, inhalačné a intranasálne podanie.

Na podanie možno použiť bežné farmaceutické prostriedky vo forme tabliet, poťahovaných tabliet, kapsúl, dispergovateľných práškov, granúl, vodných roztokov, vodných alebo olejových suspenzií, sirupov, štiav alebo kvapiek.

Pevné farmaceutické formy môžu obsahovať inertné prísady a nosiče, ako je napríklad uhličitan vápenatý, fosforečnan vápenatý, fosforečnan sodný, laktóza, škrob, manitol, algináty, želatína, guarová klovatina, stearan horečnatý alebo hlinitý, metylcelulóza, mastenec, vysoko dispergovateľné kyseliny kremičité, silikónový olej, mastné kyseliny s vysokou molekulovou hmotnosťou (ako je kyselina stearová), želatína, agar – agar alebo rastlinné alebo živočíšne tuky a oleje, pevné polyméry s vysokou molekulovou hmotnosťou (ako je polyetylén glykol); prípravky vhodné na orálne podanie môžu obsahovať, ak je to vhodné, ďalšie chuťové korigens a/alebo sladidlá.

Kvapalné dávkové formy sa môžu sterilizovať a/alebo môžu voliteľne obsahovať pomocné činidlá, ako sú konzervačné činidlá, stabilizačné činidlá, zmáčavé činidlá, činidlá zlepšujúce prienik aktívnej zložky, emulgačné činidlá, činidlá zväčšujúce objem, solubilizácia činidlá, soli, cukry alebo cukornaté alkoholy na reguláciu osmotického tlaku alebo ako pufrovacie činidlá a/alebo činidlá upravujúce viskozitu. Pomocnými činidlami tohto typu sú napríklad vianové alebo citrátové pufre, etanol, činidlá vyvolávajúce tvorbu komplexov (ako je kyselina etyléndiamíntetraoctová a jej netoxické soli). Na reguláciu viskozity sú použiteľné polyméry s vysokou molekulovou hmotnosťou, ako je napríklad kvapalný polyetylén oxid, mikrokryštalické celulózy, karboxymetylcelulózy, polyvinylpyrolidóny, dextrány alebo želatína. Pevné nosiče sú napríklad škrob, laktóza, manitol, metylcelulóza, mastenec, kyseliny kremičité s vysokou dispergovateľnosťou, mastné kyseliny s vysokou molekulovou hmotnosťou (ako je kyselina stearová), želatína, agar – agar, fosforečnan vápenatý, stearan horečnatý, rastlinné a živočíšne tuky, pevné polyméry s vysokou molekulovou hmotnosťou ako je polyetylén glykol.

Olejové suspenzie pre parenterálnu alebo lokálnu aplikáciu môžu byť rastlinné, syntetické alebo semisyntetické oleje, ako sú napríklad estery mastných kyselín obsahujúce 8 až 22 atómov uhlíka v reťazci mastnej kyseliny, napríklad kyseliny palmitovej, laurovej, tridecylvej, margarínovej, stearovej, arachidónovej,

myristovej, behénovej, pentadekánovej, linolenovej, elaidovej, brazidovej, erukovej alebo olejovej, ktoré sú esterifikované s jednosýtnymi až trojsýtnymi alkoholmi obsahujúcimi 1 až 6 atómov uhlíka ako je napríklad metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol alebo ich izoméry, glykol alebo glycerol. Estery mastných kyselín tohto typu sú napríklad komerčne dostupné Myglioly, izopropylmyristát, izopropylpalmitát, izopropylstearát, PEG 6-kyselina kaprínová, estery kyseliny kaprylovej/kaprínovej s nasýtenými mastnými alkoholmi, polyoxyetylénglycerol-trioleáty, etyloleát, estery vodíkových mastných kyselín, ako je artificálny tuk z kačacej mazovej žľazy, izopropylkokoát, oleyloleát, decyloleát, etyllaktát, dibutylftalát, diizopropyladipát, estery mastných kyselín s polyolmi a iné. Tiež vhodné sú silikónové oleje s rôznou viskozitou alebo mastné alkoholy, ako je izotridexylalkohol, 2-oktyldodekanol, cetylstearylalkohol alebo oleylalkohol, mastné kyseliny, ako je napríklad kyselina olejová. Ďalej možno použiť rastlinné oleje ako je ricínový olej, mandľový olej, olivový olej, sezamový olej, olej z bavlníkových semien, podzemnicový olej alebo sójový olej.

Možnými rozpúšťadlami, gélotvornými činidlami a solubilizačnými činidlami sú voda alebo rozpúšťadlá miešateľné s vodou. Medzi ne patria napríklad alkoholy, ako je etanol alebo izopropylalkohol, benzylalkohol, 2-oktyldodekanol, polyetylénglykoly, ftaláty, adipáty, propylénglykol, glycerol, di- alebo tripropylénglykol, vosky, metylcelulóza, estery celulózy, morfolíny, dioxan, dimetylsulfoxid, dimetylformamid, tetrahydrofurán, cyklohexanón, atď.

Medzi použiteľné činidlá vytvárajúce film patria étery celulózy, ktoré sa rozpúšťajú alebo ktoré bobtnajú ako vo vode, tak v organických rozpúšťadlách, ako je napríklad hydroxypropylmetylcelulóza, metylcelulóza, etylcelulóza alebo rozpustné škroby.

Tiež možno použiť zmiešané formy medzi činidlami vytvárajúcimi gél a film. Tu sa zvyčajne použijú iónové makromolekuly, ako je napríklad karboxymetylcelulóza sodná, kyselina polyakrylová, kyselina polymetylakrylová a jej soli, amylopektínsemiglykolát sodný, kyselina alginová alebo propylénglykolalginát vo forme sodnej soli, arabská klovatina, xantánová klovatina, guarová klovatina alebo karagén.

Ďalšími pomocnými prostriedkami, ktoré sa môžu použiť, sú: glycerol, parafíny s rôznou viskozitou, trietanolamín, kolagén, alantoín, kyselina novantisolová.

V prostriedkoch môže byť tiež nutné použitie surfaktantov, emulgačných činidiel alebo zmáčavých činidiel ako je napríklad laurylsíran sodný, étersulfáty mastných alkoholov, N-lauryl-beta-iminodipropionát sodný, polyetoxyetylovaný ricínový olej alebo sorbitanmonooleát, sorbitanmonosterát, polysorbáty (napríklad Tween), cetylalkohol, lecitín, glycerolmonostearát, polyoxyetylénstearát, alkylfenylové polyglykolové étery, cetyltrimetylamóniumchlorid alebo monoetanolamínová soľ mono/dialkyl polyglykolového éteru kyseliny ortofosforečnej.

V prostriedkoch môže byť tiež nutné použitie stabilizačných činidiel ako sú montmorilonity alebo koloidné kyseliny kremičité, ktoré stabilizujú emulziu alebo činidlá, ktoré bránia rozkladu aktívnej zložky, ako sú napríklad antioxidačné činidlá, napríklad tokoferoly alebo butylhydroxyanisol alebo konzervačné činidlá, ako sú estery kyseliny p-hydroxybenzoovej.

Príprava, plnenie a uzatvorenie prostriedkov sa vykonalo za bežných antimikrobiálnych a aseptických podmienok.

Dávka farmaceutického prostriedku závisí od veku, stavu a hmotnosti pacienta a od spôsobu podania. Zvyčajne je denná dávka aktívnej zlúčeniny medzi 0,001 a 25 mg/kg telesnej hmotnosti.

### **Príprava**

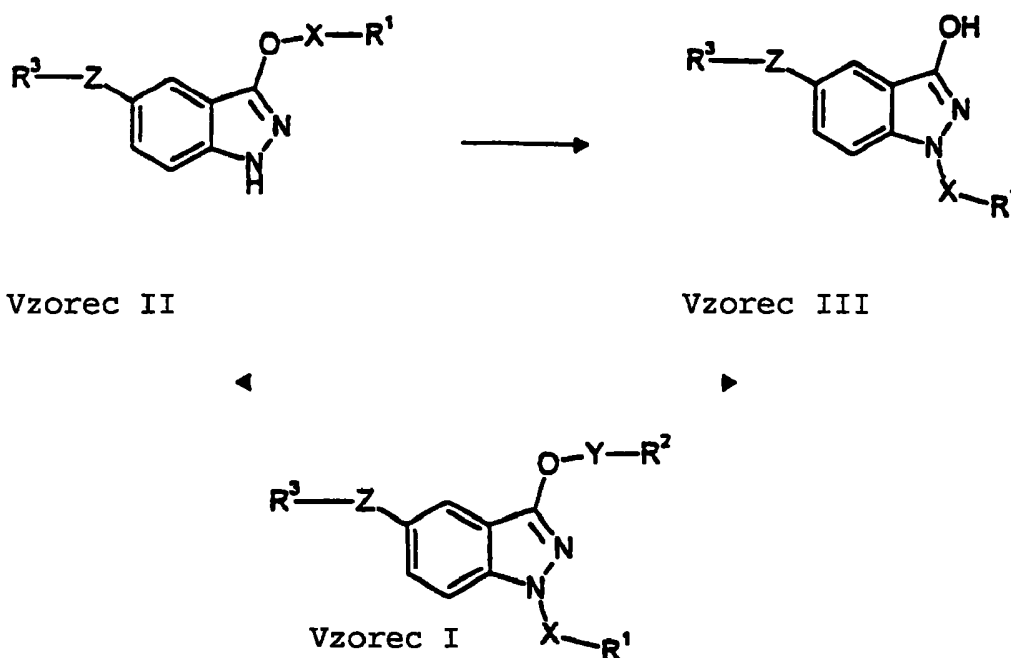
Podľa predkladaného vynálezu môžu byť zlúčeniny všeobecného vzorca I pripravené nasledujúcimi spôsobmi:

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X - =SO<sub>2</sub>-, -SO-, sa pripravujú postupom podľa schémy 1.

1H-indazol-3-yl sulfonáty II reagujú za prítomnosti bázy a - ak je to vhodné - za prítomnosti riedidla, za zisku zlúčenín všeobecného vzorca III, kde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, X a Z sú rovnaké ako boli definované vyššie.

1H-indazol-3-yl sulfonáty II alebo 1-sulfonylindazoly III reagujú, pokiaľ je to vhodné, tak za prítomnosti bázy, konkrétne hydridu sodného a pokiaľ je to vhodné, tak za prítomnosti riedidla, konkrétne dimetylsulfoxidu, so zlúčeninami všeobecného vzorca Hal-Y-R<sup>2</sup>, kde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y a Z sú rovnaké, ako boli definované vyššie a Hal je atóm halogénu vybraný zo skupiny zahrňujúcej F, Cl, Br alebo I, za zisku zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y a Z sú rovnaké, ako boli definované vyššie.

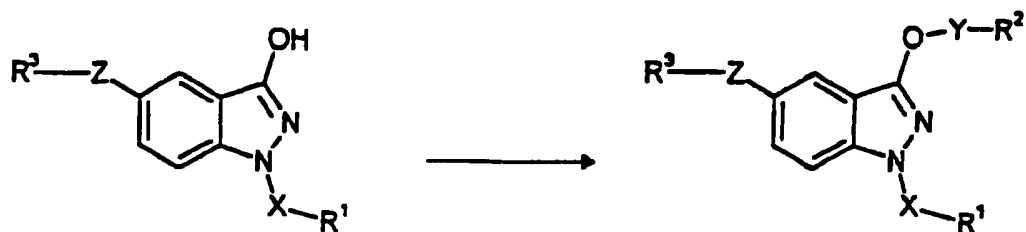
Schéma 1



Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X = -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(C=O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(C=O)-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CHOH, -CHOH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CH=CH-, -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, kde p = 1 – 4, sa pripravujú postupom podľa schémy 2.

Zlúčeniny všeobecného vzorca III reagujú, ak je to vhodné, tak za prítomnosti bázy, konkrétne hydridu sodného, a ak je to vhodné, tak za prítomnosti riedidla, konkrétne dimetylsulfoxidu, so zlúčeninami všeobecného vzorca Hal-Y-R<sup>2</sup>, kde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y a Z sú rovnaké, ako boli definované vyššie a Hal je atóm halogénu vybraný zo skupiny zahrňujúcej F, Cl, Br alebo I, za zisku zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y a Z sú rovnaké, ako boli definované vyššie.

Schéma 2

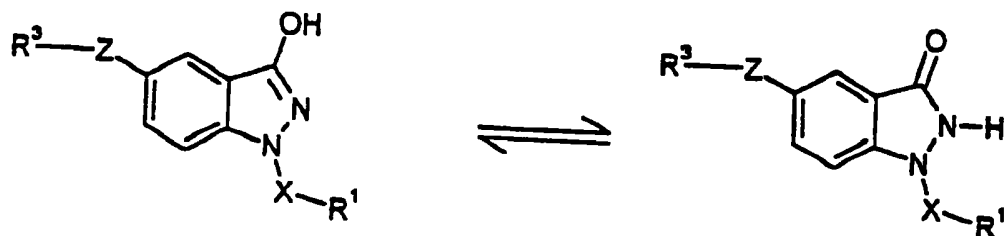


Vzorec III

Vzorec I

kde zlúčenina vzorca III môže byť prítomná tiež ako tautoméerna forma zlúčeniny vzorca IV, podľa schémy 3.

Schéma 3



Vzorec III

Vzorec IV

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sú nové.

### Príklady uskutočnenia vynálezu

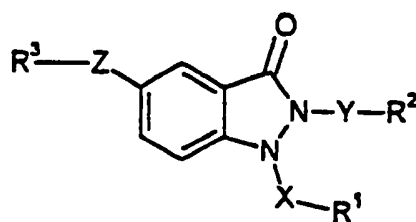
Nasledujúce zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú uvedené ako príklady:

- 3-[2-(2-bróm-4,6-difluórfenoxy)etoxy]-5-metoxy-1-(toluén-4-sulfonyl)-1H-indazol,
- 5-metoxy-1-(toluén-4-sulfonyl)-3-[5-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-ylmetoxy]-1H-indazol,
- 6-{2-[5-metoxy-1-(toluén-4-sulfonyl)-1H-indazol-3-yloxy]-acetyl}-3,4-dihydro-1H-chinolín-2-ón,
- N-(2,4-difluórfenyl)-2-[5-metoxy-1-(toluén-4-sulfonyl)-1H-indazol-3-yloxy]acetamid,
- 3-(6-chlórbenzo[1,3]dioxol-5-ylmetoxy)-5-metoxy-1-(3-nitrobenzyl)-1H-indazol,
- 3-[3-(4-fluórfenyl)propoxy]-5-nitro-1-(3-nitrobenzyl)-1H-indazol,
- 3-[3-(6-chlórbenzo[1,3]dioxol-5-ylmetoxy)-5-metoxy-1-(3-nitrobenzyl)-1-ylmetyl]fenylamín,
- 1-(4-fluórbenzyl)-5-metoxy-3-[2-(4-nitrofenoxy)etoxy]-1H-indazol,
- 3-[2-(2-bróm-4,6-difluórfenoxy)etoxy]-5-metoxy-1-[2-(4-nitrofenoxy)etyl]-1H-indazol,
- 3-[2-(2-bróm-4,6-difluórfenoxy)etoxy]-1-[3,4-dichlórbenzyl]-5-metyltio-1H-indazol,
- 1-{1-[2,4-dichlórbenzyl]-3-[2-(4-nitrofenoxy)etoxy]-1H-indazol-5-yl}-3-naftalén-1-ylmočovina.

Zlúčeniny sú charakterizované teplotou topenia, chromatografiou na tenkej vrstve, elementárnou analýzou, NMR spektroskopiou, IR a UV-VIS spektroskopiou a voliteľne hmotnostnou spektrometriou.

Prečistenie pomocou kvapalinovej chromatografie na kolóne

Pri príprave zlúčenín príkladov 1 až 123 sa môžu ako vedľajšie produkty tvoriť 1,2-dihydroindazol-3-óny všeobecného vzorca V.

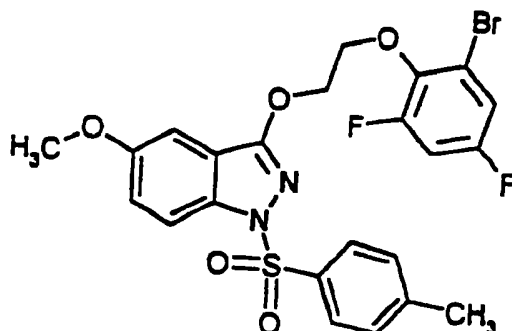


Vzorec V

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu zvyčajne separovať od zlúčenín všeobecného vzorca V rekryštalizáciou. Pokiaľ je tento postup nedostatočný, je nutná chromatografická separácia za nasledujúcich podmienok: stacionárna fáza: bežná silikagelová fáza, napríklad Si 60 až 100 A, veľkosť častíc 5 – 100  $\mu$ m. Eluens: metylénchlorid/etylacetát = 95/5 alebo metylénchlorid/metanol = 95/5. Zlúčeniny všeobecného vzorca I sú polárnejšie ako zlúčeniny všeobecného vzorca V, takže sú zlúčeniny všeobecného vzorca I za uvedených chromatografických podmienok eluované ako prvé. Tento spôsob prečistenia je použiteľný pre všetky príklady 1 až 123.

### Príklad 1

3-[2-(2-bróm-4,6-difluórfenoxy)etoxy]-5-metoxy-1-(toluén-4-sulfonyl)-1H-indazol



31,8 g (100 mmólov) 5-metoxi-1H-indazol-3-yl-toluén-4-sulfonátu sa rozpustí v 300 ml DMSO a po častiach reaguje s 3,54 g (140 mmólov) hydridu sodného (95 %). Po miešaní po dobu 15 minút sa po kvapkách pridá roztok 28,5 g (105 mmólov) 1-(2-bróm-4,6-difluórfenoxy)-2-chlóretánu v 100 ml DMSO a zmes sa mieša pri 90 °C po dobu 3 hodiny. Po ochladení sa zmes zmieša s 1,5 l vody, zmes sa trikrát extrahuje 400 ml etylacetátu, organická fáza sa suší cez síran sodný a destiluje sa do sucha vo vákuu a zvyšok sa rekryštalizuje z etanolu.

Výtťažok: 25,1 g (45,3 % teoretického výtťažku).

T.t.: 133 – 134,5 °C.

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): = 21,3  $\text{CH}_3$ , 55,9  $\text{CH}_3\text{O}$ , 69,3 a 72,1 vždy  $\text{CH}_2\text{O}$ .

Východiskovými materiálmi použitými na prípravu zlúčenín podľa príkladov 2 až 76 (tabuľky 1, 2, 3 a 4) boli nasledujúce zlúčeniny:

5-metoxi-1H-indazol-3-yl-toluén-4-sulfonát,

5-metoxi-1H-indazol-3-yl-4-chlórbenzénsulfonát,

5-metoxi-1H-indazol-3-yl-4-fluórbenzénsulfonát,

5-metoxi-1H-indazol-3-yl-4-metoxybenzénsulfonát,

5-metoxi-1H-indazol-3-yl-4-trifluórmetyoxybenzénsulfonát,

5-metoxi-1H-indazol-3-yl-tiofén-2-sulfonát,

5-metoxi-1H-indazol-3-yl-4-acetylamino benzénsulfonát,

5-metoxi-1H-indazol-3-yl-chinolín-8-sulfonát,

5-metoxi-1H-indazol-3-yl-naftalén-1-sulfonát,

5-metoxi-1H-indazol-3-yl-2,5-dichlórbenzénsulfonát,

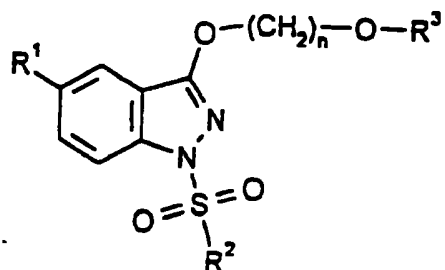
kyselina 4-(5-metoxi-1H-indazol-3-yloxysulfonyl)benzoová,

5-nitro-1H-indazol-3-yl-toluén-4-sulfonát,

5-nitro-1H-indazol-3-yl-4-metoxybenzénsulfonát.

Syntéza zlúčenín z príkladov 2 až 31 sa vykoná analogicky s postupom podľa príkladu 1. Ďalšími použitými východiskovými materiálmi sú príslušným spôsobom R<sup>3</sup>- a n-substituované fenoxalkylbromidy alebo chloridy.

Tabuľka 1 3-fenoxalkyloxyindazol-1-sulfónamidy



Vzorec VI

R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>O

Príklad	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	Výtťažok (%teor.)	T.t. (°C)	<sup>13</sup> C NMR (DMSO-d <sub>6</sub> CH <sub>2</sub> (ppm)
2	4-Tolyl	fenyl	2	37	140 (2-PrOH)	65.22; 68.26
3	4-Tolyl	fenyl	3	29	113-115 (2-PrOH)	28.51; 64.24; 66.99
4	4-Tolyl	fenyl	4	22	136-137 (2-PrOH)	25.37; 25.60 67.32; 69.75
5	4-Tolyl	2-brom- fenyl	2	6	123-125 (MeOH)	64.92; 66.24
6	4-Tolyl	4-chlor- fenyl	2	26	153 (2-PrOH)	64.73; 67.13
7	4-chlor- fenyl	4-chlor- fenyl	2	9	149-154 (MeCN)	66.24; 68.74
8	4-fluor- fenyl	4-chlor- fenyl	2	29	121-126 (EtOH)	65.48; 67.97
9	4-Meth- oxy fenyl	4-chlor- fenyl	2	37	160-162 (2-PrOH)	66.26; 68.61
10	4-tri- fluor- methoxy- fenyl	4-chlor- fenyl	2	22	117-120 (MeCN)	66.24; 68.77

11	4-Tolyl	2,6-di-chlor-fenyl	2	34	136-137.5 (MeCN)	69.24;71.42
12	4-Tolyl	2,4-di-fluor-fenyl	2	15	96-100 (EtOAc)	67.87;68.69
13	4-Tolyl	2,6-di-fluor-fenyl	2	21	101-102.5 (EtOH)	69.35;72.20
14	4-Tolyl	2,4,6-tri-fluor-fenyl	2	7	110-111.5 (EtOH)	69.29;72.45
15	4-Methoxy-fenyl	2-brom-4,6-di-fluor-fenyl	2	10	119-121.5 (EtOAc)	67.64;70.49
16	4-chlor-fenyl	2-brom-4,6-di-fluor-fenyl	2	5	138-139.5 (EtOH)	69.41;72.05
17	4-Tolyl	2,6-di-brom-4-nitro-fenyl	2	16	131 (MeCN)	69.17;72.17
18	4-Methoxy fenyl	2,6-di-brom-4-nitro-fenyl	2	14	153 (EtOH)	69.72;72.73
19	4-Tolyl	4-Nitro-fenyl	2	9	152-156 (2-PrOH)	66.92;68.40
20	4-chlor-fenyl	4-Nitro-fenyl	2	16	159-161 (MeCN)	66.91;68.49
21	4-methoxy-fenyl	4-Nitro-fenyl	2	20	174-178 (2-PrOH)	66.96;68.37
22	2-Thio-1 fenyl	4-Nitro-fenyl	2	35	150-155 (MeOH)	66.93;69.58
23	4-Tolyl	4-kyan-fenyl	2	19	148-151 (2-PrOH)	65.64;67.65
24	4-Tolyl	4-karbox-amidofenyl	2	15	175-180 (2-PrOH)	66.03;68.62

Z 5-nitro-1H-indazol-3-yl-toluén-4-sulfonátu sa analogickým spôsobom pripravujú nasledujúce deriváty:

Vzorec VI,  $R^1 = \text{NO}_2$

Príklad	$R^2$	$R^3$	n	Výťažok (%teor.)	T.t. ( $^{\circ}\text{C}$ )	$^{13}\text{C}$ NMR (DMSO- $d_6$ $\text{CH}_2$ (ppm))
25	4-Tolyl	4-chlor-fenyl	2	58	150 (MeCN)	65.05;68.10
26	4-Tolyl	2,6-di-chlor-fenyl	2	35	117-125 (n-BuOH)	69.88;71.21
27	4-Tolyl	2,6-di-fluor-fenyl	2	25	120 (n-BuOH)	69.93;72.07
28	4-Tolyl	2,6-di-brom-4-nitro-fenyl	2	48	159 (n-BuOH)	69.88;72.14
29	4-Tolyl	4-Nitro-phenyl	2	20	212-216 (MeCN)	65.39;67.54

Redukciou 5-nitro skupiny, s použitím postupu podľa príkladu 87, sa pripravujú nasledujúce deriváty:

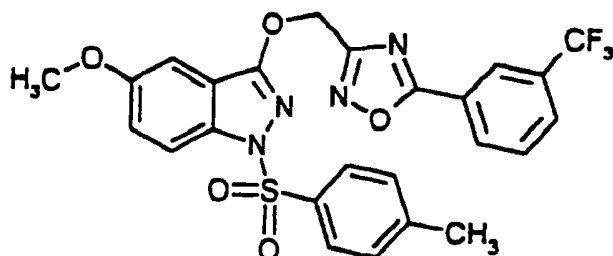
Vzorec VI,  $R^1 = \text{NH}_2$

Príklad	$R^2$	$R^3$	n	Výťažok (%teor.)	T.t. ( $^{\circ}\text{C}$ )	$^{13}\text{C}$ NMR (DMSO- $d_6$ $\text{CH}_2$ (ppm))
30	4-Tolyl	4-chlor-fenyl	2	86	192.5- 195 (2-PrOH)	66.31;68.20
31	4-Tolyl	2,6-di-brom-4-nitro-fenyl	2	73	169 (2-PrOH)	68.68/71.30

**Príklad 32**

5-metoxy-1-(toluén-4-sulfonyl)-3-[5-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,4-oxadiazol-

3-ylmetoxy]-1H-indazol



3,06 g (9,5 mmólov) 5-metoxy-1H-indazol-3-yl-toluén-4-sulfonátu sa rozpustí v 50 ml DMSO a po častiach reaguje s 0,34 g (14,2 mmólov) hydridu sodného (95 %). Po miešaní po dobu 15 minút sa po kvapkách pridá roztok 2,5 g (9,5 mmólov) 3-chlórmetyl-5-[3-(trifluórmetyl)fenyl]-1,2,4-oxadiazolu v 20 ml DMSO a zmes sa mieša pri 60 °C po dobu 3 hodiny. Po ochladení sa zmes zmieša s 200 ml vody, mieša sa po dobu 6 hodín a zrazenina sa odfiltruje odsatím a rekryštalizuje sa z etanolu.

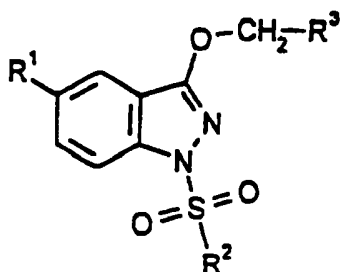
Výťažok: 1,9 g (36,7 % teoretického výťažku).

T.t.: 138 – 144 °C.

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): = 19,0 CH<sub>3</sub>, 54,1 CH<sub>3</sub>O, 60,0 CH<sub>2</sub>O.

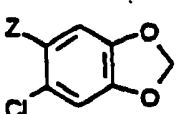
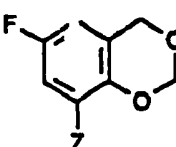
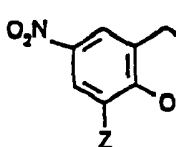
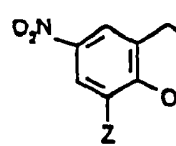
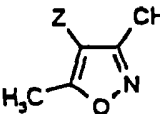
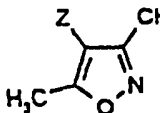
Syntéza zlúčenín z príkladov 33 až 50 sa vykoná analogicky s postupom podľa príkladu 32.

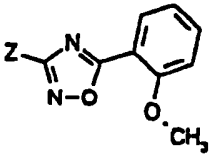
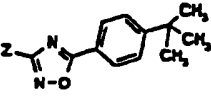
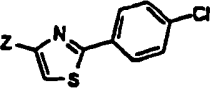
Tabuľka 2 3-benzyloxyindazol-1-sulfónamidy alebo heteroanalógy



R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>O

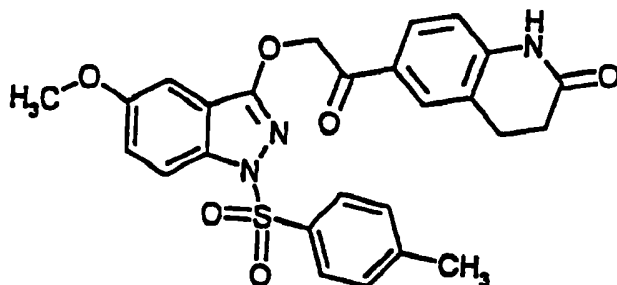
Vzorec VII

Príklad	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Výťažok (% teor.)	T.t. (°C)	<sup>13</sup> C NMR (DMSO-d <sub>6</sub> CH <sub>2</sub> (ppm))
33	4-Tolyl	4-benzyl- oxyfenyl	23	159-161 (MeCN)	70.51; 71.52
34	4-Tolyl	2-methoxy-5- acetylfenyl	15	132-136 (EtOH)	65.67
35	4-Tolyl	2-fluor-6- chlorfenyl 1	21	156-160 (2-PrOH)	61.76
36	4-chlor- fenyl	2-fluor-6- chlorfenyl 1	23	151-155 (EtOH)	62.78
37	4-fluor- fenyl	3-trifluor- methylfenyl-	10	113 (MeOH)	70.48
38	4-Tolyl	-2-fluorfenyl	23	151-152 (2-PrOH)	65.43
39	4-fluor- fenyl	2-fluor- fenyl	18	149-150 (MeCN)	66.39
40	4-fluor- fenyl	4-chlor- fenyl	9	110-114 (EtOH)	69.16
41	4-Tolyl	4-chlor-2- -nitrofenyl	25	85-90 (2-PrOH)	67-74
42	4-Tolyl		34	198-202 (MeCN)	68.68; 102.66
43	4-Tolyl		19	183-184 (EtOAc)	65.35; 65.63; 91.49
44	4-Tolyl		10	248-252 (MeCN)	65.25; 65.79; 92.38
45	4-fluor- fenyl		10	246-250 (MeCN)	64.55; 65.93; 91.58
46	4-Tolyl		10	168-174 (EtOH)	62.82
47	4-chlor- fenyl		14	180-182 (EtOH)	60.92

48	4-Tolyl		41	153-157 (MeCN)	61.27
49	4-Tolyl		5	172-174 (EtOH)	61.34
50	4-Tolyl		23	180-181 (MeCN)	67.77

### Príklad 51

6-{2-[5-metoxy-1-(toluén-4-sulfonyl)-1H-indazol-3-yloxy]-acetyl}-3,4-dihydro-1H-chinolín-2-ón



3,66 g (11,5 mmólov) 5-metoxy-1H-indazol-3-yl-toluén-4-sulfonátu sa rozpustí v 50 ml DMSO a po častiach reaguje s 0,41 g (17,2 mmólov) hydridu sodného (95 %). Po miešaní po dobu 15 minút sa po kvapkách pridá roztok 3,16 g (11,5 mmólov) 6-brómacetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolínu v 30 ml DMSO a zmes sa mieša pri 60 °C po dobu 3 hodiny. Po ochladení sa zmes zmieša s 200 ml vody, mieša sa po dobu 6 hodín a zrazenina sa odfiltruje odsávaním a rekryštalizuje sa z acetonitrilu.

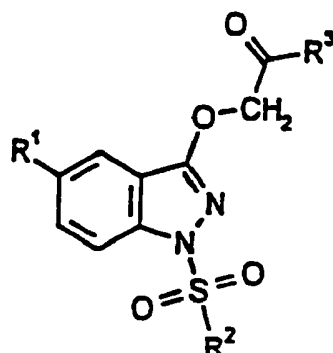
Výťažok: 2,2 g (37,8 % teoretického výťažku).

T.t.: 232 - 237 °C.

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): = 21,4  $\text{CH}_3$ , 23,2  $\text{CH}_2$ , 28,7  $\text{CH}_2$ , 56,1  $\text{CH}_3\text{O}$ , 69,5  $\text{CH}_2\text{O}$ , 189,3  $2\times\text{C}=\text{O}$ .

Syntéza zlúčenín z príkladov 52 až 65 sa vykoná analogicky s postupom podľa príkladu 51.

Tabuľka 3 3-fenacylindazol-1-sulfónamid



Vzorec VIII

$\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{O}$

Príklad	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	Výťažok (%teor.)	T. t. (°C)	$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ $\text{CH}_2$ (ppm))
52	4-Tolyl	4-chlor-fenyl	7	173-180 (MeCN)	70.00 / 190.55
53	4-Methoxy fenyl	4-chlor-fenyl	37	183- 183.5 (MeCN)	70.59 / 191.38
54	4-chlor-fenyl	4-chlor-fenyl	21	166-169 (2-PrOH)	72.50 / 192.84
55	4-Tolyl	3,4-di-chlor-fenyl	9	173-178 (MeCN)	72.65 / 192.52
56	4-chlor-fenyl	3,4-di-chlor-fenyl	13	175-178 (MeCN)	70.42 / 190.03

57	4-Acetyl- amino- fenyl	3,4-di- chlor- fenyl	4	225-229 (EtOH)	71.51 / 191.47
58	Naftalen- -1-yl	3,4-di- chlor- fenyl	17	210-212 (MeCN)	70.97 / 190.68
59	Chinolin- -8-yl	3,4-Di- chloro- phenyl	33	213-218 (MeCN)	71.19 / 191.43
60	4-Tolyl	4-difenyl	8	196-200 (MeCN)	73.54 / 194.35
61	4-chlor- fenyl	4-difenyl	44	207-210 (MeCN)	73.04 / 193.65
62	4-Meth- oxy. fenyl.	4-difenyl	23	198-205 (MeCN)	71.55 / 192.43
63	4-Acetyl- amino- fenyl	4-difenyl	2	248-249 (n-BuOH)	71.53 / 192.47

Z 5-nitro-1H-indazol-3-yl-toluén-4-sulfonátu sa analogickým spôsobom pripravujú nasledujúce deriváty:

Vzorec VIII,  $R^1 = \text{NO}_2$

Príklad	$R^2$	$R^3$	Výťažok (% teor.)	T.t. ( $^{\circ}\text{C}$ )	$^{13}\text{C}$ NMR (DMSO- $d_6$ CH $_2$ (ppm))
64	4-Tolyl	4-chlor- fenyl	35	201-207 (MeOH)	72.06 / 191.74

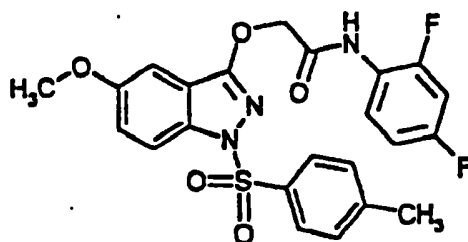
Redukciou 5-nitro skupiny, s použitím postupu podľa príkladu 87, sa pripravujú nasledujúce deriváty.

Vzorec VIII,  $R^1 = \text{NH}_2$

Príklad	$R^2$	$R^3$	Výťažok (% teor.)	T.t. ( $^{\circ}\text{C}$ )	$^{13}\text{C}$ NMR (DMSO- $d_6$ CH $_2$ (ppm))
65	4-Tolyl	4-chlor- fenyl	64	193- 195.5 (2-PrOH)	71.28 / 192.18

**Príklad 66**

N-(2,4-difluórfeny)-2-[5-metoxy-1-(toluén-4-sulfonyl)-1H-indazol-3-yloxy]acetamid



3,66 g (11,5 mmólov) 5-metoxy-1H-indazol-3-yl-toluén-4-sulfonátu sa rozpustí v 50 ml DMSO a po častiach reaguje s 0,41 g (17,2 mmólov) hydridu sodného (95 %). Po miešaní po dobu 15 minút sa po kvapkách pridá roztok 2,36 g (11,5 mmólov) alfa-chlór-2,4-difluóracetanilidu v 20 ml DMSO a zmes sa mieša pri 60 °C po dobu 3 hodiny. Po ochladení sa zmes zmieša s 200 ml vody, mieša sa po dobu 6 hodín a zrazenina sa odfiltruje odsávaním a rekrystalizuje sa z metanolu. Rekrystalizovaná zrazenina sa prefiltruje s odsávaním (vedľajší produkt), filtrát sa zahustí na 30 ml a po skončení rekrystalizácie sa materiál prefiltruje s odsávaním.

Výťažok: 1,0 g (17,8 % teoretického výťažku).

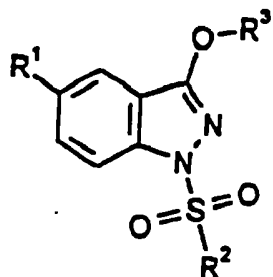
T.t.: 155 - 159 °C.

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): = 20,8 CH<sub>3</sub>, 55,7 CH<sub>3</sub>O, 67,2 CH<sub>2</sub>O, 165,4 C=O.

Ir (KBr): 1706 C = O.

Syntéza zlúčenín z príkladov 67 až 76 sa vykoná analogicky s postupom podľa príkladu 66.

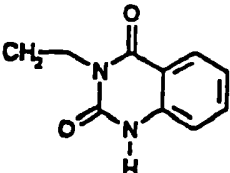
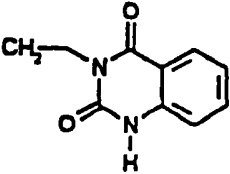
Tabuľka 4 Iné 3-substituované indazol-1-sulfónamidy



Vzorec IX

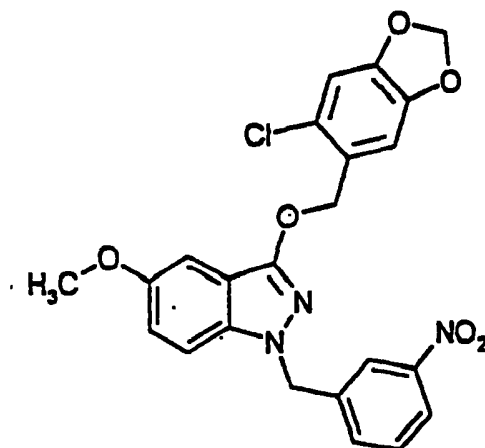
 $R^1 = \text{CH}_3\text{O}$ 

Príklad	$R^2$	$R^3$	Výťažok (%teor.)	T.t. (°C)	$^{13}\text{C}$ NMR (DMSO- $d_6$ $\text{CH}_2$ (ppm))
67	4-Tolyl		16	128-129 (2-PrOH)	70.13
68	4-Tolyl		5	135-140 (EtOH)	72.79
69	4-Tolyl		18	142-144 (EtOH)	67.08
70	4-fluor- fenyl		6	154-157 (MeCN)	69.58
71	4-Tolyl		5	165-169 (MeOH)	69.40
72	4-Tolyl		29	177- 178.5 (EtOH)	67.97
73	4-Tolyl		39	196-200 (MeCN)	67.79
74	4-Tolyl		24	147-151 (EtOH)	65.86

75	4-Tolyl		14	238-241 (MeCN)	67.20
76	4-Methoxy, fenyl.		24	216 dec. (MeCN)	66.85

### Príklad 77

3-(6-chlórbenzo[1,3]dioxol-5-ylmetoxy)-5-metoxy-1-(3-nitrobenzyl)-  
1H-indazol



4,5 g (15 mmólov) 5-metoxy-1-(3-nitrobenzyl)-1H-indazol-3-olu sa rozpustí v 100 ml DMSO a po častiach reaguje s 0,72 g (18 mmólov) hydridu sodného (60 %). Po miešaní po dobu 2 hodiny sa po kvapkách pridá roztok 3,1 g (15 mmólov) 6-chlór Piperonylchloridu v 20 ml DMSO a zmes sa mieša pri 60 °C po dobu 3 hodiny. Po ochladení sa po kvapkách pridá 250 ml vody, zmes sa mieša sa po dobu 4 hodiny a pevný materiál sa odfiltruje s odsávaním. Zrazenina sa najprv rekrystalizuje z izopropanolu, potom z etanolu.

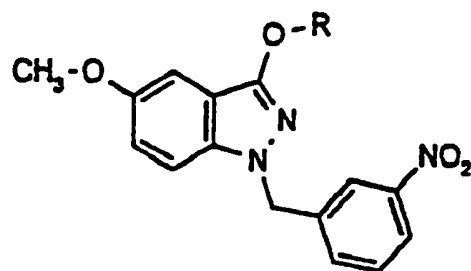
Výtťažok: 3,3 g (47,0 % teoretického výtťažku).

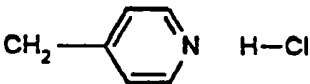
T.t.: 134 – 135,5 °C.

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): = 51,5 CH<sub>2</sub>N, 55,7 CH<sub>3</sub>O, 67,8 CH<sub>2</sub>O, 101,7 OCH<sub>2</sub>O.

Syntéza zlúčenín z príkladov 78 až 85 sa vykoná analogicky s postupom podľa príkladu 77.

Tabuľka 5 1-(3-nitrobenzyl)-3-alkyloxyindazoly



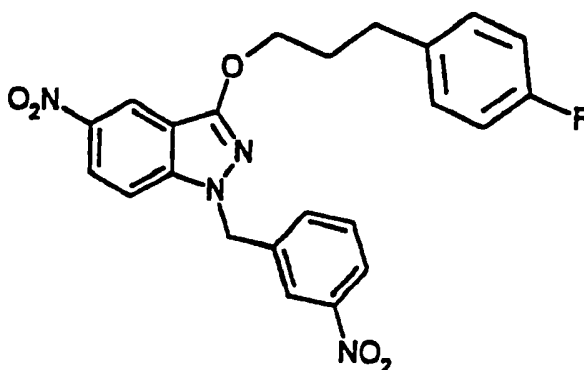
Príklad	R	Výťažok (% teor.)	T. t. (°C)	<sup>13</sup> C NMR (DMSO-d <sub>6</sub> CH <sub>2</sub> (ppm))
78	4-chlorfenoxyethyl	31	118-120 (2-PrOH)	51.46/66.68; 67.32
79	4-nitrofenoxyethyl	75	163-166 (acet- on:)	50.48/67.03; 67.10
80	4-karboxaminofenoxy- ethyl	94	159-162 (EtOH)	50.47/66.22; 67.28
81	2-brom-4,6- nitrofenoxyethyl	44	63-73 (2-PrOH)	52.01/68.32; 72.80
82	2,6-dibrom-4- nitrofenoxyethyl	18	118-121 (EtOAc)	51.95/68.09; 72.59
83		55	160-170 (acet- on:)	50.39/68.30
84	2,6-dichlorbenzyl	61	139-143 (EtOH)	50.49/65.31

85		53	141-144 (2-PrOH)	51.91/71.00
----	---	----	---------------------	-------------

---

### Príklad 86

3-[3-(4-fluórfenyl)propoxy]-5-nitro-1-(3-nitrobenzyl)-1H-indazol

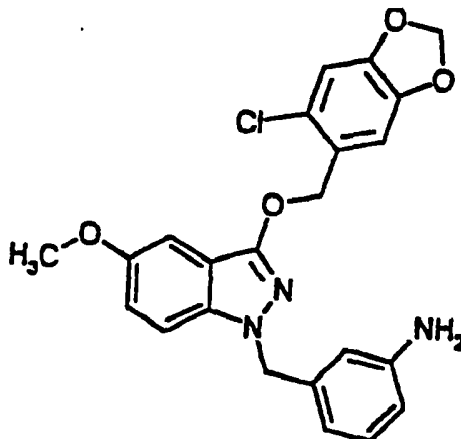


5,97 g (19 mmólov) 5-nitro-1-(3-nitrobenzyl)-1H-indazol-3-olu a 4,47 g (29 mmólov) 3-(4-fluórfenyl)propán-1-olu sa rozpustí v 150 ml tetrahydrofuránu a zmes reaguje so 7,6 g (29 mmólov) trifenyľfosfínu. Potom sa po kvapkách pridá roztok 5,1 g (29 mmólov) dietyľazodikarboxylátu v 10 ml tetrahydrofuránu a zmes sa mieša pri teplote 20 - 25 °C po dobu 5 hodín. Zmes sa destiluje do sucha vo vákuu, zvyšok sa mieša s 50 ml 1N roztoku hydroxidu sodného po dobu 2 hodiny a neutralizuje sa 5 ml 10N kyseliny chlorovodíkovej a vodný supernatant sa dekantuje. Získaný olejový materiál sa kryštalizuje miešaním s metanolom a rekryštalizuje sa z n-butanolu.

Výťažok: 4,7 g (54,9 % teoretického výťažku).

T.t.: 85 - 90 °C.

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): = 30,35 CH<sub>2</sub>, 50,91 CH<sub>2</sub>, 51,15 CH<sub>2</sub>N, 68,95 CH<sub>2</sub>O.

**Príklad 87****3-[3-(6-chlórbenzo[1,3]dioxol-5-ylmetoxy)-5-metoxy-indazol-1-ylmetyl]fenylamín**

2,2 g (4,7 mmólov) 3-(6-chlórbenzol[1,3]dioxol-5-yl-metoxy)-1-(3-nitrobenzyl)-1H-indazolu sa rozpustí v 500 ml dioxanu, zmes reaguje s približne 1 G Raneyovho niklu a hydrogenuje sa po dobu 2 hodiny pri 70 °C, 20 baroch. Po ochladení sa katalyzátor odfiltruje s odsávaním, filtrát sa destiluje do sucha vo vákuu a zvyšok sa rekryštalizuje z dioxanu.

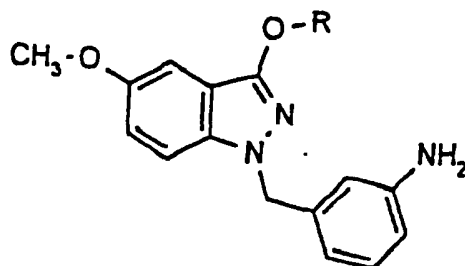
Výťažok: 1,8 g (87,5 % teoretického výťažku).

T.t.: 153 - 154 °C.

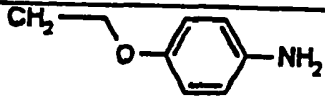
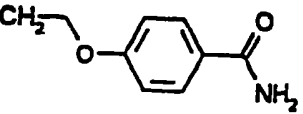
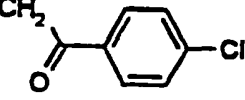
$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): = 52,6  $\text{CH}_2\text{N}$ , 55,7  $\text{CH}_3\text{O}$ , 69,7  $\text{CH}_2\text{O}$ , 101,7  $\text{OCH}_2\text{O}$ .

Syntéza zlúčenín z príkladov 88 až 90 sa vykoná analogicky s postupom podľa príkladu 87.

Tabuľka 6 1-(3-aminobenzyl)-3-alkyloxyindazoly

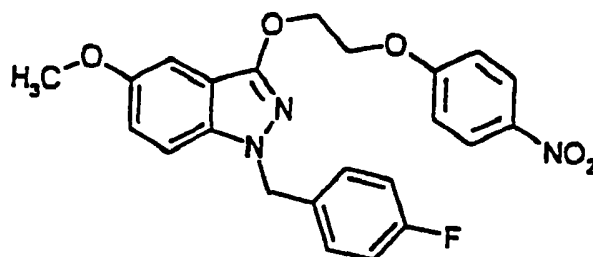


Vzorec XII

Príklad R	Výťažok (% teor.)	T.t. (°C)	<sup>13</sup> C NMR (DMSO-d <sub>6</sub> CH <sub>2</sub> (ppm))
88  2 H-Cl	89	227-230 (2-PrOH)	50.99/66.63; 67.35
89 	77	176-178 (dioxán)	52.00/66.43; 67.33
90  H-Cl	40	155-158 (2-PrOH)	50.84/70.57

### Príklad 91

1-(4-fluórbenzyl)-5-metoxy-3-[2-(4-nitrofenoxy)etoxy]-1H-indazol



4,1 g (15 mmólov) 1-(4-fluórbenzyl)-5-metoxy-1H-indazol-3-olu sa rozpustí v 100 ml DMSO a po častiach reaguje s 1 g (25 mmólov) hydridu sodného (60 %). Po miešaní po dobu 2 hodiny sa po kvapkách pridá roztok 3,7 g (15 mmólov) 2-(4-nitrofenoxy)etyl bromidu v 20 ml DMSO a zmes sa mieša pri 80 - 90 °C po dobu 3 hodiny. Po ochladení sa po kvapkách pridá 250 ml vody, zmes sa mieša po dobu 4 hodiny a zrazenina sa odfiltruje s odsávaním a rekrystalizuje sa z etanolu.

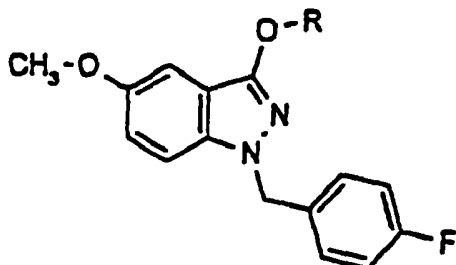
Výťažok: 3,1 g (47,2 % teoretického výťažku).

T.t.: 117 - 120,5 °C.

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): = 50,7 CH<sub>2</sub>N, 55,4 CH<sub>3</sub>O, 67,0 CH<sub>2</sub>O, 67,2 CH<sub>2</sub>O.

Syntéza zlúčenín z príkladov 92 až 98 sa vykoná analogicky s postupom podľa príkladu 91.

Tabuľka 7 1-(4-fluórbenzyl)-3-alkyloxyindazoly

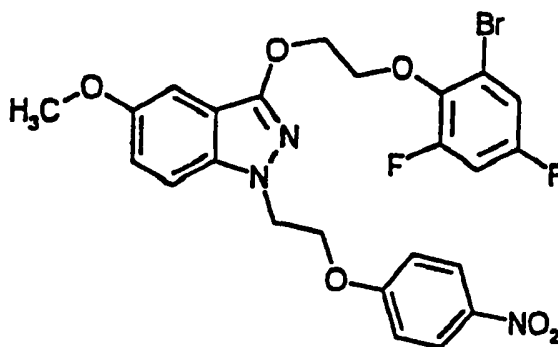


Vzorec XIII

Príklad	R	Výťažok (% teor.)	T.t. (°C)	<sup>13</sup> C NMR (DMSO-d <sub>6</sub> CH <sub>2</sub> (ppm)
92		48	81.5-83.5 (EtOH)	50.51/65.49; 65.99
93	 H-Cl	75	190-195 (2-PrOH)	50.73/66.52; 67.21
94		40	64-66 (2-PrOH)	52.22/68.27; 72.93
95		84	97-98 (EtOH)	52.25/60.10
96		73	72-75 (EtOH)	51.96/58.57
97		75	135-136.5 (2-PrOH)	52.31/68.32
98		73	119-121 (EtOH)	53.79/72.73

**Príklad 99**

3-[2-(2-bróm-4,6-difluórfenoxy)etoxy]-5-metoxy-1-[2-(4-nitrofenoxy)etyl]-  
1H-indazol



2,7 g (8 mmólov) 5-metoxy-1-[2-(4-nitrofenoxy)-etyl]-1H-indazol-3-olu sa rozpustí v 50 ml DMSO a po častiach reaguje s 0,4 g (16,7 mmólov) hydridu sodného (95 %). Po miešaní po dobu 15 minút sa po kvapkách pridá roztok 2,17 g (8 mmólov) 1-(2-bróm-4,6-difluórfenoxy)-2-chlóretánu v 20 ml DMSO a zmes sa mieša pri 60 °C po dobu 3 hodiny. Po ochladení sa pridá 200 ml vody, zmes sa mieša po dobu 6 hodín a zrazenina sa odfiltruje s odsávaním a rekrystalizuje sa z etanolu.

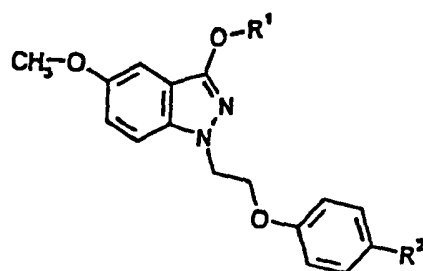
Výtťažok: 1,7 g (37,6 % teoretického výtťažku).

T.t.: 102 °C.

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): = 46,3 CH<sub>2</sub>N, 54,3 CH<sub>3</sub>O, 66,6 CH<sub>2</sub>O, 66,9 CH<sub>2</sub>O, 71,3 CH<sub>2</sub>O.

Syntéza zlúčenín z príkladov 100 až 111 sa vykoná analogicky s postupom podľa príkladu 99.

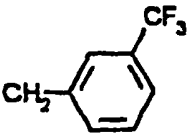
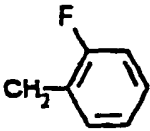
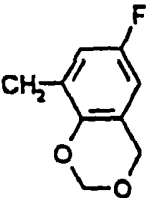
Tabuľka 8 1-(4-fluórbenzyl)-3-alkyloxyindazoly



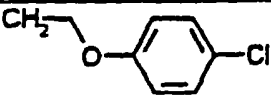
Vzorec XIV

R<sup>2</sup> = NO<sub>2</sub>

Príklad	R <sup>1</sup>	Výťažok (%teor.)	T.t. (°C)	<sup>13</sup> C NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , CH <sub>2</sub> (ppm))
100		48	110-116 (EtOH)	67.86; 68.55; 68.84
101		18	157-161 (EtOAc)	65.90; 66.06; 70.53
102		33	181-184 (MeCN)	68.21; 71.36
103		29	195-197 (MeCN)	66.91; 70.44
104		63	153-156 (MeCN)	67.71; 70.89
105		50	158-165 (MeCN)	67.78; 70.60
106		40	167-171 (MeCN)	67.51; 67.03
107		55	91-98 (EtOH)	64.69; 66.97

108		47	91-96 (EtOH)	67.87; 69.65
109		60	144- 147 (MeCN)	64.50; 67.89
110		53	177- 178.5 (MeCN)	63.93; 64.82; 67.04; 90.63

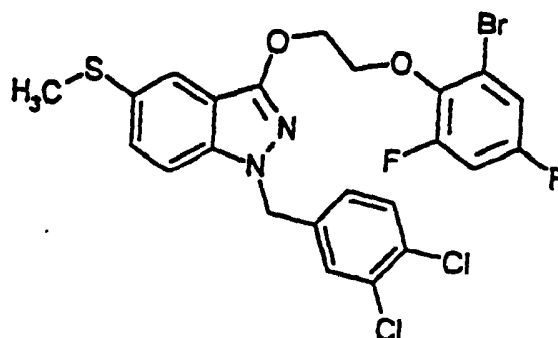
Vzorec XIV, R<sup>2</sup> = Cl

Príklad R <sup>1</sup>	Výťažok (% teor.)	T. t. (°C)	<sup>13</sup> C NMR (DMSO-d <sub>6</sub> CH <sub>2</sub> (ppm))
111 	6	110-116 (EtOH)	66.92; 67.32; 67.60

### Príklad 112

3-[2-(2-bróm-4,6-difluórfenoxy)etoxy]-1-[3,4-dichlórbenzyl]-

5-metyltio-1H-indazol



3,6 g (11 mmólov) 1-(3,4-dichlórbenzyl)-5-metyltio-1H-indazol-3-olu sa rozpustí v 100 ml DMSO a po častiach reaguje s 0,34 g (13,2 mmólov) hydridu sodného (95 %). Po miešaní po dobu 2 hodiny sa po kvapkách pridá roztok 3,0 g (11

mmólov) 1-(2-bróm-4,6-difluórfenoxy)-2-chlóretánu v 20 ml DMSO a zmes sa mieša pri 60 °C po dobu 3 hodiny. Po ochladiení sa po kvapkách pridá 200 ml vody, zmes sa extrahuje trikrát 100 ml etylacetátu a kombinované organické fázy sa premyjú 50 ml vody, sušia sa cez síran sodný a destilujú sa do sucha vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v 100 ml chloroformu, extrahuje sa vortexovaním so 100 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a 100 ml vody, organická fáza sa suší cez síran sodný a destiluje sa do sucha a zvyšok sa prečistí kvapalinovou chromatografiou (silikagel 60/0,2 – 0,5 mm, eluens: metylénchlorid/metanol = 9 : 1).

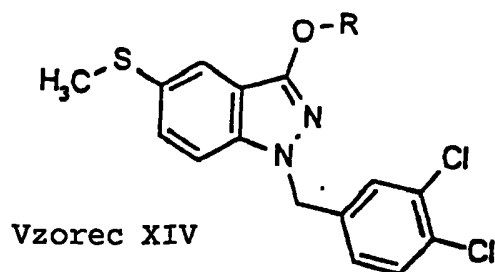
Výtťažok: 0,3 g (5 % teoretického výtťažku).

T.t.: 46 - 49 °C.

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): = 18,4  $\text{CH}_3\text{S}$ , 51,7  $\text{CH}_2\text{N}$ , 68,3  $\text{CH}_2\text{O}$ , 72,7  $\text{CH}_2\text{O}$ .

Syntéza zlúčenín z príkladu 113 sa vykoná analogicky s postupom podľa príkladu 112.

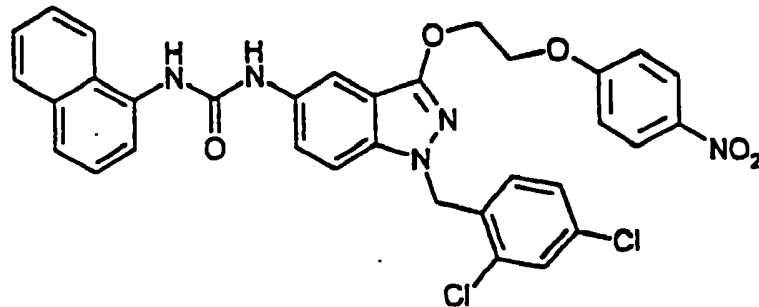
Tabuľka 9 Substituované 1-benzyl-3-alkyloxy-5-metyltioindazoly



Príklad	R	Výtťažok (%teor.)	T.t. (°C)	$^{13}\text{C}$ NMR (DMSO- $d_6$ $\text{CH}_2$ (ppm))
113		74	134-139 (EtOH)	51.62/71.09

**Príklad 114**

1-{1-[2,4-dichlórbenzyl]-3-[2-(4-nitrofenoxy)etoxy]-1H-indazol-5-yl}-  
3-naftalén-1-ylmočovina



2,9 g (6,1 mmólov) 1-[1-(2,4-dichlórbenzyl)-3-hydroxy-1H-indazol-5-yl]-3-naftalén-1-ylmočoviny sa rozpustí v 70 ml DMSO a po častiach reaguje s 0,22 g (9 mmólov) hydridu sodného (95 %). Po miešaní po dobu 10 minút sa po kvapkách pridá roztok 1,5 g (6,1 mmólov) 2-(4-nitrofenoxy)etyl bromidu v 10 ml DMSO a zmes sa mieša pri 60 °C po dobu 3 hodiny. Po ochladení sa pridá 400 ml vody a zmes sa mieša po dobu 3 hodiny a extrahuje sa trikrát 400 ml etylacetátu. Kombinované organické fázy sa premyjú 100 ml vody, sušia sa cez síran sodný, destilujú sa do sucha vo vákuu a zvyšok sa rekryštalizuje z metanolu.

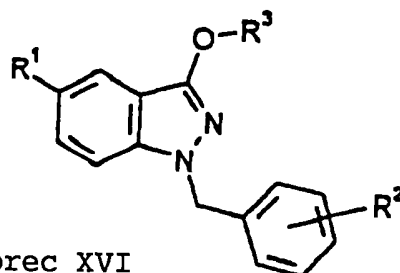
Výtťažok: 1,3 g (33,2 % teoretického výtťažku).

T.t.: 179 - 183 °C.

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): = 48,8  $\text{CH}_2\text{N}$ , 67,1  $\text{CH}_2\text{O}$ , 67,3  $\text{CH}_2\text{O}$ .

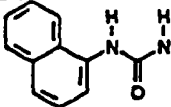

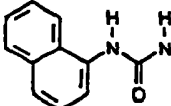
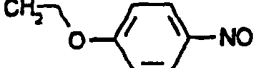
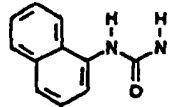
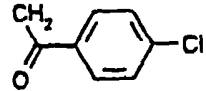
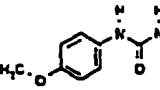
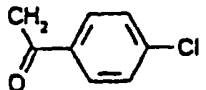
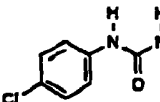
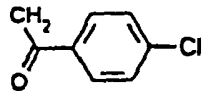
Syntéza zlúčenín z príkladov 115 až 123 sa vykoná analogicky s postupom podľa príkladu 114.

Tabuľka 10 Substituované 1-benzyl-3-alkyloxyindazol-5-amíny

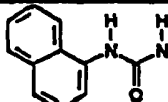
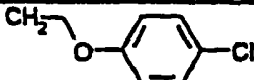
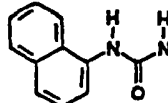
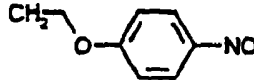
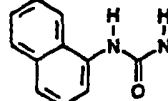
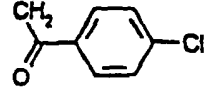
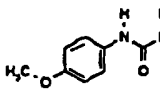
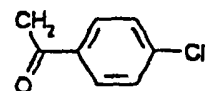


$\text{R}^2 = 3,4\text{-Cl}_2$

Vzorec XVI

Príklad	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	Výtťažok (%teor.)	T.t. (°C)	<sup>13</sup> C NMR (DMSO-d <sub>6</sub> CH <sub>2</sub> (ppm)
115			19	159-168 (MeOH)	48.33/64.65; 65.35
116			6	178-188 (MeOH)	48.37/65.29; 65.48
117			23	146-153 (MeOH)	50.63/71.05
118			23	149-155 (MeOH)	50.44/71.01
119			50	209-211 (BuOH)	50.71/71.03

Vzorec XVI, R<sup>2</sup> = 2,4-Cl<sub>2</sub>

Príklad	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	Výtťažok (%teor.)	T.t. (°C)	<sup>13</sup> C NMR (DMSO-d <sub>6</sub> CH <sub>2</sub> (ppm)
120			31	184-187 (dioxan)	49.13/66.93; 67.82
121			33	179-183 (MeOH)	48.87/67.16; 67.33
122			26	185-187 (BuOH)	49.00/71.01
123			39	192-196 (MeCN)	48.98/70.98

Na stanovenie antiastmatického, antialergického, protizápalového a/alebo imunomodulačného pôsobenia zlúčenín podľa predkladaného vynálezu sa vykonali pokusy in vitro a in vivo. Zlúčeniny vzorca I podľa predkladaného vynálezu sa prekvapujúco viažu na imunofilíny a inhibujú ich peptidyl-prolyl cis-izomerázovú (PPIázovú) aktivitu. Pre počiatočný screening (10 mmól/l) sa stanoví inhibícia ľudského cyklofilínu B v PPIázovom teste.

Test na stanovenie peptidyl-prolyl izomerázovej (PPIázovej) aktivity a inhibície

Spôsob:

PPIázová aktivita sa testuje s použitím bežného enzymatického testu (G. Fisher, H. Bang, C. Mech, Biomed. Biochim. Acta, 43, 1101 – 1111, G. Fisher, H. Bang, A. Schellenberger, Biochim. Biophys. Acta, 791, 1984, 87 – 97, D. H. Rich a kol., J. Med. Chem., 38, 4164 – 4170, 1995).

Zlúčeniny vzorca I podľa predkladaného vynálezu sú pre-inkubované pri 4 °C v priebehu 15 minút s 10 nmól Cyp B. Enzymová reakcia sa spustila po pridaní testovacieho peptidu Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-Nan po pridaní chymotrypsínu a HEPES pufru. Potom sa zaznamenáva a hodnotí zmena extinkcie pri 390 nm. Fotometricky detekované zmeny extinkcie sú spôsobené dvoma pod-reakciami: a) rýchlym štiepením trans-peptidu chymotrypsínom, b) neenzymatickou cis-trans izomerizáciou, ktorá je katalyzovaná cyklofilínmi. Príslušné PPIázové aktivity zlúčenín všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu sú uvedené v tabuľke 11.

Tabuľka 11

Príklad	Inhibícia PPlázovej aktivity v (%) pri 10 $\mu$ M
1	95
7	70
9	90
32	70
41	71
66	40
73	67
84	90
114	100
116	90
121	100

Inhibícia eozinofilie neskorej fázy 24 hodín po inhalácii ovalbumínu u aktívne senzibilizovaných morčienec

Spôsob:

Inhibícia pľúcnej infiltrácie eozinofilmi pomocou testovaných substancií sa testovala v teste in vivo na samcoch Dunkin – Hartley morčienec (200 – 250 g) senzibilizovaných proti ovalbumínu. Senzibilizácia bola vykonaná dvoma intraperitoneálnymi injekciami suspenzie 20  $\mu$ g OVA spolu s 20 mg hydroxidu hlinitého ako adjuvans v 0,5 ml fyziologického salinického roztoku na zviera, ktoré sa podali v dvoch nasledujúcich dňoch. 14 dní po druhej injekcii sa zvieratám podal mepyrámínmaleát (10 mg/kg i.p.) kvôli prevencii úmrtia na anafylaxiu. O 30 minút neskôr sa zvieratá vystavili na 30 sekúnd v plastovom boxe aerosolu obsahujúcom OVA (0,5 mg/ml), ktorý sa pripravil v nebulizačnom zariadení za použitia stlačeného vzduchu (19,6 kPa) (expozícia alergénom). Kontrolným zvieratám sa aplikoval nebulizovaný salinický roztok. 24 hodín po aplikácii boli zvieratá utratené nadmernou

dávkou etyluretánu (1,5 g/kg telesnej hmotnosti i.p.) a vykonala sa bronchoalveolárna laváž (BAL) s použitím 2 x 5 ml fyziologického salinického roztoku. Odobrala sa BAL kvapalina, odstredila sa pri 300 rpm po dobu 10 minút a bunečná peleta sa resuspendovala v 1 ml fyziologického salinického roztoku. Eozinofily sa farbili s použitím testovacieho gítu od Becton – Dickinson (č. 5877) na farbenie eozinofilov a spočítali sa v Neubauerovej komôrke. 2 kontrolné skupiny (nebulizácia fyziologickým salinickým roztokom a nebulizácia roztokom OVA) sa použili v každom teste.

Percento inhibície eozinofílie v testovanej skupine liečenej zlúčeninami podľa predkladaného vynálezu sa vypočítalo podľa nasledujúceho vzorca:

$$(A - C) - (B - C) / (A - C) \times 100 = \% \text{ inhibície}$$

Testované substancie sa podávali intraperitoneálne alebo orálne ako suspenzia v 10 % polyetylén glykolu 300 a 0,5 % 5-hydroxyetylcelulóze a aplikácia sa vykonala 2 hodiny pred aplikáciou alergénu. Kontrolné skupiny sa liečili vehikulom zodpovedajúcim forme podania testovanej substancie. Počet zvierat v kontrolnej a testovanej skupine bol 3 – 10. Výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke 12.

Tabuľka 12

Pr.	Dávka (mg/kg)	Podanie	Eozinofily milióny/zviera $x \pm s$			Inhibícia (%)
			A	B	C	
1	10	i.p. – 2h	2,11 $\pm$ 1,05	1,23 $\pm$ 0,38	0,67 $\pm$ 0,23	61
	30	p.o. – 2h	3,49 $\pm$ 1,47	1,75 $\pm$ 1,86	0,83 $\pm$ 0,30	65
8	10	i.p. – 2h	2,46 $\pm$ 1,08	1,84 $\pm$ 0,94	0,97 $\pm$ 0,47	41
32	10	i.p. – 2h	1,93 $\pm$ 0,75	0,86 $\pm$ 0,49	0,66 $\pm$ 0,12	85
91	10	i.p. – 2h	2,89 $\pm$ 1,66	1,16 $\pm$ 0,65	0,47 $\pm$ 0,24	71
99	10	i.p. – 2h	1,93 $\pm$ 0,75	1,35 $\pm$ 0,67	0,66 $\pm$ 0,12	46
	30	p.o. – 2h	1,81 $\pm$ 0,23	1,33 $\pm$ 0,23	0,33 $\pm$ 0,08	33
107	10	i.p. – 2h	2,46 $\pm$ 1,08	1,44 $\pm$ 0,92	0,97 $\pm$ 0,47	68
114	10	i.p. – 2h	1,93 $\pm$ 0,75	1,19 $\pm$ 0,43	0,66 $\pm$ 0,12	58

A = Eozinofily v kontrolnej skupine s aplikáciou OVA a vehikula,

B = Eozinofily v skupine s aplikáciou testovanej substancie a OVA,

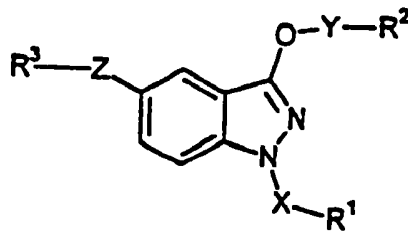
C = Eozinofily v kontrolnej skupine s aplikáciou 0,9 % NaCl a vehikula,

x = priemerné hodnoty, s = štandardná odchýlka.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú preto vhodné na prípravu liekov na liečenie ochorení, ktoré sú spojené s potlačením imunologických dejov.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Nové 1,5- a 3-O-substituované 1H-indazoly všeobecného vzorca I:



vzorec I

kde:

X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> majú nasledujúce významy:

X môže byť -SO<sub>2</sub>-, -SO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(C=O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(C=O)-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CHOH-, -CHOH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CH=CH-, -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, kde p = 1 ... 4,

Y môže byť -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(C=O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(C=O)-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(C=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CHOH-, -CHOH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CH=CH-, -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, kde p = 1 ... 4,

Z môže byť -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, kde p = 1 ... 4, -NH-, -NH(C=O), -NH-(C=O)-NH-, -NH-(C=O)-O-, -NH-CH<sub>2</sub>-(C=O) a -NH-(C=O)-CH<sub>2</sub>,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> môžu byť rovnaké alebo rôzne a majú nasledujúce významy: mono-, bi- alebo tricyklické nasýtené alebo mono- alebo polynenasýtené karbocykly majúce 5 až 14 atómov v kruhu, konkrétne fenyl, naftyl, antranyl, fluorenyl; alebo mono-, bi- alebo tricyklické nasýtené alebo mono- alebo polynenasýtené heterocykly majúce 5 až 15 atómov v kruhu a 1 až 6 heteroatómov, ktorými sú výhodne N, O a S, konkrétne trifenyl, pyridinyl, izoxazolyl, benzimidazolyl, benzo[1,3]dioxolyl, pyrimidinyl, chinolyl, chinazolinyl, morfolinyl, pyrrolidinyl, pyrolyl, fenyl[1,2,4]oxadiazolyl, fenylthiazolyl,

kde karbocykly a heterocykly môžu byť mono- alebo polysubstituované skupinami vybranými z nasledujúcich skupín:

-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -O-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cykloalkyl, mono-, bi- alebo tricyklické nasýtené alebo mono- alebo polynenasýtené karbocykly majúce 3 až 14 atómov v kruhu, mono-, bi- alebo tricyklické nasýtené alebo mono- alebo polynenasýtené heterocykly majúce 5 až 15 atómov v kruhu a 1 až 6 heteroatómov, ktorými sú výhodne N, O a S, -F, -Cl-, -Br-, -I-, -OH, -SH, -NO<sub>2</sub>, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)<sub>2</sub>, -NHC<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-aryl, -N(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> -aryl)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> - aryl), -NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -NHCO-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> - aryl, -CONHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -CONHC<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-aryl, -CONHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -CONHSO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> -aryl, -CN, -(CO)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -(CS)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -COOH, -COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -O-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-aryl, -O-(CO)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -O-(CO)C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-aryl, benzyl, benzyloxy, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -S-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-aryl, -CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-COOH, kde p je 1 až 4, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, kde p = 1 až 4, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-aryl,

R<sup>1</sup> môže byť ďalej H (ale nie vtedy, pokiaľ X = CH<sub>2</sub>),

R<sup>3</sup>-Z môže byť ďalej NO<sub>2</sub>,

za podmienky, že sú vylúčené zlúčeniny všeobecného vzorca I,

pokiaľ Y = -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(C=O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(C=O)-NH-, kde p = 1 až 4, tak R<sup>2</sup> nesmie byť pyridín, piperazín, pyrimidín, tetrahydropyridín,

pokiaľ je Z -NH-(C=O)-, -NH-(C=O)-NH-, -NH-(C=O)-O-, -NH(C=O)-CH<sub>2</sub>- a zároveň je R<sup>1</sup> fenyl, monosubstituovaný alebo polysubstituovaný skupinami vybranými z nasledujúcich skupín: -COOH, COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-COOH, kde p = 1 – 4, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, kde p = 1 – 4, -CONHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -CONHC<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-aryl, -CONHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -CONHSO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-aryl, 1H-tetrazol-5-yl, potom nesmie byť R<sup>2</sup> fenyl, monosubstituovaný alebo polysubstituovaný CN, halogénom, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylom, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyloxy skupinou, CF<sub>3</sub>,

pokiaľ R<sup>3</sup>-Z = NO<sub>2</sub>, tak nesmie mať R<sup>1</sup>-X a R<sup>2</sup>-Y súčasne nasledujúce významy:

R<sup>1</sup>-X = benzyl, 4-metoxybenzyl,

R<sup>2</sup>-Y = benzyl, pikoly.

2. Zlúčeniny vzorca I vybrané z nasledujúcej skupiny:

3-[2-(2-bróm-4,6-difluórfenoxy)etoxy]-5-metoxy-1-(toluén-4-sulfonyl)-  
1H-indazol,

5-metoxy-1-(toluén-4-sulfonyl)-3-[5-(3-trifluórmetylfenyl)-1,2,4-oxadiazol-  
3-ylmetoxy]-1H-indazol,

6-{2-[5-metoxy-1-(toluén-4-sulfonyl)-1H-indazol-3-yloxy]-acetyl}-3,4-  
dihydro-1H-chinolín-2-ón,

N-(2,4-difluórfenyl)-2-[5-metoxy-1-(toluén-4-sulfonyl)-1H-indazol-3-yloxy]acetamid,

3-(6-chlórbenzo[1,3]dioxol-5-ylmetoxy)-5-metoxy-1-(3-nitrobenzyl)-  
1H-indazol,

3-[3-(4-fluórfenyl)propoxy]-5-nitro-1-(3-nitrobenzyl)-1H-indazol,

3-[3-(6-chlórbenzo[1,3]dioxol-5-ylmetoxy)-5-metoxy-  
-indazol-1-ylmetyl]fenylamín,

1-(4-fluórbenzyl)-5-metoxy-3-[2-(4-nitrofenoxy)etoxy]-1H-indazol,

3-[2-(2-bróm-4,6-difluórfenoxy)etoxy]-5-metoxy-1-[2-(4-nitrofenoxy)etyl]-  
1H-indazol,

3-[2-(2-bróm-4,6-difluórfenoxy)etoxy]-1-[3,4-dichlórbenzyl]-

5-metyltio-1H-indazol,

1-{1-[2,4-dichlórbenzyl)-3-[2-(4-nitrofenoxy)etoxy]-1H-indazol-5-yl}-

3-naftalén-1-ylmočovina.

3. Fyziologicky prijateľné soli nových zlúčenín vzorca I podľa nárokov 1 alebo 2, **vyznačujúce sa tým**, že sú pripravené neutralizáciou báz anorganickými alebo organickými kyselinami alebo neutralizáciou kyselín anorganickými alebo

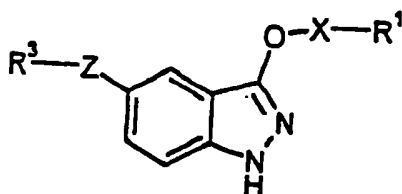
organickými bázami alebo kvarternizáciou terciálnych amínov za vzniku kvartérnych amóniových solí.

4. Použitie zlúčenín vzorca I a ich solí podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 3 ako terapeuticky aktívnych zlúčenín na výrobu liekov na liečenie ochorení sprostredkovaných PPIázou.

5. Použitie zlúčenín vzorca I a ich solí podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 3 ako terapeuticky aktívnych zlúčenín na výrobu liekov na liečenie ochorení spojených s potlačením imunitných dejov.

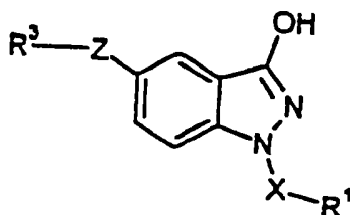
6. Spôsob prípravy zlúčenín vzorca I podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 3, vyznačujúci sa tým, že zahrňuje:

a) pre  $X = -SO_2-$ ,  $-SO-$ , reakciu postupom podľa schémy 1 tak, že 1H-indazol-3-yl sulfonáty II



Vzorec II

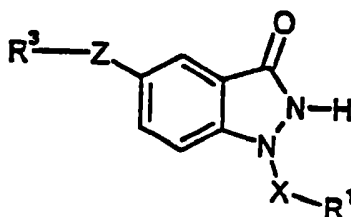
reagujú za prítomnosti bázy a prípadne za prítomnosti riedidla, za zisku zlúčenín všeobecného vzorca III,



kde  $R^1$ ,  $R^3$ , X a Z sú rovnaké, ako boli definované v nároku 1, a reakciu 1H-indazol-3-yl sulfonátov II alebo 1-sulfonylindazolov III, pokiaľ je to vhodné, tak za prítomnosti bázy, hlavne hydridu sodného, a pokiaľ je to vhodné, tak za prítomnosti riedidla, najmä dimetylsulfoxidu, so zlúčeninami všeobecného vzorca Hal-Y- $R^2$ , kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y a Z sú rovnaké, ako boli definované v nároku 1 a Hal je atóm halogénu vybraný zo skupiny zahrňujúcej F, Cl, Br alebo I, za zisku zlúčenín všeobecného vzorca I, kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y a Z sú rovnaké, ako boli definované v nároku 1,

b) pre X =  $-(CH_2)_p-$ ,  $-(CH_2)_p-O-$ ,  $-(CH_2)_p-(C=O)-$ ,  $-(CH_2)_p-(C=O)-NH-$ ,  $-(CH_2)_p-CHOH-$ ,  $CHOH-(CH_2)_p-$ ,  $-(CH_2)_p-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-(CH_2)_p-$ , kde  $p = 1 - 4$ , reakciu postupom podľa schémy 2, pri ktorej zlúčeniny všeobecného vzorca III reagujú, pokiaľ je to vhodné, tak za prítomnosti bázy, hlavne hydridu sodného, a pokiaľ je to vhodné, tak za prítomnosti riedidla, hlavne dimetylsulfoxidu, so zlúčeninami všeobecného vzorca Hal-Y- $R^2$ , kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y a Z sú rovnaké, ako boli definované v nároku 1 a Hal je atóm halogénu vybraný zo skupiny zahrňujúcej F, Cl, Br alebo I, za zisku zlúčenín všeobecného vzorca I, kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y a Z sú rovnaké, ako boli definované v nároku 1,

kde zlúčenina vzorca III môže byť tiež prítomná v tautomérnej forme ako zlúčenina vzorca IV



podľa schémy 3.

7. Farmaceutický prostriedok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje ako aktívnu zložku aspoň jednu zlúčeninu vzorca I podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 3 a fyziologicky prijateľné nosiče a/alebo riedidlá alebo pomocné činidlá.

8. Farmaceutický prostriedok, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje ako aktívnu zložku aspoň jednu zlúčeninu vzorca I podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 3 a vhodný nosič.
9. Farmaceutický prostriedok podľa akéhokoľvek z nárokov 1, 2, 3, 7 a 8, **vyznačujúci sa tým**, že je vo forme tablety, poťahovanej tablety, kapsule, aerosolu, práškového prostriedku, náplasti, roztoku, ampule alebo čípku.
10. Použitie zlúčenín vzorca I podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 3 a/alebo farmaceuticky prijateľných solí podľa nárokov 7 a 8 ako činidiel majúcich antiastmatické, antialergické, protizápalové a/alebo imunomodulačné účinky buď samostatne alebo vo vzájomnej kombinácii alebo v kombinácii s nosičmi.