PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

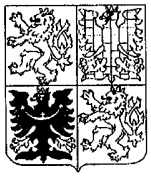
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:
2000 - 1623

(13) Druh dokumentu: **A3**

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **09.10.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **04.11.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/064160**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.08.2001**
(Věstník č. 8/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/IB98/01579**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/23076**

(71) Přihlašovatel:
PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;

(72) Původce:
Marfat Anthony, Mystic, CT, US;

(74) Zástupce:
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Terapeuticky účinné látky na bázi nahrazení katecholu indazolovým bioisosterem v inhibitorech PDE4

(57) Anotace:

Terapeuticky aktivní látky užitečné při léčení nebo prevenci chorob a stavů zahrnujících zánětlivé choroby, jako jsou záněty kloubů, Crohnova choroba a zánětlivá choroba střev; respirační choroby, jako je chronická obstrukční choroba plic (COPD), včetně astma, chronická bronchitis a pulmonárního emfyzému; infekční choroby, včetně endotoxického šoku a syndromu toxického šoku; imunitní choroby, jako je systemický lupus erythematosus a psoriasis; a jiných chorob zahrnujících resorpci kosti a reperfusní poranění, přičemž taková látka zahrnuje sloučeninu, která je inhibitorem isozymu fosfodiesterasy 4 (PDE4), přičemž indazol tvoří podstatnou součást celkové chemické struktury této sloučeniny a představuje bioisosterickou nádradu za zbytek katecholu nebo jeho funkčního derivátu ve známé sloučenině se stejným typem terapeutické aktivity. a zbývající součásti celkové chemické struktury této sloučeniny zůstávají stejné.

CZ 2000 - 1623 A3

10.05.01 2000-1623

01-1026-00-Ma

Terapeuticky účinné látky na bázi nahrazení katecholu indazolovým bioisosterem v inhibitorech PDE4

Oblast techniky

Vynález se týká látek, farmaceutických kompozic a způsobů léčení, při nichž se využívá jedné nebo více takových látek jako účinných složek či účinných činidel, přičemž uvedená látka obsahuje zbytek indazolu, jako podstatný znak své celkové chemické struktury a indazol představuje bioisosterickou náhradu katecholu nebo jeho funkčního derivátu.

Látky obsahující katechol, jakož i látky na bázi indazolu vykazují biologickou aktivitu selektivních inhibitorů fosfodiesterasy (PDE) typu IV a produkce faktoru nekrosy nádorů (TNF), a jako takové jsou užitečné při léčení asthma, chronické obstrukční choroby plic (COPD), psoriasis, alergické rhinitis, dermatitis, Crohnovy choroby, arthritis a jiných zánětlivých chorob, AIDS, septického šoku a jiných chorob zahrnujících produkci TNF. Vynález se také týká způsobu použití takových sloučenin při léčení výše uvedených chorob u savců, zejména lidí, a farmaceutických kompozic na bázi výše uvedených sloučenin.

Podstata vynálezu

Od té doby, co se zjistilo, že cyklický adenosinfosfát (AMP) je intracelulárním druhým mediátorem (E. W. Sutherland and T. W. Rall, Pharmacol Rev., 12, 265, 1960), se stala inhibice fosfodiesteras cílem pro modulaci, a v důsledku toho pro terapeutickou intervenci u řady chorobných procesů. V pozdější době byly zjištěny určité třídy PDE (J.

10.05.01

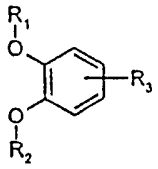
A. Beavo et al., TiPS, 11, 150, 1990) a jejich selektivní inhibice vedla ke zlepšené chemoterapii (C. D. Nicholson a M. S. Hahid, TiPS, 12, 19, 1991). Zejména se zjistilo, že inhibice PDE typu IV může vést k inhibici uvolňování mediátoru zánětu (M. W. Verghese et al., J. Mol. Cell Cardiol., 12 (suppl. II) S 61, 1989) a relaxaci hladkého svalu dýchacích cest (T. J. Torphy, Directions for New Anti-Asthma Drugs, ed. S. R. O'Donnell a C. G. A. Persson, 1988, 37, Birkhauser-Verlag). Sloučeniny, které inhibují PDE typu IV, ale které mají špatnou účinnost proti jiným typům PDE, budou tedy inhibovat uvolňování mediátorů zánětů a vyvolávat relaxaci hladkého svalstva dýchacích cest bez toho, že by měly kardiovaskulární účinky nebo účinky proti krevním destičkám.

O TNF je známo, že se podílí na mnoha infekčních a autoimunitních chorobách (W. Friers, FEBS Letters, 285, 199, 1991). Dále se ukázalo, že TNF je hlavním mediátorem zánětlivé odpovědi pozorované při sepsi a septickém šoku (C. E. Spooner et al., Clinical Immunology and Immunopathology, 62 S11, 1992). Role těchto mediátorů v patogenesi Crohnovy choroby je rozebrána v publikaci Van Hogezand, R. A. a Verspaget, H. W., Drugs, 56(3), 299 až 305 (1998).

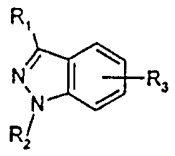
Tento vynález je založen na zjištění, že indazolové jádro je zbytkem, který může být bioisosterickou náhradou zbytku katecholu, který představuje z funkčního hlediska podstatnou část struktury endogenních ligandů, které působí na receptory fosfodiesterasy-4, a tím uskutečňují základní tělesné metabolické funkce. Indazolové jádro představuje bioisosterickou náhradu za zbytek katecholu, který tvoří podstatnou část řady léčiv, která již byla nebo v budoucnu budou vyvinuta pro terapeutické účely, jak je podrobně popsáno dále v tomto textu. Tuto bioisosterickou náhradu lze lépe pochopit na základě dále znázorněných strukturních

10.05.01

vzorců zbytku katecholu a zbytku indazolu, který ho nahrazuje. Strukturu zbytku katecholu lze vyjádřit vzorcem 1.1 a strukturu zbytku indazolu vzorcem 1.2



(1.1)



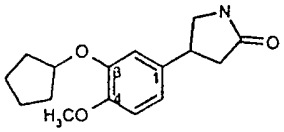
(1.2)

Pojmy "bioisoster", "bioisosterická náhrada", "bioisosterické nahrazení" či "bioisosterismus" a jim blízce příbuzné pojmy, kterých se používá v tomto textu, mají význam, jaký se jim obecně v tomto oboru připisuje. Bioisostery jsou atomy, ionty nebo molekuly, v nichž se periferní vrstvy elektronů mohou považovat za identické. Pojmu "bioisoster" se obvykle používá pro část molekuly, na rozdíl od celé molekuly, jako takové. Bioisosterické nahrazení zahrnuje použití jednoho bioisosteru náhradou za jiný bioisoster, za předpokladu, že biologická aktivita prvního bioisosteru zůstane zachována nebo se jen mírně změní. Bioisostery jsou tedy v tomto případě atomy nebo skupiny atomů podobné velikosti, tvaru a elektronové hustoty. Za základ bioisosterismu je považován logický předpoklad, že zamýšlené bioisosterické nahrazení povede k zachování podobných biologických vlastností. Takový logický předpoklad může být založen na samotné strukturní podobnosti, a platí zvláště v těch případech, kdy je známa řada podrobností o charakteristických doménách receptoru atd., k nimž se bioisostery vážou nebo které mají nějaký účinek na tyto bioisostery.

Fosfodiesterasa-4 je cAMP-specifickou fosfodiesterasou, která hraje významnou úlohu při regulaci zánětů

10.05.01

a aktivaci buněk imunitního systému. U inhibitorů PDE-4 byla zaznamenána významná rozličnost různých strukturních typů, a v srdečním svalu a hladkém svalstvu dýchacích cest a artérií byly charakterizovány PDE isozymy. Pozornost se také zaměřila na vysoce afinitní allosterické vazebné místo, které se hojně vyskytuje v mozkovém isozymu PDE4, jehož odlišná modulace vzhledem k cAMP katalytickému místu, umožnila vyvinout léčiva s vyšší terapeutickou užitečností. Reprezentativním příkladem inhibitorů PDE4 tohoto typu je rolipram, sloučenina, která jako klíčovou součást své celkové chemické struktury, obsahuje katechol, a lze ji znázornit následujícím vzorcem



V tomto popisu je tedy popsán značný počet látek obsahujících indazol, které jsou inhibitory PDE4 a které jsou výsledkem bioisosterického nahrazení katecholu ve sloučeninách, které katechol původně obsahovaly a také vykazovaly aktivitu inhibitoru PDE4. V tomto textu je však také popsána celá řada sloučenin obsahujících katechol, které jsou inhibitory PDE4, a jsou tedy vhodné pro bioisosterické nahrazení indazolem podle tohoto vynálezu. Vzniklé indazolové sloučeniny jsou nárokovány jak jako nové látky, tak jako produkty bioisosterického nahrazení indazolem podle tohoto vynálezu.

Podstata vynálezu

Do rozsahu inhibitorů PDE4 podle vynálezu tedy spadají sloučeniny, jejichž terapeutická užitečnost spočívá v jejich aktivitě, jako inhibitorů fosfodiesterasy-4, obsahující indazol jako podstatnou součást své celkové chemické

10.05.01

struktury, přičemž indazol představuje bioisosterickou náhradu za katechol nebo jeho funkční derivát ve známé sloučenině, jejíž terapeutická užitečnost je rovněž založena na aktivitě inhibitoru fosfodiesterasy-4, a zbývající součásti celkové chemické struktury jsou stejné.

Předmětem vynálezu jsou zejména výše popsané sloučeniny, které jsou terapeuticky užitečné při léčení nebo prevenci asthmatu.

Předmětem vynálezu je dále zlepšený způsob léčení astmatu za použití známé sloučeniny, která jako podstatnou součást své celkové chemické struktury obsahuje zbytek katecholu nebo jeho funkční derivát, jehož podstata spočívá v tom, že se použije sloučeniny, která jako podstatnou součást své celkové chemické struktury obsahuje zbytek indazolu, přičemž zbývající součásti její chemické struktury zůstávají stejné a indazolový zbytek představuje bioisosterickou náhradu za zbytek katecholu.

Předmětem vynálezu jsou dále sloučeniny (a), které jsou v terapeuticky účinném množství úžitečné jako terapeutická činidla pro léčení nebo prevenci; a (b), které jsou užitečné jako aktivní přísady ve farmaceutické kompozici pro léčení choroby nebo stavu nebo chorob nebo stavů zvolených ze souboru v podstatě sestávajícího ze (1) zánětlivých chorob a stavů zahrnujících záněty kloubů, rheumatoidní arthritis, rheumatoidní spondylitis, osteoarthritis, zánětlivou chorobu střev, ulcerativní kolitis, chronickou glomerulonefritis, dermatisis a Crohnovu chorobu; (2) respiračních chorob a stavů zahrnujících syndrom akutního respiračního distresu, bronchitis, chronickou obstrukční chorobu plic (COPD), včetně asthma, chronickou bronchitis a pulmonární emfyzém a silikosu; (3) infekčních chorob a stavů zahrnujících sepsi, septický šok, endotoxický šok,

10.05.01

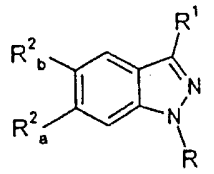
gram negativní sepsi, syndrom toxického šoku, horečku a myalgie vyvolané bakteriálními, virovými nebo fungálními infekcemi a chřipku; (4) imunitních chorob a stavů zahrnujících autoimunitní diabetes, systemický lupus erythrematosus, reakci graft-versus-host, odmítnutí alloštěpu, roztroušenou sklerosu, psoriasis a alergickou rhinitis; a (5) jiných chorob a stavů zahrnujících resorpci kosti; reperfusní poranění; sekundární kachexii následkem infekční nebo zhoubné choroby; sekundární kachexii následkem syndromu získané imunitní nedostatečnosti u člověka (AIDS), infekce virem imunitní nedostatečnosti u člověka (HIV) nebo komplexem spojeným s AIDS (ARC); tvorby keloidů; tvorby jizvové tkáně; diabetes mellitus typu 1; a leukémie; přičemž taková sloučenina zahrnuje inhibitor isozymu fosfodiesterasy 4 (PDE4) a indazol tvoří podstatnou součást její celkové chemické struktury a představuje bioisosterickou náhradu za zbytek katecholu nebo jeho funkčního derivátu ve známých sloučenině se stejným typem jedné nebo většího počtu terapeutických aktivit, přičemž zbývající součásti její celkové chemické struktury zůstávají stejné.

Z výše uvedených chorob a stavů, které je možno léčit za použití indazolových bioisosterů podle vynálezu jsou zvláště důležité zánětlivé choroby a stavy a respirační choroby a stavy. Ze zánětlivých chorob a stavů, které jsou zvláště důležité s ohledem na úspěšné léčení za použití sloučenin podle vynálezu, je možno uvést záněty kloubů, rheumatoidní arthritis, osteoarthritis a zánětlivou chorobu střev. Z respiračních chorob a stavů, které jsou zvláště důležité s ohledem na úspěšné léčení za použití sloučenin podle vynálezu, je možno uvést asthma, syndrom akutního respiračního distresu a bronchitis.

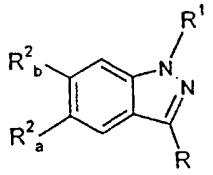
Předmětem vynálezu jsou nové látky a terapeutická činidla a účinné přísady užitečné při léčení nebo prevenci

10.05.01

jedné nebo většího počtu z výše uvedených chorob a stavů, které zahrnují sloučeniny obecného vzorce IA nebo IB



(IA)



(IB)

kde

R představuje člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího v podstatě z vodíku; alkylskupiny s 1 až 9 atomy uhlíku; skupiny $-(CH_2)_n$-cykloalkyl se 3 až 10 atomy uhlíku v cykloalkylové části, kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; alkoxyalkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alifatických částí; alkenylskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku; $-(CH_2)_n$-heterocyklyl se 3 až 9 atomy uhlíku v heterocyklické části, kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; a $-(Z^1)_b(Z^2)_c$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, kde b a c představuje každý nezávisle číslo 0 nebo 1, Z^1 představuje alkylenskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylenskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, a Z^2 představuje O, S, SO_2 nebo NR^{119}, a dále kde heterocyklyl představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z akridinyl-, benzimidazolyl-, benzodioxolanu, 1,3-benzodioxol-5-yl-, benzo[b]furyl-, benzo[b]thienyl-, benzoxazolyl-, benzthiazolyl-, karbazolyl-, cinnolinyl-, 2,3-dihydrobenzofuryl-, 1,3-dioxanu, 1,3-dioxolanu, 1,3-dithianu, 1,3-dithiolanu, furyl-, imidazolidinyl-, imidazolinyl-, imidazolyl-, 1H-indazolyl-, indolinyl-, indolyl-, 3H-indolyl-, isoindolyl-, isochinolyl-, isothiazolyl-, isoxazolyl-, morfolinyl-, 1,8-naftyri-

dinyl-, oxadiazolyl-, 1,3-oxathiolanu, oxazolidinyl-, oxazolyl-, oxiranyl-, parathiazinyl-, fenazinyl-, fenothiazinyl-, fenoxazinyl-, ftalazinyl-, piperazinyl-, piperidyl-, pteridinyl-, pyranyl-, pyrazinyl-, pyrazolidinyl-, pyrazolinyl-, pyrazolo[1,5-c]triazinyl-, pyrazolyl-, pyridazinyl-, pyridyl-, pyrimidinyl-, pyrimidyl-, pyrrolyl-, pyrrolidinyl-, purinyl-, chinazolinyl-, chinolyl-, 4H-chinolizinyl-, chinoxalinyl-, tetrazolidinyl-, tetrazolyl-, thiadiazolyl-, thiazolidinyl-, thiazolyl-, thienyl-, thiomorfolinyl-, triazinyl-, a triazolylskupiny; a aryl představuje karbocyklický zbytek, který je členem nezávisle zvoleným ze souboru v podstatě sestávajícího z benzyl-; cis- a trans-dekahydronaftyl-; 2,3-1H--dihydroindenyl- (indanyl-); indenyl-; 1-naftyl-; 2-naftyl-; fenyl-; a 1,2,3,4-tetrahydronaftylskupiny; přičemž alkylové, alkenylové, alkoxyalkylové, heterocyklylové a arylové zbytky uvedené v definici R jsou substituovány 0 až 3 substituenty, z nichž každý zahrnuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; hydroxyskupiny; alkylskupiny s 1 až 5 atomy uhlíku; alkenylskupiny se 2 až 5 atomy uhlíku; alkoxyskupiny s 1 až 5 atomy uhlíku; cykloalkoxyskupiny se 3 až 6 atomy uhlíku; mono-, di- a trifluormethylskupiny; nitroskupiny; a skupiny $-C(=O)OR^{119}$, $-C(=O)NR^{119}R^{120}$, $-NR^{119}R^{120}$ a $-S(=O)_2NR^{119}R^{120}$;

R^1 představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 9 atomy uhlíku; alkenylskupiny se 2 až 3 atomy uhlíku; fenylskupiny; cykloalkylskupiny se 3 až 7 atomy uhlíku a cykloalkylalkylskupiny s 1 až

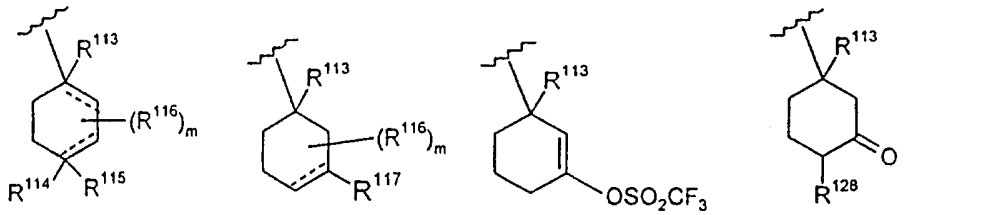
10.05.01

2 atomy uhlíku v alkylové a 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části; přičemž alkylové, alkenylové a fenylové skupiny uvedené v definici R^1 jsou substituovány 0 až 3 substituenty, z nichž každý zahrnuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z methylskupiny, ethylskupiny, mono-, di- a trifluormethylskupiny, bromu, chloru a fluoru; a

$R^2{}_a$ a $R^2{}_b$ jsou nezávisle zvoleny ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku a dále uvedených substituentů, přičemž však jeden, ale nikoliv oba ze symbolů $R^2{}_a$ a $R^2{}_b$ je nezávisle definován jako vodík; a uvedené substituenty zahrnují zbytky skupin souhrnně uvedených v odstavcích (I) až (V), které obsahují substituenty uvedených parciálních vzorců, které jsou podrobně definovány v následujícím textu:

(I)

zbytek parciálního vzorce (IC), (ID), (IE) nebo (IF)



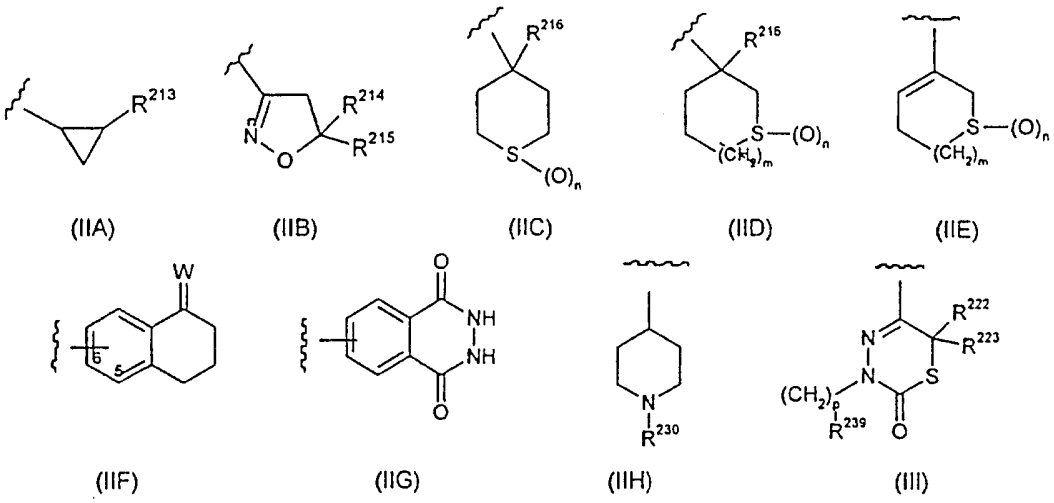
(IC) (ID) (IE) (IF)

(II)

člen zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z R^{229}; $-C(=O)NR^{222}(CHR^{222})_mC(=O)NR^{222}O(CH_2)_q$-aryl se 6 až 10 atomy

uhlíku v arylové části;
$-C(=NR^{242})NH(CH_2)_p$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části;
$-C(=O)NR^{218}(CHR^{222})_mC(=O)NR^{222}(CH_2)_pOR^{222}$;
$-C(=O)NR^{222}(CHR^{222})_mS$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,
$-C[=NOC(=O)R^{235}]R^{236}$,
$-CR^{227}R^{228}CHR^{238}NR^{219}SO_2(CH_2)_pA$;
$-CR^{227}R^{228}CHR^{238}NR^{219}P(=O)(OR^{222})C(=O)$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části;
$-CR^{227}R^{238}CHR^{238}NR^{219}P(=O)(alkoxy)_2$ s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkoxylových částí;
$-Z^3-R^{217}$; a
$-(CR^{227}R^{228})_mNR^{219}(C(O))_qR^{220}$, kde p představuje celo číslo zvolené z 0, 1 a 2; m představuje celé číslo zvolené z 1, 2, 3, 4, 5 a 6; a q představuje celé číslo zvolené z 1 a 2;

nebo zbytek parciálního vzorce IIA až III, včetně:

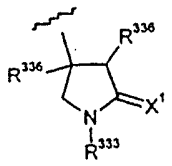


10.05.01

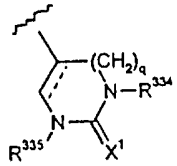
(III)

člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z 2-oxo-4-pyrrolylskupiny; pyrazolylskupiny; 2-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinylskupiny; 2-oxo-3,4-dihydro-4-pyrimidinylskupiny; 2-oxotetrahydro-4-pyrimidinylskupiny; 2-oxotetrahydro-5-pyrimidinylskupiny; 2-oxo-4-pyrimidinylskupiny; a 2-oxo-5-pyrimidinylskupiny; přičemž každá z uvedených skupin R^2_a a R^2_b je substituována 0, 1, 2, 3 nebo 4 skupinami R^{236};

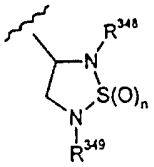
nebo zbytek parciálního vzorce IIIA až IIIT, včetně:



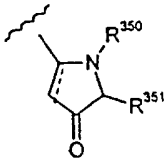
(IIIA)



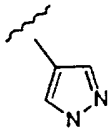
(IIIB)



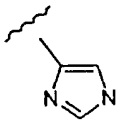
(IIIC)



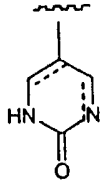
(IIID)



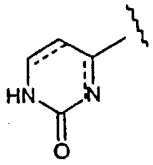
(IIIE)



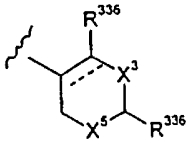
(IIIF)



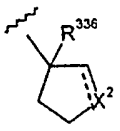
(IIIG)



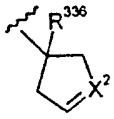
(IIIH)



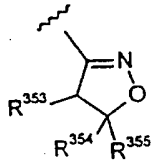
(IIII)



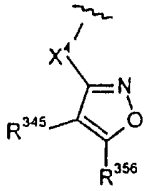
(IIIJ)



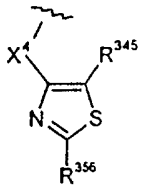
(IIIK)



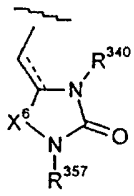
(IIIL)



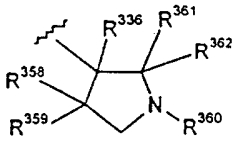
(IIIM)



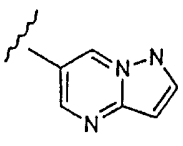
(IIIN)



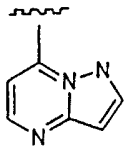
(IIIO)



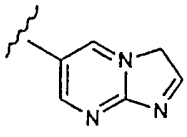
(IIIP)



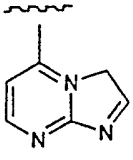
(IIIQ)



(IIIR)



(IIIS)

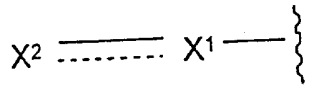


(IIIT)

10.05.01

(IV)

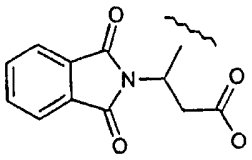
zbytek parciálního vzorce IV



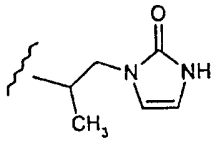
(IV)

(V)

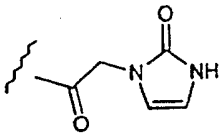
zbytek parciálního vzorce (VA) až (VM), včetně



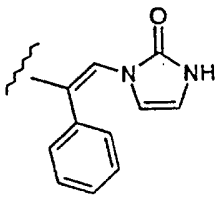
(VA)



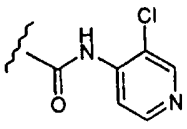
(VB)



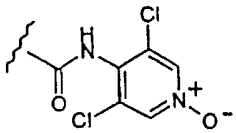
(VC)



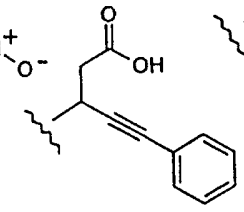
(VD)



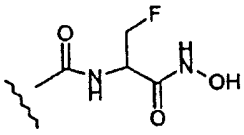
(VE$_a$)



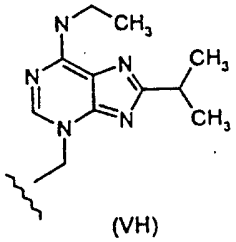
(VE)



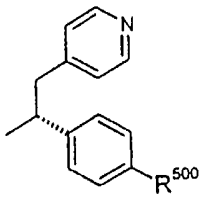
(VF)



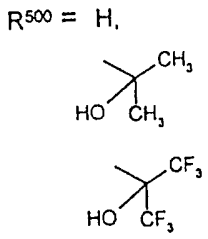
(VG)

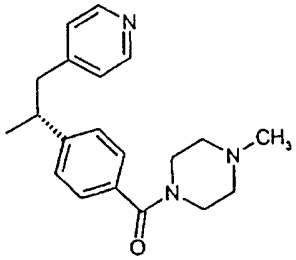


(VH)

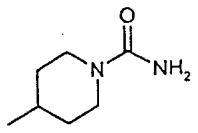


(VI)

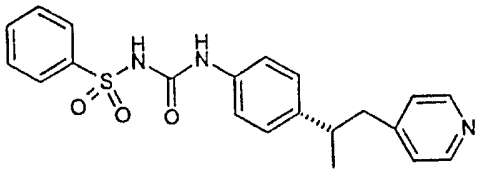




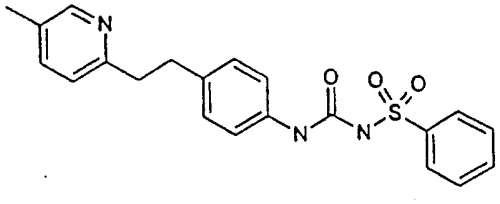
(VJ)



(VK)



(VL)



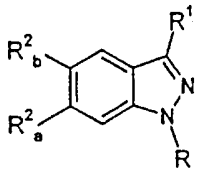
(VM)

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

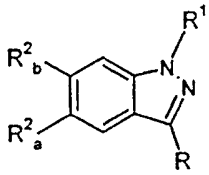
10.05.01

Následuje podrobný popis vynálezu.

Předmětem vynálezu je nová třída terapeuticky aktivních látek a její jednotlivé členy, zahrnující sloučeniny obsahující indazol, které vykazují aktivitu inhibitoru PDE4 a jsou výsledkem bioisosterického nahrazení katecholu indazolem. Předmětem vynálezu jsou zejména nové látky podle vynálezu, které zahrnují sloučeninu obecného vzorce IA nebo IB



(IA)



(IB)

kde

R představuje člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího v podstatě z vodíku; alkylskupiny s 1 až 9 atomy uhlíku; skupiny $-(CH_2)_n$-cykloalkyl se 3 až 10 atomy uhlíku v cykloalkylové části, kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; alkoxyalkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alifatických částí; alkenylskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku; $-(CH_2)_n$-heterocyklyl se 3 až 9 atomy uhlíku v heterocyklické části, kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; a $-(Z^1)_b(Z^2)_c$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, kde b a c představuje každý nezávisle číslo 0 nebo 1, Z^1 představuje alkylenskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylenskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, a Z^2 představuje O, S, SO_2 nebo NR^{119}, a dále kde heterocyklyl představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z akridinyl-, benzimidazolyl-, benzodioxolanu,

10.05.01

1,3-benzodioxol-5-yl-, benzo[b]furyl-, benzo-[b]thienyl-, benzoxazolyl-, benzthiazolyl-, karbazolyl-, cinnolinyl-, 2,3-dihydrobenzofuryl-, 1,3-dioxanu, 1,3-dioxolanu, 1,3-dithianu, 1,3-dithiolanu, furyl-, imidazolidinyl-, imidazolinyl-, imidazolyl-, 1H-indazolyl-, indolinyl-, indolyl-, 3H-indolyl-, isoindolyl-, isochinolyl-, isothiazolyl-, isoxazolyl-, morfolinyl-, 1,8-naftyridinyl-, oxadiazolyl-, 1,3-oxathiolanu, oxazolidinyl-, oxazolyl-, oxiranyl-, parathiazinyl-, fenazinyl-, fenothiazinyl-, fenoxazinyl-, ftalazinyl-, piperazinyl-, piperidyl-, pteridinyl-, pyranyl-, pyrazinyl-, pyrazolidinyl-, pyrazolinyl-, pyrazolo[1,5-c]triazinyl-, pyrazolyl-, pyridazinyl-, pyridyl-, pyrimidinyl-, pyrimidyl-, pyrrolyl-, pyrrolidinyl-, purinyl-, chinazolinyl-, chinolyl-, 4H-chinolizinyl-, chinoxalinyl-, tetrazolidinyl-, tetrazolyl-, thiadiazolyl-, thiazolidinyl-, thiazolyl-, thienyl-, thiomorfolinyl-, triazinyl-, a triazolylskupiny; a aryl představuje karbocyklický zbytek, který je členem nezávisle zvoleným ze souboru v podstatě sestávajícího z benzyl-; cis- a trans-dekahydronaftyl-; 2,3-1H--dihydroindenyl- (indanyl-); indenyl-; 1-naftyl-; 2-naftyl-; fenyl-; a 1,2,3,4-tetrahydronaftylskupiny; přičemž alkylové, alkenylové, alkoxyalkylové, heterocyklylové a arylové zbytky uvedené v definici R jsou substituovány 0 až 3 substituenty, z nichž každý zahrnuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; hydroxyskupiny; alkylskupiny s 1 až 5 atomy uhlíku; alkenylskupiny se 2 až 5 atomy uhlíku; alkoxyskupiny s 1 až 5 atomy uhlíku; cykloalkoxyskupiny se 3 až 6 atomy uhlíku; mono-, di- a trifluormethylskupiny; nitroskupiny; a skupiny

10.05.01

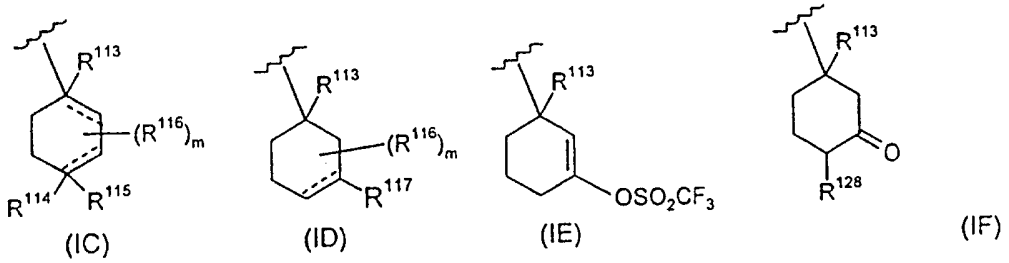
$-C(=O)OR^{119}$, $-C(=O)NR^{119}R^{120}$, $-NR^{119}R^{120}$ a $-S(=O)_2NR^{119}R^{120}$;

R^1 představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 9 atomy uhlíku; alkenylskupiny se 2 až 3 atomy uhlíku; fenylskupiny; cykloalkylskupiny se 3 až 7 atomy uhlíku a cykloalkylalkylskupiny s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové a 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části; přičemž alkylové, alkenylové a fenylové skupiny uvedené v definici R^1 jsou substituovány 0 až 3 substituenty, z nichž každý zahrnuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z methylskupiny, ethylskupiny, mono-, di- a trifluormethylskupiny, bromu, chloru a fluoru; a

$R^2{}_a$ a $R^2{}_b$ jsou nezávisle zvoleny ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku a dále uvedených substituentů, přičemž však jeden, ale nikoliv oba ze symbolů $R^2{}_a$ a $R^2{}_b$ je nezávisle definován jako vodík; a uvedené substituenty zahrnují zbytky skupin souhrnně uvedených v odstavcích (I) až (V)

(I)

zbytek parciálního vzorce IC, ID, IE nebo IF



(IC) (ID) (IE) (IF)

kde

přerušované čáry v parciálních vzorcích IC a ID nezávisle a popřípadě představují jednoduchou nebo dvojnou vazbu, přičemž v parciálním vzorci IC nemohou obě současně představovat dvojné vazby;

m představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3 a 4, a pokud představuje číslo 2, může se vztahovat k jedinému atomu na kruhu;

R^{113} představuje člen zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; bromu, chloru nebo fluoru; kyanoskupiny; alkynylskupiny se 2 až 4 atomy uhlíku substituované 0 nebo 1 substituentem, který je členem zvoleným ze souboru v podstatě sestávajícího z fenylskupiny, pyridylskupiny a pyrimidinylskupiny; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku substituované 0 až 6 atomy bromu, chloru nebo fluoru; skupiny $-CH_2NHC(=O)C(=O)NH_2$; cyklopropylskupiny substituované 0 nebo 1 substituentem, kterým je člen zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z R^{121}; R^{127}; CH_2OR^{119}; $NR^{119}R^{120}$; $CH_2NR^{119}R^{120}$; $C(=O)OR^{119}$; $C(=O)NR^{119}R^{120}$; $C{\equiv}CR^{121}$; C(Z)H a $-CH{=}CR^{121}R^{121}$; přičemž R^{113} ve vzorci IC představuje vodík, když přerušovaná čára vedoucí ke kruhovému atomu uhlíku s připojením R^{113} představuje dvojnou vazbu;

R^{114} představuje člen zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; R^{116}; $C(Y)R^{124}$; $C(=O)OR^{124}$, $C(Y)NR^{127}R^{124}$; CN; $C(NR^{127})NR^{127}R^{124}$; $C(NOR^{119})R^{124}$; $C(=O)NR^{119}NR^{119}C(=O)R^{119}$; $C(=O)NR^{119}NR^{127}R^{124}$; $C(NOR^{124})R^{119}$; $C(NR^{119})NR^{127}R^{124}$; $C(NR^{124})NR^{119}R^{120}$; $C(NCN)NR^{127}R^{124}$; C(NCN)S-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $CR^{119}R^{120}OR^{124}$;

10.05.01

$CR^{119}R^{120}SR^{124}$; $CR^{119}R^{120}S(O)_nR^{125}$, kde
n představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2;
$CR^{119}R^{120}NR^{124}R^{127}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}S(=O)_2R_{15}$;
$CR^{119}R^{120}NR^{127}C(Y)R^{124}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(=O)OR^{125}$;
$CR^{119}R^{120}NR^{127}C(Y)NR^{127}R^{124}$;
$CR^{119}R^{120}NR^{127}C(NCN)NR^{127}R^{124}$,
$CR^{119}R^{120}NR^{127}C(CR^{119}NO_2)$S-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $CR^{119}R^{120}C(=O)OR^{125}$;
$CR^{119}R^{120}C(Y)NR^{127}R^{124}$;
$CR^{119}R^{120}C(NR^{127})NR^{127}R^{124}$; $CR^{119}R^{120}CN$;
$CR^{119}R^{120}C(NOR^{120})R^{124}$; $CR^{119}R^{120}C(NOR^{124})R^{120}$;
$CR^{119}R^{120}NR^{127}C(NR^{127})$S-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části;
$CR^{119}R^{120}NR^{127}C(NR^{127})NR^{127}R^{124}$;
$CR^{119}R^{120}NR^{127}C(=O)C(=O)NR^{127}R^{124}$;
$CR^{119}R^{120}NR^{127}C(=O)C(=O)OR^{124}$; tetrazolyl-; thiazolyl-; imidazolyl-; imidazolidinyl-; pyrazolyl-; thiazolidinyl-; oxazolyl-; oxazolidinyl-; triazolyl-; isoxazolyl-; oxadiazolyl-; thiadiazolylskupiny; skupiny $CR^{119}R^{120}$(tetrazolyl); $CR^{119}R^{120}$(thiazolyl); $CR^{119}R^{120}$(imidazolyl); $CR^{119}R^{120}$(imidazolidinyl); $CR^{119}R^{120}$(pyrazolyl); $CR^{119}R^{120}$(thiazolidinyl); $CR^{119}R^{120}$(oxazolyl); $CR^{119}R^{120}$(oxazolidinyl); $CR^{119}R^{120}$(triazolyl); $CR^{119}R^{120}$(isoxazolyl); $CR^{119}R^{120}$(oxadiazolyl); $CR^{119}R^{120}$(thiadiazolyl); $CR^{119}R^{120}$(morfolinyl); $CR^{119}R^{120}$(piperidyl); $CR^{119}R^{120}$(piperazinyl); a $CR^{119}R^{120}$(pyrrolyl); přičemž heterocyklické skupiny uvedené v definici R^{114} jsou substituovány 0 až 3 substituenty R^{124};

R^{115} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z R^{119}; OR^{119}; $-CH_2OR^{119}$; kyanoskupiny; $C(=O)R^{119}$; $C(=O)OR^{119}$, $C(=O)NR^{119}R^{120}$; a $NR^{119}R^{120}$, přičemž R^{115} chybí, když

10.05.01

přerušovaná čára ve vzorci IC představuje dvojnou vazbu; nebo

R^{114} a R^{115} jsou brány dohromady za vzniku skupiny =O nebo $=R^{118}$; nebo

R^{115} představuje vodík a R^{114} představuje skupinu OR^{124}; SR^{124}; $S(O)_nR^{125}$; kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; $S(=O)_2NR^{127}R^{124}$; $NR^{127}R^{124}$; $NR^{124}C(=O)R^{119}$; $NR^{127}C(Y)R^{124}$; $NR^{127}C(=O)OR^{125}$; $NR^{127}C(Y)NR^{127}R^{124}$; $NR^{127}S(=O)_2NR^{127}R^{124}$; $NR^{127}C(NCN)NR^{127}R^{124}$; $NR^{127}S(=O)_2R^{125}$; $NR^{127}C(CR^{119}NO_2)NR^{127}R^{124}$; $NR^{127}C(NCN)$S-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $NR^{127}C(CR^{119}NO_2)$S-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku; $NR^{127}C(NR^{127})NR^{127}R^{124}$; $NR^{127}C(=O)C(=O)NR^{127}R^{124}$; a $NR^{127}C(=O)C(=O)OR^{124}$;

R^{116} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z methylskupiny a ethylskupiny substituované 0 až 5 atomy bromu, chloru nebo fluoru; přičemž vzhledem k jedinému atomu uhlíku, k němuž ke R^{116} připojen, m může představovat číslo 2;

R^{117} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z OR^{124}; SR^{124}; $SO_2NR^{127}R^{124}$; $NR^{127}R^{124}$; $NR^{124}C(=O)R^{119}$; $NR^{127}C(Y)R^{124}$; $NR^{127}C(=O)OR^{125}$; $S(O)_nR_{12}$, kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; $OS(=O)_2R^{122}$; OR^{122}; $OC(=O)NR^{123}R^{122}$; $OC(=O)R^{123}$; $OC(=O)OR^{123}$; $O(CR^{122}R^{123})_mOR^{122}$, kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; $CR^{119}R^{120}OR^{124}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}R^{124}$; $C(Y)R^{124}$;, $C(=O)OR^{124}$; $C(Y)NR^{127}R^{124}$; CN; $C(NR^{127})NR^{127}R^{124}$;

10.05.01

$C(NOR^{119})R^{124}$; $C(=O)NR^{119}NR^{119}C(=O)R^{119}$; $C(=O)NR^{119}NR^{127}R^{124}$; $C(NOR^{124})R^{119}$; $C(NR^{119})NR^{127}R^{124}$; $C(NR^{124})NR^{119}R^{120}$; $C(NCN)NR^{127}R^{124}$; C(NCN)S-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; tetrazolyl-; thiazolyl-; imidazolyl-; imidazolidinyl-; pyrazolyl-; thiazolidinyl-; oxazolyl-; oxazolidinyl-; triazolyl-; isoxazolyl-; oxadiazolyl- a thiadiazolylskupiny; přičemž uvedené heterocyklické skupiny jsou substituovány 0 až 3 substituenty, přičemž substituentem je R^{124};

R^{118} představuje člen zvolený ze souboru v podstatě sestávajícho ze skupin $-NR^{125}$; $-NCR^{119}R^{120}$-alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenylové části; $-NOR^{124}$; $-NOR^{129}$; $-NOCR^{119}R^{120}$-alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenylové části; $-NNR^{119}R^{124}$; $-NNR^{119}R^{129}$; -NCN; $-NNR^{119}C(Y)NR^{119}R^{124}$; $-C(CN)_2$; $-CR^{124}CN$; $-CR^{124}C(=O)OR^{119}$; $-CR^{124}C(=O)NR^{119}R^{124}$; $-C(CN)NO_2$; -C(CN)C(=O)O-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; -C(CN)OC(=O)O-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; -C(CN)-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $-C(CN)C(=O)NR^{119}R^{124}$; 2-(1,3-dithianu), 2-(1,3-dithiolanu), dimethylthioketalu, diethylthioketalu, 2-(1,3-dioxolanu), 2-(1,3- dioxanu), 2-(1,3-oxathiolanu); dimethylketalu a diethylketalu;

R^{119} a R^{120} představuje každý člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku substituované 0 až 3 atomy fluoru;

R^{121} představuje fluor nebo R^{120};

R^{122} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; alkenylskupiny se 2 až 3 atomy uhlíku; cykloalkylskupiny se 3 až 7 atomy uhlíku; cykloalkylalkylskupiny se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části; arylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku; a heterocyklylskupiny se 3 až 9 atomy uhlíku, přičemž uvedená arylskupina a heterocyklylskupina mají význam uvedený v definici $R^A{}_5$ výše, a skupiny R^{122} jsou substituovány 0 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru v podstatě sestávajícího z methylskupiny; ethylskupiny; mono-, di- a trifluormethylskupiny; a bromu, chloru nebo fluoru;

R^{123} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku a R^{122};

R^{124} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku a R^{125}; nebo, když se R^{124} a R^{127} vyskytují společně, jako $NR^{127}R^{124}$, potom mohou být brány dohromady spolu s dusíkem, k němuž jsou připojeny, za vzniku 5- až 7-členného kruhu, který popřípadě obsahuje další heteroatom zvolený z O, N a S;

R^{125} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a skupiny $-(CR^{119}R^{120})_nR^{126}$, kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2, a R^{126} a uvedená alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku jsou substituovány 0 až 3 substituenty, z nichž každý je člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; nitroskupiny; kyanoskupiny; $NR^{120}R^{127}$; $C(=O)R^{119}$; OR^{119};

10.05.01

$C(=O)NR^{120}R^{127}$; $OC(=O)NR^{120}R^{127}$; $NR^{127}C(=O)NR^{127}R^{120}$; $NR^{127}C(=O)R^{120}$; $NR_{17}C(=O)O$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $C(NR^{127})NR^{127}R^{120}$; $C(NCN)NR^{127}R^{120}$; C(NCN)S-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $NR^{127}C(NCN)S$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $NR^{127}C(NCN)NR^{127}R^{120}$; $NR^{127}S(=O)_2$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $S(O)_n$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku; kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; $NR^{127}C(=O)C(=O)NR^{127}R^{120}$; $NR^{127}C(=O)C(=O)R^{127}$; thiazolylskupiny; imidazolylskupiny; oxazolylskupiny; pyrazolylskupiny; triazolylskupiny; tetrazolylskupiny; a alkylskupiny s 1 až 2 atomy uhlíku substituované 0 až 3 atomy fluoru;

R^{126} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z cykloalkylskupiny se 3 až 7 atomy uhlíku; pyridylskupiny; pyrimidinylskupiny; pyrazolylskupiny; imidazolylskupiny; triazolylskupiny; pyrrolylskupiny; piperazinylskupiny; piperidylskupiny; morfolinylskupiny; furylskupiny; thienylskupiny; thiazolylskupiny; chinolylskupiny; naftylskupiny; a fenylskupiny;

R^{127} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z OR^{119} a R^{120};

R^{128} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; $C(Y)R^{124}$; $C(=O)OR^{124}$; $C(Y)$-$NR^{127}R^{124}$; CN; $C(NR^{127})NR^{127}R^{124}$; $C(NOR^{119})R^{124}$; $C(=O)NR^{119}NR^{119}C(=O)R^{119}$; $C(=O)NR^{119}NR^{127}R^{124}$; $C(NOR^{124})R^{119}$; $C(NR^{119})NR^{127}R^{124}$; $C(NR^{124})NR^{119}R^{120}$; $C(NCN)NR^{127}R^{124}$; C(NCN)S-alkyl s 1 až 4 atomy

uhlíku v alkylové části; $CR^{119}R^{120}OR^{124}$; $CR^{119}R^{120}SR^{124}$; $CR^{119}R^{120}S(O)_nR^{125}$, kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; $CR^{119}R^{120}NR^{124}R^{127}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}S(=O)_2R^{125}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(Y)R^{124}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(=O)OR^{125}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(Y)NR^{127}R^{124}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(NCN)NR^{127}R^{124}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(CR_9NO_2)$S-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; tetrazolylskupiny; thiazolylskupiny; imidazolylskupiny; imidazolidinylskupiny; pyrazolylskupiny; thiazolidinylskupiny; oxazolylskupiny; oxazolidinylskupiny; triazolylskupiny; isoxazolylskupiny; oxadiazolylskupiny; a thiadiazolylskupiny; přičemž uvedené heterocyklické skupiny jsou substituvány 0 až 3 substituenty, z nichž každý je nezávisle zvolen ze souboru v podstatě sestávajícího z R^{124};

R^{129} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $-C(=O)R^{12}$; $-C(=O)NR^{119}R^{124}$; $-S(=O)_2R^{125}$ a $-S(=O)_2NR^{119}R^{124}$;

Y představuje kyslík nebo síru; a

Z představuje kyslík; NR^{127}; NCN; $C(-CN)_2$; $CR^{119}CN$; $CR^{119}NO_2$; $CR^{119}C(=O)OR^{119}$; $CR^{119}C(=O)NR^{119}R^{120}$; C(-CN)C(=O)O-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; a $C(-CN)-C(=O)NR^{119}R^{120}$;

(II)

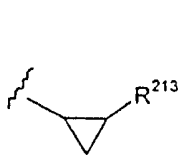
nebo substituenty definující R^2_a a R^2_b zahrnují člen zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z R^{229}; $-C(=O)NR^{222}(CHR^{222})_mC(=O)NR^{222}O(CH_2)_q$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části;

10.05.01

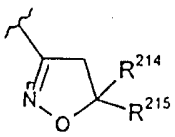
$-C(=NR^{242})NH(CH_2)_p$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části;
$-C(=O)NR^{218}(CHR^{222})_mC(=O)NR^{222}(CH_2)_pOR^{222}$;
$-C(=O)NR^{222}(CHR^{222})_mS$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části;
$-C[=NOC(=O)R^{235}]R^{236}$;
$-CR^{227}R^{228}CHR^{238}NR^{219}SO_2(CH_2)_pA$;
$-CR^{227}R^{228}CHR^{238}NR^{219}P(=O)(OR^{222})C(=O)$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části;
$-CR^{227}R^{238}CHR^{238}NR^{219}P(=O)(alkoxy)_2$ s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkoxylových částí;
$-Z^3-R^{217}$; a
$-(CR^{227}R^{228})_mNR^{219}(C(O))_qR^{220}$, kde p představuje celo číslo zvolené z 0, 1 a 2; m představuje celé číslo zvolené z 1, 2, 3, 4, 5 a 6; a q představuje celé číslo zvolené z 1 a 2;

nebo substituenty definující $R^2{}_a$ a $R^2{}_b$ zahrnují:

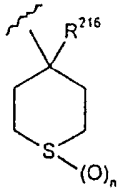
zbytek parciálního vzorce (IIA) až (III), včetně:



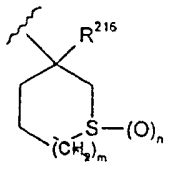
(IIA)



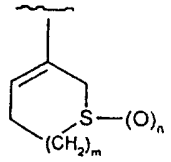
(IIB)



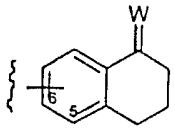
(IIC)



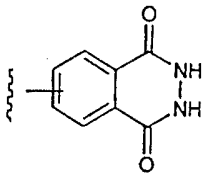
(IID)



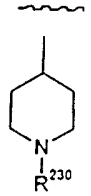
(IIE)



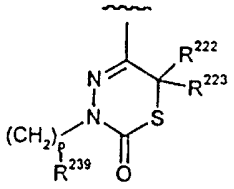
(IIF)



(IIG)



(IIH)



(III)

přičemž pro parciální vzorce IIA až III platí, že

struktury parciálních vzorců IIF a IIG jsou k jádru IA nebo IB připojeny na uhlících 5, 6 nebo 7 uvedených parciálních vzorců IIF a IIG; přerušovaná čára v parciálních vzorcích IIC a IID označuje jednoduchou vazbu nebo dvojnou vazbu s tou výjimkou, že R^{316} ve vzorcích IIC a IID chybí, když tato přerušovaná čára označuje dvojnou vazbu; n představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; p představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3, 4, 5 a 6; a m představuje celé číslo zvolené z 0 a 1;

R^{213} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího ze skupin $-C(=O)N(CH_3)(OCH_3)$ a $-(CH_2)_nOH$, kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3 a 4;

R^{214} a R^{215} jsou nezávisle zvoleny ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; ethylskupiny; $-CO_2H$ a $-C(=O)NHOH$;

R^{216} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; hydroxyskupiny; alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; -OC(=O)-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; a -OC(=O)-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části;

R^{217} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě stávajícího z arylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku a 5- až 10-členné heterocyklylskupiny, přičemž tyto skupiny definující R^{217} jsou substituovány 0 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; trifluormethylskupiny;

kyanoskupiny; nitroskupiny; skupiny $-CO_2R^{222}$; alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; skupiny $-OC(=O)$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $-NR^{222}C(=O)$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $-C(=O)NH_2$; $-C(=O)NHOH$; $-C(=O)O$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; $-S(O)_nR^{222}$, kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; benzoylskupiny; $-NR^{222}R^{223}$; $-OR^{222}$; alkanoylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; $-Y^1$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; $-C(=O)O$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; $-NH$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku; $-C(=O)NH$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; $-C(=O)NR^{222}O(CH_2)_n$--aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, kde n představuje celé číslo zvolené z 1, 2 a 3; a $-SO_2NH$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku;

R^{218} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; a $-(CH_2)_n$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3 a 4;

R^{219} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; $-OR^{222}$; $-(CH_2)_mA$; a $-CH_2O(CH_2)_mA$, kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2;

R^{220} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; $-OR^{222}$; $-CR^{222}R^{223}OR^{222}$; $-CR^{222}R^{223}NR^{222}R^{223}$; $-CR^{222}(OR^{223})CR^{222}R^{223}OR^{222}$; 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylskupiny; $-NR^{222}C(=O)NR^{222}R^{223}$; $-S(CR^{222}R^{223})_nCH_3$, kde

n představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3, 4 a 5; $-NR^{222}(CH_2)_q$(pyridyl), kde q představuje celé číslo zvolené z 0 a 1; $-P(=O)(alkoxy)_2$ s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkoxylových částí; $-NR^{222}R^{223}$; $-NR^{222}OR^{223}$; $-NR^{222}NR^{223}R^{221}$; $-NR^{222}CH_2R^{224}$; $-OCH_2NR^{222}C(=O)R^{224}$; $-OCH_2C(=O)NR^{225}R^{226}$; $-OCHR^{222}OC(=O)$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $-OCHR^{222}C(=O)$-alkoxy s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části; $-O(CH_2)_mR^{221}$ a $-NR^{222}(CH_2)_mR^{221}$, kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2;

R^{221} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku a A;

R^{222} a R^{223} představuje každý člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{224} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z methylskupiny a fenylskupiny;

R^{225} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; methylskupiny; ethylskupiny a skupiny $-CH_2CH_2OH$;

R^{226} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; methylskupiny; ethylskupiny; skupiny $-CH_2C(=O)NH_2$ a $-CH_2CH_2OH$;

R^{227} představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; hydroxyskupiny; kyanoskupiny; halogenu; alkylskupiny s 1 až 3 atomy

uhlíku; alkoxyskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku; $-NR^{222}R^{223}$; $-C(=O)OR^{222}$; $-C(=O)R^{222}$; $-CH=CR^{222}R^{223}$; $-C\equiv CR^{222}$; $-CH_2NR^{222}R^{223}$; $-CH_2OR^{222}$; $-C(=O)NR^{222}R^{223}$; $-C(Y^5)H$; a $-CH_2NR_{12}C(=O)C(=O)NR^{222}R^{223}$; přičemž, když R^{227} představuje hydroxyskupinu, potom R^{228} představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

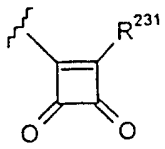
R^{228} představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; fluoru; kyanoskupiny; a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; přičemž uvedená methylskupina je substituována 0 až 3 substituenty, z nichž každý zahrnuje atom fluoru; nebo

R^{227} a R^{228} jsou brány dohromady za vzniku oxoskupiny (=O);

R^{229} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z fenylskupiny; naftylskupiny; pyrrolylskupiny; furylskupiny; thienylskupiny; oxazolylskupiny; pyridylskupiny; pyrimidinylskupiny; pyridazinylskupiny; chinolylskupiny; isochinolylskupiny; 5,6,7,8-tetrahydrochinolylskupiny; a 5,6,7,8-tetrahydroisochinolylskupiny, přičemž uvedené skupiny R^{229}, s výjimkou fenylskupiny, jsou substituovány 0 až 3 substituenty R^{233} a fenylskupina ve významu R^{229} je substituována 0 až 3 substituenty nezávisle zvolenými z R^{233} a R^{234};

R^{230} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $-C(=O)R^{231}$; $-C(=O)C(=O)R^{231}$; $-C(=O)C(Y^2)C(=O)R^{231}$ a zbytku parciálního vzorce IIJ

10.05.01



(IIJ)

kde

R^{231} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; $-OR^{232}$; $-NHR^{232}$; $-NHOH$; $-NHNH_2$; $-(CH_2)_nY^3$(fenyl) a $-(CH_2)_nY^3$-(pyridyl), kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3 a 4;

R^{232} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 8 atomy uhlíku; $-(CH_2)_nY^3$(fenyl) a $-(CH_2)_nY^3$-(pyridyl), kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3 a 4;

R^{233} představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; alkoxyskupiny s 1 až 7 atomy uhlíku; alkylendioxyskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku; trifluormethylskupiny; $-NR^{222}R^{223}$; nitroskupiny; $-C(NR^{222})NR^{222}R^{223}$; $-C(=O)NR^{222}R^{223}C(=O)R^{222}$; $-C(NOR^{222})R^{223}$; $-C(NCN)NR^{222}R^{223}$; $-C(NCN)SR^{222}$; $-(CH_2)_m(CN)$, kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2 a 3; hydroxyskupiny; $-C(=O)R^{222}$; $-C(=O)NR^{222}OR^{223}$; $-C(=O)NR^{222}NR^{222}R^{223}$; $-OC(=O)NR^{222}R^{223}$; $-NR^{222}C(=O)R^{222}$; $-C(=O)C(=O)NR^{222}R^{223}$; $-CO_2R^{222}$; $-SO_2R^{222}$; $-SO_2NR^{222}R^{223}$; $-C(=O)NR^{222}R^{223}$; $-NR^{222}SO_2R^{223}$ a $-NR^{222}C(=O)NR^{222}R^{223}$;

R^{234} představuje vždy nezávisle člen zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z imidazolylskupiny;

pyrazolylskupiny; triazolylskupiny; tetrazolylskupiny; oxazolylskupiny; isoxazolylskupiny; oxadiazolylskupiny; thiadiazolylskupiny; thiazolylskupiny; oxazolidinylskupiny; thiazolidinylskupiny a imidazolidinylskupiny, přičemž každý z výše uvedených substituentů R^{234} je substituován 0 až 3 substituenty R^{233};

R^{235} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $-NR^{222}R^{223}$; -NH-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; a aryloxyskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku;

R^{236} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a skupiny $-(CH_2)_mY^4$(fenyl), kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3 a 4 a fenylová část skupiny $-(CH_2)_mY^4$(fenyl) uvedené v definici R^{236} je substituována 0 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; $-OR^{222}$; alkanoyloxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; aryloxyskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku; $-NR^{222}R^{223}$; -NH-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku; a -NHC(=O)alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části;

R^{237} představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; $-(CH_2)_pNR^{222}C(=O)CH_3$, kde p představuje celé číslo zvolené z 1, 2, 3, 4 a 5; alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; nitroskupiny; kyanoskupiny; $-NR^{222}R^{223}$; $-CO_2R^{222}$; $-OR^{222}$; $-C(Y^1)NR^{222}R^{223}$; $-NR^{222}C(NCN)S$-alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části; $-NR^{222}C(NCN)NR^{222}R^{223}$;

10.05.01

$-NR^{222}C(=O)NR^{222}R^{223}$; $-NR^{222}C(=O)C(=O)NR^{222}R^{223}$; $-C(=NR^{222})NR^{222}R^{223}$; $-S(O)_mCH_3$, kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; $-C(=NR^{222})S$-alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části; $-NR^{222}SO_2$-alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části; $-OC(=O)R^{222}$; $-OC(=O)NR^{222}R^{223}$; $-NR^{222}SO_2CF_3$; $-NR^{222}C(=O)C(=O)OR^{222}$; $-NR^{222}C(=O)R^{222}$; $-NR^{222}C(=O)OR^{222}$; imidazolylskupiny; thiazolylskupiny; oxazolylskupiny; pyrazolylskupiny; triazolylskupiny; a tetrazolylskupiny;

R^{238} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; fluoru; kyanoskupiny; a alkylskupiny s 1 až 2 atomy uhlku, přičemž tato alkylskupina je substituována 0 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; $-C(=O)NR^{222}R^{223}$; a $-C(=O)OR^{222}$;

R^{239} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z fenylskupiny substituované 0 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z $-NR^{222}R^{223}$, nitroskupiny, halogenu, $-OR^{222}$, $-NHR^{240}$, $-NR^{240}R^{241}$ a $-C(=O)OR^{222}$;

R^{240} a R^{241} představuje každý člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 8 atomy uhílku a alkenylskupiny se 2 až 8 atomy uhlíku;

R^{242} představuje pyridin-4-ylskupinu substituovanou 0 až 2 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; a alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku;

10.05.01

A představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; pyridyl-; morfolinyl-; piperidyl-; imidazolyl-; thienyl-; pyrimidinyl-; thiazolyl-; triazolyl-; chinolyl-; fenyl- a naftylskupinu; přičemž skupiny uvedené v definici A jsou substituovány 0 až 3 substituenty R^{237}; nebo A představuje skupinu $-(CH_2)_qS$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, kde q představuje celé číslo zvolené z 1 a 2;

W představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z O; NOH; NNH_2; $NOC(=O)CH_3$; a $NNHC(=O)CH_3$;

Y^1 představuje O nebo S;

Y^2 představuje O, NOH nebo H_2;

Y^3 představuje vazbu nebo skupinu -CH=CH-;

Y^4 představuje vazbu, O, S nebo -NH-;

Y^5 představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z O; NR^{222}; NOR^{222}; NCN; $C(CN)_2$; $CR^{222}NO_2$; $CR^{222}C(=O)OR^{222}$; $CR^{222}C(=O)NR^{222}R^{223}$; $C(CN)NO_2$; $C(CN)C(=O)OR^{222}$ a $C(CN)C(=O)NR^{222}R^{223}$; a

Z^3 představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícho z $-NR^{222}-$; $-(CH_2)_m-$; $-CH_2C(=O)NH-$; $-NHCH_2C(=O)-$; $-CH_2C(Y^1)CH_2-$; -CH=CH-; -C≡C-; $-CH(Y^1H)-$; $-C(Y^1)-$; $-CH_2C(Y^1)$; $-C(Y^1)CH_2-$; $-C(Y_1)C(Y_1)-$; $-CH_2NR^{222}$; $-CH_2-Y^1-$; $-C(Y^1)NR^{218}(CHR^{222})_n-$; $-NR^{218}C(Y^1)(CHR^{222})_n-$;

10.05.01

$-NHCH_2-$; $-Y^1-CH_2-$; $-SOCH_2-$ $-CH_2SO-$; $-SO_2CH_2-$; $-CH_2SO_2-$; $-OC(Y^1)-$; $-N=N-$; $-NHSO_2-$; $-SO_2NH-$; $-C(Y^1)C(Y^1)NH-$; $-NHC(=O)O-$; $-OC(=O)NH-$ a $-NHC(=O)NH-$; přičemž v těchto zbytcích Z_3 n představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3 a 4; a m představuje celé číslo zvolené z 1, 2 a 3;

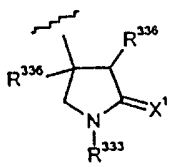
(III)

nebo substituenty definující R^2_a a R^2_b zahrnují:

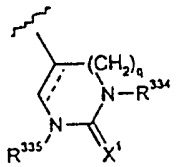
člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z 2-oxo-4-pyrrolylskupiny; pyrazolylskupiny; 2-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinylskupiny; 2-oxo-3,4-dihydro-4-pyrimidinylskupiny; 2-oxotetrahydro-4-pyrimidinylskupiny; 2-oxotetrahydro-5-pyrimidinylskupiny; 2-oxo-4-pyrimidinylskupiny; a 2-oxo-5-pyrimidinylskupiny; přičemž každá z uvedených skupin R^2_a a R^2_b je substituována 0, 1, 2, 3 nebo 4 skupinami R^{236};

nebo substituenty definující R^2_a a R^2_b zahrnují

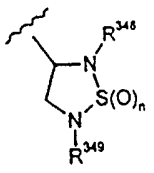
zbytek parciálního vzorce IIIA až IIIT, včetně:



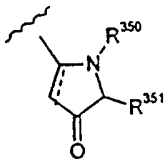
(IIIA)



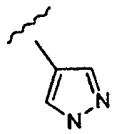
(IIIB)



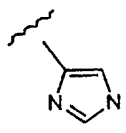
(IIIC)



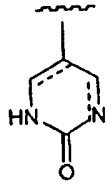
(IIID)



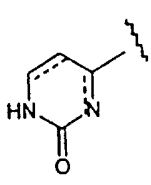
(IIIE)



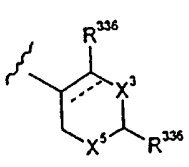
(IIIF)



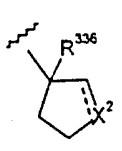
(IIIG)



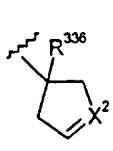
(IIIH)



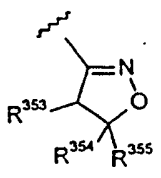
(IIII)



(IIIJ)

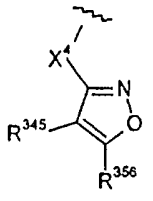


(IIIK)

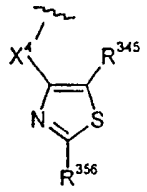


(IIIL)

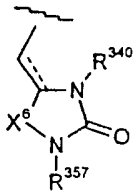
30.05.01



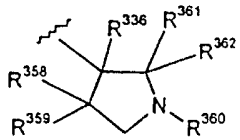
(IIIM)



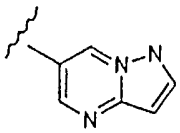
(IIIN)



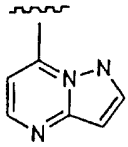
(IIIO)



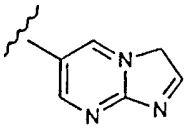
(IIIP)



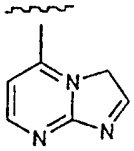
(IIIQ)



(IIIR)



(IIIS)



(IIIT)

přičemž pro tyto parciální vzorce IIIA až IIIT platí, že q v parciálním vzorci IIIB představuje celé číslo zvolené z 0 a 1; n v parciálním vzorci IIIC představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; a přerušovaná čára, která se vyskytuje ve vzorcích IIIB, IIID, IIIG, IIIH, IIII, IIIJ a IIIO představuje dvojnou nebo jednoduchou vazbu;

X^1 představuje kyslík nebo síru;

X^2 v parciálním vzorci IIIK, a když přerušovaná čára v parciálním vzorci IIIJ představuje dvojnou vazbu, představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z CR^{335}; CR^{336}; CR^{346} a $COC(=O)NR^{339}R^{342}$; nebo, když přerušovaná čára ve vzorci IIIJ představuje jednoduchou vazbu, X^2 představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $CR^{335}R^{339}$; $CR^{336}R^{339}$ a $CR^{346}R^{339}$;

30.05.01

X^3 představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $C(=Z^3)$; C(S) a $CR^{336}R^{340}$;

X^4 představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $-(CH_2)_m-$, kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2;

X^5 představuje vazbu nebo skupinu $-CH_2-$;

X^6 představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $-CH_2-$ a $-C(=O)-$;

R^{333} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; hydroxyskupiny; alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; $-CHR^{337}(O)_q(CH_2)_mA$, kde q představuje celé číslo zvolené z 0 a 1, a m představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2;

R^{334} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; hydroxyskupiny; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; alkoxyskupiny s 1 až 2 atomy uhlíku; $-OC(=O)CH_3$; alkenylskupiny se 2 až 3 atomy uhlíku a fenylalkylskupiny s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části;

R^{335} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; hydroxyskupiny; $-(CH_2)_mA$, kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a alkanoylskupiny se 2 až 3 atomy uhlíku, přičemž uvedená alkylskupina je substituována 0 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; nitroskupiny; $-NR^{340}R^{341}$; $-CO_2R^{340}$; $-OR^{340}$;

30.05.01

$-OC(=O)R^{340}$; $-C(=O)R^{340}$; kyanoskupiny; $-C(=Y)NR^{340}R^{341}$; $-NR^{340}C(=Y)NR^{340}R^{341}$; $-NR^{340}C(=Y)R^{340}$; $-NR^{340}C(=O)OR^{340}$; $-C(NR^{340})NR^{340}R^{341}$; $-C(NCN)NR^{340}R^{341}$; $-C(NCN)SR^{340}$; $-NR^{340}SO^2R^{340}$; $-S(O)_mR^{340}$; kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; $-NR^{340}SO_2CF_3$; $-NR^{340}C(=O)C(=O)NR^{340}R^{341}$; $-NR^{340}C(=O)C(=O)OR^{340}$; imidazolylskupiny a 1-(NHR^{340})-2-imidazolylskupiny;

R^{336} představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; bromu, chloru nebo fluoru; kyanoskupiny; R^{343}; cyklopropylskupiny substituované 0 nebo 1 substituentem nezávisle zvoleným ze souboru v podstatě sestávajícího z R^{339}; $-OR^{340}$; $-CH_2OR^{340}$; $-NR^{340}R^{342}$; $-CH_2NR^{340}R^{342}$; $-C(=O)OR^{340}$; $-C(=O)NR^{340}R^{342}$; $-CH=CR^{339}R^{339}$; $-C\equiv CR^{339}$; a $-C(=Z^3)H$;

R^{337} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; $-C(=O)R^{338}$; imidazolyl-; pyrazolyl-; triazolyl-; tetrazolyl-; oxazolyl-; isoxazolyl-; oxadiazolyl-; thiadiazolyl-; thiazolyl-; oxazolidinyl-; thiadiazolidinyl; a imidazolidinylskupiny;

R^{338} představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $-OR^{340}$; $-NR^{340}R^{342}$; a $-R^{343}$;

R^{339} představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; bromu, chloru nebo fluoru; a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku substituované 0 až 3 atomy fluoru;

R^{340} a R^{341} představuje každý člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{342} představuje vždy člen nezávisle zvolený z $-OR^{340}$ a $-R^{340}$;

R^{343} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{344} představuje každý člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; nitroskupiny; kyanoskupiny; $-NR^{340}R^{346}$; $-NR^{346}R^{342}$; $-C(=Z^3)R^{338}$; $-S(O)_mR^{343}$, kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; $-OR^{342}$; $-OC(=O)NR^{340}R^{342}$; $-C(NR^{342})NR^{340}R^{342}$; $-C(NR^{340})SR^{343}$; $-OC(=O)CH_3$; $-C(NCN)NR^{340}R^{342}$; $C(S)NR^{340}R^{342}$; $-NR^{342}C(=O)R^{347}$; $-C(=O)R^{347}$; oxazolyl-; imidazolyl-; thiazolyl-; pyrazolyl-; triazolyl- a tetrazolylskupiny;

R^{345} představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku substituované 0 až 3 atomy fluoru;

R^{346} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; $-R^{343}$; $-C(O)R^{343}$; $-C(=O)C(=O)R^{338}$; $C(=O)NR^{340}R^{342}$; $-S(O)_mR^{343}$; kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; $-C(NCN)SR^{343}$; $-C(NCN)R^{343}$; $-C(NR^{342})R^{343}$; $-C(NR^{342})SR^{343}$; a $C(NCN)NR^{340}R^{342}$;

R^{347} představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $-R^{343}$; $-C(=O)R^{343}$; oxazolidinyl-; oxazolyl-; thiazolyl-; pyrazolyl-;

10.05.01

triazolyl-; tetrazolyl-; imidazolyl-; imidazolinidinyl-; thiazolidinyl-; isoxazolyl-; oxadiazolyl-; thiadiazolyl-; morfolinyl-; piperidyl-; piperazinyl-; a pyrrolylskupiny; přičemž každá z výše uvedených heterocyklických skupin R^{347} je substituována 0 až 2 alkylskupinami s 1 až 2 atomy uhlíku;

R^{348} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 5 atomy uhlíku; alkenylskupiny se 2 až 5 atomy uhlíku; benzylskupiny; a fenethylskupiny;

R^{349} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 5 atomy uhlíku; alkanoylskupiny s 1 až 5 atomy uhlíku; a benzoylskupiny;

R^{350} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; karboxyskupiny; aminokarbonylskupiny; alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku substituované 0 nebo 1 karboxyskupinou, $-(CH_2)_mC(=O)$-alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části; nebo $-(CH_2)_m$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2;

R^{351} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; $-C(=Y)R^{352}$; $-C(=Y)NH35$; $-C(=O)OR^{352}$; a $-(CH_2)_nX^7$(pyridyl), kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3, 4 a 5; a X^7 představuje vazbu nebo skupinu -CH=CH-, přičemž

10.05.01

uvedený pyridylový zbytek je substituován 0 nebo 1 bromem, chlorem nebo fluorem;

R^{352} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z alkylcykloalkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové a 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části; $-(CH_2)_m$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; a $-(CH_2)_nX^7$(pyridyl), kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3, 4 a 5; a X^7 představuje vazbu nebo skupinu -CH=CH-, přičemž uvedený pyridylový zbytek je substituován 0 nebo 1 bromem, chlorem nebo fluorem;

R^{353} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; $-R^{345}$; alkylskupiny s 1 až 3 atomy uhlku substituované 0 nebo 1 hydroxysubstituentem; nebo alkyloxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v každé z alifatických částí;

R^{354} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; $-R^{345}$; karboxyskupiny; alkyloxyalkylskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku v každé z alifaticních částí; cykloalkylskupiny se 3 až 7 atomy uhlíku; a alkylskupiny s 1 až 5 atomy uhlíku substituované 0 nebo 1 skupinou $-NR^{340}R^{341}$; nebo

R^{353} a R^{354} jsou brány dohromady za vzniku $-CH_2OCH_2OCH_2-$;

R^{355} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; hydroxyskupiny; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituované 0 nebo 1 substituentem zahrnujícím člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z hydroxyskupiny; $-C(=O)R^{340}$; $-NR^{340}R^{341}$;

10.05.01

$-(CH_2)_mNHC(=O)R^{340}$; $-(CH_2)_mNHC(=O)R^{343}$; $-(CH_2)_mCO_2R^{340}$; $-(CH_2)_mC(=O)NR^{340}R^{341}$; $-(CH_2)_mC(=O)N(OH)R^{340}$; $-(CH_2)_mSO_2NR^{340}R^{341}$; $-(CH_2)_mPO_3H_2$; $-(CH_2)_mSO_2NHC(=O)R^{343}$; a $-(CH_2)_mSO_2NHC(=O)$(fenyl), kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3 a 4;

R^{356} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; fenylskupiny; $-NR^{340}R^{341}$; a $-NR^{340}$-alkanoyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části;

R^{357} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $-R^{340}$; $-CH_2CO_2R^{343}$; a $-CH_2C(=O)NR^{340}R^{341}$;

R^{358} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $-C(=O)R^{340}$; -C(=O)-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; -C(=O)-heteroaryl se 3 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části; $-CO_2R^{340}$; $-C(=O)NR^{340}R^{341}$; kyanoskupiny; nitroskupiny; $-CH_2OH$; $-NR^{340}SO_2R^{340}$; $-NHSO_2$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku; $-NHCO_2$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $-NR^{340}C(=O)R^{340}$; a $-NHCO_2$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části;

R^{359} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $-R^{345}$, kyanoskupiny; karboxyskupiny, formylskupiny, $-C(=O)R^{340}$ a alkanoylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{360} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z kyanoskupiny; $-NR^{340}R^{341}$;

10.05.01

$-SO_2$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku; $-SO_2$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku; $-C(=O)R^{340}$; -C(=O)-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; -C(=O)-heteroaryl se 3 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části; $-C(=O)NR^{340}R^{341}$; a $-CO_2R^{340}$;

R^{361} a R^{362} představuje každý člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; kyanoskupiny; nitroskupiny; $-CO_2R^{340}$; $-C(=O)NR^{340}R^{341}$; $-CH_2OH$; $-C(=O)R^{340}$; $-NHCO_2R^{340}$ a $-NHSO_2R^{340}$;

A představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z pyridyl-; morfolinyl-; piperidyl-; imidazolyl-; thienyl-; pyrimidinyl-; thiazolyl-; fenyl- a naftylskupiny; přičemž každá z uvedených skupin A je substituována 0 až 2 substituenty R^{344} nebo jedním substituentem R^{345};

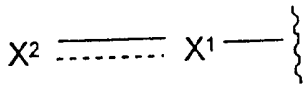
Z^3 představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z O; NR^{342}; NOR^{340}; N(CN); $C(CN)_2$; $CR^{340}NO_2$; $CR^{340}C(=O)OR^{343}$; $CR^{340}C(=O)NR^{340}R^{341}$; $C(CN)NO_2$; $C(CN)C(=O)OR^{343}$; a $C(CN)C(=O)NR^{340}R^{341}$; a

Y představuje kyslík nebo síru;

(IV)

nebo substituenty definující $R^2{}_a$ a $R^2{}_b$ zahrnují:

zbytek parciálního vzorce IV



(IV)

kde

10.05.01

přerušovaná čára označuje jednoduchou nebo dvojnou vazbu;

X^1 představuje skupinu $-CR^{472}R^{473}-$, když přerušovaná čára označuje jednoduchou vazbu; nebo $-CR^{473}-$, když přerušovaná čára označuje dvojnou vazbu;

X^2 představuje skupinu $-CR^{475}R^{477}R^{478}-$ nebo $-C(=NOR^{481})R^{482}-$, když přerušovaná čára označuje jednoduchou vazbu; nebo $-CR^{477}R^{478}-$, když přerušovaná čára označuje dvojnou vazbu;

R^{472} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; hydroxyskupiny; bromu, chloru nebo fluoru; a $-OR^{479}$;

R^{473} představuje člen vždy nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z kyanoskupiny; kyanomethylskupiny; benzyloxyskupiny; $-R^{475}$; $-CO_2R^{475}$; $-CO_2(CH_2)_n$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; $-C(Y)NR^{475}R^{476}$; $-C(Y)NR^{475}(CH_2)_n$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; $-(CH_2)_n$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; a $-(CH_2)_n$-(pěti- až desetičlenný heteroaryl); kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2 a 3; a každá skupina R^{473} je substituována 0 až 3 substituenty R^{474}; a každá skupina R^{473} je substituována 0 nebo 1 substituentem R^{480};

R^{474} představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; kyanoskupiny; nitroskupiny; alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; alkenylskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku; $-OR^{475}$; cykloalkoxyskupiny se 3 až 7 atomy uhlíku; $-NR^{475}R^{476}$; $-NR^{475}OR^{476}$; $-S(O)_mR^{475}$, kde m představuje celé číslo nezávisle zvolené z 0, 1 a

10.05.01

2; $-CO_2R^{475}$; $-C(=O)R^{475}$; $-SO_2NR^{475}R^{476}$; $-C(=O)NR^{475}R^{476}$; $-CR^{475}R^{476}SO_2NR^{475}R^{476}$; $-CR^{475}R^{476}C(=O)NR^{475}R^{476}$; $-NHSO_2R^{475}$; $-NHSO_2NR^{475}R^{476}$; $-NHC(=O)NR^{475}R^{476}$; -NHC(=O)-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; a -NHC(=O)O-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R^{475} a R^{476} představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku;

R^{477} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $-R^{473}$; 2-oxopyridyl-; 3-oxopyridyl-; 4-oxopyridyl-; 2-oxopyrrolyl-; 4-oxothiazolyl-; 4-oxopiperidyl-; 2-oxochinolyl-; 4-oxochinolyl-; 1-oxoisochinolyl-; 4-oxooxazolyl-; 5-oxopyrazolyl-; 5-oxoisoxazolyl-; a 4-oxoisoxazolylskupiny; přičemž každá z uvedených skupin R^{477} je substituována 0 až 3 substituenty R^{474};

R^{478} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $-R^{475}$; kyanoskupiny; $-(CH_2)_p$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; a $-(CH_2)_p$(pěti- až desetičlenný heteroaryl); kde p představuje celé číslo zvolené z 1, 2 a 3; přičemž každá z uvedených skupin R^{478} je substituována 0 až 3 substituenty R^{474};

R^{479} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z formylskupiny; karbamoylskupiny; thiokarbamylskupiny; alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; alkenylskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku; alkoxyalkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alifatických částí; a alkanoylskupiny s 1

až 6 atomy uhlíku; přičemž alkylové zbytky v každé z uvedených skupin R^{479} jsou substituovány 0 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; hydroxyskupiny a alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{480} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z cyklobutyl-; cyklopentyl-; cyklohexyl; 2-cyklobuten-1-yl-; 2-cyklopenten-1-yl-; 3-cyklopenten-1-yl-; 2,4-cyklopentadien-1-yl-; 3,5--cyklohexadien-1-yl-; pyrrolyl-; pyrrolidinyl; dioxolanyl-; imidazolyl-; oxazolyl-; imidazolidinyl-; pyrazolyl-; pyrazolidinyl-; pyranyl-; piperidyl-; 1,4-dioxanyl-; morfolinyl-; 1,4-dithianyl-; thiomorfolinyl-; piperazinyl-; 1,3,5-trithianyl-; oxazinyl-; isoxazinyl-; oxathiazinyl-; a oxadiazinylskupiny; přičemž každá ze skupin R^{480} je substituována 0 až 2 alkylskupinami s 1 až 2 atomy uhlíku;

R^{481} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; alkenylskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku; alkynylskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku; $-C(Y)NR^{475}R^{476}$, -C(Y)NH-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; -C(Y)-alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části; -C(Y)-aryloxy se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; a -C(Y)-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R^{482} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z fenylskupiny a pyridylskupiny, přičemž každá z uvedených skupin R^{482} je substituována 0 až 3 substituenty nezávisle zvole-

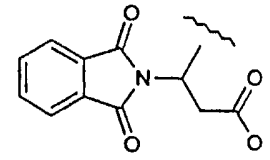
nými ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; hydroxyskupiny; alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; $-NR^{475}R^{476}$; a $-S(O)_mR^{475}$, kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; a

Y představuje O nebo S;

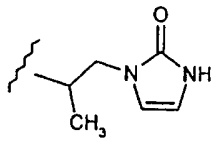
(V)

nebo substituenty definující R^2_a a R^2_b zahrnují

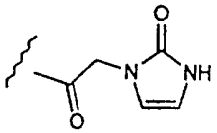
zbytek parciálního vzorce VA až VM, včetně



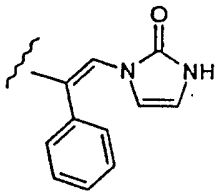
(VA)



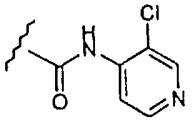
(VB)



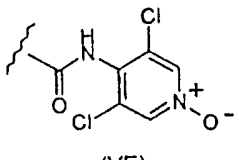
(VC)



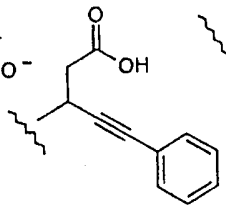
(VD)



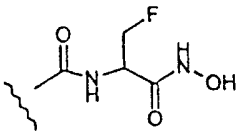
(VE_a)



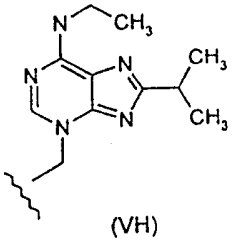
(VE)



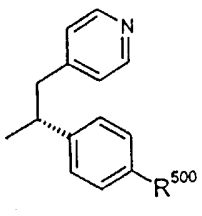
(VF)

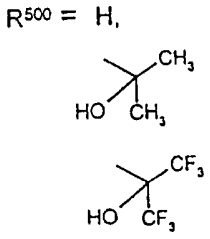


(VG)

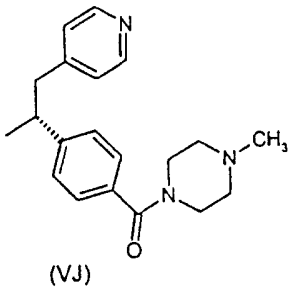


(VH)

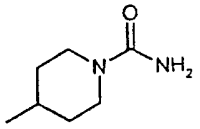




(VI)

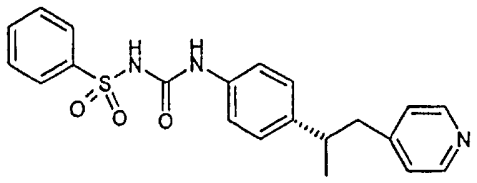


(VJ)

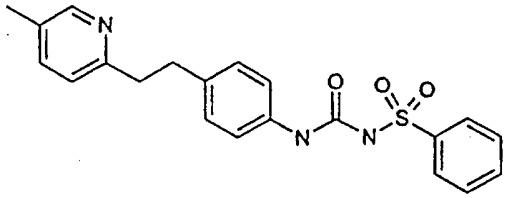


(VK)

10.05.01



(VL)



(VM)

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Přednost se dává sloučeninám vzorce IA nebo IB, kde R^2_a a R^2_b mají význam uvedený v části IV, kde R^1 představuje ethylskupinu a R představuje cyklopentylskupinu, cyklohexylskupinu nebo arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku.

Jinými přednostními sloučeninami vzorce IA nebo IB, kde R^{473} představuje skupinu $-(CH_2)_n$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části nebo $-(CH_2)_n$(pěti až desetičlenný heteroaryl), kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2 a 3; přičemž R^{473} výhodněji představuje fenylskupinu nebo pyridin-4-ylskupinu.

Zvláštní provedení sloučenin obecného vzorce IA nebo IB, kde R^2_a a R^2_b mají význam uvedený v části I, zahrnují sloučeniny, kde R představuje cyklopentylskupinu nebo cyklohexylskupinu, R^1 představuje alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, přednostně ethylskupinu, jeden z R^2_a a R^2_b představuje vodík a druhý představuje substituent vzorce IC, kde přerušovaná čára představuje jednoduchou vazbu, m představuje číslo 0, R^{113} a R^{114} jsou ve vzájemné poloze cis, R^{113} představuje kyanoskupinu, R^{115} představuje vodík, a R^{114} představuje karboxyskupinu, $-CH_2OH$, nebo $-CH_2C(=O)NH_2$.

10.05.01

Jiná konkrétní provedení sloučenin vzorce IA a IB zahrnují sloučeniny, kde R představuje fenylskupinu substituovanou fluorem, R^1 představuje alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, přednostně ethylskupinu, jeden z R^2_a a R^2_b představuje vodík a druhý představuje substituent vzorce IC, kde přerušovaná čára představuje jednoduchou vazbu, R^{113} představuje kyanoskupinu, a R^{115} a R^{114} představují atomy vodíku.

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

Pokud není uvedeno jinak, rozumí se pod pojmem "alkyl", jak se ho používá v tomto textu, nasycený jednovazný uhlovodíkový zbytek s řetězcem přímým nebo rozvětveným, který obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, přednostně 1 až 4 atomy uhlíku.

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

Pokud není uvedeno jinak, rozumí se pod pojmem "alkenyl", nenasycený alkyl, který obsahuje jednu nebo více dvojných vazeb.

Pokud není uvedeno jinak, rozumí se pod pojmem "cykloalkyl", jak se ho používá v tomto textu, nasycený jednovazný uhlovodíkový zbytek s cyklickým řetězcem se 3 až 7, přednostně 5 nebo 6, atomy uhlíku. Jako příklady cykloalkylskupin lze zejména uvést cyklobutyl-, cyklopentyl- a cykloheptylskupinu.

Pokud není uvedeno jinak, rozumí se pod pojmem "aryl", jak se ho používá v tomto textu, organický zbytek odvozený od aromatického uhlovodíku odstraněním jednoho vodíkového atomu, obsahující karbocyklický zbytek, který je členem nezávisle zvoleným ze souboru v podstatě sestávajícího z benzylskupiny; cis- a trans-dekahydronaftylskupiny; 2,3-1H-dihydroindenylskupiny (indanylskupiny); indenylskupiny; 1-naftylskupiny; 2-naftylskupiny; fenylskupiny; a 1,2,3,4-tetrahydronaftylskupiny, a přednostně představuje fenylskupinu.

Pokud není uvedeno jinak, rozumí se pod pojmem "heterocyklyl", "heterocyklus" apod., jak se jich používá v tomto textu, aromatické a nearomatické heterocyklické skupiny obsahující jeden nebo více heteroatomů zvolených ze souboru sestávajícího z kyslíku, síry a dusíku. Do rozsahu heterocyklických skupin spadají také kruhové systémy s anelovanou benzoskupinou a kruhové systémy substituované oxoskupinou. Jako konkrétní příklady lze uvést akridinyl-; benzimidazolyl-; benzodioxolan; 1,3-benzodioxol-5-yl-; benzo[b]furyl-; benzo[b]thienyl-; benzoxazolyl-; benzthiazolyl-; karbazolyl-; cinnolinyl-; 2,3-dihydrobenzofuryl-; 1,3-dioxan; 1,3-dioxolan; 1,3-dithian; 1,3-dithiolan; furyl-; imidazolidinyl-; imidazolinyl-; imidazolyl-; 1H--indazolyl; indolinyl-; indolyl-; 3H-indolyl-; isoindolyl-; isochinolyl-; isothiazolyl-; isoxazolyl-; morfolinyl-; 1,8-naftyridinyl-; oxadiazolyl-; 1,3-oxathiolan; oxazolidinyl-; oxazolyl-; oxiranyl-; parathiazinyl-; fenazinyl-; fenothiazinyl-; fenoxazinyl-; ftalazinyl-; piperazinyl-; piperidyl-; pteridinyl-; pyranyl-; pyrazinyl-; pyrazolidinyl-; pyrazolinyl-; pyrazolo[1,5-c]triazinyl-; pyrazolyl-; pyridazinyl-; pyridyl-; pyrimidinyl-; pyrimidyl-; pyrrolyl-; pyrrolidinyl-; purinyl-; chinazolinyl-; chinolyl-; 4H-chinolizinyl-; chinoxalinyl-; tetrazolidinyl-; tetrazolyl-;

thiadiazolyl-; thiazolidinyl-; thiazolyl-; thienyl-; thiomorfolinyl-; triazinyl-; a triazolylskupinu.

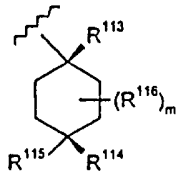
V případě skupiny R^{114} ve zbytku parciálního vzorce IC ve sloučeninách vzorce IA nebo IB, může být heterocyklická skupina se 3 až 9 atomy uhlíku připojena k alkylskupině s 1 až 6 atomy uhlíku prostřednictvím atomu dusíku nebo, přednostně, atomu uhlíku. Jako příklad heterocyklické skupiny se 3 atomy uhlíku je možno uvést thiazolylskupinu a jako příklad heterocyklické skupiny s 9 atomy uhlíku je možno uvést chinolylskupinu. Jako nearomatické heterocyklické skupiny lze uvést pyrrolidinyl-, piperidino-, morfolino-, thiomorfolino- a piperazinylskupinu. Jako příklady aromatických heterocyklických skupin lze uvést pyridyl-, imidazolyl-, pyrimidinyl-, pyrazolyl-, triazolyl-, pyrazinyl-, tetrazolyl-, furyl-, thienyl-, isoxazolyl- a thiazolylskupinu. Heterocyklickou skupinou s anelovaným benzenovým kruhem je přednostně benzimidazolylskupina.

Do rozsahu heterocyklických skupin, které jsou konkrétně uvedeny jako významy substituentů u sloučenin obecného vzorce IA nebo IB v části I nebo jejich částí, spadají všechny jejich vhodné isomery. Tak například v definici substituentu R^{114} se pod pojmem "thiazolyl" rozumí 2-, 4- nebo 5-thiazolyl; pod pojmem "imidazolyl" 2-, 4- nebo 5-imidazolyl; pod pojmem "pyrazolyl" 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl; pod pojmem "oxazolyl" 2-, 4- nebo 5-oxazolyl a pod pojmem "isoxazolyl" 3-, 4- nebo 5-isoxazolyl atd. Podobně se v definici substituentu R^{116} pod pojmem "pyridyl" rozumí 2-, 3- nebo 4-pyridyl.

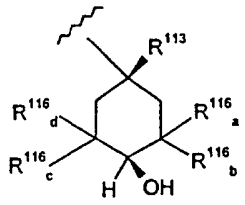
Přítomnost určitých struktur podobných "aminalu" nebo "acetalu" ve sloučeninách vzorce IA nebo IB může mít za následek vznik nestabilních sloučenin. Tyto struktury se mohou vyskytovat v případě, kdy ke stejnému atomu uhlíku

jsou připojeny dva heteroatomy. Tak například, když R představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku substituovanou hydroxyskupinou, je možné, aby hydroxyskupina byla připojena ke stejnému atomu uhlíku, který je připojen k dusíkovému atomu, k němuž je vázán zbytek R. Takové nestabilní sloučeniny samozřejmě nespadají do rozsahu tohoto vynálezu.

Přednost se dává sloučeninám vzorce IA nebo IB definovaným v části I, kde R^2_a nebo R^2_b představuje skupinu parciálního vzorce IC_a nebo IC_b



(IC_a)



(IC_b)

přičemž v parciálním vzorci IC_a R^{113} a R^{114}, zejména když R^{114} představuje skupinu -OH, jsou ve vzájemné poloze cis; a v parciálním vzorci IC_b jsou $R^{116}{}_a$, $R^{116}{}_b$, $R^{116}{}_c$ a $R^{116}{}_d$ nezávisle zvoleny ze souboru v podstatě sestávajícího z -H; $-CH_3$; $-CF_3$; $-CHF_2$; a $-CH_2F$;

Jiné přednostní sloučeniny vzorce IA nebo IB definované v části I zahrnují sloučeniny, kde R představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z cyklohexylskupiny, cyklopentylskupiny, cyklobutylskupiny, methylencyklopropylskupiny, isopropylskupiny, fenylskupiny a 4-fluorfenylskupiny.

Jiné přednostní sloučeniny vzorce IA nebo IB definované v části I zahrnují sloučeniny, kde R^1 představuje alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku substituovanou 0 až 3 atomy fluoru, výhodněji ethylskupinu.

Jiné přednostní sloučeniny vzorce IA nebo IB definované v části I zahrnují sloučeniny, kde jeden z R^2_a a R^2_b představuje vodík a druhý skupinu parciálního vzorce IC, kde přerušovaná čára připojená ke kruhovému atomu uhlíku, k němuž je vázán R^{113}, představuje jednoduchou vazbu.

Jiné přednostní sloučeniny vzorce IA nebo IB definované v části I zahrnují sloučeniny, kde jeden z R^2_a a R^2_b představuje vodík a druhý skupinu parciálního vzorce IC, kde přerušovaná čára připojená ke kruhovému atomu uhlíku, k němuž je vázán R^{113}, představuje jednoduchou vazbu; a R^{113} představuje kyanoskupinu.

Jiné přednostní sloučeniny vzorce IA nebo IB definované v části I zahrnují sloučeniny, kde jeden z R^2_a a R^2_b představuje vodík a druhý skupinu parciálního vzorce IC, kde přerušovaná čára připojená ke kruhovému atomu uhlíku, k němuž je vázán R^{113}, představuje jednoduchou vazbu; m představuje číslo 0; a R^{115} představuje vodík.

Jiné přednostní sloučeniny vzorce IA nebo IB definované v části I zahrnují sloučeniny, kde jeden z R^2_a a R^2_b představuje vodík a druhý skupinu parciálního vzorce IC, kde přerušovaná čára připojená ke kruhovému atomu uhlíku, k němuž je vázán R^{113}, představuje jednoduchou vazbu; m představuje číslo 0; R^{115} představuje vodík; a R^{114} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z -OH; $-CH_2OH$; $-C(CH_3)_2OH$; $-C(=O)OH$; $-C(=O)OCH_3$; $-C(=O)OCH_2CH_3$; a $-CH_2C(=O)NH_2$.

Jiné přednostní sloučeniny vzorce IA nebo IB definované v části I zahrnují sloučeniny, kde R představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z cyklobutyl-, cyklopentyl-, cyklohexyl- a

4-fluorfenylskupiny; R^1 představuje ethylskupinu; jeden z R^2_a a R^2_b představuje vodík a druhý skupinu parciálního vzorce IC_b, kde R^{113} představuje kyanoskupinu; R^{115} představuje vodík; R^{114} představuje skupinu -OH; přičemž R^{113} a R^{114} jsou ve vzájemné poloze cis; a R^{116}_a, R^{116}_b, R^{116}_c a R^{116}_d představuje každý člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z -H a CH_3;

Přednost se dává sloučeninám vzorce IA nebo IB, kde R^1 představuje ethylskupinu.

Jiné přednostní sloučeniny vzorce IA nebo IB zahrnují sloučeniny, kde R představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z cyklohexyl-, cyklopentyl-, methylencyklopropyl-, isopropyl-, fenyl- a 4-fluorfenylskupiny.

Jako konkrétní sloučeniny vzorce IA neb IB definované v části I, jimž se dává přednost je možno uvést

1-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-oxocyklohexankarbonitril;

methylester trans-4-kyano-4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)cyklohexankarboxylové kyseliny;

methylester cis-4-kyano-4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)cyklohexankarboxylové kyseliny;

trans-4-kyano-4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-cyklohexankarboxylovou kyselinu;

cis-4-kyano-4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-cyklohexankarboxylovou kyselinu;

1-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-oxocyklohexan-karbonitril;

methylester cis-4-kyano-4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-inda-zol-6-yl)cyklohexankarboxylové kyseliny;

methylester trans-4-kyano-4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-inda-zol-6-yl)cyklohexankarboxylové kyseliny;

cis-4-kyano-4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)cyklo-hexankarboxylovou kyselinu;

trans-4-kyano-4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-cyklohexankarboxylovou kyselinu;

cis-1-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-hydroxymethyl-cyklohexankarbonitril;

amid cis-4-kyano-4-(1-(cyklohexyl-3-ethyl)-1H-indazol-6--yl)cyklohexankarboxylové kyseliny;

amid trans-4-kyano-4-(1-(cyklohexyl-3-ethyl)-1H-indazol--6-yl)cyklohexankarboxylové kyseliny;

cis-1-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-(1-hydroxy--1-methylethyl)cyklohexankarbonitril;

cis-1-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-hydroxy-cyklohexankarbonitril;

cis-1-[3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol-6-yl]-4-hydro-xycyklohexankarbonitril;

cis-1-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-hydroxy-cyklohexankarbonitril;

cis-1-(1-cyklobutyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-hydroxy-cyklohexankarbonitril;

cis-1-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-hydroxy-4--methylcyklohexankarbonitril;

trans-1-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-hydroxy--4-methylcyklohexankarbonitril;

cis-4-kyano-4-(1-cyklobutyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)cyklo-hexankarboxylovou kyselinu;

trans-4-kyano-4-(1-cyklobutyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-cyklohexankarboxylovou kyselinu;

6-brom-3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol;

ethylester 4-[3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol-6-yl]-4--hydroxycyklohexankarboxylové kyseliny;

ethylester 4-kyano-4-[3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol--6-yl]cyklohexankarboxylové kyseliny;

ethylester 4-[3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol-6-yl]-cyklohex-3-enkarboxylové kyseliny;

ethylester 4-kyano-4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6--yl)cyklohexankarboxylové kyseliny;

cis-4-kyano-4-[3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol-6-yl]-cyklohexankarboxylovou kyselinu;

4-[3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol-6-yl]cyklohex-3-en-karboxylovou kyselinu; a

4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-hydroxycyklohexankarboxylovou kyselinu.

Pokud není uvedeno jinak, pod pojmem "farmaceuticky vhodné soli" se v tomto textu rozumí soli, které tvoří kyselé nebo bázické skupiny přítomné ve sloučeninách vzorce IA nebo IB. Jako příklady farmaceuticky vhodných solí je možno uvést sodné, vápenaté nebo draselné soli skupin karboxylové kyseliny a hydrochloridové soli aminoskupin. Jinými farmaceuticky vhodnými solemi, které tvoří aminoskupiny, jsou hydrobromidy, sulfáty, hydrogensulfáty, fosfáty, hydrogenfosfáty, dihydrogenfosfáty, acetáty, sukcináty, citráty, tartráty, laktáty, mandeláty, methansulfonáty a p-toluensulfonáty.

Určité sloučeniny popsané výše mohou obsahovat centra asymetrie, a mohou se tedy vyskytovat v různých enantiomerních formách. Do rozsahu tohoto vynálezu spadají všechny optické isomery a stereoisomery sloučenin vzorce IA nebo IB a jejich směsi. S ohledem na sloučeniny vzorce IA nebo IB do rozsahu vynálezu spadá použití racemátu, jednotlivé enantiomerní formy, jednotlivé diastereomerní formy nebo jejich směsí. Sloučeniny vzorce IA nebo IB se také mohou vyskytovat ve formě tautomerů. Předmětem vynálezu je také použití všech těchto tautomerů a jejich směsí.

Předmětem vynálezu je dále farmaceutická kompozice pro inhibici fosfodiesterasy (PDE) typu IV nebo produkce faktoru nekrózy nádorů (TNF) u savců, která obsahuje terapeuticky účinné množství látky zahrnující výše popsanou sloučeninu nebo její farmaceuticky vhodnou sůl, a farmaceuticky vhodný nosič.

Předmětem vynálezu je dále také způsob inhibice fosfodiesterasy (PDE) typu IV a produkce faktoru nekrózy

nádorů (TNF), jehož podstata spočívá v tom, že se pacientovi podá účinné množství látky zahrnující výše popsanou sloučeninu nebo její farmaceuticky vhodnou sůl.

Dále je předmětem vynálezu způsob léčení nebo prevence chorob nebo stavů u savců, kteří takové léčení potřebují, přičemž taková choroba nebo stav příznivé odpovídá na inhibici PDE4 nebo produkce TNF a je zvolena ze souboru v podstatě sestávajícího z asthma, zánětů kloubů, rheumatoidní arthritis, dnavé arthritis, rheumatoidní spondylitis, osteoarthritis a jiných arthritických stavů; sepse, septického šoku, endotoxického šoku, sepse vyvolané gram negativními bakteriemi, syndromu toxického šoku, syndromu akutního respiračního distresu, cerebrální malárie, chronické zánětlivé choroby plic, silikosy, pulmonární sarkoidosy, resorpce kosti, reperfusního poranění, reakce graft-versus-host, odmítání alloštěpu, horečky a myalgie vyvolané infekcí (například bakteriální, virovou nebo fungální infekcí), jako je chřipka, sekundární kachexie vyvolané infekcí nebo maligním procesem, sekundární kachexie vyvolané syndromem získané imunitní nedostatečnosti (AIDS), AIDS, HIV, ARC ("AIDS related complex"), tvorby keloidů, tvorby jizvové tkáně, Crohnovy choroby, ulcerativní kolitis, pyresis, roztroušené sklerosy, diabetes mellitus typu 1, autoimunitní diabetes, systemického lupus erythrematosus, bronchitis, chronické obstrukční choroby dýchacích dest, psoriasis, Bechetovy choroby, anafylaktoidní purpury, nefritis, chronické glomerulonefritis, zánětlivé choroby střev, leukémie, alergické rhinitis a dermatitis, jehož podstata spočívá v tom, že savci podává terapeuticky účinné množství účínné látky zahrnující sloučeninu vzorce IA nebo IB, popřípadě spolu s farmaceuticky vhodným nosičem.

Dále je předmětem vynálezu farmaceutická kompozice pro prevenci nebo léčení výše jmenovaných chorob a stavů,

zejména asthma, u savců, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce IA nebo IB nebo její farmaceutiky vhodné soli, spolu s farmaceuticky vhodným nosičem.

Předmětem vynálezu je dále způsob léčení nebo prevence výše uvedených chorob a stavů, jehož podstata spočívá v tom, že se pacientu podává terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce IA nebo IB nebo její farmaceuticky vhodné soli. Vynález zejména zahrnuje sloučeniny užitečné při léčení nebo prevenci chorob a stavů zvolených ze souboru v podstatě sestávajícího ze (1) zánětlivých chorob a stavů zahrnujících záněty kloubů, rheumatoidní arthritis, rheumatoidní spondylitis, osteoarthritis, zánětlivou chorobu střev, ulcerativní kolitis, chronickou glomerulonefritis, dermatisis a Crohnovu chorobu; (2) respiračních chorob a stavů zahrnujících asthma, syndrom akutního respiračního distresu, chronický zánět plic, bronchitis, chronickou obstrukční chorobu dýchacích cest a silikosu; (3) infekčních chorob a stavů zahrnujících sepsi, septický šok, endotoxický šok, gram negativní sepsi, syndrom toxického šoku, horečku a myalgie vyvolané bakteriálními, virovými nebo fungálními infekcemi a chřipku; (4) imunitních chorob a stavů zahrnujících autoimunitní diabetes, systemický lupus erythrematosus, reakci graft-versus-host, odmítnutí alloštěpu, roztroušenou sklerosu, psoriasis a alergickou rhinitis; a (5) jiných chorob a stavů zahrnujících resorpci kosti; reperfusní poranění; sekundární kachexii následkem infekční nebo zhoubné choroby; sekundární kachexii následkem syndromu získané imunitní nedostatečnosti u člověka (AIDS), infekce virem imunitní nedostatečnosti u člověka (HIV) nebo komplexem spojeným s AIDS (ARC); tvorby keloidů; tvorby jizvové tkáně; diabetes mellitus typu 1; a leukémie; přičemž taková sloučenina zahrnuje inhibitor PDE4.

Z výše uvedených chorob a stavů, které lze léčit, nebo jimž lze předcházet, za použití sloučenin podle vynálezu, jsou zvláště důležité zánětlivé choroby a stavy a respirační choroby a stavy. Jako zánětlivé choroby a stavy, které jsou zvláště významné s ohledem na jejich úspěšné léčení nebo prevenci za použití sloučenin podle vynálezu, je možno uvést kloubní záněty, rheumatoidní arthritis, osteoarthritis, Crohnovu chorobu a zánětlivou chorobu střev. Z respiračních chorob a stavů, které jsou zvláště významné s ohledem na jejich úspěšné léčení nebo prevenci za použití sloučenin podle vynálezu, je možno uvést chronickou obstrukční chorobu plic (COPD), zejména asthma, bronchitis a také , syndrom akutního respiračního distresu.

Pod pojmem "léčení nebo prevence", jak se ho používá v souvislosti s podáváním sloučenin podle tohoto vynálezu pro terapeutické účely v případě různých chorob a stavů, které jsou uvedeny v tomto textu, se rozumí jak terapeutický cíl, tak výsledky terapie, jichž se takovým podáváním skutečně dosáhne. Rozsah léčení prováděného podáváním sloučenin podle tohoto vynálezu sahá od zlepšení přes významné zmírnění průběhu choroby a až k účinnému léčení takové choroby, jako je zvrácení samotného postupu choroby. Vyšší nebo nejvyšší stupeň terapeutické efektivnosti vede k zamezení poranění, poškození, zhoršení nebo úbytku tělesných tkání nebo orgánů a základních tělesných funkcí následně po ranných stádiích degenerace a úpadku takových tělesných tkání nebo orgánů a základních tělesných funkcí při nástupu choroby.

Pod pojmem "ranná stádia degenerace a úpadku tělesných tkání nebo orgánů a základních tělesných funkcí" se rozumějí velmi časné počáteční patologické změny tělesných tkání nebo orgánů a základních tělesných fukcí, které definují chorobný proces a jsou jeho výsledkem. Takové

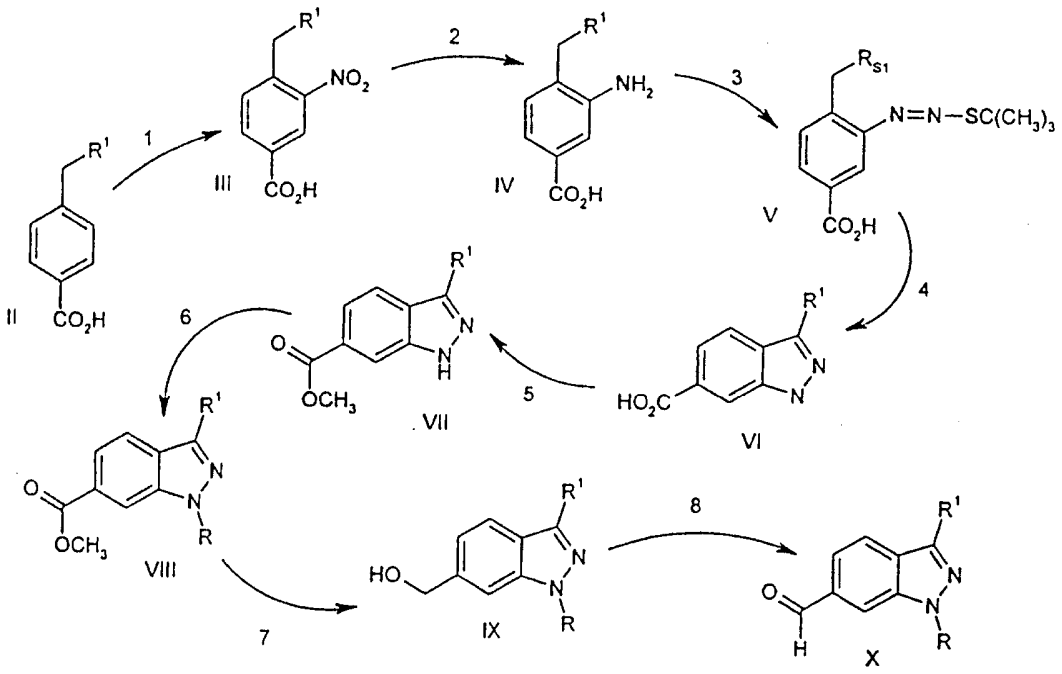
patologické změny tkání a orgánů zahrnují změny složení a soudržnosti; formy a skladby; tuhosti, pevnosti, pružnosti, elasticity, konformační integrity a stability, hustoty, pevnosti v tahu a jiných měřítek fyzikálních vlastností; četnosti a rozsahu jejich přítomnosti v organismu; životaschopnosti a schopnosti regenerace jak na mikro-, tak na makroúrovni; a schopnosti úspěšně odolávat různým druhům vnějších stresů, včetně mechanické síly a invaze mikroorganismů; na rozdíl od stavu takových tkání a orgánů před nástupem daného chorobného procesu, což vede k degradaci a oslabení prospěšných a nezbytných vlastností, které charakterizují dané tkáně a orgány.

Patologickými změnami tělesných funkcí jsou změny, které inherentně vyplývají z výše popsaných změn tkání a orgánů, a tedy rovněž vedou k degradaci a úpadku prospěšné a nezbytné výkonnosti, která charakterizuje normální a správný průběh takových tělesných funkcí. Tyto patologické změny, jak u tkání a orgánů, tak u tělesných funkcí, zejména zahrnují nesprávnou korekci výše popsaných časných stádií degenerace a úpadku.

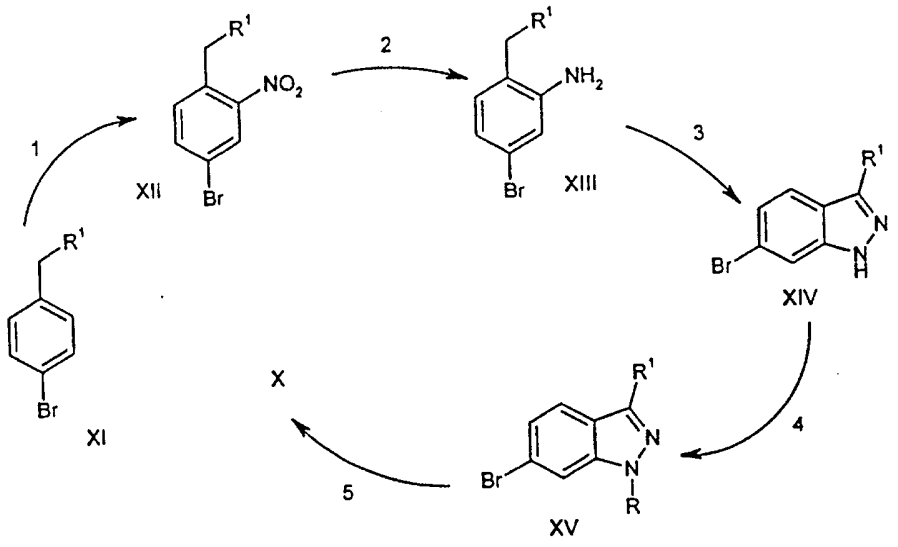
V následujících schematech 1 až 4 je ilustrován způsob přípravy sloučenin podle vynálezu.

10.05.01

Schema 1

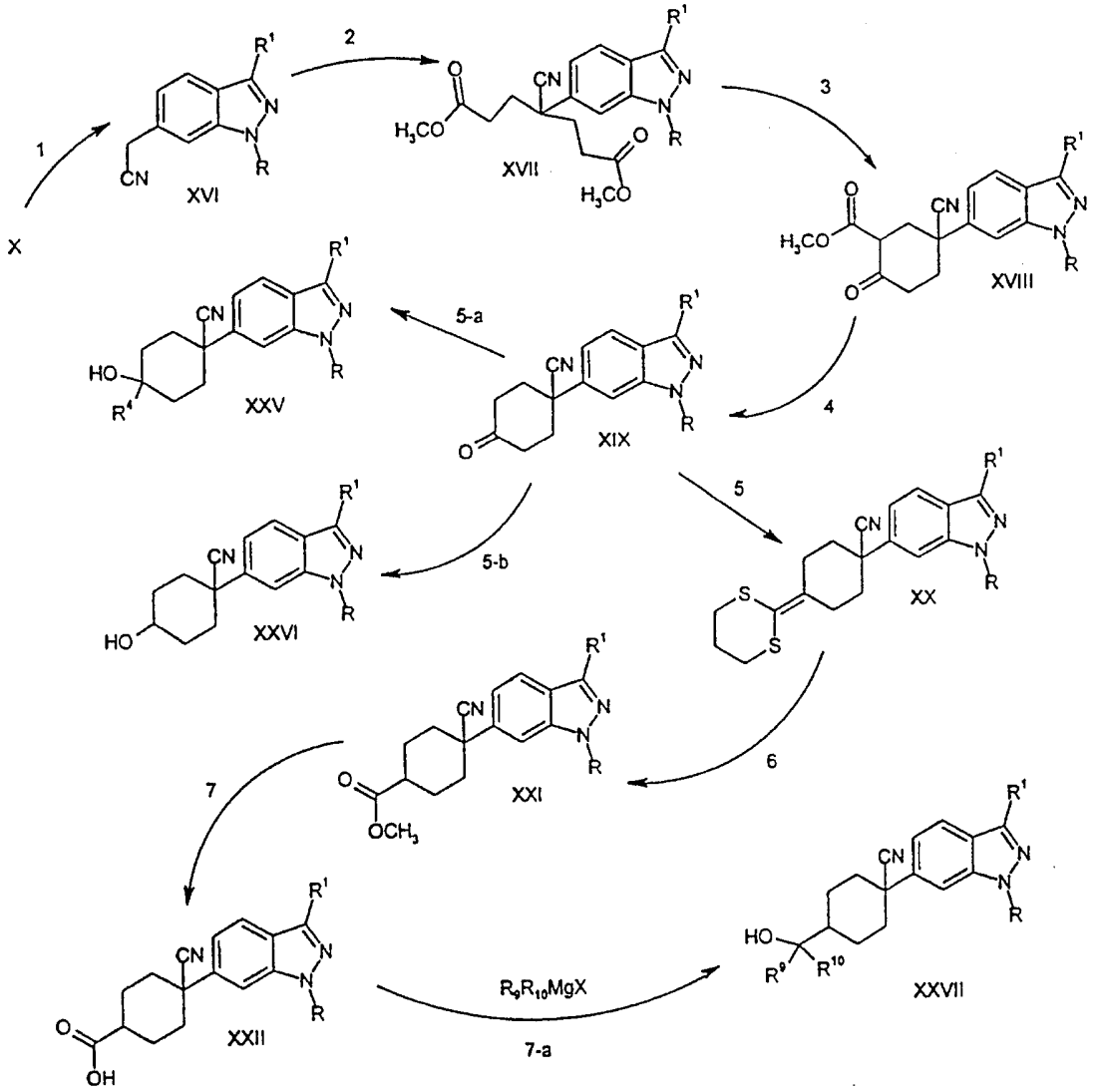


Schema 2

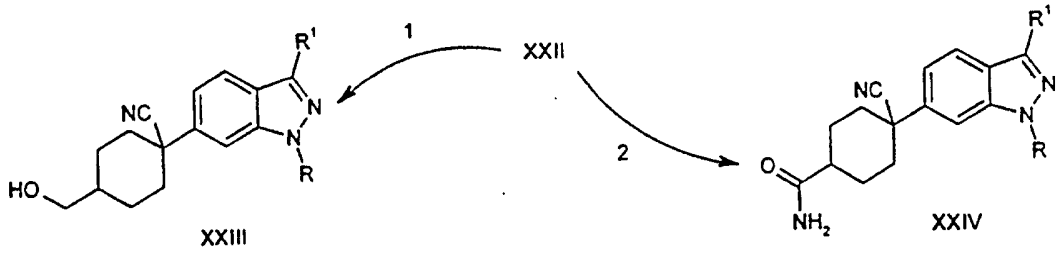


10.05.01

Schema 3



Schema 4



Sloučeniny ve výše uvedených reprezentativních schematech jsou číslovány římskými číslicemi v posloupném pořadí od II. Toto číslování se nutně nevztahuje k číslování římskými číslicemi, kterého bylo použito jinde při definici sloučenin podle vynálezu. Pokud není uvedeno jinak, R a R^1 mají v těchto schematech význam uvedený v předchozím textu.

Sloučeniny obecného vzorce IA a IB, je možno připravovat způsoby známými odborníkům v tomto oboru za použití jednoho nebo více postupů znázorněných v předcházejících schematech 1 až 4 a následujících příkladech provedení. Při postupu podle schematu 1 se ve stupni 1 nitruje karboxylová kyselina obecného vzorce II, která je dostupná ze známých obchodních zdrojů nebo je ji možno připravit způsoby známými odborníkům v tomto oboru, za standardních podmínek nitrace (HNO_3/H_2SO_4/ 0°C). Ve stupni 2 postupu podle schematu 1 se výsledný nitrovaný derivát obecného vzorce III hydrogenuje za použití standardních postupů hydrogenace (H_2-Pd/C za tlaku) při teplotě okolí (20 až 25°C) po dobu několika (2 až 10) hodin, čímž se získá sloučenina obecného vzorce IV. Ve stupni 3 postupu podle schematu 1 se aminobenzoová kyselina obecného vzorce IV nechá reagovat s bází, jako uhličitanem sodným za vodných podmínek. Reakční směs se mírně zahřívá, dokud se nerozpustí většina výchozí látky, poté ochladí na nižší teplotu (okolo 0°C) a nechá reagovat s dusičnanem sodným ve vodě. Po asi 15 minutách se reakční směs pomalu převede do vhodné nádoby obsahující drcený led a silnou kyselinu, jako kyselinu chlorovodíkovou. Reakční směs se 10 až 20 minut míchá a poté při teplotě okolí přidá k roztoku přebytku terc.butylthiolu ve vhodném aprotickém rozpouštědle, jako ethanolu. Hodnota pH reakční směsi se přídavkem anorganické báze, přednostně nasyceného vodného uhličitanu sodného, upraví na 4 až 5. Reakční směs se 1 až 3 hodiny míchá při teplotě okolí a při-

dá se k ní roztok vodného chloridu sodného. Vzniklá směs se přefiltruje, čímž se oddělí sulfid obecného vzorce V.

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

1625 (1987), v bezvodém rozpouštědle, přednostně methylenchloridu.

Ve schematu 2 je znázorněn alternativní způsob výroby aldehydu obecného vzorce X. Ve stupni 1 postupu podle schematu 2 se sloučenina obecného vzorce XI nitruje za obvyklých nitračních podmínek (kyselina dusičná a sírová) za vzniku sloučeniny obecného vzorce XII. Nitroderivát obecného vzorce XII se ve stupni 2 postupu podle schematu 2 redukuje obvyklými postupy známými odborníkům v tomto oboru na odpovídající amin obecného vzorce XIII. V přednostním provedení se sloučenina obecného vzorce XII redukuje na amin obecného vzorce XIII za použití bezvodého chloridu cínatého v bezvodém aprotickém rozpouštědle, jako ethanolu. Ve stupni 3 postupu podle schematu 2 se amin obecného vzorce XIII převede na odpovídající indazol obecného vzorce XIV tak, že se připraví odpovídající diazoniumfluorforáty způsobem popsaným v A. Roe, Organic Reactions, sv. 5, Wiley, New York, 1949, str. 198 až 206 a následnou cyklizací za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu, způsobem popsaným v R. A. Bartsch a I. W. Yang, J. Het. Chem. 21, 1063 (1984). Ve stupni 4 postupu podle schematu 2 se alkyluje sloučenina obecného vzorce XIV za použití standardních postupů známých odborníkům v tomto oboru (tj. silná báze, polární aprotické rozpouštědlo a alkylhalogenid) za vzniku N-alkylované sloučeniny obecného vzorce XV. Ve stupni 5 postupu podle schematu 2 se ve sloučenině obecného vzorce XV vymění halogen za kov za použití alkyllithia, jako n-butyllithia, v polárním aprotickém rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu, při nízké teplotě (při -50 až -100, přednostně při -78°C). Po následném rozložení dimethylformamidem při nízké teplotě a zahřátí na teplotu okolí se získá aldehyd obecného vzorce X.

Ve schematu 3 je ilustrována příprava sloučeniny obecného vzorce XXII, která je sloučeninou vzorce IA nebo

IB, kde R^2_a nebo R^2_b představuje kruhový zbytek vzorce IC. Ve stupni 1 postupu podle schematu 3 se aldehydový zbytek ve sloučenině obecného vzorce X převede na vhodnou odstupující skupinu, jako halogen nebo methansulfonyloxy, nebo jinou odstupující skupinu známou odborníkům v tomto oboru. Výsledná sloučenina se poté nechá reagovat s kyanatanem sodným v polárním rozpouštědle, jako dimethylformamidu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XVI. Ve stupni 2 postupu podle schematu 3 se sloučenina obecného vzorce XVI nechá za bázických podmínek reagovat s methylakrylátem (nebo podobným derivátem, v závislosti na tom, jaká skupina R^2_a nebo R^2_b se má zavést) v aprotickém rozpouštědle, jako dimethyletheru ethylenglykolu (DME) při vysoké teplotě, přednostně při teplotě zpětného toku, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XVII. Ve stupni 3 postupu podle schematu 3 se sloučenina obecného vzorce XVII převede na sloučeninu obecného vzorce XVIII za použití silné báze, jako hydridu sodného, a polárního aprotického rozpouštědla, jako dimethylformamidu nebo tetrahydrofuranu, při zvýšené teplotě, přednostně při teplotě zpětného toku.

Ve stupni 4 postupu podle schematu 3 se sloučenina obecného vzorce XVIII obvyklým postupem dekarboxyluje, například za použití chloridu sodného v dimethylsulfoxidu při teplotě asi 140°C, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XIX. Ve stupni 5 postupu podle schematu 3 se derivatizuje sloučenina obecného vzorce XIX na odpovídající dithian-2--ylidincyklohexankarbonitril obecného vzorce XX tak, že se nechá reagovat s 2-lithio-1,3-dithianem. Ve stupni 5a postupu podle schematu 3 se provede další derivatizace sloučeniny obecného vzorce XIX na odpovídající cyklohexankarbonitril obecného vzorce XXV, který je para-substituován na cyklohexanové skupině hydroxylovým zbytkem a substituentem R^4, například methylskupinou, reakcí s ketonem a nukleofilním činidlem, například alkyllithnou sloučeninou

nebo Grignardovým činidlem. Tato derivatizace se provádí o sobě známými způsoby. Ve stupni 5b podle schematu 3 se provede další derivatizace sloučeniny obecného vzorce XIX na odpovídající cyklohexankarbonitril obecného vzorce XXVI, který je para-substituován na cyklohexanové skupiny hydroxyskupinou, redukcí ketonu, například lithiumaluminiumhydridem nebo tetrahydroboritanem sodným, vždy za použití o sobě známých postupů. Ve stupni 6 postupu podle schematu 3 se sloučenina obecného vzorce XX převede na odpovídající ester obecného vzorce XXI za použití chloridu rtuťnatého a kyseliny chloristé v polárním protickém rozpouštědle, jako methanolu. Ve stupni 7 postupu podle schematu 3 se sloučenina obecného vzorce XXI hydrolyticky převede na odpovídající karboxylovou kyselinu obecného vzorce XXII. Přitom se využívá obvyklých hydrolytických postupů, jako je použití vodného hydroxidu sodného v polárním rozpouštědle, nebo kteréhokoliv z mnoha existujících způsobů hydrolýzy známých odborníkům v tomto oboru. Takové postupy jsou například popsány v T. Green a P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 2. vydání (John Wiley and Sons, New York, 1991). Syntetické stupně znázorněné ve schematu 3 jsou podobné syntetickým postupům popsaným v PCT publikaci WO 93/19751 a WO 93/17949 pro přípravu odpovídajících sloučenin obsahujících katechol.

Jiné sloučeniny obecného vzorce IA a IB, kde R^2_a a R^2_b jsou zvoleny ze zbytků vzorce IC, ID, IE a IF, je možno připravovat z jednoho nebo více meziproduktů znázorněných ve schematech 1 až 3. Pro výrobu různých sloučenin s bioisosterickou náhradou indazolem podle vynálezu, zejména vzorce IA nebo IB, je konkrétně možno použít aldehyd obecného vzorce X nebo ketosloučeninu obecného vzorce XIX. Do jednoho nebo více meziproduků uvedených výše je možno zavést kterýkoliv ze zbytků R^2_a nebo R^2_b vzorce IC, ID, IE a IF, a to za použití postupů syntézy popsaných pro odpoví-

dající neindazolové analogy ve zveřejněných PCT přihláškách WO 93/19748, WO 93/19749, WO 93/09751, WO 93/19720, WO 93/19750, WO 95/03794, WO 95/09623, WO 95/09624, WO 95/09627, WO 95/09836 a WO 95/09837. Tak například je ve stupni 1 postupu podle schematu 4 karboxylovou kyselinu obecného vzorce XXII možno převést na alkohol obecného vzorce XXIII redukcí působením různých hydridů kovů v polárním rozpouštědle, jak je to popsáno v příkladu 9 dále, za využití způsobů syntézy odpovídajících neindazolových analogů popsaných ve zveřejněných PCT přihláškách WO 93/19747, WO 93/19749 a WO 95/09836. Ve stupni 2 postupu podle schematu 4 je dále možno karboxylovou kyselinu obecného vzorce XXII převést na odpovídající karboxamid obecného vzorce XXIV konverzí na intermediární chlorid kyseliny za použití obvyklých syntetických postupů a následnou reakcí chloridu kyseliny s amoniakem v aprotickém rozpouštědle. Jiné karboxamidové analogy obecného vzorce XXIV je možno připravit reakcí intermediárního chloridu kyseliny s různými primárními nebo sekundárními aminy za použití obvyklých postupů známých odborníkům v tomto oboru a popsaných ve zveřejněných PCT přihláších uvedených výše.

Jiné sloučeniny s bioisosterickou náhradou indazolem, zejména vzorce IA nebo IB, je možno připravovat z meziproduktů obecného vzorce XIX postupy popsanými pro přípravu odpovídajících neindazolových analogů ve výše jmenovaných zveřejněných PCT přihláškách. Sloučeniny vzorce IA nebo IB, kde R^2_a nebo R^2_b představuje zbytek vzorce IC, a R^{114} (R^4) nebo R představuje vodík, je možno připravovat z ketomeziproduktu obecného vzorce XIX, reakcí s bází, jako lithiumdiisopropylaminem v polárním aprotickém rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu, a přebytkem N-fenyltrifluormethylsulfonamidu, jak je to popsáno ve zveřejněné PCT přihlášce WO 93/19749 pro odpovídající neindazolové analogy. Sloučeniny vzorce IA nebo IB, kde R^2_a nebo R^2_b

představuje zbytek parciálního vzorce IC, R^{114} (R^4) představuje vodík, a R^{115} (R^5) představuje skupinu $-CO_2CH_3$ nebo $-CO_2H$, je možno připravovat tak, že se ketomeziprodukt obecného vzorce XIX nechá reagovat s anhydridem trifluormethansulfonové kyseliny za přítomnosti terciární aminové báze a na výsledný trifluormethansulfonát se působí (trifenylfosfin)palladiem a oxidem uhelnatým za přítomnosti alkoholu nebo aminu za vzniku methylesterové sloučeniny vzorce IA nebo IB, kde R^{115} (R^5) představuje skupinu $-CO_2CH_3$. Tento methylester je možno standardními hydrolytickými postupy, jako za použití hydroxidu sodného nebo draselného ve vodném methanolu/tetrahydrofuranu, hydrolyzovat na odpovídající karboxylovou kyselinu. Tyto postupy syntézy jsou dále popsány ve zveřejněné PCT přihlášce WO 93/19749 pro přípravu odpovídajících neindazolových analogů.

Jiné sloučeniny s bioisosterickou náhradou indazolem podle vynálezu, zejména vzorce IA nebo IB, je možno připravovat z meziproduktů obecného vzorce XIX za použití postupů popsaných pro odpovídající neindazolové analogy ve zveřejněné PCT přihláškách uvedených výše. Sloučeniny vzorce IA nebo IB, kde R^2_a a R^2_b představuje zbytek parciálního vzorce IC, R^{115} (R^5) představuje vodík, a R^{114} (R^4) představuje hydroxyskupinu, je možno připravovat tak, že se meziprodukt obecného vzorce XIX nechá reagovat s vhodným redukčním činidlem, jako tetrahydroboritanem lithným, diamylboranem, lithiumaluminiumtris(terc.butoxidem) nebo tetrahydroboritanem sodným ve vhodném inertním rozpouštědle, jako 1,2-dimethoxyethanu, tetrahydrofuranu nebo alkoholu. Sloučeniny vzorce IA nebo IB, kde R^2_a nebo R^2_b představuje zbytek vzorce IC, R^{115} (R^5) představuje vodík, a R^{114} (R^4) představuje skupinu $-NH_2$, $-NHCH_3$ nebo $-N(CH_3)_2$, je možno připravovat tak, že se meziprodukt obecného vzorce XIX nechá reagovat s amonnou solí, jako mravenčanem amonným, hydrochloridem methylaminu nebo

hydrochloridem dimethylaminu, za přítomnosti kyanborhydridu sodného ve vhodném rozpouštědle, jako alkoholu.

Alternativně je sloučeniny vzorce IA nebo IB, kde R^2_a nebo R^2_b představuje zbytek vzorce IC, R^{114} (R^4) představuje aminoskupinu, a R^{115} (R^5) představuje atom vodíku, možno připravovat tak, že se odpovídající alkohol vzorce IA nebo IB, kde R^{114} (R^4) představuje hydroxyskupinu a R^{115} (R^5) představuje vodík, nechá reagovat s komplexní sloučeninou esteru azidokarboxylové kyseliny za přítomnosti imidu nebo ftalimidu a vzniklý produkt se poté nechá reagovat v alkoholickém rozpouštědle, jako ethanolu. Sloučeniny vzorce IA nebo IB, kde R^2_a nebo R^2_b představuje zbytek vzorce IC, R^{115} (R^5) představuje vodík a R^{114} (R^4) představuje skupinu $-SR^{124}$, je možno připravovat tak, že se odpovídající sloučeninu, kde R^{114} (R^4) představuje odstupující skupinu, jako methansulfonyloxy, toluensulfonyloxy, brom nebo chlor, nechá reagovat s kovovou solí merkaptanu, jako $NaSR^{124}$, ve vhodném aprotickém rozpouštědle. Odpovídající sloučeniny vzorce IA nebo IB, kde R^{114} (R^4) představuje skupinu -SH, je možno připravovat tak, že se odpovídající alkohol, kde R^{114} (R^4) představuje hydroxyskupinu, nechá reagovat s komplexem fosfinu, jako trifenylfosfinu, a esteru azidokarboxylové kyseliny, za přítomnosti thioloctové kyseliny a výsledný thiolacetát se podrobí hydrolýze. Kromě toho je sloučeniny s touto strukturou, kde R^{114} (R^4) představuje hydroxyskupinu, možno převádět vzájemně mezi sebou za použití standardních postupů alkoholové inverze známých odborníkům v tomto oboru. Výše uvedené sloučeniny vzorce IA nebo IB, kde R^2_a nebo R^2_b představuje zbytek vzorce IC, R^{115} (R^5) představuje vodík, a R^{114} (R^4) představuje hydroxyskupinu, -SH nebo $-NH_2$, je možno za použití jednoho nebo více postupů popsaných ve zveřejněné PCT přihlášce WO 93/19751 a WO 93/19749 pro odpovídající

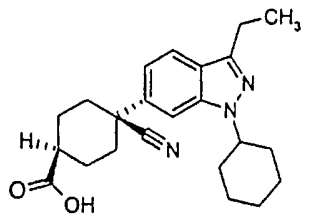
neindazolové analogy převádět na různé jiné sloučeniny vzorce IA nebo IB.

Sloučeniny vzorce IA nebo IB, kde R^2_a nebo R^2_b představuje zbytek vzorce IC a přerušovaná čára představuje dvojnou vazbu připojenou ke kruhovému atomu uhlíku, k němuž je vázán substituent R^{113} (R^3), je možno připravovat z meziproduktů obecného vzorce XIX za použití jednoho nebo většího počtu syntetických postupů popsaných ve zveřejněné PCT přihlášce WO 93/19720 pro přípravu odpovídajících neindazolových analogů. Sloučeniny vzorce IA nebo IB, kde R^2_a nebo R^2_b představuje zbytek obecného vzorce IC, a R^{114} (R^4) a R^{115} (R^5), brány dohromady, tvoří skupinu =O nebo $=R^{118}$, kde R^{118} má výše uvedený význam, je možno připravovat z odpovídajících ketonových meziproduktů obecného vzorce XIX za použití jednoho nebo většího počtu syntetických postupů popsaných ve zveřejněné PCT přihlášce WO 93/19750 pro přípravu odpovídajících neindazolových analogů. Jiné sloučeniny obecného vzorce IA nebo IB, kde R^2_a nebo R^2_b představuje zbytek obecného vzorce IC, a R^{114} (R^4) a R^{115} (R^5) jsou brány dohromady jako $=R^{118}$, je možno připravovat z odpovídající meziproduktů obecného vzorce XIX za použití jednoho nebo většího počtu syntetických postupů popsaných ve zveřejněné PCT přihlášce WO 93/19748 pro přípravu odpovídajících neindazolových analogů.

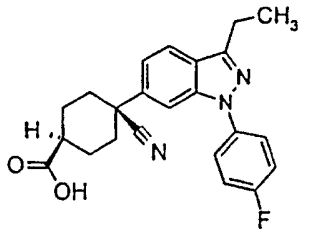
Sloučeniny obecného vzorce IA nebo IB, kde R^2_a nebo R^2_b představuje zbytek vzorce ID, je možno připravovat z jednoho nebo více výše uvedených meziproduktů, jako je bromindazolový meziprodukt obecného vzorce XV, za použití jednoho nebo většího počtu syntetických postupů popsaných ve zveřejněných PCT přihláškách WO 95/09627, WO 95/09624, WO 95/09623, WO 95/09836 a WO 95/03794 pro přípravu odpovídajících neindazolových analogů. Sloučeniny vzorce IA nebo IB, kde R^2_a nebo R^2_b představuje zbytek vzorce IE, je

možno připravovat z meziproduktů obecného vzorce XV za použití jednoho nebo většího počtu syntetických postupů popsaných ve zveřejněných PCT přihláškách WO 95/09624 a WO 95/09837 pro výrobu neindazolových analogů. Sloučeniny vzorce IA nebo IB, kde R^2_a nebo R^2_b představuje zbytek vzorce IF, je možno připravovat z bromindazolových meziproduktů obecného vzorce XV za použití jednoho nebo většího počtu syntetických postupů popsaných ve zveřejněných PCT přihláškách WO 95/09627, WO 95/09623 a WO 95/09624 pro výrobu odpovídajících sloučenin obsahujících katechol.

Zvláště přednostními sloučeninami vynálezu jsou sloučeniny vzorce I-i a I-ii

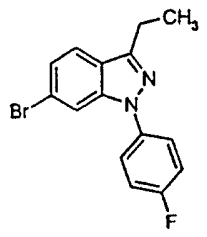


(I-*i*)



(I-*ii*)

Způsob přípravy sloučenin vzorce I-ii je popsán dále v příkladu 23. Tuto sloučeninu je také možno připravit způsobem syntézy znázorněným výše ve schematu 2 a schematu 3, při němž se jako výchozí látky použije sloučeniny připravené způsobem popsaným dále v příkladu 20, která odpovídá vzorci XV-i

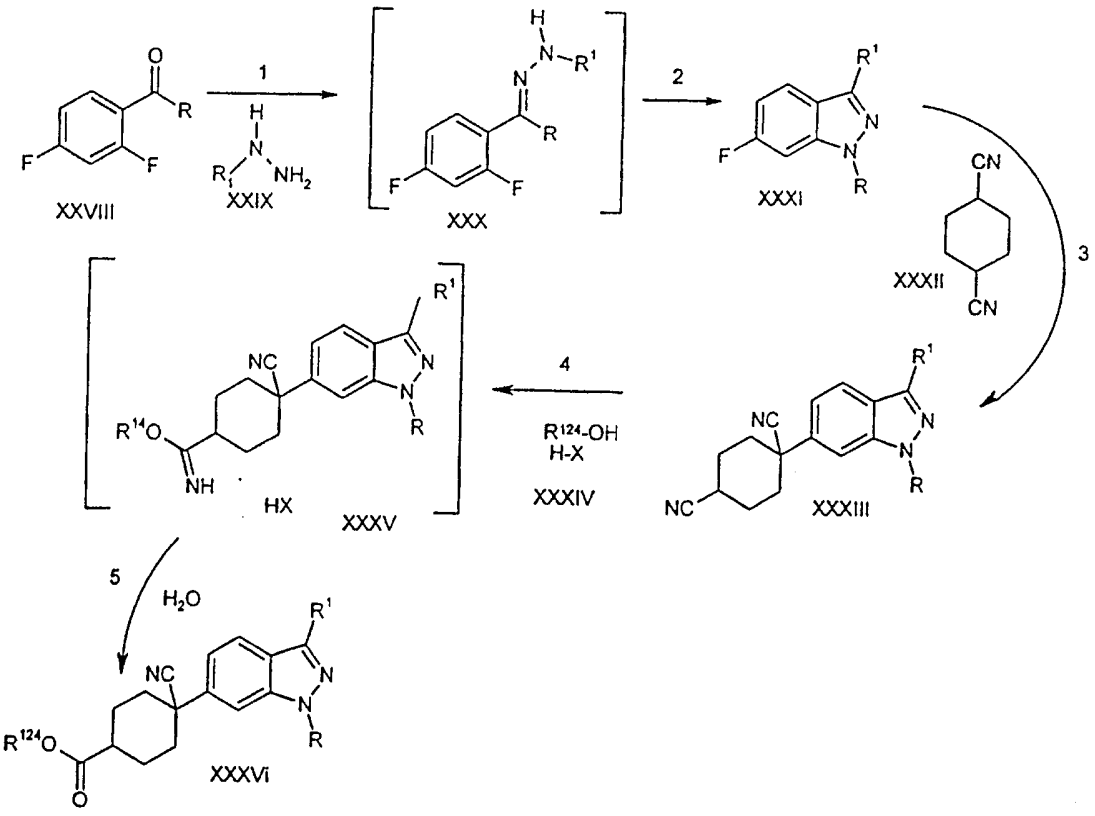


(XV-i)

10.05.01

Přednostní sloučeninu výše uvedeného vzorce I-i je možno připravovat za použití syntetických postupů znázorněných ve schematech 1, 2 a 3, přičemž podrobnosti takové přípravy jsou popsány dále v příkladech provedení. Dále je tuto sloučeninu možno vyrábět za použití přednostního způsobu výroby, který je znázorněn v následujícím schematu 5. Toto schema je obecnějším zpodobněním přednostního způsobu výroby výše uvedené přednostní sloučeniny podle vynálezu.

S c h e m a 5



Při postupu podle tohoto schematu se výchozí sloučenina obecného vzorce XXVIII nechá reagovat s hydrazinem obecného vzorce XXIX a produkt obecného vzorce XXX se in situ, bez izolace, zahřívá za vzniku indazolu obecného vzorce XXXI, který se dále nechá reagovat s dikyanocyklohexanem vzorce XXXII za vzniku kyanoanalogu výše popsané přednostní sloučeniny obecného vzorce XXXIII.

Ve stupni 1 postupu podle schematu 5 se sloučenina obecného vzorce XXVIII nechá reagovat s derivátem hydrazinu obecného vzorce XXIX a kyselinou, přednostně octanem amonným, v rozpouštědle, jako heptanu, tetrahydrofuranu, xylenech, toluenu nebo mesitylenu nebo směsi dvou nebo více takových rozpouštědel, přednostně toluenu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XXX. Sloučenina obecného vzorce XXX se obvykle z reakční směsi neodděluje ani neizoluje.

Ve stupni 2 postupu podle schematu 5 se směs obsahující sloučeninu obecného vzorce XXX zahřívá na teplotu od asi 75 do asi 200, přednostně od asi 90 do asi 120°C, po dobu asi 2 až 48 hodin, přednostně po dobu 12 hodin, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XXXI.

Alternativně je stupeň 1 postupu podle schematu 5 možno provádět za použití soli derivátu hydrazinu, jako hydrochloridové, hydrobromidové, methansulfonátové, toluensulfonátové nebo oxalátové soli této sloučeniny, přednostně methansulfonátové soli, která se nechá reagovat s bází, jako octanem sodným nebo draselným, v rozpouštědle, jako heptanu, tetrahydrofuranu, xylenech, toluenu nebo mesitylenu, nebo směsi dvou nebo více takových rozpouštědel, přednostně v toluenu.

Ve stupni 3 postupu podle schematu 5 se sloučenina obecného vzorce XXXI nechá reagovat se sloučeninou vzorce

XXXII za přítomnosti báze, jako bis(trimethylsilyl)amidu lithného, bis(trimethylsilyl)amidu sodného, bis(trimethylsilyl)amidu draselného, diisopropylamidu lithného nebo lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidinu, přednostně bis(trimethylsilyl)amidu draselného, v rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu, toluenu nebo xylenech, přednostně toluenu, při teplotě od asi 25 do asi 125°C, přednostně při asi 100°C, po dobu 1 hodiny až 15 hodin, přednostně po dobu asi 5 hodin, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XXXIII.

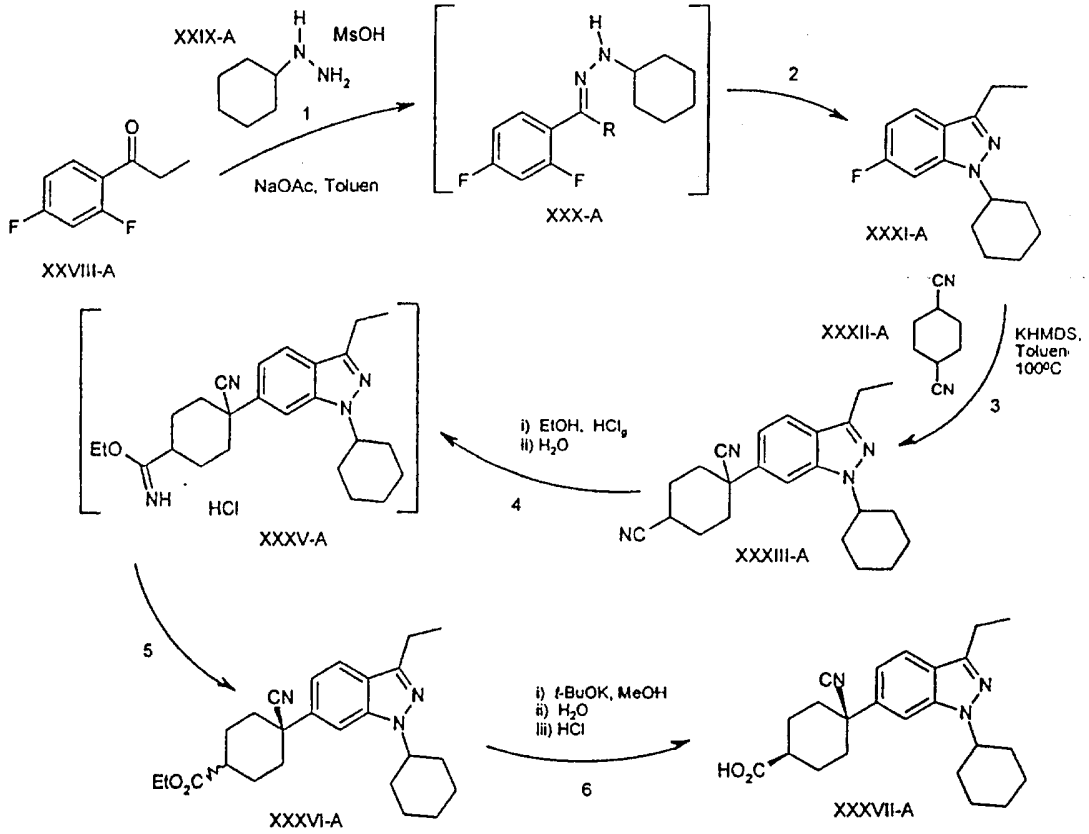
Ve stupni 4 postupu podle schematu 5 se sloučenina obecného vzorce XXXIII nechá reagovat s kyselinou, jako kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou p-toluensulfonovou, kyselinou methansulfonovou nebo kyselinou trifluormethansulfonovou, přednostně kyselinou chlorovodíkovou, v rozpouštědle obecného vzorce XXXIV, tj. R^{124}-OH, kde R^{124} má výše uvedený význam, například představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku. Jako příklady sloučenin obecného vzorce XXXIV je možno uvést methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, přednostně ethanol. Tato reakce se provádí při teplotě od 0 do 50°C, přednostně při teplotě okolí (20 až 25°C) po dobu 1 až 48 hodin, přednostně po dobu asi 14 hodin, čímž se získá sloučenina obecného vzorce XXXV. Sloučeninu obecného vzorce XXXV obvykle není nutno oddělovat nebo izolovat z reakční směsi.

Ve stupni 5 postupu podle schematu 5 se sloučenina obecného vzorce XXXV nechá reagovat s vodou v rozpouštědle, jako toluenu, ethylacetátu, diisopropyletheru, methylterc.-butyletheru nebo dichlormethanu, přednostně toluenu. Tato reakce se provádí při teplotě do asi 0 do asi 50°C, přednostně při teplotě okolí (20 až 25°C) po dobu 1 až 24 hodin, přednostně po dobu 8 hodin, čímž se získá sloučenina obecného vzorce XXXVI.

Konkrétní verze syntézy podle výše uvedeného schematu 5 prováděná za použití reakčních činidel, která jsou vhodná pro získání přednostní sloučeniny cyklohexankarboxylové kyseliny, je ilustrována v následujícím schematu 6.

10.05.01

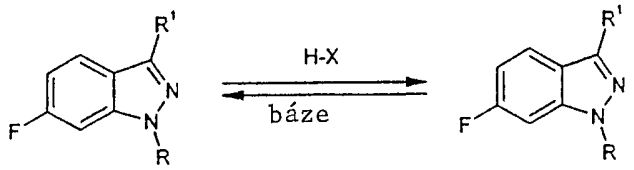
Schema 6



V následujícím schematu 7 je znázorněn postup usnadňující zpracování a purifikaci indazolového meziproduktu obecného vzorce XXXI popsaného výše v souvislosti se schematem 5. Ve stupni 1 postupu podle schematu 7 se indazol obecného vzorce XXXI nechá reagovat s kyselinou, jako kyselinou bromovodíkovou, kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou, přednostně kyselinou bromovodíkovou, v rozpouštědle, jako toluenu, xylenech, kyselině octové nebo ethylacetátu, přednostně toluenu. Tato reakce se provádí při teplotě od 0°C do teploty okolí (20 až 25°C), přednostně při teplotě okolí, za vzniku soli sloučeniny obecného vzorce

XXXVIII, kde HX označuje kyselinu, jíž bylo použito pro přípravu soli, přičemž X představuje anion této kyseliny. Sůl je možno oddělovat a čistit postupy dobře známými odborníkům v tomto oboru. Ve stupni 2 postupu podle schematu 7 se sůl převede zpět na volnou bázi. V tomto stupni se sůl sloučeniny obecného vzorce XXXVIII nechá reagovat s vodnou bází, jako hydroxidem sodným, hydroxidem draselným, uhličitanem sodným, hydrogenuhličitanem sodným, uhličitanem draselným nebo hydrogenuhličitanem draselným, přednostně hydroxidem sodným, v rozpouštědle, jako hexanu, toluenu nebo dichlormethanu. Tato reakce se provádí při teplotě od 0°C do teploty okolí (20 až 25°C), přednostně při teplotě okolí, po dobu 5 minut až 1 hodiny, přednostně po dobu asi 20 minut, čímž se získá sloučenina obecného vzorce XXXI.

S c h e m a 7



Sloučeniny obecných vzorců XXVIII až XXXVIII mohou obsahovat asymetrické atomy uhlíku, a mohou se tedy vyskytovat v různých enantiomerních formách. Diastereomerní směsi je možno rozdělovat na jednotlivé diastereomery na základě jejich fyzikálně chemických odlišností za použití postupů dobře známých odborníkům v tomto oboru. Jako příklady takových postupů lze uvést chromatografii a frakční krystalizaci. Enantiomery je možno rozdělovat tak, že se enantiomerní směs reakcí s vhodnou opticky aktivní sloučeninou, například alkoholem, převede na diastereomerní směs, diastereomery se rozdělí a jednotlivé diastereomery se převedou, například hydrolýzou, na odpovídající čisté

enantiomery. Do rozsahu tohoto vynálezu spadá použití všech takových isomerů, včetně diastereomerních směsí a čistých enantiomerů.

Další podrobnosti vztahující se k výše uvedeným syntetickým postupům, kterým se dává přednost při přípravě výše uvedených přednostních sloučenin podle vynálezu, je možno nalézt v dosud nevyřízené přihlášce US prozatímní patentové přihlášce č. 60/064 211 podané 4. listopadu 1997, která je zde citována náhradou za přenesení celého jejího obsahu do tohoto textu.

Jako neomezující příklady farmaceuticky vhodných solí sloučenin podle vynálezu je možno uvést soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou dusičnou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou p-toluensulfonovou, kyselinou octovou, kyselinou glukonovou, kyselinou vinnou, kyselinou maleinovou a kyselinou jantarovou. V případě sloučenin obecného vzorce IA nebo IB, kde R^3 představuje skupinu obecného vzorce $COOR^9$, kde R^9 představuje atom vodíku, jsou možné i soli s kationty, jako jsou soli se sodíkem, draslíkem, vápníkem, hořčíkem, amoniem, N,N'-dibenzylethylendiaminem, N-methylglukaminem (megluminem), ethanolaminem, tromethaminem a diethanolaminem.

Pro podávání člověku při kurativní a profylaktické léčbě zánětlivých chorob přicházejí obvykle v úvahu orální dávky sloučenin obecného vzorce IA nebo IB a jejich farmaceuticky vhodných solí podle vynálezu (tyto sloučeniny jsou dále označovány názvem "účinné sloučeniny podle vynálezu") ležící v rozmezí od 0,1 do 1000 mg za den, vztaženo na průměrného dospělého pacienta o hmotnosti 70 kg. Pro typického dospělého pacienta se tedy hodí tablety a kapsle, z nichž každá obsahuje 0,1 až 100 mg účinné sloučeniny ve vhodném

farmaceutickém vehikulu nebo nosiči. Dávky v případě intravenosního podávání obvykle leží v rozmezí od 0,1 do 10 mg (jedna dávka). Pro intranasální nebo inhalační podávání přichází v úvahu farmaceutický prostředek v podobě roztoku obsahujícího účinnou sloučeninu v množství 1 až 10 g/litr. Skutečnou dávku, která se bude nejlépe hodit pro každého jednotlivého pacienta, stanoví v praxi ošetřující lékař. Tato dávka se bude měnit podle věku, hmotnosti a odpovědi léčeného pacienta. Výše uvedené dávky mají povahu příkladů vhodných pro průměrné případy, ale v jednotlivých konkrétních případech je samozřejmě možno používat jak vyššího, tak nižšího dávkování. Do rozsahu vynálezu spadá použití sloučeniny podle vynálezu v libovolném dávkování.

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

Pro aplikaci člověku se účinné sloučeniny podle vynálezu mohou podávat samotné, ale obvykle se podávají ve směsi s farmaceutickým ředidlem nebo nosičem, který je zvolen s ohledem na zamýšlenou cestu podávání v souladu se standardní farmaceutickou praxí. Tak například, když se má použít orálního dávkování, jsou vhodnými farmaceutickými prostředky tablety, které jako excipienty obsahují škrob nebo laktosu, nebo tobolky, obsahující účinnou látku buď samotnou nebo ve směsi s excipienty. Pro orální podávání se

může použít také elixírů nebo suspenzí, které obsahují aromatizační látky nebo barvicí činidla. Sloučeniny obecného vzorce IA nebo IB se také mohou podávat ve formě parenterálních injekcí, například intravenosně, intramuskulárně nebo subkutánně. Pro parenterální podávání se nejlépe hodí farmaceutické prostředky v podobě sterilního vodného roztoku, který může také obsahovat jiné přísady, například dostatečné množství solí nebo glukosy pro isotonizaci roztoku.

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

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

Schopnost sloučenin obecného vzorce IA nebo IB nebo jejich farmaceuticky vhodných solí inhibovat fosfodiesterasu IV (PDE_{iv}) je možno stanovit následující zkouškou.

30 až 40 g plicní tkáně člověka se umístí do 50 ml pufru Tris/fenylmethylsulfonylfluorid (PMSF)/sacharosa o pH 7,4 a homogenizuje za použití zařízení Tekmar Tissumizer(R) (Tekmar Co., 7143 Kemper Road, Cincinnati, Ohio 45249) po dobu 30 sekund při nejvyšší rychlosti. Homogenát se odstře-

ďuje 70 minut při 48 000 x g při teplotě 4°C. Supernatant se 2 x přefiltruje přes filtr s průměry pórů 0,22 μm a nanese na sloupec Mono-Q FPLC (Pharmacia LKB Biotechnology, 800, Centennial Avenue, Piscataway, New Jersey 08854), který je předem ekvilibrován v pufru Tris/PMSF o pH 7,4. Pro nanášení vzorku na sloupec se používá průtoku 1 ml/min a následující promývání a eluce se provádí průtokovou rychlostí 2 ml/min. Vzorek se eluuje ze sloupce za použití vzestupného stupňovitého gradientu chloridu sodného v pufru Tris/PMSF o pH 7,4. Sbírají se frakce o objemu 8 ml. Frakce se zkoušejí na specifickou aktivitu PDE_{IV}, což se provádí hydrolýzou [^{3}H]cAMP, přičemž se využívá schopnosti známého inhibitoru PDE_{IV} (například rolipramu) inhibovat tuto hydrolýzu. Vhodné frakce se spojí, zředí ethylenglykolem (2 ml ethylenglykolu/5 ml enzymatického přípravku) a zředěný roztok se skladuje až do použití při teplotě -20°C.

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

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

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

Procentická inhibice se vypočítá z následujícího vzorce:

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

cpm = počet radioaktivních impulsů/min

Hodnota IC_{50} je definována jako koncentrace sloučeniny, která inhibuje z 50 % specifickou hydrolýzu [^{3}H]cAMP na [^{3}H]5'AMP.

Schopnost sloučenin obecného vzorce IA nebo IB nebo jejich farmaceuticky vhodných solí inhibovat produkci TNF, a tedy účinnost těchto látek při léčbě chorob zahrnujících produkci TNF, je demonstrována v následujícím testu in vitro.

Periferní lidská krev (100 ml) od dobrovolného dárce se zachytí do ethylendiamintetraoctové kyseliny (EDTA). Izolují se jednojaderné buňky (za použití Ficoll/Hypaque) a promyjí se třikrát neúplným HBSS. Buňky se resuspendují na konečnou koncentraci 1 x 10^6 buněk/ml v předehřátém RPMI (obsahujícím 5% FCS, glutamin, pen/step a nystatin). Monocyty se navzorkují do misek s 24 jamkami při koncentraci 1 x 10^6 buněk/1,0 ml. Buňky se inkubují při 37°C (v atmosféře 5% oxidu uhličitého) v průběhu 2 hodin se nechají přilnout k povrchu jamek a potom se nepřilnuté buňky odstraní jemným opláchnutím. Potom se k buňkám přidá zkušební sloučenina (objem roztoku 10 µl, zkoušejí se vždy 3 až 4 koncentrace) a následuje jednohodinová inkubace. Do příslušných jamek se přidá LPS (10 µl). Misky se inkubují přes noc (18 hodin) při 37°C. Na konci inkubace se analyzuje TNF pomocí metody sandwich ELISA (souprava R & D Quantikine Kit). Pro každou sloučeninu se metodou lineární regresní analýzy stanoví hodnota IC_{50}.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují. Uváděné zkratky mají následující významy: "DMF" znamená dimethylformamid, "THF" znamená tetrahydrofuran, "DMSO" znamená dimethylsulfoxid a "DMAP" znamená 4-dimethylaminopyridin.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

A. 3-Nitro-4-propylbenzoová kyselina

9,44 g (57,5 mmol, 1,0 ekv.) 4-propylbenzoové kyseliny se zčásti rozpustí v 50 ml koncentrované kyseliny sírové. Vzniklá směs se ochladí v ledové lázni a během 1 až 2 minut se k ní přikape roztok 4,7 ml (74,7 mmol, 1,3 ekv.) koncentrované kyseliny dusičné v 10 ml koncentrované kyseliny sírové. Reakční směs se 1 hodinu míchá při 0°C a nalije do 1litrové kádinky zpola naplněné ledem. Po 10minutovém míchání se filtrací oddělí vyloučená bílé pevná látka, která se promyje 1 x vodou a vysuší. Získá se 12,01 g (100 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání 106 až 109°C. IR (KBr) 3200-3400, 2966, 2875, 2667, 2554, 1706, 1618, 1537, 1299, 921 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0,90 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,59 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 7,63 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,12 (dd, 1H, J = 1,7, 8,0 Hz), 8,33 (d, 1H, J = 1,7 Hz); ^{13}C NMR (75,5 MHz, DMSO-d_6): δ 14,2, 23,7, 34,2, 125,4, 130,5, 132,9, 133,6, 141,4, 149,5, 165,9; Analýza pro $C_{10}H_{11}NO_4.1/4H_2O$: vypočteno: C 56,20, H 5,42, N 6,55, nalezeno: C 56,12, H 5,31, N 6,81

B. 3-Amino-4-propylbenzoová kyselina

Směs 11,96 g (57,2 mmol) 3-nitro-4-propylbenzoové kyseliny a 1,5 g 10% palladia na uhlíku (50% vodná vlhkost) ve 250 ml methanolu se umístí do Parrova hydrogenačního zařízení a třepe za tlaku vodíku 171,75 kPa při teplotě okolí. Po 1 hodině se reakční směs přefiltruje přes celit. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se vysuší. Získá se 9,80 g (96 %) světle žluté krystalické pevné látky o teplotě tání 139,5 až 142,5°C.
IR (KBr) 3200-2300, 3369, 3298, 2969, 2874, 2588, 1690, 1426, 916, 864 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0,90 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,52 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 5,08 (brs, 2H), 6,96 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,05 (dd, 1H, J = 1,7, 7,8 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 1,7 Hz); MS (CL, NH_3) m/z 180 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{10}H_{13}NO_2.1/3H_2O$: vypočteno: C 64,85, H 7,89, N 7,56, nalezeno: C 64,69, H 7,49, N 7,86

C. 3-Karboxy-6-propylbenzendiazoterc.butylsulfid

Směs 8,80 g (49,1 mmol, 1,0 ekv.) 3-amino-4-propylbenzoové kyseliny a 2,34 g (22,1 mmol, 0,45 ekv.) uhličitanu sodného v 55 ml vody se mírně zahřívá teplometem, dokud se nerozpustí většina výchozí látky. Reakční směs se ochladí v ledové lázni a přikape se k ní 3,73 g (54,0 mmol, 1,0 ekv.) dusitanu sodného ve 27 ml vody. Po 15 minutách se reakční směs převede do kapací nálevky a během 10 minut přikape do kádinky obsahující 55 g drceného ledu a 10,6 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po 10minutovém míchání se obsah kádinky převede do kapací nálevky a během 5 minut při teplotě místnosti přikape k roztoku 5,31 ml (47,1 mmol, 0,96 ekv.) terc.butylthiolu ve 130 ml ethanolu. Hodnota pH vzniklé směsi se přídavkem nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného nastaví na 4 až 5. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a přidá se k ní 200 ml

vodného roztoku chloridu sodného. Vzniklá směs se přefiltruje. Oddělená pevná látka se promyje 1 x vodou a přes noc suší. Získá se 12,25 g (89 %) rezavě hnědého prachu (pozor zapáchá) o teplotě tání 102°C (za rozkladu). IR (KBr) 3200-2400, 2962, 2872, 2550, 1678, 1484, 1428, 1298, 1171 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0,84 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,48 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 2,42 (m, 2H), 7,29 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 1,7, 7,9 Hz), 13,18 (brs, 1H); MS (termosprej,NH_4OAc) m/z ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{14}H_{20}N_2O_2S$: vypočteno: C 59,96, H 7,19, N 9,99, nalezeno: C 59,71, H 7,32, N 10,02

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

Roztok 12,0 g (42,8 mmol, 1 ekv.) 3-karboxy-6-propylbenzendiazoterc.butylsulfidu ve 150 ml dimethylsulfoxidu se během 15 minut přikape k roztoku 44,6 g (398 mmol, 9,3 ekv.) terc.butoxidu draselného ve 200 ml dimethylsulfoxidu o teplotě místnosti. Po dvouhodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs nalije do 1,5 litru 1M kyseliny chlorovodíkové o teplotě 0°C. Vzniklá směs se 5 minut míchá a poté extrahuje 2 x 350 ml ethylacetátu. Ethylacetátové extrakty (pozor - zápach) se spojí, promyjí 2 x 250 ml vody, vysuší síranem hořčenatým a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se vysuší. Získaná zlatohnědá pevná látka se trituruje s 1 litrem směsi diethyletheru a hexanů v poměru 1 : 3 a vysuší. Získá se 7,08 g (87 %) zlatohnědého krystalického prachu o teplotě tání 248 až 251°C. IR (KBr) 3301, 3300-2400, 2973, 2504, 1702, 1455, 1401, 1219 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)? δ 1,31 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 2,94 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 1,1, 8,4 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 12,95 (brs, 1H); MS (Cl, NH_3) m/z 191 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{10}H_{10}N_2O_2$: vypočteno: C 63,14, H 5,30, N 14,73, nalezeno 62,66, H 5,42, N 14,80.

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

8,78 g (45,8 mmol, 1,1 ekv.) hydrochloridu 1-(3--dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu se v jedné dávce přidá k roztoku 7,92 g (41,6 mmol, 1,0 ekv.) 3-ethyl-1H--indazol-6-karboxylové kyseliny, 16,9 ml (416 mmol, 10 ekv.) methanolu a 5,59 g (45,8 mmol, 1,1 ekv.) dimethylaminopyridinu ve 250 ml dichlormethanu o teplotě místnosti. Po 18 hodinách při teplotě místnosti se reakční směs zkoncentruje na 150 ml a zředí 500 ml ethylacetátu. Ethylacetátová směs se promyje 2 x 100 ml 1M kyseliny chlorovodíkové, 1 x 100 ml vody a 1 x 100 ml vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se vysuší. Výsledná hnědá pevná látka (7,8 g) se přečistí na sloupci silikagelu za použití gradientu 30 až 50% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se 6,41 g (75 %) zlatohnědé pevné látky o teplotě tání 107 až 108°C.
IR (KBr) 3100-2950, 1723, 1222 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,19 (m, 1H), 7,7 - 7,8 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,05 (q, 2H, J = 7,7 Hz), 1,43 (t, 3H, 7,7 Hz); MS (Cl, NH_3) m/z 205 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{11}H_{12}N_2O_2$: vypočteno: C 64,70, H 5,92, N 13,72, nalezeno: C 64,88, H 6,01, N 13,96

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

1,17 g (29,4 mmol, 1,05 ekv.) hydridu sodného (60% olejová disperze) se v jedné dávce přidá k roztoku 5,7 g (27,9 mmol, 1,0 ekv.) methylesteru 3-ethyl-1H-indazol-6--karboxylové kyseliny ve 125 ml bezvodého dimethylformamidu o teplotě místnosti. Po 20 minutách se ke vzniklé směsi přikape 3,89 ml (36,6 mmol, 1,3 ekv.) cyklopentylbromidu. Reakční směs se přes noc míchá při teplotě místnosti a poté nalije do 1 litru vody. Vodná směs se extrahuje 3 x 450 ml

ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí 3 x 400 ml vody a 1 x 200 ml vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se vysuší. Výsledný jantarově zbarvený olej se přečistí na sloupci silikagelu za použití 10% ethylacetátu v hexanech (samospád), jako elučního činidla. Získá se 5,48 g (72 %) čirého oleje. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,16 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 7,7 (m, 2H), 5,00 (kvintet, 1H, J = 7,5 Hz), 3,97 (s, 3H), 3,01 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 2,2 (m, 4H),2,0 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,39 (t, 3H, J = 7,6 Hz); HRMS pro $C_{16}H_{20}N_2O_2$: vypočteno: 272,1526, nalezeno: 272,15078

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

K roztoku 1,02 g (7,05 mmol, 1,0 ekv.) methylesteru 1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-karboxylové kyseliny v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu o teplotě 0°C se přidá 7 ml (7,0 mmol, 1,0 ekv) 1M roztoku lithiumaluminiumhydridu v tetrahydrofuranu. Po 20 minutách se ke vzniklé směsi opatrně přidá 1 ml methanolu. Reakční směs se nalije do 500 ml 5% kyseliny sírové a extrahuje 3 x 50 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí 2 x 40 ml vody a 1 x 40 ml vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se vysuší. Výsledný čirý olej (1,58 g) se přečistí na sloupci silikagelu. Získá se 1,53 g (89 %) čirého oleje. IR ($CHCl_3$) 3606, 3411, 3009, 2972, 2875, 1621, 1490 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,65 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,06 (dd, 1H, J = 1,0, 8,2 Hz), 4,92 (kvintet, 1H, J = 7,7 Hz), 4,84 (s, 2H), 2,98 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 2,2 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,7)m, 3H), 1,38 (t, 3H, J = 7,6 Hz); MS (termosprej, NH_4Ac) m/z 245 ($M+H^+$, báze); HRMS pro $C_{15}H_{20}N_2O$ + H: vypočteno: 245,1654, nalezeno: 245,1675

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

106 mg (0,301 mmol, 0,05 ekv.) ruthenistanu tetrapropylamonného se přidá k suspenzi 1,47 g (6,02 mmol, 1,0 ekv.) (1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)methanolu, 1,06 g (9,03 mmol, 1,5 ekv.) N-oxidu N-methylmorfolinu a 3,01 g molekulového síta 0,4 nm ve 12 ml bezvodého dichlormethanu o teplotě místnosti. Po 30 minutách se reakční směs nechá projít přes krátký sloupec silikagelu za použití dichlormethanu, jako elučního činidla. Frakce, které obsahují produkt, se zkoncentrují a zbytek se podrobí mžikové chromatografii na sloupci silikagelu za použití 15% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se 924 mg (63 %) světle žluté pevné látky o teplotě tání 41°C.
IR (KBr) 3053, 2966, 2872, 2819, 1695 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10,13 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 8,4 Mz), 7,60 (dd, 1H, J = 1,2, 8,4 Hz), 5,00 (kvintet, 1H, J = 7,5 Hz), 3,01 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 2,2 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,39 (t, 3H, J = 7,5 Hz); MS (Cl, NH_3) m/z 243 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{15}H_{18}N_2O$: vypočteno: C 74,35, H 7,49, N 11,56, nalezeno: C 74,17, H 7,58, N 11,79

Příklad 2

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

125 g (628 mmol, 1,0 ekv.) 1-brom-4-propylbenzenu se v jedné dávce přidá k roztoku 600 ml koncentrované kyseliny sírové a 200 ml vody o teplotě 10°C. Ke vzniklé směsi se za intenzivního mechanického míchání během 30 minut přikape směs 43,2 ml (691 mmol, 1,1 ekv.) koncentrované kyseliny dusičné (69 až 71%, 16M) ve 150 ml koncentrované kyseliny sírové a 50 ml vody o teplotě místnosti. Ledová lázeň se nechá zahřát na teplotu místnosti. Reakční směs se

68 hodin míchá při teplotě místnosti a nalije do 4litrové kádinky, která je naplněna volně sypaným drceným ledem. Po 1hodinovém míchání se reakční směs převede do 4litrové dělicí nálevky a extrahuje 4 x 800 ml isopropyletheru. Organické extrakty se spojí, promyjí 3 x 800 ml vody a 1 x 500 ml vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se vysuší. Výsledná žlutá kapalina (150 ml) se přečistí chromatografií na silikagelu (2 sloupce, vždy s náplní 3 kg silikagelu) za použití 2% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se 63,9 g (42 %) žluté kapaliny. Požadovaný regioisomer je méně polárním ze dvou isomerů, které vznikly v poměru 1 : 1. Teplota varu: 108°C, 267 Pa IR ($CHCl_3$) 3031, 2966, 2935, 2875, 1531, 1352 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 2,1, 8,3 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 2,81 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 0,98 (t, 3H, J = 7,4 Hz); ^{13}C NMR (75,5 Hz, $CDCl_3$): δ 13,94, 23,74, 34,43, 119,6, 127,4, 133,3, 135,7, 135,7, 136,4, 149,8; GCMS (EI) m/z 245/243 (M^+), 147 (báze); HRMS pro $C_9H_{10}NO_2Br$ + H: 243,9973, nalezeno: 243,9954

B. 5-Brom-2-propylfenylamin

121 g (639 mmol, 3,0 ekv.) chloridu cínatého (bezvodého) se v jedné dávce přidá k roztoku 51,9 g (213 mmol, 1,0 ekv.) 4-brom-2-nitro-1-propylbenzenu ve 1200 ml absolutního ethanolu a 12 ml (6 ekv.) vody o teplotě místnosti. Po 24 hodinách při teplotě místnosti se v rotačním odpařováku odstraní většina ethanolu. Zbytek se nalije do 4litrové kádinky ze tří čtvrtin naplněné drceným ledema vodou. K reakční směsi se za míchání po částech přidá 150 g pelet hydroxidu sodného až do pH = 10, dokud se většina hydroxidu cíničitého nerozpustí. Reakční směs se rozdělí na poloviny, z nichž každá se extrahuje 2 x 750 ml ethylacetátu. Všechny čtyři ethylacetátové extrakty se spojí, promyjí 1 x 500 ml

vždy 1M hydroxidu sodného, vody a vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje, vysuší a žlutý kapalný zbytek se přečistí na sloupci silikagelu (1,2 kg) za použití směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 1 : 12, jako elučního činidla. Získá se 41,83 g (92 %) světle žluté kapaliny.
IR ($CHCl_3$) 3490, 3404, 3008, 2962, 2933, 2873, 1620, 1491 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,8 - 6,9 (m, 3H), 3,90 (brs, 2H), 2,42 (m, 2H,), 1,62 (m, 2H), 0,99 (t, 3H, J = 7,3 Hz); GCMS (EI) m/z 215/213 (M^+), 186/184 (báze); Analýza pro $C_9H_{12}NBr$: vypočteno: C 50,49, H 5,65, N 6,54, nalezeno: C 50,77, H 5,70, N 6,50

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

49,22 g (230 mmol, 1,0 ekv.) 5-brom-2-propylfenylaminu se umístí do 3litrové nádoby, chladí v ledové lázni a přidá se k němu roztok 57,5 ml (690 mmol, 3,0 ekv.) koncentrované kyseliny chlorovodíkové ve 165 ml vody ochlazený na 0°C. Vyloučená pevná látka se mele, dokud nevznikne jemná bílá suspenze. K této suspenzi se přidá ještě 100 ml vody a poté během 10 minut přikape roztok 15,9 g (230 mmol, 1,0 ekv.) dusitanu sodného v 75 ml vody. Ledová lázeň se odstaví a reakční směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti a přefiltruje přes nálevku se skleněnou fritou předem ochlazenou na 0°C. Filtrát se ochladí a v ledové lázni se k němu za mechanického míchání během 10 minut přikape roztok/suspenze 32,8 g (313 mmol, 1,36 ekv.) tetrafluorboritanu amonného v 110 ml vody o teplotě 0°C. Vzniklá hustá bílá suspenze (aryldiazoniumtetrafluorborát) se 1,5 hodiny míchá při 0°C. Reakční směs se přefiltruje a oddělená pevná látka se promyje 1 x 200 ml 5% vodného tetrafluorboritanu amonného (ochlazeného na 0°C), 1 x 150 ml methanolu (ochlazeného na 0°C) a poté 1 x 200 ml diethyletheru a suší za vysokého vakua a poté 1 hodinu při teplotě místnosti. Získá se 54,47

g (76 %) diazoniové soli ve formě špinavě bílé pevné látky.

Do 3litrové baňky se umístí 1500 ml chloroformu neobsahujícího ethanol a poté 34,16 g (348 mmol, 2,0 ekv.) octanu draselného (práškovitého a vysušeného) a 2,3 g (8,7 mmol, 0,05 ekv.) 18-crown-6. Po 10 minutách se ke vniklé směsi přidá v jedné dávce diazoniová sůl. Reakční směs se 18 hodin míchá pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti a poté přefiltruje. Oddělená pevná látka se promyje 2x chloroformem a filtrát se zkoncentruje. Získá se 47 g surového produktu (hnědé krystaly), který se podrobí chromatografii na silikagelu (1,23 kg) za použití elučního gradientu 15%, 20% a 40% ethylacetát v hexanech. Získá se 21,6 g (55% výtěžek ve druhém stupni, celkový výtěžek 42 %) zlatohnědých krystalů o teplotě tání 112 až 114°C.
IR (KBr) 3205, 3008, 2969, 2925, 1616, 1340, 1037 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,86 (bs, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,24 (dd, 1H, J = 1,5, 8,6 Hz), 2,99 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 1,41 (t, 3H, J = 7,6 Hz); MS (Cl, NH_3) m/z 227/225 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_9H_9N_2Br$: vypočteno: C 48,02, H 4,03, N 12,45, nalezeno: C 48,08, H 3,87, N 12,45

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

2,46 g (61,4 mmol, 1,05 ekv.) hydridu sodného (60% olejová disperze) se po 0,5g dávkách přidá k roztoku 13,17 g (58,5 mmol, 1,0 ekv.) 6-brom-3-ethyl-1H-indazolu v 500 ml bezvodého dimethylformamidu o teplotě 10°C. Vzniklá směs se 20 minut míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přikape roztok 8,8 ml (81,9 mmol, 1,4 ekv.) cyklopentylbromidu v 10 ml bezvodého dimethylformamidu. Po 18 hodinách se reakční směs nalije do 2 litrů vody a vodná směs se extrahuje 2 x 1 litrem ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí 2 x 750 ml vody, 1 x 500 ml vodného roztoku chloridu sodného,

vysuší síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje a vysuší. Surový produkt (20,7 g) se přečistí na sloupci silikagelu (1,1 kg) za použití 3% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se 10,6 g (62 %) jantarové kapaliny.
IR ($CHCl_3$) 2875, 1606, 1501, 1048 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,56)d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,17 (dd, 1H, J = 1,5, 8,5 Hz), 4,83 (kvintet, 1H, J = 7,6 Hz), 2,96 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 2,15 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,36 (t, 3H, J = 7,7 Hz); MS (termosprej, NH_4OAc) m/z 295/293 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{14}H_{17}N_2Br$: vypočteno: C 57,35, H 5,84, N 9,55, nalezeno: C 57,48, H 5,83, N 9,90

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

11,6 ml (28,4 mmol, 1,0 ekv.) n-butyllithia (2,45M v hexanech) se přidá k roztoku 8,32 g (28,4 mmol, 1,0 ekv.) 6-brom-1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazolu ve 200 ml bezvodého tetrahydrofuranu ochlazenému na -78°C. Po 30 minutách při -78°C se ke vzniklé směsi přikape 8,8 ml (114 mmol, 4,0 ekv.) bezvodého dimethylformamidu. Reakční směs se míchá při -78°C dalších 30 minut, poté během 1 hodiny zahřeje na teplotu místnosti a přidá se k ní 125 ml 1M kyseliny chlorovodíkové. Po 10minutovém míchání se v rotačním odpařováku odstraní většina tetrahydrofuranu. Zbytek se zředí 500 ml vody a vodná směs se extrahuje 2 x 250 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí 1 x 100 ml vody a 1 x 100 ml vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje a vysuší. Výsledný žlutý olej se přečistí na sloupci silikagelu za použití 15% ethylacetátu v hexanech (samospád), jako elučního činidla. Získá se 4,70 g (68 %) žluté krystalické pevné látky, jejíž ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) je identické se spektrem sloučeniny z příkladu 8.

F. (1-Cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)acetonitril

4,44 ml (35,0 mmol, 1,5 ekv.) trimethylsilylchloridu se přikape k suspenzi 5,65 g (23,3 mmol, 1,0 ekv.) 1--cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-karbaldehydu a 3,84 g (44,3 mmol, 1,9 ekv.) bromidu lithného ve 115 ml bezvodého acetonitrilu o teplotě místnosti. Po 15 minutách se reakční směs ochladí v ledové lázni a přikape se k ní 6,84 ml (38,7 mmol, 1,66 ekv.) 1,1,3,3-tetramethyldisiloxanu. Reakční směs se během 2 hodin nechá zahřát na teplotu místnosti, poté 6 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a zředí 300 ml dichlormethanu. Zředěná směs se přefiltruje přes celit. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se vysuší za vysokého vakua při teplotě místnosti. Získá se 13,08 g zlatohnědé olejovité pevné látky.

Tato pevná látka se rozpustí ve 200 ml bezvodého dimethylformamidu. Ke vzniklému roztoku se přidá 259 g (52,9 mmol, 2,27 ekv.) kyanidu sodného. Výsledná směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté nalije do 500 ml vody. Vodná směs se extrahuje 3 x 200 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí 3 x 200 ml vody a 1 x 200 ml vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se vysuší. Výsledná hnědá olejovitá látka se přečistí na sloupci silikagelu za použití gradientu 10% až 20% ethylacetát v hexanech, jako elučního činidla. Získá se 2,98 g nečistého produktu a 2,05 g regenerované (nečisté) výchozí látky.

Regenerovaná výchozí látka se znovu podrobí výše popsaným reakčním podmínkám, přičemž se použije 50 ml 1,1,3,3-tetramethyldisiloxanu, poté 50 ml dimethylformamidu a 940 mg kyanidu sodného. Po chromatografii na silikagelu se získá 0,62 g nečistého produktu, který se poté spojí s 2,98 g nečitého produktu. Po opětovné chromatografii na

silikagelu za použití 10% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla, se získá 3,27 g (55 %) žlutého oleje. IR ($CHCl_3$) 3062, 2972, 2874, 2255, 1623 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,66 (d, 1H), J = 8,3 Hz),7,39 (s, 1H), 6,97 (dd, 1H, J = 1,1, 8,4 Hz), 4,90 (kvintet, 1H, J = 7,6 Hz), 3,89 (s, 2H), 2,98 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 2,2 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,7 (m,2H), 1,37 (t, 3H, J = 7,4 Hz); MS (Cl, NH_3) m/z 254 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{16}H_{19}N_3$: vypočteno: C 75,86, H 7,56, N 16,59, nalezeno: C 75,84, H 7,94, N 16,60

G. Dimethylester 4-kyano-4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)heptandiové kyseliny

530 µl (1,26 mmol, 0,1 ekv.) činidla Triton B (40% v methanolu) se přidá k roztoku 1,39 g (12,6 mmol, 1,0 ekv.) (1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)acetonitrilu ve 100 ml bezvodého acetonitrilu o teplotě místnosti. Reakční směs se zahřeje ke zpětnému toku a přikape se k ní 11,3 ml (126 mmol, 10,0 ekv.) methylakrylátu. Po 15 minutách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a zkoncentruje v rotačním odpařováku. Zbytek se zředí 300 ml etheru, promyje 1 x 50 ml 1M kyseliny chlorovodíkové, 1 x 50 ml vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se vysuší. Výsledný hnědý olej se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu za použití 20% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se 4,00 g (75 %) žlutého oleje.
IR ($CHCl_3$) 3031, 2972, 2955, 2874, 2250, 1735 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,68 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,49 (s, 1H), 6,97 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,93 (kvintet, 1H, J = 7,6 Hz), 3,58 (s, 6H), 2,97 (q, 2H), J = 7,7 Hz), 2,45 (m, 6H), 2,2 (m, 6H), 2,0 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,37 (t, 3H, J = 7,7 Hz); MS (Cl, NH_3) m/z 426 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{24}H_{31}N_3O_4$: vypočteno: C 67,74, H 7,34, N 9,88, nalezeno: C 67,76, H 7,40, N 10,08

H. Methylester (±)-5-kyano-5-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-2-oxocyklohexankarboxylové kyseliny

924 mg (23,1 mmol, 2,5 ekv.) hydridu sodného (60% olejová disperze) se v jedné dávce přidá k roztoku 3,93 g (9,24 mmol, 1,0 ekv.) dimethylesteru 4-kyano-4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)heptandiové kyseliny ve 100 ml bezvodého 1,2-dimethoxyethanu o teplotě místnosti. Reakční směs se 1,5 hodiny pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a po 18 hodinách rozloží 50 ml vody. Vzniklá směs se nalije do 200 ml ethylacetátu a ethylacetátová směs se promyje 1 x 100 ml 1M kyseliny chlorovodíkové. Vodná vrstva se extrahuje 1 x 50 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí 1 x 50 ml vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se vysuší. Výsledný žlutý olej se přečistí na sloupci silikagelu za použití 10% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se 2,78 g (76 %) bílé amorfní pevné látky.
IR (KBr) 2954, 2871, 2240, 1663, 1619 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 12,27 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,57 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H, J = 1,6, 8,5 Hz), 4,93 (kvintet, 1H, J = 7,6 Hz), 3,78 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,98 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 2,9 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,2 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,38 (t, 3H, J = 7,6 Hz); MS (Cl, NH_3) m/z 394 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{27}H_2N_3O_3$: vypočteno: C 70,22, H 6,92, N 10,68, nalezeno: C 70,07, H 7,01, N 10,70

I. 1-(1-Cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-oxocyklohexankarbonitril

Směs 2,72 g (6,91 mmol, 1,0 ekv.) methylesteru (±)-5-kyano-5-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-2--oxocyklohexankarboxylové kyseliny a 2,58 g (44,2 mmol, 6,4

ekv.) chloridu sodného v 50 ml dimethylsulfoxidu a 4 ml vody se pod atmosférou dusíku zahřívá v olejové lázni o teplotě 140°C. Po 3 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, 72 hodin míchá a nalije do 250 ml vody. Vodná směs se extrahuje 2 x 150 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí 2 x 100 ml vody a 1 x 100 ml vodného roztoku chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Surový produkt se přečistí na sloupci silikagelu za použití 20% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se 1,82 g (78 %) bílé krystalické pevné látky o teplotě tání 81 až 89°C.
IR (KBr) 2969, 2961, 2872, 2236, 1716 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,71 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H, J = 1,5, 8,5 Hz), 4,93 (kvintet, 1H, J = 7,6 Hz), 3,0 (m, 4H), 2,7 (m, 4H), 2,45 (m, 2H), MS (NH_4OAc) m/z 336 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{21}H_{25}N_3O$: vypočteno: C 75,20, H 7,51, N 12,63, nalezeno: C 74,06, H 7,59, N 12,41; HRMS pro $C_{21}H_{25}N_3O$ + H: vypočteno: 336,20778, nalezeno: 336,2088

P ř í k l a d 3

A. 1-(1-Cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-[1,3]dithian-2-ylidencyklohexankarbonitril

3,94 ml (9,84 mmol, 2,09 ekv.) n-butyllithia (2,5M v hexanech) se přikape k roztoku 1,88 ml (9,89 mmol, 2,1 ekv.) 2-trimethylsilyl-1,3-dithianu v 80 ml bezvodého tetrahydrofuranu o teplotě 0°C. Po 25 minutách při 0°C se reakční směs ochladí na -78°C a přidá se k ní roztok 1,58 g (4,71 mmol, 1,0 ekv.) 1-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)--4-oxocyklohexankarbonitrilu ve 40 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Po 1 hodině při -78°C se reakční směs rozloží přídavkem 50 ml vodného roztoku chloridu sodného, poté zahřeje na teplotu místnosti a zředí 100 ml vody. Vodná směs se extrahuje 1 x 100 ml dichlormethanu a 1 x 50 ml vodného

roztoku chloridu sodného. Organický extrakt se vysuší síranem sodným a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se vysuší. Výsledný čirý olej se přečistí na sloupci silikagelu za použití 10% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se 1,51 g (73 %) bílé amorfní pevné látky.
IR (KBr) 2962, 2870, 2232, 1620, 1569, 108, 1434, 1217 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,67 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H, J = 1,5, 8,6 Hz), 4,92 (kvintet, 1H, J = 7,6 Hz), 3,36 (m, 2H), 3,0 (m, 6H), 2,42 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,2 (m, 6H), 2,0 (m, 4H), 1,78 (m, 2H), 1,37 (t, 3H, J = 7,5 Hz); MS (Cl, NH_3) m/z 438 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{25}H_{31}N_3S_2$: vypočteno: C 68,60, H 7,14, N 9,60, nalezeno: C 68,26, H 7,29, N 9,58

B. Methylester trans-4-kyano-4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)cyklohexankarboxylové kyseliny a methylester cis-4-kyano-4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)cyklohexankarboxylové kyseliny

Směs 1,45 g (3,31 mmol, 1,0 ekv.) 1-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-[1,3]dithian-2-ylidencyklohexankarbonitrilu, 3,59 g (13,2 mmol, 4,0 ekv.) chloridu rtuťnatého a 1,48 ml (16,9 mmol, 5,1 ekv.) 70% kyseliny chloristé v 60 ml methanolu se pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku. Po 2 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, zředí 250 ml dichlormethanu a přefiltruje přes celit. Filtrát se promyje 1 x 100 ml nasyceného vodného hydrogenuhličitanu sodného, 1 x 75 ml 10% vodného sířičitanu sodného a 1 x 100 ml vody, vysuší síranem sodným a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se vysuší. Výsledný čirý olej se přečistí na sloupci silikagelu za použití 15% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá s 340 mg (27 %) trans isomeru (méně polárního) ve formě bílé pevné látky a 794 mg (63 %) cis isomeru (polár-

nějšího) ve formě bílé pevné látky.
trans isomer: teplota tání 79 až 82°C; IR (KBr) 2973, 2949, 2890, 2871, 2235, 1721, 1618, 1484, 1453, 1217, 1170 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,67 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H, J = 1,4, 8,5 Hz), 4,93 (kvintet, 1H, J = 7,6 Hz), 3,74 (s, 3H), 2,97 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 2,85 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,2 (m, 10H), 2,0 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,37 (t, 3H, J = 7,6 Hz); MS (Cl, NH_3) m/z 380 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{23}H_{29}N_3O_2$: vypočteno: C 72,79, H 7,70, N 11,07, nalezeno: C 73,05, H 7,80, N 11,03
cis isomer: teplota tání 112 až 114°C; IR (KBr) 3065, 2952, 2866, 2234, 1731, 1622, 1487, 1445, 1220, 1204 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,68 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,55 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H, J = 1,3, 8,4 Hz), 4,93 (kvintet, 1H, J = 7,6 Hz), 3,73 (s, 3H), 2,98 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 2,42 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,9 - 2,3 (m, 13H), 1,8 (m, 2H), 1,37 (t, 3H, J = 7,5 Hz); MS (Cl, NH_3) m/z 380 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{23}H_{29}N_3O_2$: vypočteno: C 72,79, H 7,70, N 11,07, nalezeno: C 72,93, H 7,56, N 10,92

P ř í k l a d 4

Trans-4-kyano-4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-cyklohexankarboxylová kyselina

Směs 337 mg (0,888 mmol, 1,0 ekv.) methylesteru trans-4-kyano-4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-cyklohexankarboxylové kyseliny v 10 ml methanolu, 2 ml tetrahydrofuranu a 2,7 ml (2,66 mmol, 3,0 ekv.) 1M hydroxidu sodného se míchá při teplotě místnosti. Po 3 hodinách se reakční směs zkoncentruje v rotačním odpařováku a zbytek se zředí vodou (100 ml). Vodná směs se okyselí na pH 1 a extrahuje 2 x 70 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí 1 x 50 ml vody a 1 x 50 ml vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se

zkoncentruje a zbytek se vysuší. Výsledná bílá pevná látka se přečistí na sloupci silikagelu za použití 5% methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se 197 mg (61 %) bílé amorfní pevné látky.
IR (KBr) 3200-2500, 3060, 2963, 2871, 2245, 1729, 1702, 1621, 1453, 1219 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12,4 (brs, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,20)dd, 1H, J = 1,3, 8,5 Hz), 5,17 (kvintet, 1H, J = 7,6 Hz), 2,90 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 2,75 (m, 1H), 1,9 - 2,3 (m, 16H), 1,7 (m, 2H), 1,28 (t, 3H, J = 7,6 Hz); MS (Cl, NH_3) m/z 366 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{22}H_{27}N_3O_2$: vypočteno: C 72,29, H 7,45, N 11,50, nalezeno: C 71,98, H 7,75, N 11,21

P ř í k l a d 5

Cis-4-kyano-4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)cyklohexankarboxylová kyselina

Směs 831 mg (2,19 mmol, 1,0 ekv.) methylesteru cis-4-kyano-4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-cyklohexankarboxylové kyseliny ve 20 ml methanolu, 4 ml tetrahydrofuranu a 6,6 ml (6,57 mmol, 3,0 ekv.) 1M hydroxidu sodného se míchá při teplotě místnosti. Po 1,5 hodiny se reakční směs zkoncentruje v rotačním odpařováku a zbytek se zředí 100 ml vody. Vodná směs se okyselí na pH 1 a extrahuje 2 x 70 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí 1 x 50 ml vody a 1 x 50 ml vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se vysuší. Výsledná bílá pevná látka (0,80 g) se přečistí na sloupci silikagelu za použití 5% methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se 730 mg (91 %) bílé krystalické pevné látky a po překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanů 538 mg bílých krystalů o teplotě tání 197 až 199°C.
IR (KBr) 3200-2600, 3061, 2961, 2948, 2939, 2871, 2245,

1732, 1625, 1451, 1255, 1185, 1169 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12,5 (brs, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H, J = 1,5, 8,5 Hz), 5,13 (kvintet, 1H, J = 7,5 Hz), 2,90 (q, 2H, J= 7,6 Hz), 2,42 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,7 - 2,1 (m, 14H), 1,29 (t, 3H, J = 7,5 Hz); MS (Cl, NH_3) m/z 366 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{22}H_{27}N_3O_2$: vypočteno: C 72,29, H 7,45, N 11,50, nalezeno: C 72,01 H 7,60, N 11,29

P ř í k l a d 6

A. 6-Brom-1-cyklohex-2-enyl-3-ethyl-1H-indazol

2,12 g (52,9 mmol, 1,05 ekv.) hydridu sodného (60% olejová disperze) se během 10 minut ve čtyřech dávkách přidá k roztoku 11,35 g (50,4 mmol, 1,0 ekv.) 6-bromethyl-1H-indazolu ve 300 ml bezvodého dimethylformamidu o teplotě místnosti. Po 20minutovém míchání se ke vzniklé směsi přikape 9,0 ml (70,6 mmol, 1,4 ekv.) 3-bromcyklohexanu. Reakční směs se zkoncentruje a vysuší za vysokého vakua při teplotě místnosti. Získá se 7,52 g oranžovožluté pevné látky.

Tato pevná látka se rozpustí v bezvodém dimethylformamidu a ke vznilému roztoku se přidá 1,56 g (31,8 mmol, 2,27 ekv.) kyanidu sodného. Reakční směs se 2,5 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté nalije do 400 ml vody. Vodná směs se extrahuje 3 x 200 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí 3 x 150 ml vody a 1 x 150 ml vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje a vysuší. Výsledný žlutý olej se přečistí na sloupci silikagelu za použití gradientu 5 až 10% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se 1,40 g (38 %) žlutozeleného oleje. MS (Cl, NH_3) m/z 268 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{17}H_{21}N_3$:

vypočteno: C 76,38, H 7,92, N 15,72, nalezeno: C 76,43, H 7,53, N 15,39

B. 6-Brom-1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol

Směs 10,22 g (33,5 mmol, 1,0 ekv.) 6-brom-1-cyklohex-2-enyl-3-ethyl-1H-indazolu a 1,5 g 10% platiny na uhlíku v 1 litru cyklohexanu se umístí do Parrova hydrogenačního zařízení a třepe za tlaku vodíku 13,74 až 34,35 kPa při teplotě místnosti. Po 1 hodině se reakční směs přefiltruje přes celit a filtrát se zkoncentruje v rotačním odpařováku. Zbytek se podrobí mžikové chromatografii za použití 5% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se 9,70 g (94 %) světle žlutého oleje.
MS (Cl, NH_3) m/z 309/307 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{15}H_{19}N_2Br$: vypočteno: C 58,64, H 6,23, N 9,12, nalezeno: C 58,56, H 6,29, N 8,77

C. 1-Cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-karbaldehyd

Způsobem popsaným v příkladu 2E se za použití 5,02 g (16,3 mmol, 1,0 ekv.) 6-brom-1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazolu, jako výchozí látky, vyrobí sloučenina uvedená v nadpise (3,65 g, 87 %) ve formě světle žlutého oleje.
MS (Cl, NH_3) m/z 257 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{16}H_{20}N_2O$: vypočteno: 74,97, H 7,87, N 10,93, nalezeno: C 75,00, H 7,70, N 10,74

D. (1-Cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)acetonitril

2,7 ml (21,0 mmol, 1,5 ekv.) trimethylsilylchloridu se přikape k suspenzi 3,58 g (14,0 mmol, 1,0 ekv.) 1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-karbaldehydu a 2,31 g (26,6 mmol, 1,9 ekv.) bromidu lithného ve 100 ml bezvodého acetonitrilu o teplotě místnosti. Po 15 minutách se reakční

směs ochladí v ledové lázni a přikape se k ní 4,1 ml (23,2 mmol, 1,66 ekv.) 1,1,3,3-tetramethyldisiloxanu. Reakční směs se během 30 minut nechá zahřát na teplotu místnosti, poté 3 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a zředí 300 ml dichlormethanu. Dichlormethanová směs se přefiltruje přes celit. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se vysuší za vysokého vakua při teplotě místnosti. Získá se 7,52 g oranžovožluté pevné látky.

Tato látka se rozpustí ve 100 ml bezvodého dimethylformamidu a ke vznilému roztoku se přidá 1,56 g (31,8 mmol, 2,27 ekv.) kyanidu sodného. Reakční směs se 2,5 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté nalije do 400 ml vody. Vodná směs se extrahuje 3 x 200 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí 3 x 150 ml vody a 1 x 150 ml vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje a vysuší. Výsledný žlutý olej se přečistí na sloupci silikagelu za použití gradientu 5 až 10% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se 1,40 g (38 %) žlutozeleného oleje.
MS (Cl, NH_3) m/z 268 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{17}H_{21}N_3$: vypočteno: C 76,38, H 7,92, N 15,72, nalezeno: C 76,43, H 7,53, N 15,39

E. Dimethylester 4-kyano-4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)heptandiové kyseliny

Způsobem popsaným v příkladu 2G se za použití 1,33 g (4,98 mmol, 1,0 ekv.) (1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)acetonitrilu, jako výchozí látky, vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu (1,38 g, 63 %) ve formě žlutého oleje.
MS (Cl, NH_3) m/z 440 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{25}H_{33}N_3O_4$: vypočteno: C 68,32, H 7,57, N 9,56, nalezeno: C 68,18, H 7,52, N 9,28

F. Methylester 5-kyano-5-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-2-oxocyklohexankarboxylové kyseliny

Způsobem popsaným v příkladu 2H se za použití dimethylesteru 4-kyano-4-(1-cykloehexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)heptandiové kyseliny (1,33 g, 3,03 mmol, 1,0 ekv.), jako výchozí látky, vyrobí 983 mg (80 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě amorfní bílé pevné látky.
MS (Cl, NH_3) m/z 408 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{24}H_{29}N_3O_3$: vypočteno: C 70,75, H 7,18, N 10,31, nalezeno: C 70,75, H 7,33, N 10,19

G. 1-(1-Cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-oxocyklohexankarbonitril

Způsobem popsaným v příkladu 2I se za použití 933 mg (2,29 mmol, 1,0 ekv.) methylesteru 5-kyano-5-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-2-oxocyklohexankarboxylové kyseliny, jako výchozí látky, vyrobí 588 mg (74 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé amorfní pevné látky.
MS (Cl, NH_3) m/z 350 ($M+H^+$, báze); Analýza pro $C_{22}H_{27}N_3O$: vypočteno: C 75,62, H 7,79, N 12,03, nalezeno: C 75,57, H 7,90, N 12,15

P ř í k l a d 7

Methylester cis-4-kyano-4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)cyklohexankarboxylové kyseliny a methylester trans-4-kyano-4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)cyklohexankarboxylové kyseliny

Způsobem popsaným v příkladu 3B se za použití 540 mg (1,20 mmol, 1,0 ekv.) 1-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-[1,3]dithian-2-ylidencyklohexankarbonitrilu, jako

10.05.01

výchozí látky, vyrobí 117 mg (25 %) titulního trans isomeru ve formě bílé olejovité pevné látky a 233 mg (50 %) titulního cis isomeru ve formě bílé krystalické pevné látky.
Trans isomer: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,68 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,13 (dd, 1H, J = 1,6, 8,5 Hz), 4,34 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,98 (q, 2H, J + 7,6 Hz), 2,85 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,9 - 2,2 (m, 12H), 1,8 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,37 (t, 3H, J= 7,6 Hz); Analýza pro $C_{24}H_{31}N_3O_2$: vypočteno: C 73,25, H 7,95, N 10,68, nalezeno: C 73,07, H 8,12, N 10,89
Cis isomer: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,68 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 0,9 Hz),7,14 (dd, 1H, J = 1,6, 8,5 Hz), 4,34 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,98 (2H, J = 7,6 Hz), 2,43 (m, 1H), 1,9 - 2,3 (m, 15H), 1,8 (m, 1H), 1,5 (m, 2H), 1,37 (t, 3H, J = 7,6 Hz); MS (Cl, NH_3) m/z 394 ($M+^+$, báze); Analýza pro $C_{24}H_{31}N_3O_2$: vypočteno: C 73,25, H 7,95, N 10,68, nalezeno: C 73,17, H 7,89, N 10,43

P ř í k l a d 8

Cis-4-kyano-4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)cyklohexankarboxylová kyselina

Způsobem popsaným v příkladu 5 se za použití 201 mg (0,511 mmol, 1,0 ekv.) methylesteru cis-4-kyano-4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)cyklohexankarboxylové kyseliny, jako výchozí látky, vyrobí 178 mg (92 %) bílé krystalické pevné látky. Z této látky se po překrystalování z ethylacetátu a hexanů získá 153 mg sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílého krystalického prášku o teplotě tání 192 až 194°C.
Analýza pro $C_{23}H_{29}N_3O_2$: vypočteno: C 72,79, H 7,70, N 11,07, nalezeno: C 72,25, H 7,99, N 10,97

10.05.01

P ř í k l a d 9

Cis-1-(cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-cis-4-hydroxymethyl-cyklohexankarbonitril

K míchanému produktu z příkladu 8 (220 mg, 0,58 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (5 ml) se při 0°C přikape roztok boranu v tetrahydrofuranu (1M, 1,3 ml, 1,3 mmol). Reakční směs se 1 hodinu míchá při 0°C, rozloží pomalým přídavkem methanolu (1 ml) a nalije do vody (100 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (2 x 100 ml). Organické extrakty se spojí, promyjí vodou (1 x 20 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (1 x 20 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují na olejovitý zbytek. Odděleně se provede stejná postup za použití produktu z příkladu 8 (100 mg, 0,26 mmol) a boranu v tetrahydrofuranu (1M, 0,6 ml, 0,58 mmol). Surový produkt z obou postupů se spojí a chromatografuje na silikagelu za použití 2,5% (objemově) methanolu v methylenchloridu. Olejovitý produkt se překrystaluje z ethylacetátu v hexanech, čímž se získá 214 mg bílé pevné látky (67 %) o teplotě tání 117 až 119°C.
MS (m/e) 367 (M+1, 20) 366 (M+, 100)

P ř í k l a d 1 0

Amid cis-4-kyano-4-(1-(cyklohexyl-3-ethyl)-1H-indazol-6-yl)-cyklohexankarboxylové kyseliny

Směs produktu z příkladu 8 (150 mg, 0,4 mmol), thionylchloridu (36 µl, 0,49 mmol) a dimethylformamidu (5 µl) v suchém methylenchloridu (3 ml) se 4 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí na 0°C a nechá se jí probublávat plynný amoniak. Přidá se 200 ml chloroformu a směs se promyje vodou (1 x 40 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje na pevnou látku. Tato látka se překrystaluje ze směsi

ethylacetátu a hexanů. Získá se 125 mg bílé pevné látky (83 %) o teplotě tání 180 až 182°C.
Hmotnostní spektrum (m/e) (M+1, 20), 379 (M+,100)

Příklad 11

Amid trans-4-kyano-4-(1-(cyklohexyl-3-ethyl)-1H-indazol-6-yl)-cyklohexankarboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 4. Teplota tání izolovaného produktu je 140 až 143°C.

Příklad 12

Cis-1-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-(1-hydroxy--1-methylethyl)cyklohexankarbonitril

K míchanému roztoku methylesteru cis-kyano-4-(1--cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)cyklohexankarboxylové kyseliny (360 mg, 0,90 mmol) v 10 ml suchého tetrahydrofuranu se při -40°C pod atmosféroudusíku přidá 0,7 ml (2,1 mmol) 3,0M methylmagnesiumbromidu. Reakční směs se během 1 hodiny nechá zahřát na teplotu místnosti a při této teplotě 3 hodiny míchá. Poté se reakční směs rozloží přebytkem methanolu (5,0 ml), nalije do 100 ml vody, okyselí kyselinou šťavelovou a extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se promyje vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se z něj ostraní ethylacetát. Získaný surový produkt, který je podle HPLC homogenní, se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu. Získá se 180 mg čistého konečného produktu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 58 až 60°C. MS m/z 394 ($M+H^+$, báze).

Příklad 13

Cis-1-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-hydroxycyklohexankarbonitril

K míchanému roztoku 2,9 g (8,6 mmol) 1-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-imidazol-6-yl)-4-oxocyklohexankarbonitrilu (sloučenina 2G, strana 35 PC) ve 100 ml absolutního methanolu se při 0°C po částech přidá tetrahydroboritan sodný (382 mg, 10,8 mmol). Výsledná směs se 30 minut míchá při 0°C, rozloží 2 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, zkoncentruje na objem 2 ml a nalije do směsi 100 ml vody a 100 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem (2 x 200 ml). Organické extrakty se spojí, promyjí vodou (1 x 100 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (1 x 100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Olejovitý zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 1 : 1, čímž se získá olejovitý produkt. Po překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanů se získá 1,9 g (66 %) cis-1-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-hydroxycyklohexankarbonitrilu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 107 až 109°C.
Analýza pro $C_{21}H_{27}N_3O$: vypočteno: C 74,74, H 8,06, N 12,45, nalezeno: C 74,81, H 8,04, N 12,43

Příklad 14

Cis-1-[3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol-6-yl]-4-hydroxycyklohexankarbonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným bezprostředně výše pro přípravu cis-1-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-hydroxycyklohexankarbonitrilu za použití 1-(4-fluorfenyl-3-ethyl-1H-indazol-5-

-yl)-4-oxocyklohexankarbonitrilu (0,415 g, 1,148 mmol), jako výchozí látky. Získá se 0,28 g (76 %) krystalické bílé pevné látky o teplotě tání 132 až 134°C.
Analýza pro $C_{22}H_{22}N_3OF$: vypočteno: C 72,71, H 6,10, N 11,56, nalezeno: C 7ě,55, H 6,22, N 11,40

Výchozí látka 1-(4-fluorfenyl-3-ethyl-1H-indazol-6--yl)-4-oxocyklohexankarbonitril se připraví z 6-brom-3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazolu syntetickým způsobem znázorněným ve schematu 3 (meziprodukt X -> XIX) a popsaným výše.

P ř í k l a d 1 5

Cis-1-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-hydroxycyklohexankarbonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným výše pro přípravu cis-1-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H--indazol-6-yl)-4-hydroxycyklohexankarbonitrilu za použití 1-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-oxocyklohexankarbonitrilu, jako výchozí látky. Získá se produkt o teplotě tání 124 až 126°C. MS m/z 352 ($M+H^+$, báze)

P ř í k l a d 1 6

Trans-1-(1-cyklobutyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-hydroxycyklohexankarbonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným výše pro přípravu cis-1-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H--indazol-6-yl)-4-hydroxycyklohexankarbonitrilu za použití 1-(1-cyklobutyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-oxocyklohexankarbonitrilu, jako výchozí látky. Získá se produkt o teplotě tání 60 až 65°C. MS m/z 324 ($M+H^+$, báze)

10.05.01

P ř í k l a d 1 7

Cis-1-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-hydroxy-4--methylcyklohexankarbonitril a trans-1-(1-cyklopentyl-3--ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-hydroxy-4-methylcklohexan-karbonitril

K míchané suspenzi 0,275 g (1,115 mmol) bezvocého chloridu ceritého v 10 ml suchého tetrahydrofuranu se pod atmosférou dusíku při 0°C přikape 0,4 ml (1,115 mmol) 3,0M methylmagnesiumchloridu. Reakční směs se 1 hodinu míchá při 0°C, načež se k ní přikape 1-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-inda-zol-ž-yl)-4-oxocyklohexankarbonitril rozpuštěný v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Reakční směs se 1 hodinu míchá při 0°C a poté rozloží 5 ml 2M kyseliny octové. Výsledná směs se nalije do 100 ml vody a vodná směs se extrahuje ethylacetátem (2 x 100 ml). Organické extrakty se spojí, promyjívodou (1 x 100 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (1 x 200 ml), vysuší síranem hořečnatým a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se přečistí na sloupci silikagelu za použití 2% ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla. Získá se 0,15 g méně polárního produktu (trans isomeru) ve formě amorfní pevné látky, MS (CI, NH_3) m/z 353 ($M+H^+$, báze) a 0,045 g polárnějšího produktu (cis isomeru) ve formě bílého krystalického produktu o teplotě tání 156 až 158°C, MS (CI, NH_2) m/z 352 ($M+H^+$, báze)

P ř í k l a d 1 8

Cis-4-kyano-4-(1-cyklobutyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-cyklohexankarboxylová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 5 za použití 0,28 g (0,767 mmol) methyl-esteru cis-4-kyano-4-(1-cyklobutyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-

cyklohexankarboxylové kyseliny, jako výchozí látky. Získá se 0,24 g (89 %) bílé pevné látky, která se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu za vzniku 0,15 g bílého krystalického produktu o tpelotě tání 201 až 203°C. MS (m/z) 352 ($M+H^+$, báze)

P ř í k l a d 1 9

Trans-4-kyano-4-(1-cyklobutyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-cyklohexankarboxylová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 4 za použití 0,13 g (0,365 mmol) methylesteru trans-4-kyano-4-(1-cyklobutyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)cyklohexankarboxylové kyseliny, jako výchozí látka. Bílý pevný produkt se přečistí na sloupci silikagelu za použití směsi methanolu a methylenchloridu v poměru 5 : 95, jako elučního činidla. Čistý produkt (80 mg) se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu. Získá se 43 mg bílé krystalické pevné látky o teplotě tání 157 až 159°C. MS (m/z) 312 ($M+H^+$, báze)

P ř í k l a d 2 0

6-Brom-3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol

5-Brom-2-propionylfenylester methansulfonové kyseliny, připravený podle US přihlášky č. 08/046 858, podané 8. května 1997, (30 g, 97,66 mmol) se smísí s hydrochloridem 4-fluorfenylhydrazinu (31,76 g, 175,33 mmol) a octanem sodným (30 g, 364 mmol) v mesitylenu (400 ml). Reakční směs se 96 hodin v Dean-Starkově zařízení zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a zkoncetruje za sníženého tlaku. surový produkt se zředí 500 ml diethyletehru a 600 ml vody. Organická vrstva se oddělí a

vodná vrstva se extrahuje 500 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty se promyjí vodou (2 x 600 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (1 x 200 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. K hnědočervenému olejovitého surovému produktu se přidá hexan (600 ml). Vzniklá měs se několik minut vaří v parní lázni. Stále heterogenní směs se ochladí na teplotu místnosti, 12 až 14 hodin nechá stát při teplotě místnosti, přefiltruje a nerozpuštěná pevná látka se promyje dalším hexanem. Filtrát, který obsahuje asi 80 % čistého požadovaného produktu se zkoncentruje za sníženého tlaku. Hnědožlutý pevný zbytek se přečistí na sloupci silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 15 : 85, jako elučního činidla. Získá se 14,1 g světlé zlatohnědé pevné látky. Po překrystalování z hexanu se získají světle zlatohnědé jehličky o teplotě tání 72 až 73°C. MS (APCI) m/z 319 (báze)

P ř í k l a d 2 1

Ethylester 4-[3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol-6-yl]-4-hydroxycyklohexankarboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v US přihlášce č. 08/046 858, podané 8. května 1997 za použití 3,0 g (9,4 mmol) 6-brom-3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazolu a 2,0 g (11,7 mmol) ethylesteru 4-oxocyklohexankarboxylové kyseliny, jako výchozích látky. Po mžikové chromatografii na sloupci silikagelu za použití 20% ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla, se získá 2,17 g světle žluté polotuhé látky, která je směsí diastereomerů. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,25 - 1,3 (t, 3H), 1,4 - 1,5 (t, 3H), 1,6 - 1,78 (m, 2H), 1,8 - 2,5 (m, 7H), 2,70 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 7,+7 - 7,28 (m, 3H), 7,61 - 7,79 (m, 4H). MS m/z 342,4 ($M+H^+$, báze)

Příklad 22

Ethylester 4-kyano-4-[3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol-6-yl]cyklohexankarboxylové kyseliny a ethylester 4-[3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol-6-yl]cyklohex-3-enkarboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 7 US přihlášky č. 08/046 858, podané 8. května 1997 za použití 2,1 g (5,12 mmol) ethylesteru 4-[3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol-6-yl]-4-hydroxycyklohexankarboxylové kyseliny, jako výchozí látky. Po mžikové chromatografii na sloupci Flash 40 Biotage za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 10 : 90, se získá 0,714 g produktu, který je směsí diastereomerů. MS m/z 420 ($M+H^+$, báze). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,27 (t, J = 7,26, 3H), 1,43 (t, J = 7,68, 3H), 1,57 (s, 2H), 1,85 - 1,98 (m, 2H), 2,02 - 2,19 (m, 2H), 2,18 -2,40 (m, 3H), 3,04 (q, J = 7,67, 2H), 4,15 (q, J = 7,26, 2H), 7,2 - 7,3 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,5, 1H). Kromě požadovaného produktu, ethylesteru 4-kyano-4-[3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol-6-yl]cyklohexankarboxylové kyseliny, se získá hlavní vedlejší produktu, a to ethylester 4-[3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol-6-yl]cyklohex-3-enkarboxylové kyseliny (1,16 g). MS m/z 393 ($M+H^+$, báze). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,24 (m, 3H), 1,43 (m, 3H), 1,6 - 2,7 (m, 7H), 3,02 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 6,17 (brs, 1H), 7,15 - 7,25 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,61 - 7,67 (m, 2H)

Příklad 23

Cis-4-kyano-4-[3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol-6-yl]-cyklohexankarboxylová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví podobně jako cis-4-kyano-4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-

cyklohexankarboxylová kyselina, jejíž syntéza je podrobně popsána ve schematech I a II US přihlášky posané 8. května 1997, za použití 0,71 g (1,694 mmol) ethylesteru 4-kyano--4-[3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol-6-yl]cyklohexankarboxylové kyseliny.
Teplota tání: 173 až 175°C. MS m/z 392 ($M+H^+$, báze). Analýza pro $C_{23}H_{23}O_{12}N_2F$: vypočteno: C 70,57, H 5,66, N 10,73, nalezeno: C 70,39, H 5,61, N 10,82. ^+H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,42 - 1,45 (t, J = 7,57, 3H), 1,91 (t, J = 13,28, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,23 - 2,35 (m, 4H), 2,40 - 2,48 (m, 1H), 3,06 (q, J = 7,67, 2H), 7,2 - 7,26 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,47, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,5, 7H)

Alternativně se cis-4-kyano-4-[3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol-6-yl]- cyklohexankarboxylová kyselina může připravit podobným způsobem jako cis-4-kyano-4-(1-cyklohexyl--3-ethyl-1H-indazol-6-yl)cyklohexankarboxylová kyselina, za použití 6-brom-3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)indazolu podle syntetického stupně znázorněného ve schematu 2 stupni 5 a schematu 3 stupních 1 až 7 popsaných výše.

P ř í k l a d 2 4

4-(3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol-6-yl)cyklohex-3-enkarboxylová kyselina

K míchanému roztoku 1,13 g (2,87 mmol) ethylesteru 4-(3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol-6-yl)cyklohex-3-enkarboxylové kyseliny v 50 ml methanolu a 15 ml tetrahydrofuranu se přidá 8,62 ml (8,61 mmol) 1M hydroxidu sodného. Reakční směs se 3 hodiny zahřívá ke zpětnému toku. Po 3 hodinách se reakční směs zkoncentruje v rotačním odpařováku, zředí 200 ml vody a vodná směs se 1M kyselinou chlorovodíkovou okyselí na pH 1 a extrahuje 2 x 200 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí vodou a

vodným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se vysuší. Po překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu se získá 0,31 g bílého krystalického produktu o teplotě tání 214 až 216°C. MS m/z 365 ($M+H^+$, báze).

P ř í k l a d 2 5

1-Cyklohexyl-3-ethyl-6-fluor-1H-indazol

K roztoku 1-(2,4-difluorfenyl)propan-1-onu (21,29 g, 125,1 mmol) v toluenu (120 ml) se přidá octan sodný (26,75 g, 326,1 mmol) a methansulfonát cyklohexylhydrazinu (34,0 g, 163 mmol). Reakční směs se 12 hodin zahřívá ke zpětnému toku za použití Dean-Starkova odlučovače, poté ochladí na teplotu místnosti a nalije do 1M kyseliny chlorovodíkové (100 ml). Toluenová vrsta se oddělí, promyje vodou (75 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (75 ml). Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Získá se 30,07 g 1-cyklohexyl-3--ethyl-6-fluor-1H-indazolu (výtěžek 98 %).
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,33 (t, 3, J = 7,7), 1,35 - 1,44 (m, 2), 1,47 - 1,96 (m, 8), 2,93 (q, 2, J = 7,7 (, 4,14 - 4,22 (m, 1), 6,81 (dt, 1, J = 8,9, 2,1), 6,99 (dd, 1, J = 9,8, 2,1), 7,40 (ddd, 1, J = 8,7, 5,2, 0,4). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 13,97, 20,53, 25,37, 25,84, 32,32, 58,18, 94,77 (d, J = 27,4), 109,11 (d, J = 26,0), 119,38, 121,75 (d, J = 11,5), 139,89 (d, J = 13,0), 146,61, 161,95 (d, J = 242). IR: 2968, 2934, 2856, 1624, 1507, 1174, 1125, 825 cm^{-1}. Analýza pro $C_{15}H_{19}FN_2$: vypočteno: C 73,14, H 7,77, N 11,37, nalezeno: C 73,33, H 7,90, N 11,46

P ř í k l a d 2 6

1-(1-Cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)cyklohexan-1,4-dikarbonitril

K roztoku 1-cyklohexyl-3-ethyl-6-fluor-1H-indazolu (1,50 g, 6,09 mmol) a cyklohexan-1,4-dikarbonitrilu (3,27 g, 24,4 mmol) v toluenu (15 ml) se přidá bis(trimethyl)silylamid draselný (1,82 g, 9,12 mmol). Reakční směs se za míchání zahřívá na 100°C, ochladí na teplotu místnosti a nalije do 1M kyseliny chlorovodíkové (15 ml). Vrstvy se rozdělí a organický extrakt se zkoncentruje. Surový produkt se 20 minut míchá ve 20% ethylacetátu v hexanech (15 ml). Pevná látka se odfiltruje (regeneruje se 1,1 g cyklohexan-1,4-dikarbonitrilu). Filtrát se zkoncentruje na surový olej. Za účelem charakterizace se purifikují diastereomery (chromatografií na silikagelu (125 g) za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 2 : 1, jako elučního činidla). Získá se 1,69 g izolovaného produktu (výtěžek 77 %). Diastereomer s vyšší hodnotou Rf: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,37 (t, 3, J = 7,7), 1,24 - 1,78 (m, 4), 1,92 - 2,10 (m, 6), 2,19 - 2,35 (m, 8), 2,98 (q, 2, J = 7,7), 3,25 - 3,17 (m, 1), 4,30 - 4,39 (m, 1), 7,19 (dd, 1, J = 8,5, 1,7), 7,51 (d, 1, J = 0,8), 7,71 (d, 1, J = 8,5). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14,07, 20,60, 25,34, 25,79, 25,92, 32,61, 33,36, 44,30, 57,66, 105,92, 117,04, 121,00, 121,52, 121,79, 122,09, 137,33, 139,54, 146,41. IR 2934, 2239, 1620, 1448, 1435, 1238, 1049, 803 cm^{-1}. Analýza pro $C_{25}H_{28}N_4$: vypočteno: C 76,63, H 7,83, N 15,54, nalezeno: C 76,69, H 7,78, N 15,65 Diastereomer s nižší hodnotou Rf: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,36 (t, 3, J = 7,7), 1,42 - 1,53 (m, 2), 1,74 - 1,82 (m, 2), 1,89 - 2,08 (m, 8), 2,17 - 2,34 (m, 6), 2,58 (tt, 1, J = 12,2, 3,5), 2,97 (q, 2, J = 7,7), 4,28 - 4,36 (m, 1), 7,09 (dd, 1, J = 8,5, 1,7), 7,49 (d, 1, J = 1,0), 7,69 (d, 1, J = 8,5). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14,02, 20,57, 25,32, 25,81, 27,07, 27,27, 32,57, 36,04, 43,63, 57,75, 106,05, 116,65, 121,17, 121,50, 122,13, 137,17, 139,54, 146,38. IR: 2935, 2231, 1620, 1447, 1211, 1061, 807 cm^{-1}. Analýza pro $C_{25}H_{28}N_4$: vypočteno: C 76,63, H 7,83, N 15,54, nalezeno: C 76,52, H 7,95, N 15,37

Příklad 27

Ethylester 4-kyano-4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-cyklohexankarboxylové kyseliny

Roztokem 1-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-cyklohexan-1,4-dikarbonitrilu (2,58 g, 7,16 mmol) v ethanolu (35 ml) se 20 minut vede proud plynného chlorovodíku. Reakční směs se 20 minut míchá a poté se z ní odstraní rozpouštědlo. K surovému produktu se přidá toluen (20 ml) a voda (20 ml). Výsledná směs se 8 hodin míchá. Vrstvy se rozdělí a toluenová vrstva se zkoncentruje na surovou pěnu. Za účelem charakterizace se chromatografií na silikagelu (125 g) za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 4 : 1 izolují diastereomery (2,37 g izolovaného produktu, výtěžek 81 %).

10.05.01

2000-1623

PATENTOVÉ NÁROKY

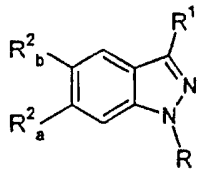
1. Terapeuticky aktivní látky užitečné při léčení nebo prevenci choroby nebo stavu nebo chorob nebo stavů zvolených ze souboru v podstatě sestávajícího ze (1) zánětlivých chorob a stavů zahrnujících záněty kloubů, rheumatoidní arthritis, rheumatoidní spondylitis, osteoarthritis, zánětlivou chorobu střev, ulcerativní kolitis, chronickou glomerulonefritis, dermatisis a Crohnovu chorobu; (2) respiračních chorob a stavů zahrnujících syndrom akutního respiračního distresu, bronchitis, chronickou obstrukční chorobu plic (COPD), včetně asthma, chronickou bronchitis a pulmonární emfyzém a silikosu; (3) infekčních chorob a stavů zahrnujících sepsi, septický šok, endotoxický šok, gram negativní sepsi, syndrom toxického šoku, horečku a myalgie vyvolané bakteriálními, virovými nebo fungálními infekcemi a chřipku; (4) imunitních chorob a stavů zahrnujících autoimunitní diabetes, systemický lupus erythrematosus, reakci graft-versus-host, odmítnutí alloštěpu, roztroušenou sklerosu, psoriasis a alergickou rhinitis; a (5) jiných chorob a stavů zahrnujících resorpci kosti; reperfusní poranění; sekundární kachexii následkem infekční nebo zhoubné choroby; sekundární kachexii následkem syndromu získané imunitní nedostatečnosti u člověka (AIDS), infekce virem imunitní nedostatečnosti u člověka (HIV) nebo komplexem spojeným s AIDS (ARC); tvorby keloidů; tvorby jizvové tkáně; diabetes mellitus typu 1; a leukémie;

přičemž taková látka zahrnuje sloučeninu, která je inhibitorem isozymu fosfodiesterasy 4 (PDE4), přičemž indazol tvoří podstatnou součást celkové chemické struktury této sloučeniny a představuje bioisosterickou náhradu za zbytek katecholu nebo jeho funkčního derivátu ve známé sloučenině se stejným typem terapeutické aktivity, přičemž zbývající

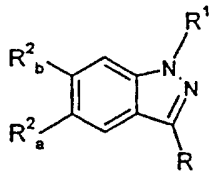
10.05.01

součásti celkové chemické struktury této sloučeniny zůstávají stejné.

2. Terapeuticky aktivní látky podle nároku 1, které zahrnují sloučeniny obecného vzorce IA nebo IB



(IA)



(IB)

kde

R představuje člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího v podstatě z vodíku; alkylskupiny s 1 až 9 atomy uhlíku; skupiny $-(CH_2)_n$-cykloalkyl se 3 až 10 atomy uhlíku v cykloalkylové části, kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; alkoxyalkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alifatických částí; alkenylskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku; $-(CH_2)_n$-heterocyklyl se 3 až 9 atomy uhlíku v heterocyklické části, kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; a $-(Z^1)_b(Z^2)_c$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, kde b a c představuje každý nezávisle číslo 0 nebo 1, Z^1 představuje alkylenskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylenskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, a Z^2 představuje O, S, SO_2 nebo NR^{119}, a dále kde heterocyklyl představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z akridinyl-, benzimidazolyl-, benzodioxolanu, 1,3-benzodioxol-5-yl-, benzo[b]furyl-, benzo[b]thienyl-, benzoxazolyl-, benzthiazolyl-, karbazolyl-, cinnolinyl-, 2,3-dihydrobenzofuryl-, 1,3-dioxanu, 1,3-dioxolanu, 1,3-dithianu, 1,3-di-

10.05.01

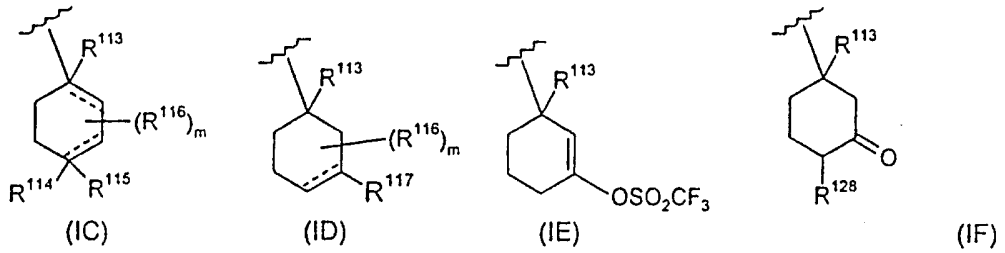
thiolanu, furyl-, imidazolidinyl-, imidazolinyl-, imidazolyl-, 1H-indazolyl-, indolinyl-, indolyl-, 3H-indolyl-, isoindolyl-, isochinolyl-, isothiazolyl-, isoxazolyl-, morfolinyl-, 1,8-naftyridinyl-, oxadiazolyl-, 1,3-oxathiolanu, oxazolidinyl-, oxazolyl-, oxiranyl-, parathiazinyl-, fenazinyl-, fenothiazinyl-, fenoxazinyl-, ftalazinyl-, piperazinyl-, piperidyl-, pteridinyl-, pyranyl-, pyrazinyl-, pyrazolidinyl-, pyrazolinyl-, pyrazolo[1,5-c]triazinyl-, pyrazolyl-, pyridazinyl-, pyridyl-, pyrimidinyl-, pyrimidyl-, pyrrolyl-, pyrrolidinyl-, purinyl-, chinazolinyl-, chinolyl-, 4H-chinolizinyl-, chinoxalinyl-, tetrazolidinyl-, tetrazolyl-, thiadiazolyl-, thiazolidinyl-, thiazolyl-, thienyl-, thiomorfolinyl-, triazinyl-, a triazolylskupiny; a aryl představuje karbocyklický zbytek, který je členem nezávisle zvoleným ze souboru v podstatě sestávajícího z benzyl-; cis- a trans-dekahydronaftyl-; 2,3-1H--dihydroindenyl- (indanyl-); indenyl-; 1-naftyl-; 2-naftyl-; fenyl-; a 1,2,3,4-tetrahydronaftylskupiny; přičemž alkylové, alkenylové, alkoxyalkylové, heterocyklylové a arylové zbytky uvedené v definici R jsou substituovány 0 až 3 substituenty, z nichž každý zahrnuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; hydroxyskupiny; alkylskupiny s 1 až 5 atomy uhlíku; alkenylskupiny se 2 až 5 atomy uhlíku; alkoxyskupiny s 1 až 5 atomy uhlíku; cykloalkoxyskupiny se 3 až 6 atomy uhlíku; mono-, di- a trifluormethylskupiny; nitroskupiny; a skupiny $-C(=O)OR^{119}$, $-C(=O)NR^{119}R^{120}$, $-NR^{119}R^{120}$ a $-S(=O)_2NR^{119}R^{120}$;

R^1 představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 9 atomy uhlíku; alkenylskupiny se 2 až 3 atomy uhlíku; fenylskupiny; cykloalkylskupiny se 3 až 7 atomy uhlíku a cykloalkylalkylskupiny s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové a 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části; přičemž alkylové, alkenylové a fenylové skupiny uvedené v definici R^1 jsou substituovány 0 až 3 substituenty, z nichž každý zahrnuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z methylskupiny, ethylskupiny, mono-, di- a trifluormethylskupiny, bromu, chloru a fluoru; a

$R^2{}_a$ a $R^2{}_b$ jsou nezávisle zvoleny ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku a dále uvedených substituentů, přičemž však jeden, ale nikoliv oba ze symbolů $R^2{}_a$ a $R^2{}_b$ je nezávisle definován jako vodík; a uvedené substituenty zahrnují zbytky skupin souhrnně uvedených v odstavcích (I) až (V)

(I)

zbytek parciálního vzorce IC, ID, IE nebo IF



(IC) (ID) (IE) (IF)

kde

přerušované čáry v parciálních vzorcích IC a ID nezávisle a popřípadě představují jednoduchou nebo dvojnou vazbu, přičemž v parciálním vzorci IC nemohou

obě současně představovat dvojné vazby;

m představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3 a 4, a pokud představuje číslo 2, může se vztahovat k jedinému atomu na kruhu;

R^{113} představuje člen zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; bromu, chloru nebo fluoru; kyanoskupiny; alkynylskupiny se 2 až 4 atomy uhlíku substituované 0 nebo 1 substituentem, který je členem zvoleným ze souboru v podstatě sestávajícího z fenylskupiny, pyridylskupiny a pyrimidinylskupiny; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku substituované 0 až 6 atomy bromu, chloru nebo fluoru; skupiny $-CH_2NHC(=O)C(=O)NH_2$; cyklopropylskupiny substituované 0 nebo 1 substituentem, kterým je člen zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z R^{121}; R^{127}; CH_2OR^{119}; $NR^{119}R^{120}$; $CH_2NR^{119}R^{120}$; $C(=O)OR^{119}$; $C(=O)NR^{119}R^{120}$; $C{\equiv}CR^{121}$; C(Z)H a $-CH{=}CR^{121}R^{121}$; přičemž R^{113} ve vzorci IC představuje vodík, když přerušovaná čára vedoucí ke kruhovému atomu uhlíku s připojením R^{113} představuje dvojnou vazbu;

R^{114} představuje člen zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; R^{116}; $C(Y)R^{124}$; $C(=O)OR^{124}$, $C(Y)NR^{127}R^{124}$; CN; $C(NR^{127})NR^{127}R^{124}$; $C(NOR^{119})R^{124}$; $C(=O)NR^{119}NR^{119}C(=O)R^{119}$; $C(=O)NR^{119}NR^{127}R^{124}$; $C(NOR^{124})R^{119}$; $C(NR^{119})NR^{127}R^{124}$; $C(NR^{124})NR^{119}R^{120}$; $C(NCN)NR^{127}R^{124}$; C(NCN)S-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $CR^{119}R^{120}OR^{124}$; $CR^{119}R^{120}SR^{124}$; $CR^{119}R^{120}S(O)_nR^{125}$, kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; $CR^{119}R^{120}NR^{124}R^{127}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}S(=O)_2R_{15}$;

10.05.01

$CR^{119}R^{120}NR^{127}C(Y)R^{124}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(=O)OR^{125}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(Y)NR^{127}R^{124}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(NCN)NR^{127}R^{124}$, $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(CR^{119}NO_2)$S-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $CR^{119}R^{120}C(=O)OR^{125}$; $CR^{119}R^{120}C(Y)NR^{127}R^{124}$; $CR^{119}R^{120}C(NR^{127})NR^{127}R^{124}$; $CR^{119}R^{120}CN$; $CR^{119}R^{120}C(NOR^{120})R^{124}$; $CR^{119}R^{120}C(NOR^{124})R^{120}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(NR^{127})$S-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(NR^{127})NR^{127}R^{124}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(=O)C(=O)NR^{127}R^{124}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(=O)C(=O)OR^{124}$; tetrazolyl-; thiazolyl-; imidazolyl-; imidazolidinyl-; pyrazolyl-; thiazolidinyl-; oxazolyl-; oxazolidinyl-; triazolyl-; isoxazolyl-; oxadiazolyl-; thiadiazolylskupiny; skupiny $CR^{119}R^{120}$(tetrazolyl); $CR^{119}R^{120}$(thiazolyl); $CR^{119}R^{120}$(imidazolyl); $CR^{119}R^{120}$(imidazolidinyl); $CR^{119}R^{120}$(pyrazolyl); $CR^{119}R^{120}$(thiazolidinyl); $CR^{119}R^{120}$(oxazolyl); $CR^{119}R^{120}$(oxazolidinyl); $CR^{119}R^{120}$(triazolyl); $CR^{119}R^{120}$(isoxazolyl); $CR^{119}R^{120}$(oxadiazolyl); $CR^{119}R^{120}$(thiadiazolyl); $CR^{119}R^{120}$(morfolinyl); $CR^{119}R^{120}$(piperidyl); $CR^{119}R^{120}$(piperazinyl); a $CR^{119}R^{120}$(pyrrolyl); přičemž heterocyklické skupiny uvedené v definici R^{114} jsou substituovány 0 až 3 substituenty R^{124};

R^{115} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z R^{119}; OR^{119}; $-CH_2OR^{119}$; kyanoskupiny; $C(=O)R^{119}$; $C(=O)OR^{119}$, $C(=O)NR^{119}R^{120}$; a $NR^{119}R^{120}$, přičemž R^{115} chybí, když přerušovaná čára ve vzorci IC představuje dvojnou vazbu; nebo

R^{114} a R^{115} jsou brány dohromady za vzniku skupiny =O nebo $=R^{118}$; nebo

R^{115} představuje vodík a R^{114} představuje skupinu OR^{124}; SR^{124}; $S(O)_nR^{125}$; kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; $S(=O)_2NR^{127}R^{124}$; $NR^{127}R^{124}$; $NR^{124}C(=O)R^{119}$; $NR^{127}C(Y)R^{124}$; $NR^{127}C(=O)OR^{125}$; $NR^{127}C(Y)NR^{127}R^{124}$; $NR^{127}S(=O)_2NR^{127}R^{124}$; $NR^{127}C(NCN)NR^{127}R^{124}$; $NR^{127}S(=O)_2R^{125}$; $NR^{127}C(CR^{119}NO_2)NR^{127}R^{124}$; $NR^{127}C(NCN)$S-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $NR^{127}C(CR^{119}NO_2)$S-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku; $NR^{127}C(NR^{127})NR^{127}R^{124}$; $NR^{127}C(=O)C(=O)NR^{127}R^{124}$; a $NR^{127}C(=O)C(=O)OR^{124}$;

R^{116} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z methylskupiny a ethylskupiny substituované 0 až 5 atomy bromu, chloru nebo fluoru; přičemž vzhledem k jedinému atomu uhlíku, k němuž ke R^{116} připojen, m může představovat číslo 2;

R^{117} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z OR^{124}; SR^{124}; $SO_2NR^{127}R^{124}$; $NR^{127}R^{124}$; $NR^{124}C(=O)R^{119}$; $NR^{127}C(Y)R^{124}$; $NR^{127}C(=O)OR^{125}$; $S(O)_nR_{12}$, kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; $OS(=O)_2R^{122}$; OR^{122}; $OC(=O)NR^{123}R^{122}$; $OC(=O)R^{123}$; $OC(=O)OR^{123}$; $O(CR^{122}R^{123})_mOR^{122}$, kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; $CR^{119}R^{120}OR^{124}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}R^{124}$; $C(Y)R^{124}$;, $C(=O)OR^{124}$; $C(Y)NR^{127}R^{124}$; CN; $C(NR^{127})NR^{127}R^{124}$; $C(NOR^{119})R^{124}$; $C(=O)NR^{119}NR^{119}C(=O)R^{119}$; $C(=O)NR^{119}NR^{127}R^{124}$; $C(NOR^{124})R^{119}$; $C(NR^{119})NR^{127}R^{124}$; $C(NR^{124})NR^{119}R^{120}$;

10.05.01

$C(NCN)NR^{127}R^{124}$; C(NCN)S-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; tetrazolyl-; thiazolyl-; imidazolyl-; imidazolidinyl-; pyrazolyl-; thiazolidinyl-; oxazolyl-; oxazolidinyl-; triazolyl-; isoxazolyl-; oxadiazolyl- a thiadiazolylskupiny; přičemž uvedené heterocyklické skupiny jsou substituovány 0 až 3 substituenty, přičemž substituentem je R^{124};

R^{118} představuje člen zvolený ze souboru v podstatě sestávajícho ze skupin $-NR^{125}$; $-NCR^{119}R^{120}$-alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenylové části; $-NOR^{124}$; $-NOR^{129}$; $-NOCR^{119}R^{120}$-alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenylové části; $-NNR^{119}R^{124}$; $-NNR^{119}R^{129}$; -NCN; $-NNR^{119}C(Y)NR^{119}R^{124}$; $-C(CN)_2$; $-CR^{124}CN$; $-CR^{124}C(=O)OR^{119}$; $-CR^{124}C(=O)NR^{119}R^{124}$; $-C(CN)NO_2$; -C(CN)C(=O)O-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; -C(CN)OC(=O)O-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; -C(CN)-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $-C(CN)C(=O)NR^{119}R^{124}$; 2-(1,3-dithianu), 2-(1,3-dithiolanu), dimethylthioketalu, diethylthioketalu, 2-(1,3-dioxolanu), 2-(1,3- dioxanu), 2-(1,3-oxathiolanu); dimethylketalu a diethylketalu;

R^{119} a R^{120} představuje každý člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku substituované 0 až 3 atomy fluoru;

R^{121} představuje fluor nebo R^{120};

R^{122} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 6

atomy uhlíku; alkenylskupiny se 2 až 3 atomy uhlíku; cykloalkylskupiny se 3 až 7 atomy uhlíku; cykloalkylalkylskupiny se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části; arylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku; a heterocyklylskupiny se 3 až 9 atomy uhlíku, přičemž uvedená arylskupina a heterocyklylskupina mají význam uvedený v definici R^A_5 výše, a skupiny R^{122} jsou substituovány 0 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru v podstatě sestávajícího z methylskupiny; ethylskupiny; mono-, di- a trifluormethylskupiny; a bromu, chloru nebo fluoru;

R^{123} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku a R^{122};

R^{124} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku a R^{125}; nebo, když se R^{124} a R^{127} vyskytují společně, jako $NR^{127}R^{124}$, potom mohou být brány dohromady spolu s dusíkem, k němuž jsou připojeny, za vzniku 5- až 7-členného kruhu, který popřípadě obsahuje další heteroatom zvolený z O, N a S;

R^{125} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a skupiny $-(CR^{119}R^{120})_nR^{126}$, kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2, a R^{126} a uvedená alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku jsou substituovány 0 až 3 substituenty, z nichž každý je člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; nitroskupiny; kyanoskupiny; $NR^{120}R^{127}$; $C(=O)R^{119}$; OR^{119}; $C(=O)NR^{120}R^{127}$; $OC(=O)NR^{120}R^{127}$; $NR^{127}C(=O)NR^{127}R^{120}$; $NR^{127}C(=O)R^{120}$;

$NR_{17}C(=O)O$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $C(NR^{127})NR^{127}R^{120}$; $C(NCN)NR^{127}R^{120}$; C(NCN)S-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $NR^{127}C(NCN)S$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $NR^{127}C(NCN)NR^{127}R^{120}$; $NR^{127}S(=O)_2$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $S(O)_n$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku; kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; $NR^{127}C(=O)C(=O)NR^{127}R^{120}$; $NR^{127}C(=O)C(=O)R^{127}$; thiazolylskupiny; imidazolylskupiny; oxazolylskupiny; pyrazolylskupiny; triazolylskupiny; tetrazolylskupiny; a alkylskupiny s 1 až 2 atomy uhlíku substituované 0 až 3 atomy fluoru;

R^{126} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z cykloalkylskupiny se 3 až 7 atomy uhlíku; pyridylskupiny; pyrimidinylskupiny; pyrazolylskupiny; imidazolylskupiny; triazolylskupiny; pyrrolylskupiny; piperazinylskupiny; piperidylskupiny; morfolinylskupiny; furylskupiny; thienylskupiny; thiazolylskupiny; chinolylskupiny; naftylskupiny; a fenylskupiny;

R^{127} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z OR^{119} a R^{120};

R^{128} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; $C(Y)R^{124}$; $C(=O)OR^{124}$; $C(Y)\text{-}NR^{127}R^{124}$; CN; $C(NR^{127})NR^{127}R^{124}$; $C(NOR^{119})R^{124}$; $C(=O)NR^{119}NR^{119}C(=O)R^{119}$; $C(=O)NR^{119}NR^{127}R^{124}$; $C(NOR^{124})R^{119}$; $C(NR^{119})NR^{127}R^{124}$; $C(NR^{124})NR^{119}R^{120}$; $C(NCN)NR^{127}R^{124}$; C(NCN)S-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $CR^{119}R^{120}OR^{124}$; $CR^{119}R^{120}SR^{124}$; $CR^{119}R^{120}S(O)_nR^{125}$, kde

n představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; $CR^{119}R^{120}NR^{124}R^{127}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}S(=O)_2R^{125}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(Y)R^{124}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(=O)OR^{125}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(Y)NR^{127}R^{124}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(NCN)NR^{127}R^{124}$; $CR^{119}R^{120}NR^{127}C(CR_9NO_2)S$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; tetrazolylskupiny; thiazolylskupiny; imidazolylskupiny; imidazolidinylskupiny; pyrazolylskupiny; thiazolidinylskupiny; oxazolylskupiny; oxazolidinylskupiny; triazolylskupiny; isoxazolylskupiny; oxadiazolylskupiny; a thiadiazolylskupiny; přičemž uvedené heterocyklické skupiny jsou substituvány 0 až 3 substituenty, z nichž každý je nezávisle zvolen ze souboru v podstatě sestávajícího z R^{124};

R^{129} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $-C(=O)R^{12}$; $-C(=O)NR^{119}R^{124}$; $-S(=O)_2R^{125}$ a $-S(=O)_2NR^{119}R^{124}$;

Y představuje kyslík nebo síru; a

Z představuje kyslík; NR^{127}; NCN; $C(-CN)_2$; $CR^{119}CN$; $CR^{119}NO_2$; $CR^{119}C(=O)OR^{119}$; $CR^{119}C(=O)NR^{119}R^{120}$; C(-CN)C(=O)O-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; a $C(-CN)-C(=O)NR^{119}R^{120}$;

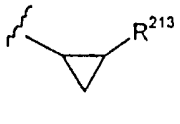
(II)

nebo substituenty definující R^2_a a R^2_b zahrnují člen zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z R^{229}; $-C(=O)NR^{222}(CHR^{222})_mC(=O)NR^{222}O(CH_2)_q$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; $-C(=NR^{242})NH(CH_2)_p$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části;

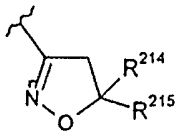
$-C(=O)NR^{218}(CHR^{222})_mC(=O)NR^{222}(CH_2)_pOR^{222}$;
$-C(=O)NR^{222}(CHR^{222})_mS$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části;
$-C[=NOC(=O)R^{235}]R^{236}$;
$-CR^{227}R^{228}CHR^{238}NR^{219}SO_2(CH_2)_pA$;
$-CR^{227}R^{228}CHR^{238}NR^{219}P(=O)(OR^{222})C(=O)$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části;
$-CR^{227}R^{238}CHR^{238}NR^{219}P(=O)(alkoxy)_2$ s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkoxylových částí;
$-Z^3-R^{217}$; a
$-(CR^{227}R^{228})_mNR^{219}(C(O))_qR^{220}$, kde p představuje celo číslo zvolené z 0, 1 a 2; m představuje celé číslo zvolené z 1, 2, 3, 4, 5 a 6; a q představuje celé číslo zvolené z 1 a 2;

nebo substituenty definující $R^2{}_a$ a $R^2{}_b$ zahrnují:

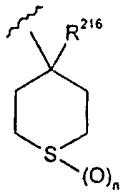
zbytek parciálního vzorce (IIA) až (III), včetně:



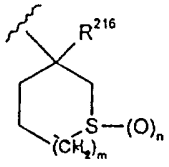
(IIA)



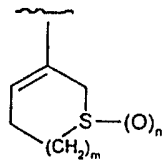
(IIB)



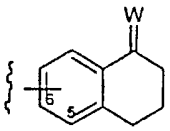
(IIC)



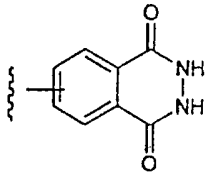
(IID)



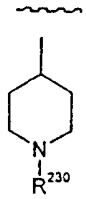
(IIE)



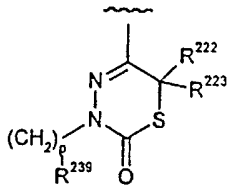
(IIF)



(IIG)



(IIH)



(III)

přičemž pro parciální vzorce IIA až III platí, že

struktury parciálních vzorců IIF a IIG jsou k jádru IA nebo IB připojeny na uhlících 5, 6 nebo 7 uvedených parciálních vzorců IIF a IIG; přerušovaná čára v parciálních vzorcích IIC a IID označuje jednoduchou vazbu nebo dvojnou vazbu s tou výjimkou, že R^{316} ve vzorcích IIC a IID chybí, když tato přerušovaná čára označuje dvojnou vazbu; n představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; p představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3, 4, 5 a 6; a m představuje celé číslo zvolené z 0 a 1;

R^{213} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího ze skupin $-C(=O)N(CH_3)(OCH_3)$ a $-(CH_2)_nOH$, kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3 a 4;

R^{214} a R^{215} jsou nezávisle zvoleny ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; ethylskupiny; $-CO_2H$ a $-C(=O)NHOH$;

R^{216} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; hydroxyskupiny; alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; -OC(=O)-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; a -OC(=O)-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části;

R^{217} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě stávajícího z arylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku a 5- až 10-členné heterocyklylskupiny, přičemž tyto skupiny definující R^{217} jsou substituovány 0 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; trifluormethylskupiny; kyanoskupiny; nitroskupiny; skupiny $-CO_2R^{222}$; alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; skupiny

-OC(=O)-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $-NR^{222}C(=O)$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $-C(=O)NH_2$; $-C(=O)NHOH$; $-C(=O)O$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; $-S(O)_nR^{222}$, kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; benzoylskupiny; $-NR^{222}R^{223}$; $-OR^{222}$; alkanoylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; $-Y^1$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; $-C(=O)O$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; -NH-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku; $-C(=O)NH$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; $-C(=O)NR^{222}O(CH_2)_n$--aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, kde n představuje celé číslo zvolené z 1, 2 a 3; a $-SO_2NH$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku;

R^{218} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; a $-(CH_2)_n$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3 a 4;

R^{219} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; $-OR^{222}$; $-(CH_2)_mA$; a $-CH_2O(CH_2)_mA$, kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2;

R^{220} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; $-OR^{222}$; $-CR^{222}R^{223}OR^{222}$; $-CR^{222}R^{223}NR^{222}R^{223}$; $-CR^{222}(OR^{223})CR^{222}R^{223}OR^{222}$; 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylskupiny; $-NR^{222}C(=O)NR^{222}R^{223}$; $-S(CR^{222}R^{223})_nCH_3$, kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3, 4 a 5; $-NR^{222}(CH_2)_q$(pyridyl), kde q představuje

celé číslo zvolené z 0 a 1; $-P(=O)(alkoxy)_2$ s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkoxylových částí; $-NR^{222}R^{223}$; $-NR^{222}OR^{223}$; $-NR^{222}NR^{223}R^{221}$; $-NR^{222}CH_2R^{224}$; $-OCH_2NR^{222}C(=O)R^{224}$; $-OCH_2C(=O)NR^{225}R^{226}$; $-OCHR^{222}OC(=O)$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $-OCHR^{222}C(=O)$-alkoxy s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části; $-O(CH_2)_mR^{221}$ a $-NR^{222}(CH_2)_mR^{221}$, kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2;

R^{221} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku a A;

R^{222} a R^{223} představuje každý člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{224} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z methylskupiny a fenylskupiny;

R^{225} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; methylskupiny; ethylskupiny a skupiny $-CH_2CH_2OH$;

R^{226} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; methylskupiny; ethylskupiny; skupiny $-CH_2C(=O)NH_2$ a $-CH_2CH_2OH$;

R^{227} představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; hydroxyskupiny; kyanoskupiny; halogenu; alkylskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku; alkoxyskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku; $-NR^{222}R^{223}$; $-C(=O)OR^{222}$; $-C(=O)R^{222}$;

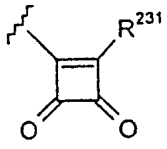
$-CH=CR^{222}R^{223}$; $-C\equiv CR^{222}$; $-CH_2NR^{222}R^{223}$; $-CH_2OR^{222}$; $-C(=O)NR^{222}R^{223}$; $-C(Y^5)H$;
a $-CH_2NR_{12}C(=O)C(=O)NR^{222}R^{223}$; přičemž, když R^{227} představuje hydroxyskupinu, potom R^{228} představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{228} představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; fluoru; kyanoskupiny; a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; přičemž uvedená methylskupina je substituována 0 až 3 substituenty, z nichž každý zahrnuje atom fluoru; nebo

R^{227} a R^{228} jsou brány dohromady za vzniku oxoskupiny (=O);

R^{229} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z fenylskupiny; naftylskupiny; pyrrolylskupiny; furylskupiny; thienylskupiny; oxazolylskupiny; pyridylskupiny; pyrimidinylskupiny; pyridazinylskupiny; chinolylskupiny; isochinolylskupiny; 5,6,7,8-tetrahydrochinolylskupiny; a 5,6,7,8-tetrahydroisochinolylskupiny, přičemž uvedené skupiny R^{229}, s výjimkou fenylskupiny, jsou substituovány 0 až 3 substituenty R^{233} a fenylskupina ve významu R^{229} je substituována 0 až 3 substituenty nezávisle zvolenými z R^{233} a R^{234};

R^{230} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $-C(=O)R^{231}$; $-C(=O)C(=O)R^{231}$; $-C(=O)C(Y^2)C(=O)R^{231}$ a zbytku parciálního vzorce IIJ



(IIJ)

kde

R^{231} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; $-OR^{232}$; $-NHR^{232}$; -NHOH; $-NHNH_2$; $-(CH_2)_nY^3$(fenyl) a $-(CH_2)_nY^3$-(pyridyl), kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3 a 4;

R^{232} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 8 atomy uhlíku; $-(CH_2)_nY^3$(fenyl) a $-(CH_2)_nY^3$-(pyridyl), kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3 a 4;

R^{233} představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; alkoxyskupiny s 1 až 7 atomy uhlíku; alkylendioxyskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku; trifluormethylskupiny; $-NR^{222}R^{223}$; nitroskupiny; $-C(NR^{222})NR^{222}R^{223}$; $-C(=O)NR^{222}R^{223}C(=O)R^{222}$; $-C(NOR^{222})R^{223}$; $-C(NCN)NR^{222}R^{223}$; $-C(NCN)SR^{222}$; $-(CH_2)_m(CN)$, kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2 a 3; hydroxyskupiny; $-C(=O)R^{222}$; $-C(=O)NR^{222}OR^{223}$; $-C(=O)NR^{222}NR^{222}R^{223}$; $-OC(=O)NR^{222}R^{223}$; $-NR^{222}C(=O)R^{222}$; $-C(=O)C(=O)NR^{222}R^{223}$; $-CO_2R^{222}$; $-SO_2R^{222}$; $-SO_2NR^{222}R^{223}$; $-C(=O)NR^{222}R^{223}$; $-NR^{222}SO_2R^{223}$ a $-NR^{222}C(=O)NR^{222}R^{223}$;

R^{234} představuje vždy nezávisle člen zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z imidazolylskupiny; pyrazolylskupiny; triazolylskupiny; tetrazolylskupiny; oxazolylskupiny; isoxazolylskupiny; oxadiazolylskupiny; thiadiazolylskupiny; thiazolylskupiny; oxazolidinylskupiny; thiazolidinyl-

skupiny a imidazolidinylskupiny, přičemž každý z výše uvedených substituentů R^{234} je substituován 0 až 3 substituenty R^{233};

R^{235} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $-NR^{222}R^{223}$; -NH-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; a aryloxyskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku;

R^{236} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a skupiny $-(CH_2)_mY^4$(fenyl), kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3 a 4 a fenylová část skupiny $-(CH_2)_mY^4$(fenyl) uvedené v definici R^{236} je substituována 0 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; $-OR^{222}$; alkanoyloxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; aryloxyskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku; $-NR^{222}R^{223}$; -NH-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku; a -NHC(=O)alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části;

R^{237} představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; $-(CH_2)_pNR^{222}C(=O)CH_3$, kde p představuje celé číslo zvolené z 1, 2, 3, 4 a 5; alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; nitroskupiny; kyanoskupiny; $-NR^{222}R^{223}$; $-CO_2R^{222}$; $-OR^{222}$; $-C(Y^1)NR^{222}R^{223}$; $-NR^{222}C(NCN)S$-alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části; $-NR^{222}C(NCN)NR^{222}R^{223}$; $-NR^{222}C(=O)NR^{222}R^{223}$; $-NR^{222}C(=O)C(=O)NR^{222}R^{223}$; $-C(=NR^{222})NR^{222}R^{223}$; $-S(O)_mCH_3$, kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; $-C(=NR^{222})S$-alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části;

$-NR^{222}SO_2$-alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části; $-OC(=O)R^{222}$; $-OC(=O)NR^{222}R^{223}$; $-NR^{222}SO_2CF_3$; $-NR^{222}C(=O)C(=O)OR^{222}$; $-NR^{222}C(=O)R^{222}$; $-NR^{222}C(=O)OR^{222}$; imidazolylskupiny; thiazolylskupiny; oxazolylskupiny; pyrazolylskupiny; triazolylskupiny; a tetrazolylskupiny;

R^{238} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; fluoru; kyanoskupiny; a alkylskupiny s 1 až 2 atomy uhlku, přičemž tato alkylskupina je substituována 0 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; $-C(=O)NR^{222}R^{223}$; a $-C(=O)OR^{222}$;

R^{239} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z fenylskupiny substituované 0 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z $-NR^{222}R^{223}$, nitroskupiny, halogenu, $-OR^{222}$, $-NHR^{240}$, $-NR^{240}R^{241}$ a $-C(=O)OR^{222}$;

R^{240} a R^{241} představuje každý člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 8 atomy uhílku a alkenylskupiny se 2 až 8 atomy uhlíku;

R^{242} představuje pyridin-4-ylskupinu substituovanou 0 až 2 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; a alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku;

A představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; pyridyl-; morfolinyl-; piperidyl-;

imidazolyl-; thienyl-; pyrimidinyl-; thiazolyl-; triazolyl-; chinolyl-; fenyl- a naftylskupinu; přičemž skupiny uvedené v definici A jsou substituovány 0 až 3 substituenty R^{237}; nebo A představuje skupinu $-(CH_2)_qS$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, kde q představuje celé číslo zvolené z 1 a 2;

W představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z O; NOH; NNH_2; $NOC(=O)CH_3$; a $NNHC(=O)CH_3$;

Y^1 představuje O nebo S;

Y^2 představuje O, NOH nebo H_2;

Y^3 představuje vazbu nebo skupinu -CH=CH-;

Y^4 představuje vazbu, O, S nebo -NH-;

Y^5 představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z O; NR^{222}; NOR^{222}; NCN; $C(CN)_2$; $CR^{222}NO_2$; $CR^{222}C(=O)OR^{222}$; $CR^{222}C(=O)NR^{222}R^{223}$; $C(CN)NO_2$; $C(CN)C(=O)OR^{222}$ a $C(CN)C(=O)NR^{222}R^{223}$; a

Z^3 představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícho z $-NR^{222}-$; $-(CH_2)_m-$; $-CH_2C(=O)NH-$; $-NHCH_2C(=O)-$; $-CH_2C(Y^1)CH_2-$; -CH=CH-; -C≡C-; $-CH(Y^1H)-$; $-C(Y^1)-$; $-CH_2C(Y^1)$; $-C(Y^1)CH_2-$; $-C(Y_1)C(Y_1)-$; $-CH_2NR^{222}$; $-CH_2-Y^1-$; $-C(Y^1)NR^{218}(CHR^{222})_n-$; $-NR^{218}C(Y^1)(CHR^{222})_n-$; $-NHCH_2-$; $-Y^1-CH_2-$; $-SOCH_2-$ $-CH_2SO-$; $-SO_2CH_2-$; $-CH_2SO_2-$; $-OC(Y^1)-$; -N=N-; $-NHSO_2-$; $-SO_2NH-$; $-C(Y^1)C(Y^1)NH-$; $-NHC(=O)O-$; $-OC(=O)NH-$ a

10.05.01

-NHC(=O)NH-; přičemž v těchto zbytcích Z_3 n představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3 a 4;
a m představuje celé číslo zvolené z 1, 2 a 3;

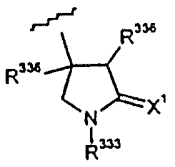
(III)

nebo substituenty definující R^2_a a R^2_b zahrnují:

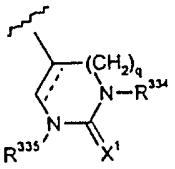
člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z 2-oxo-4-pyrrolylskupiny; pyrazolylskupiny;
2-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinylskupiny;
2-oxo-3,4-dihydro-4-pyrimidinylskupiny;
2-oxotetrahydro-4-pyrimidinylskupiny;
2-oxotetrahydro-5-pyrimidinylskupiny;
2-oxo-4-pyrimidinylskupiny; a 2-oxo-5-pyrimidinylskupiny;
přičemž každá z uvedených skupin R^2_a a R^2_b je substituována 0, 1, 2, 3 nebo 4 skupinami R^{236};

nebo substituenty definující R^2_a a R^2_b zahrnují

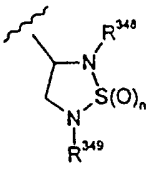
zbytek parciálního vzorce IIIA až IIIT, včetně:



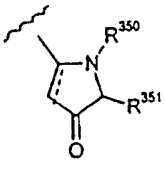
(IIIA)



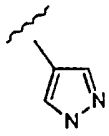
(IIIB)



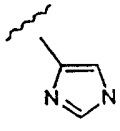
(IIIC)



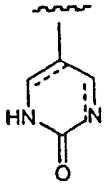
(IIID)



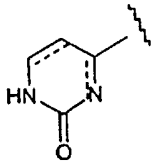
(IIIE)



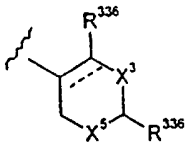
(IIIF)



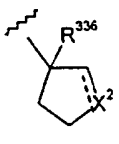
(IIIG)



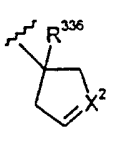
(IIIH)



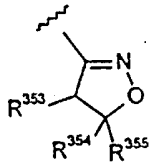
(IIII)



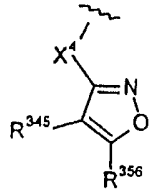
(IIIJ)

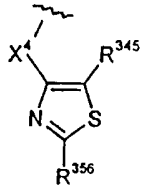


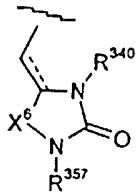
(IIIK)

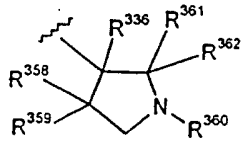


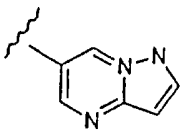
(IIIL)

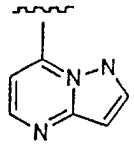

(IIIM)

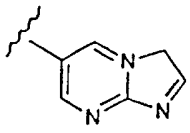

(IIIN)

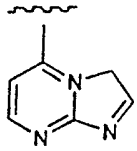

(IIIO)


(IIIP)


(IIIQ)


(IIIR)


(IIIS)


(IIIT)

přičemž pro tyto parciální vzorce IIIA až IIIT platí, že q v parciálním vzorci IIIB představuje celé číslo zvolené z 0 a 1; n v parciálním vzorci IIIC představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; a přerušovaná čára, která se vyskytuje ve vzorcích IIIB, IIID, IIIG, IIIH, IIII, IIIJ a IIIO představuje dvojnou nebo jednoduchou vazbu;

X^1 představuje kyslík nebo síru;

X^2 v parciálním vzorci IIIK, a když přerušovaná čára v parciálním vzorci IIIJ představuje dvojnou vazbu, představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z CR^{335}; CR^{336}; CR^{346} a $COC(=O)NR^{339}R^{342}$; nebo, když přerušovaná čára ve vzorci IIIJ představuje jednoduchou vazbu, X^2 představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $CR^{335}R^{339}$; $CR^{336}R^{339}$ a $CR^{346}R^{339}$;

X^3 představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $C(=Z^3)$; C(S) a $CR^{336}R^{340}$;

X^4 představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $-(CH_2)_m-$, kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2;

X^5 představuje vazbu nebo skupinu $-CH_2-$;

X^6 představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $-CH_2-$ a $-C(=O)-$;

R^{333} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; hydroxyskupiny; alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; $-CHR^{337}(O)_q(CH_2)_mA$, kde q představuje celé číslo zvolené z 0 a 1, a m představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2;

R^{334} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; hydroxyskupiny; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; alkoxyskupiny s 1 až 2 atomy uhlíku; $-OC(=O)CH_3$; alkenylskupiny se 2 až 3 atomy uhlíku a fenylalkylskupiny s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části;

R^{335} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; hydroxyskupiny; $-(CH_2)_mA$, kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a alkanoylskupiny se 2 až 3 atomy uhlíku, přičemž uvedená alkylskupina je substituována 0 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; nitroskupiny; $-NR^{340}R^{341}$; $-CO_2R^{340}$; $-OR^{340}$; $-OC(=O)R^{340}$; $-C(=O)R^{340}$; kyanoskupiny; $-C(=Y)NR^{340}R^{341}$; $-NR^{340}C(=Y)NR^{340}R^{341}$; $-NR^{340}C(=Y)R^{340}$; $-NR^{340}C(=O)OR^{340}$;

$-C(NR^{340})NR^{340}R^{341}$; $-C(NCN)NR^{340}R^{341}$; $-C(NCN)SR^{340}$; $-NR^{340}SO^2R^{340}$; $-S(O)_mR^{340}$; kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; $-NR^{340}SO_2CF_3$; $-NR^{340}C(=O)C(=O)NR^{340}R^{341}$; $-NR^{340}C(=O)C(=O)OR^{340}$; imidazolylskupiny a 1-$(NHR^{340})$-2-imidazolylskupiny;

R^{336} představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; bromu, chloru nebo fluoru; kyanoskupiny; R^{343}; cyklopropylskupiny substituované 0 nebo 1 substituentem nezávisle zvoleným ze souboru v podstatě sestávajícího z R^{339}; $-OR^{340}$; $-CH_2OR^{340}$; $-NR^{340}R^{342}$; $-CH_2NR^{340}R^{342}$; $-C(=O)OR^{340}$; $-C(=O)NR^{340}R^{342}$; $-CH=CR^{339}R^{339}$; $-C\equiv CR^{339}$; a $-C(=Z^3)H$;

R^{337} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; $-C(=O)R^{338}$; imidazolyl-; pyrazolyl-; triazolyl-; tetrazolyl-; oxazolyl-; isoxazolyl-; oxadiazolyl-; thiadiazolyl-; thiazolyl-; oxazolidinyl-; thiadiazolidinyl; a imidazolidinylskupiny;

R^{338} představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $-OR^{340}$; $-NR^{340}R^{342}$; a $-R^{343}$;

R^{339} představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; bromu, chloru nebo fluoru; a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku substituované 0 až 3 atomy fluoru;

R^{340} a R^{341} představuje každý člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{342} představuje vždy člen nezávisle zvolený z $-OR^{340}$ a $-R^{340}$;

R^{343} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{344} představuje každý člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; nitroskupiny; kyanoskupiny; $-NR^{340}R^{346}$; $-NR^{346}R^{342}$; $-C(=Z^3)R^{338}$; $-S(O)_mR^{343}$, kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; $-OR^{342}$; $-OC(=O)NR^{340}R^{342}$; $-C(NR^{342})NR^{340}R^{342}$; $-C(NR^{340})SR^{343}$; $-OC(=O)CH_3$; $-C(NCN)NR^{340}R^{342}$; $C(S)NR^{340}R^{342}$; $-NR^{342}C(=O)R^{347}$; $-C(=O)R^{347}$; oxazolyl-; imidazolyl-; thiazolyl-; pyrazolyl-; triazolyl- a tetrazolylskupiny;

R^{345} představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku substituované 0 až 3 atomy fluoru;

R^{346} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; $-R^{343}$; $-C(O)R^{343}$; $-C(=O)C(=O)R^{338}$; $C(=O)NR^{340}R^{342}$; $-S(O)_mR^{343}$; kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; $-C(NCN)SR^{343}$; $-C(NCN)R^{343}$; $-C(NR^{342})R^{343}$; $-C(NR^{342})SR^{343}$; a $C(NCN)NR^{340}R^{342}$;

R^{347} představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $-R^{343}$; $-C(=O)R^{343}$; oxazolidinyl-; oxazolyl-; thiazolyl-; pyrazolyl-; triazolyl-; tetrazolyl-; imidazolyl-; imidazolinidinyl-; thiazolidinyl-; isoxazolyl-; oxadiazolyl-; thiadiazolyl-; morfolinyl-; piperidyl-; piperazinyl-; a pyrrolylskupiny; přičemž každá

z výše uvedených heterocyklických skupin R^{347} je substituována 0 až 2 alkylskupinami s 1 až 2 atomy uhlíku;

R^{348} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 5 atomy uhlíku; alkenylskupiny se 2 až 5 atomy uhlíku; benzylskupiny; a fenethylskupiny;

R^{349} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 5 atomy uhlíku; alkanoylskupiny s 1 až 5 atomy uhlíku; a benzoylskupiny;

R^{350} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; karboxyskupiny; aminokarbonylskupiny; alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku substituované 0 nebo 1 karboxyskupinou, $-(CH_2)_mC(=O)$-alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části; nebo $-(CH_2)_m$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2;

R^{351} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; $-C(=Y)R^{352}$; $-C(=Y)NH35$; $-C(=O)OR^{352}$; a $-(CH_2)_nX^7$(pyridyl), kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3, 4 a 5; a X^7 představuje vazbu nebo skupinu -CH=CH-, přičemž uvedený pyridylový zbytek je substituován 0 nebo 1 bromem, chlorem nebo fluorem;

R^{352} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z alkylcykloalkylskupiny s 1

až 6 atomy uhlíku v alkylové a 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části; $-(CH_2)_m$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; a $-(CH_2)_nX^7$(pyridyl), kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3, 4 a 5; a X^7 představuje vazbu nebo skupinu -CH=CH-, přičemž uvedený pyridylový zbytek je substituován 0 nebo 1 bromem, chlorem nebo fluorem;

R^{353} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; $-R^{345}$; alkylskupiny s 1 až 3 atomy uhlku substituované 0 nebo 1 hydroxysubstituentem; nebo alkyloxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v každé z alifatických částí;

R^{354} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; $-R^{345}$; karboxyskupiny; alkyloxyalkylskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku v každé z alifaticních částí; cykloalkylskupiny se 3 až 7 atomy uhlíku; a alkylskupiny s 1 až 5 atomy uhlíku substituované 0 nebo 1 skupinou $-NR^{340}R^{341}$; nebo

R^{353} a R^{354} jsou brány dohromady za vzniku $-CH_2OCH_2OCH_2-$;

R^{355} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; hydroxyskupiny; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituované 0 nebo 1 substituentem zahrnujícím člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z hydroxyskupiny; $-C(=O)R^{340}$; $-NR^{340}R^{341}$; $-(CH_2)_mNHC(=O)R^{340}$; $-(CH_2)_mNHC(=O)R^{343}$; $-(CH_2)_mCO_2R^{340}$; $-(CH_2)_mC(=O)NR^{340}R^{341}$; $-(CH_2)_mC(=O)N(OH)R^{340}$; $-(CH_2)_mSO_2NR^{340}R^{341}$; $-(CH_2)_mPO_3H_2$; $-(CH_2)_mSO_2NHC(=O)R^{343}$; a

$-(CH_2)_mSO_2NHC(=O)$(fenyl), kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2, 3 a 4;

R^{356} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; fenylskupiny; $-NR^{340}R^{341}$; a $-NR^{340}$-alkanoyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části;

R^{357} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $-R^{340}$; $-CH_2CO_2R^{343}$; a $-CH_2C(=O)NR^{340}R^{341}$;

R^{358} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $-C(=O)R^{340}$; -C(=O)-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; -C(=O)-heteroaryl se 3 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části; $-CO_2R^{340}$; $-C(=O)NR^{340}R^{341}$; kyanoskupiny; nitroskupiny; $-CH_2OH$; $-NR^{340}SO_2R^{340}$; $-NHSO_2$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku; $-NHCO_2$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; $-NR^{340}C(=O)R^{340}$; a $-NHCO_2$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části;

R^{359} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $-R^{345}$, kyanoskupiny; karboxyskupiny, formylskupiny, $-C(=O)R^{340}$ a alkanoylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{360} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z kyanoskupiny; $-NR^{340}R^{341}$; $-SO_2$-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku; $-SO_2$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku; $-C(=O)R^{340}$; -C(=O)-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; -C(=O)-heteroaryl se

3 až 9 atomy uhlíku v heteroarylové části; $-C(=O)NR^{340}R^{341}$; a $-CO_2R^{340}$;

R^{361} a R^{362} představuje každý člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; kyanoskupiny; nitroskupiny; $-CO_2R^{340}$; $-C(=O)NR^{340}R^{341}$; $-CH_2OH$; $-C(=O)R^{340}$; $-NHCO_2R^{340}$ a $-NHSO_2R^{340}$;

A představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z pyridyl-; morfolinyl-; piperidyl-; imidazolyl-; thienyl-; pyrimidinyl-; thiazolyl-; fenyl- a naftylskupiny; přičemž každá z uvedených skupin A je substituována 0 až 2 substituenty R^{344} nebo jedním substituentem R^{345};

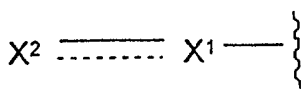
Z^3 představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z O; NR^{342}; NOR^{340}; N(CN); $C(CN)_2$; $CR^{340}NO_2$; $CR^{340}C(=O)OR^{343}$; $CR^{340}C(=O)NR^{340}R^{341}$; $C(CN)NO_2$; $C(CN)C(=O)OR^{343}$; a $C(CN)C(=O)NR^{340}R^{341}$; a

Y představuje kyslík nebo síru;

(IV)

nebo substituenty definující $R^2{}_a$ a $R^2{}_b$ zahrnují:

zbytek parciálního vzorce IV



(IV)

kde

přerušovaná čára označuje jednoduchou nebo dvojnou vazbu;

X^1 představuje skupinu $-CR^{472}R^{473}-$, když přerušovaná čára označuje jednoduchou vazbu; nebo $-CR^{473}-$, když přerušovaná čára označuje dvojnou vazbu;

X^2 představuje skupinu $-CR^{475}R^{477}R^{478}-$ nebo $-C(=NOR^{481})R^{482}-$, když přerušovaná čára označuje jednoduchou vazbu; nebo $-CR^{477}R^{478}-$, když přerušovaná čára označuje dvojnou vazbu;

R^{472} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; hydroxyskupiny; bromu, chloru nebo fluoru; a $-OR^{479}$;

R^{473} představuje člen vždy nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z kyanoskupiny; kyanomethylskupiny; benzyloxyskupiny; $-R^{475}$; $-CO_2R^{475}$; $-CO_2(CH_2)_n$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; $-C(Y)NR^{475}R^{476}$; $-C(Y)NR^{475}(CH_2)_n$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; $-(CH_2)_n$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; a $-(CH_2)_n$-(pěti- až desetičlenný heteroaryl); kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2 a 3; a každá skupina R^{473} je substituována 0 až 3 substituenty R^{474}; a každá skupina R^{473} je substituována 0 nebo 1 substituentem R^{480};

R^{474} představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; kyanoskupiny; nitroskupiny; alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; alkenylskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku; $-OR^{475}$; cykloalkoxyskupiny se 3 až 7 atomy uhlíku; $-NR^{475}R^{476}$; $-NR^{475}OR^{476}$; $-S(O)_mR^{475}$, kde m představuje celé číslo nezávisle zvolené z 0, 1 a 2; $-CO_2R^{475}$; $-C(=O)R^{475}$; $-SO_2NR^{475}R^{476}$; $-C(=O)NR^{475}R^{476}$; $-CR^{475}R^{476}SO_2NR^{475}R^{476}$;

$-CR^{475}R^{476}C(=O)NR^{475}R^{476}$; $-NHSO_2R^{475}$; $-NHSO_2NR^{475}R^{476}$; $-NHC(=O)NR^{475}R^{476}$; -NHC(=O)-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; a -NHC(=O)O-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R^{475} a R^{476} představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku;

R^{477} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $-R^{473}$; 2-oxopyridyl-; 3-oxopyridyl-; 4-oxopyridyl-; 2-oxopyrrolyl-; 4-oxothiazolyl-; 4-oxopiperidyl-; 2-oxochinolyl-; 4-oxochinolyl-; 1-oxoisochinolyl-; 4-oxooxazolyl-; 5-oxopyrazolyl-; 5-oxoisoxazolyl-; a 4-oxoisoxazolylskupiny; přičemž každá z uvedených skupin R^{477} je substituována 0 až 3 substituenty R^{474};

R^{478} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z $-R^{475}$; kyanoskupiny; $-(CH_2)_p$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; a $-(CH_2)_p$(pěti- až desetičlenný heteroaryl); kde p představuje celé číslo zvolené z 1, 2 a 3; přičemž každá z uvedených skupin R^{478} je substituována 0 až 3 substituenty R^{474};

R^{479} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z formylskupiny; karbamoylskupiny; thiokarbamylskupiny; alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; alkenylskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku; alkoxyalkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alifatických částí; a alkanoylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; přičemž alkylové zbytky v každé z uvedených skupin R^{479} jsou substituovány 0 až 3

substituenty nezávisle zvolenými ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; hydroxyskupiny a alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{480} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z cyklobutyl-; cyklopentyl-; cyklohexyl; 2-cyklobuten-1-yl-; 2-cyklopenten-1-yl-; 3-cyklopenten-1-yl-; 2,4-cyklopentadien-1-yl-; 3,5-cyklohexadien-1-yl-; pyrrolyl-; pyrrolidinyl; dioxolanyl-; imidazolyl-; oxazolyl-; imidazolidinyl-; pyrazolyl-; pyrazolidinyl-; pyranyl-; piperidyl-; 1,4-dioxanyl-; morfolinyl-; 1,4-dithianyl-; thiomorfolinyl-; piperazinyl-; 1,3,5-trithianyl-; oxazinyl-; isoxazinyl-; oxathiazinyl-; a oxadiazinylskupiny; přičemž každá ze skupin R^{480} je substituována 0 až 2 alkylskupinami s 1 až 2 atomy uhlíku;

R^{481} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z vodíku; alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; alkenylskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku; alkynylskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku; $-C(Y)NR^{475}R^{476}$, -C(Y)NH-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; -C(Y)-alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části; -C(Y)-aryloxy se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části; a -C(Y)-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

R^{482} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z fenylskupiny a pyridylskupiny, přičemž každá z uvedených skupin R^{482} je substituována 0 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru v podstatě sestávajícího z bromu, chloru nebo fluoru; alkylskupiny s 1 až 4 atomy

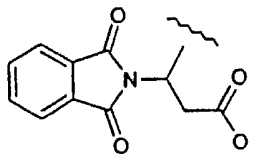
uhlíku; hydroxyskupiny; alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; $-NR^{475}R^{476}$; a $-S(O)_mR^{475}$, kde m představuje celé číslo zvolené z 0, 1 a 2; a

Y představuje O nebo S;

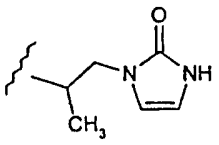
(V)

nebo substituenty definující $R^2{}_a$ a $R^2{}_b$ zahrnují

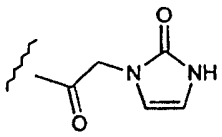
zbytek parciálního vzorce VA až VM, včetně



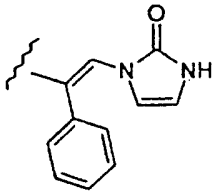
(VA)



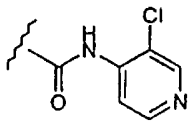
(VB)



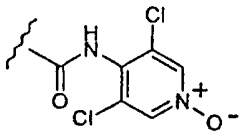
(VC)



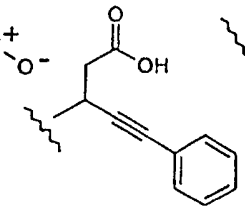
(VD)



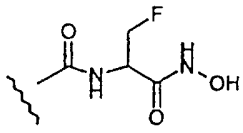
(VE_a)



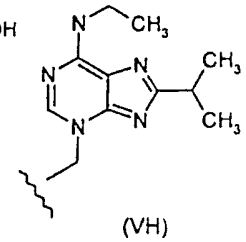
(VE)



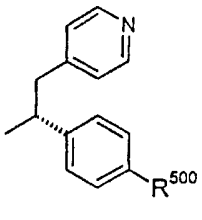
(VF)



(VG)

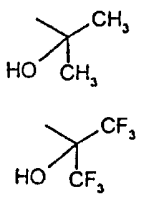


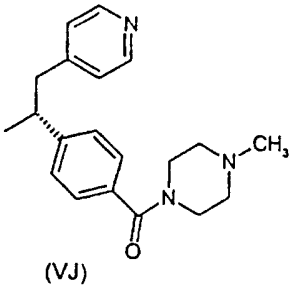
(VH)



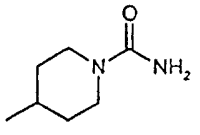
(VI)

R^{500} = H,

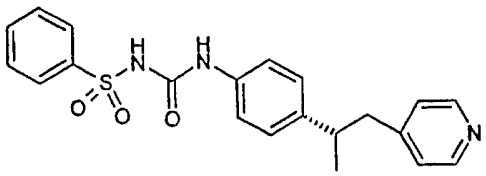




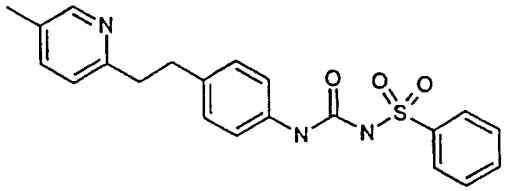
(VJ)



(VK)



(VL)



(VM)

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

3. Terapeuticky aktivní látky podle nároku 2 obecného vzorce IA nebo IB, kde R^2_a a R^2_b mají význam uvedený v části IV, kde R^1 představuje ethylskupinu a R představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z cyklopentylskupiny, cyklohexylskupiny a arylskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku.

4. Terapeuticky aktivní látky podle nároku 2 obecného vzorce IA nebo IB, kde R^2_a a R^2_b mají význam uvedený v části IV; R^{473} představuje skupinu $-(CH_2)_n$-aryl se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části nebo $-(CH_2)_n$(pěti- až desetičlenný heteroaryl), kde n představuje celé číslo zvolené z 0, 1, 2 a 3.

5. Terapeuticky aktivní látky podle nároku 4 obecného vzorce IA nebo IB, kde R^{473} představuje fenylskupinu nebo pyridin-4-ylskupinu.

6. Terapeuticky aktivní látky podle nároku 2 obecného vzorce IA nebo IB, kde R^2_a a R^2_b mají význam uvedený v části I.

7. Terapeuticky aktivní látky podle nároku 6 obecného vzorce IA nebo IB, kde R představuje fenylskupinu substituovanou fluorem; R^1 představuje alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku; jeden z R^2_a a R^2_b představuje vodík a druhý představuje substituent vzorce IC, kde přerušovaná čára

představuje jednoduchou vazbu, R^{113} představuje kyanoskupinu, a R^{115} a R^{114} představují atomy vodíku.

8. Terapeuticky aktivní látky podle nároku 7 obecného vzorce IA nebo IB, kde R^1 představuje ethylskupinu.

9. Terapeuticky aktivní látky podle nároku 6 obecného vzorce IA nebo IB, kde R představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z cyklohexylskupiny, cyklopentylskupiny, cyklobutylskupiny, methylencyklopropylskupiny, isopropylskupiny, fenylskupiny a 4-fluorfenylskupiny.

10. Terapeuticky aktivní látky podle nároku 6 obecného vzorce IA nebo IB, kde jeden z $R^2{}_a$ a $R^2{}_b$ představuje vodík a druhý skupinu parciálního vzorce IC, kde přerušovaná čára připojená k atomu uhlíku, k němuž vázán R^{113} představuje jednoduchou vazbu; a R^{113} a R^{114} jsou vzájemně v poloze cis.

11. Terapeuticky aktivní látky podle nároku 10 obecného vzorce IA nebo IB, kde R^{113} představuje kyanoskupinu.

12. Terapeuticky aktivní látky podle nároku 11 obecného vzorce IA nebo IB, kde m představuje číslo 0; R^{115} představuje vodík; a R^{114} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z -OH; $-CH_2OH$; $-C(CH_3)_2OH$; $-C(=O)OH$; $-C(=O)OCH_3$; $-C(=O)OCH_2CH_3$; a $-CH_2C(=O)NH_2$.

13. Terapeuticky aktivní látky podle nároku 14 obecného vzorce IA nebo IB, R představuje člen nezávisle zvolený ze souboru v podstatě sestávajícího z cyklobutyl-, cyklopentyl-, cyklohexyl- a 4-fluorfenylskupiny; R^1 představuje ethylskupinu; a R^{114} představuje skupinu-C(=O)OH.

14. Terapeutická aktivní látka podle nároku 6, kde sloučenina obecného vzorce vzorce IA nebo IB definovaná v části I je zvolena ze souboru v podstatě sestávajícího z

1-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-oxocyklohexankarbonitrilu;

methylesteru trans-4-kyano-4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)cyklohexankarboxylové kyseliny;

methylesteru cis-4-kyano-4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)cyklohexankarboxylové kyseliny;

trans-4-kyano-4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-cyklohexankarboxylové kyseliny;

cis-4-kyano-4-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-cyklohexankarboxylové kyseliny;

1-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-oxocyklohexankarbonitrilu;

methylesteru cis-4-kyano-4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)cyklohexankarboxylové kyseliny;

methylesteru trans-4-kyano-4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)cyklohexankarboxylové kyseliny;

cis-4-kyano-4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)cyklohexankarboxylové kyseliny;

trans-4-kyano-4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-cyklohexankarboxylové kyseliny;

cis-1-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-hydroxymethyl-cyklohexankarbonitrilu;

amidu cis-4-kyano-4-(1-(cyklohexyl-3-ethyl)-1H-indazol-6--yl)cyklohexankarboxylové kyseliny;

amidu trans-4-kyano-4-(1-(cyklohexyl-3-ethyl)-1H-indazol--6-yl)cyklohexankarboxylové kyseliny;

cis-1-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-(1-hydroxy--1-methylethyl)cyklohexankarbonitrilu;

cis-1-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-hydroxy-cyklohexankarbonitrilu;

cis-1-[3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol-6-yl]-4-hydroxycyklohexankarbonitrilu;

cis-1-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-hydroxy-cyklohexankarbonitrilu;

cis-1-(1-cyklobutyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-hydroxy-cyklohexankarbonitrilu;

cis-1-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-hydroxy-4--methylcyklohexankarbonitrilu;

trans-1-(1-cyklopentyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-hydroxy--4-methylcyklohexankarbonitrilu;

cis-4-kyano-4-(1-cyklobutyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)cyklohexankarboxylové kyseliny;

trans-4-kyano-4-(1-cyklobutyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-cyklohexankarboxylové kyseliny;

6-brom-3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazolu;

ethylesteru 4-[3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol-6-yl]-4--hydroxycyklohexankarboxylové kyseliny;

ethylesteru 4-kyano-4-[3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol--6-yl]cyklohexankarboxylové kyseliny;

ethylesteru 4-[3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol-6-yl]-cyklohex-3-enkarboxylové kyseliny;

ethylesteru 4-kyano-4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6--yl)cyklohexankarboxylové kyseliny;

cis-4-kyano-4-[3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol-6-yl]-cyklohexankarboxylové kyseliny;

4-[3-ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-indazol-6-yl]cyklohex-3-en-karboxylové kyseliny; a

4-(1-cyklohexyl-3-ethyl-1H-indazol-6-yl)-4-hydroxycyklo-hexankarboxylové kyseliny.

15. Terapeuticky aktivní látka podle nároku 2, kde choroby a stavy, které je možno léčit nebo jimž je možno předcházet zahrnují zánětlivé choroby a stavy a respirační choroby a stavy.

16. Terapeuticky aktivní látka podle nároku 15, kde zánětlivé choroby a stavy zahrnují: kloubní záněty, rheumatoidní arthritis, osteoarthritis, Crohnovu chorobu a zánětlivou chorobu střev; a respirační choroby a stavy zahrnují chronickou obstrukční chorobu plic (COPD) včetně asthma, chronické bronchitis a pulmonárního emfyzému.

17. Terapeuticky aktivní látka podle nároku 16, kde respirační choroba nebo stav zahrnuje asthma.

18. Farmaceutická kompozice pro inhibici PDE4 nebo produkce TNF u savce, který takové léčení potřebuje, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 nebo její farmaceuticky vhodné soli; a farmaceuticky vhodný nosič.

19. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje látku podle nároku 1 a farmaceuticky vhodný nosič.

20. Farmaceutická kompozice podle nároku 19, v y z n a č u j í c í s e t í m , že terapeuticky aktivní látkou je sloučenina podle nároku 2.

21. Způsob léčení choroby nebo stavu u savce, který takové léčení potřebuje, přičemž tato choroba nebo tento stav příznivě odpovídají na inhibici PDE4 nebo produkce TNF a jsou zvoleny ze souboru v podstatě sestávajícího ze záněty kloubů, rheumatoidní arthritis, dnavé arthritis, rheumatoidní spondylitis, osteoarthritis, sepse, septického šoku, endotoxického šoku, sepse vyvolané gram negativními bakteriemi, syndromu toxického šoku, syndromu akutního respiračního distresu, cerebrální malárie, chronické obstrukční choroby plic, včetně asthma, chronické bronchitis a pulmonárního emfyzému; silikosy, pulmonární sarkoidosy, resorpce kosti, reperfusního poranění, reakce graft-versus-host, odmítání alloštěpu, horečky a myalgie vyvolané bakteriální, virovou nebo fungální infekcí, jako je chřipka, sekundární kachexie vyvolané infekcí nebo maligním procesem, sekundární kachexie vyvolané syndromem získané imunitní nedostatečnosti (AIDS), AIDS, HIV, ARC ("AIDS related complex"), tvorby keloidů, tvorby jizvové tkáně, Crohnovy choroby, ulcerativní

kolitis, pyresis, roztroušené sklerosy, diabetes mellitus typu 1, autoimunitní diabetes, systemického lupus erythrematosus, bronchitis, chronické obstrukční choroby plic, pulmonárního emfyzému psoriasis, Bechetovy choroby, anafylaktoidní purpury, nefritis, chronické glomerulonefritis, zánětlivé choroby střev, leukémie, alergické rhinitis a dermatitis, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se takovému savci podává terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 popřípadě spolu s farmaceuticky vhodným nosičem.

22. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se savci, který takové léčení potřebuje podává terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 2.

01-1026-00-Ma