

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

(11) **66169 B1**

(51) Int.Cl.

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

- (21) Заявителски № 107725
(22) Заявено на 16.04.2003
(24) Начало на действие
на патента от: 25.10.2001

Приоритетни данни

- (31) 10053275 (32) 27.10.2000 (33) DE
244342 30.10.2000 US
(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 8 на 31.08.2004
(45) Отпечатано на 31.10.2011
(46) Публикувано в бюлетин № 10
на 31.10.2011
(56) Информационни източници:

- (62) Разделена заявка от рег. №

- (73) Патентоприитежател(и):
**BIOTIE THERAPIES GMBH, 01445
RADEBEUL, MEISSNER STRASSE 191 (DE)**

- (72) Изобретател(и):
**Norbert HOFGEN
01458 Ottendorf-Okrilla
Ute EGERLAND
Thomas KRONBACH
D-01445 Radebeul
Degenhard MARX
78315 Radolfzell
Stefan SZELENYI
D-90571 Schwaig
Hildegard KUSS
01109 Dresden
Emmanuel POLYMERPOULOS
60325 Frankfurt am Main (DE)**

- (74) Представител по индустриална
собственост:
**Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3**

- (86) № и дата на РСТ заявка:
РСТ/ EP2001012376, 25.10.2001

- (87) № и дата на РСТ публикация:
WO2002/034747, 02.05.2002

(54) **НОВИ 7-АЗАИНДОЛИ, ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ КАТО ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕ-
РАЗА 4 И МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО ИМ**

(57) Изобретението се отнася до нови 7-азаиндоли, до използването им като инхибитори на фосфодиестераза 4 и до метод за тяхното получаване.

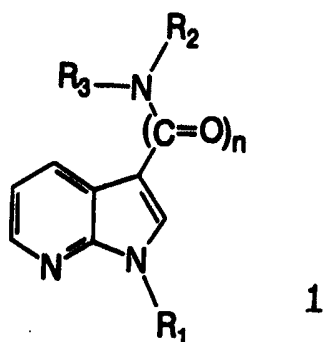
19 претенции

BG 66169 B1

(54) НОВИ 7-АЗАИНДОЛИ, ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ КАТО ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗА 4 И МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО ИМ

Област на техниката

Изобретението се отнася до нови 7-азаиндоли, използването им като инхибитори на фосфодиестераза 4 и до метод за получаването им. По-точно, изобретението се отнася до заместени 7-азаиндоли с обща формула 1,



до методи за получаването им, до фармацевтични състави, съдържащи тези съединения, както и до фармацевтичното приложение на тези съединения - инхибитори на фосфодиестераза 4, като активни субстанции за лечение на заболявания, които могат да се повлияват от инхибиране на действието на фосфодиестераза 4 от съединенията на изобретението в имунокомпетентните клетки (напр. макрофаги и лимфоцити).

Предшестващо състояние на техниката

Активирането на рецепторите на клетъчните мембрани чрез медиатори води до активиране на системата „вторичен медиатор”. Аденилатциклазата синтезира от АМФ и ГМФ активните цикличен АМФ (цАМФ), респ. цикличен ГМФ (цГМФ). Това води, напр. до отпускане на клетките на гладката мускулатура, а във възпалените клетки, респ. до инхибиране на освобождаването или на синтеза на медиатори. Разграждането на „вторичните медиатори” цАМФ и цГМФ се извършва чрез фосфодиестерази (ФДЕ). Досега са известни 11 семейства на ФДЕ (ФДЕ1-11), които се различават по специфичното отношение спрямо субстрата (цАМФ, цГМФ или и двата) и по зависимостта от други субстрати (напр. калмодулин). Тези изоензими изпъл-

няват различни функции в тялото и се проявяват различно в отделните видове клетки (Beavo J. A., Conti M. and Heaslip R. J.: Multiple cyclic nucleotide phosphodiesterases. Mol. Pharmacol. 1994, 46:399-405; Hall IP. Isoenzyme selective phosphodiesterase inhibitors: potential clinical uses, Br. J. Clin. Pharmacol. 1993, 35:1-7). Чрез инхибиране на различни ФДЕ-ни изоензимни типове се достига до натрупване на цАМФ, респ. на цГМФ в клетките, което може да се използва в терапията (Torphy TJ, Livi GP, Cris-tensen SB. Novel Phosphodiesterase Inhibitors for the Therapy of Asthma, Drug News and Perspectives 1993, 6:203-214).

В клетките, които са от значение за алергични възпаления (лимфоцити, мастоцити, еозинофилни гранулоцити, макрофаги), преобладаващ е тип 4 ФДЕ-изоензим (Torphy T. J. and Udem, B. J. Phosphodiesterase Inhibitors: new opportunities for the treatment of asthma. Thorax 1991, 46:512-523). Поради това инхибирането на ФДЕ 4 чрез подходящи инхибитори ще се разглежда като важно приложение в терапията на голям брой алергично предизвикани заболявания (Schuldt Ch., Dent G., Rabe K., Phosphodiesterase Inhibitors, Academic Press, London 1996).

Едно важно свойство на инхибиторите на фосфодиестераза 4 е инхибиране отделянето на туморнекротизиращия фактор (ТНФ) от възпалените клетки. ТНФ е важен провъзпалителен цитокин, който оказва влияние върху голям брой биологични процеси. ТНФ се отделя напр. от активирани макрофаги, активирани Т-лимфоцити, мастоцити, базофили, фибробласти, ендотелни клетки и астроцити в мозъка. Той действа автоактивиращо върху неутрофили, еозинофили, фибробласти и ендотелни клетки, чрез което се освобождават различни разрушаващи тъканите медиатори. В моноцитите, макрофагите и Т-лимфоцитите ТНФ предизвиква засилената продукция на други провъзпалителни цитокини, като GM-CSF (гранулоцит-макрофаг колония-стимулиращ фактор) или интерлевкин 8. Поради своето стимулиращо възпалението и катаболизма действие ТНФ играе централна роля при множество заболявания, като възпаления на дихателните пътища, възпаления на ставите, ендотоксичен шок, реакция на отхвърляне на трансплантата, СПИН и много други имунологични заболявания.

Инхибиторите на фосфодиестераза 4 са също така подходящи в терапията на заболявания свързани с ТНФ.

Хроничните обструктивни белодробни болести (ХОББ) са широко разпространени сред населението и имат голямо значение за икономиката. Например, ХОББ-заболяванията са причина за около 10-15% от всички разходи за лечение в развиващите се страни, а около 25% от всички смъртни случаи в САЩ се дължат на тази причина (Norman P.: COPD: New developments and therapeutic opportunities, *Drug News Perspect.* 11(7), 431-437, 1988). Всъщност, в момента на настъпване на смъртта повечето пациенти са над 55 години (Nolte D.: Chronische Bronchitis - eine Volkskrankheit multifaktorieller Genese. *Atemw.-Lungenkrkh.* 20 (5), 260-267, 1994). Според преценката на СЗО (Световна здравна организация) в продължение на следващите 20 години ХОББ ще бъде на трето място като причина за смърт.

Картината на протичане на хроничните обструктивни белодробни болести (ХОББ) включва различни клинични картини на заболявания, напр. на хроничен бронхит със симптомите кашлица и експекторация, така и на напредващо и необратимо влошаване на функцията на белия дроб (особено засегнато е издишването). Протичането на болестта е на пристъпи и често се усложнява от бактериални инфекции (Rennard S. I.: COPD: Overview of definitions, *Epidemiology, and factors influencing its development.* *Chest*, 113 (4) Suppl., 235S-241S, 1998). По време на протичане на болестта функцията на белите дробове непрекъснато отслабва, белите дробове стават все по-емфизематозни и затруднените при дишане на пациента напредва. Тази болест влошава значително качеството на живот на пациентите (повърхностно дишане, намалена способност за натоварване) и съкращава значително продължителността на живот. Основният рисков фактор, освен екологичните фактори е пушенето (Kummer F.: *Asthma und COPD: Atemw.-Lungenkrkh.* 20 (5), 299-302, 1994; Rennard S. I.: COPD: Overview of definitions, *Epidemiology and factors influencing its development.* *Chest*, 113 (4) Suppl., 235S-241S, 1988), поради което мъжете са засегнати по-често от жените. Но, чрез промяната на начина на живот и нарастване на броя на пушачките, тази

картина в бъдеще ще се промени.

Съвременната терапия е насочена само към облекчаване на симптомите, без да се намесва в причините за развитие на заболяването. Използването на дългодействащи бета-2-агонисти (напр. салметерол), евентуално в комбинация с мускаринергични антагонисти (напр. ипратропиум) подобрява белодробната функция чрез бронходилатация и се използва рутинно в терапията (Norman P.: COPD: New developments and therapeutic opportunities, *Drug News Perspect.* 11(7), 431-437, 1998). Голяма роля при пристъпите на ХОББ играят бактериалните инфекции, които трябва да се лекуват с антибиотици (Wilson R.: *The role of infection in COPD,* *Chest*, 113 (4), Suppl. 242S-248S, 1998; Grossman R. F.: *The value of antibiotics and the outcomes of antibiotic therapy in exacerbation of COPD.* *Chest*, 113 (4), Suppl. 249S-255S, 1998). Терапията на тази болест досега все още е незадоволителна, особено по отношение на постоянното отслабване на функцията на белите дробове. Нови терапевтични средства, които ще атакуват медиаторите на възпалението, протеазите или адхезиращите молекули може би биха били успешни (Barnes P. J.: *Chronic obstructive disease: new opportunities for drug development,* *TIPS* 10 (19), 415-423, 1998).

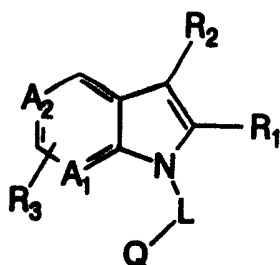
Независимо от бактериалните инфекции, които усложняват заболяването, в бронхите е налице хронично възпаление, което се доминира от неутрофилни гранулоцити. За наблюдаваните структурни изменения в дихателните пътища (емфизем), между другите причини се смятат и освобождаването от неутрофилни гранулоцити медиатори и ензими. Инхибирането на активността на неутрофилните гранулоцити, в този случай е едно рационално решение, за да се попречи или забави развитието на ХОББ (влошаване на функционалните параметри на белите дробове). Важен стимул за активиране на гранулоцитите е провъзпалителния цитокин ТНФ (туморнекротизиращ фактор). Известно е, че ТНФ стимулира създаването на кислородни радикали от неутрофилните гранулоцити (Jersmann, H. P. A.; Ratjen, D. A. and Ferrante A.: *Enhancement of LPS-induced neutrophil oxygen radical production by TNF α ,* *Infection and Immunity*, 4, 1744-1747, 1998). Инхибиторите на ФДЕ 4 могат да инхибират много силно освобождаването на ТНФ от го-

лям брой клетки, като по този начин потискат активността на неутрофилните гранулоцити. Неспецифичният ФДЕ-инхибитор пентоксифилин е в състояние да инхибира както образуването на кислородни радикали, така и фагоцитозната способност на неутрофилните гранулоцити (Wenisch, C.; Zedwitz-Liebenstein, K.; Parschalk, B. and Graninger W.: Effect of pentoxifylline in vitro on neutrophil reactive oxygen production and phagocytic ability assessed by flow cytometry, Clin. Drug Invest., 13(2): 99-104, 1997).

Понастоящем са известни различни инхибитори на ФДЕ 4. Преди всичко става дума за ксантинови производни, ролипрамови аналози или производни на нитраквазона (преглед в: Karlsson J-A., Aldos D.: Phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of asthma, Exp. Opin. Ther. Patents 1997, 7: 989-1003). Нито едно от тези съединения до момента не можа да намери клинично приложение. Трябваше да се установи, че познатите инхибитори на ФДЕ 4 проявяват различни странични действия, като гадене и повръщане, които до този момент не беше възможно да се отстранят в задоволителна степен. Ето защо е необходимо да се открият нови инхибитори на ФДЕ 4 с по-добри терапевтични свойства.

Използването на 7-азаиндоли при разработката на нови активни съставки за различни показания досега е описано в относително малко случаи.

В Японски патент JP 10120681 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd) са заявени 5- и 7-азаиндоли с обща формула:

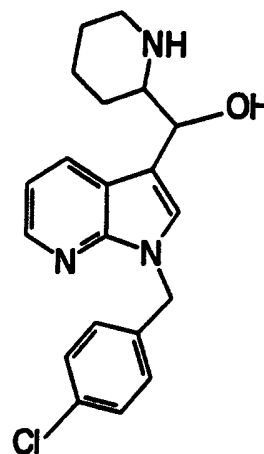


в която R_1 означава водород или нисши алкилови групи, R_2 означава водород, халоген, нисши алкилови групи, циклоалкилови групи, алкилкарбонилни групи или алканойлови групи, R_3 означава алканойлови групи, защитени групи на карбоксилни киселини, цианогрупи или заместени карбамоилови групи. L означава нисш алкиленов мост. Q означава заместени ароматни и

хетероциклени съединения. За A_1 и A_2 , единият означава N, а другият CH. Тези съединения се различават от съединенията на изобретението най-вече по отношение на заместителите R_2 и R_3 , отчасти и по R_1 и A_2 . Описаните съединения са заявени като инхибитори на цГМФ-специфична фосфодиестераза (ФДЕ 5). Като области на приложение са назовани различни заболявания на сърдечносъдовата система, бронхит, астма, ринит, импотентност, усложнения от диабет и глаукома.

L. N. Yahontov, S. S. Liberman, D. M. Krasnokutskaya et al. описват в Khim-Farm. Zh. 8 (11), 1974, 5-9 синтези на различни 3-аминоалкил-4-азаиндоли и 3-аминоалкил-7-азаиндоли. При 3-(2-аминоетил)-7-азаиндола е описано депресивно или антидепресивно действие. При 3-аминометил-7-азаиндол е установено понижаващо кръвното налягане действие.

A. J. Verbiscar описва в J. Med. Chem. 15 (2), 1972, 149-52 съединението с формула:



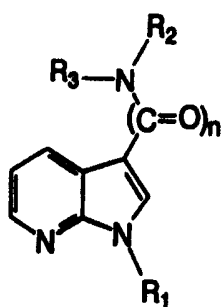
при което е установено антималярийно действие.

В Патент на САЩ US 650223 (Sterling Drug Inc.) са описани синтези на различни 2-(имидазолин-2-ил)алкил-7-азаиндоли, респ. на 3-(имидазолин-2-ил)алкил-7-азаиндоли от съответните 2- или 3-цианоалкил-7-индоли, като за тези съединения е заявено приложение като съдосвиващи средства.

Като инхибитори на ФДЕ 4, досега 7-азаиндолите са напълно непознати.

Техническа същност на изобретението

Изобретението се отнася до заместени 7-азаиндоли с обща формула 1:



1

в която:

$n = 1$ или 2 ,

R_1 означава:

$-C_{1...10}$ -алкил, с неразклонена или разклонена верига, евентуално заместен с един или повече от следните заместители: $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1...6}$ -алкил, $-N(C_{1...6}$ -алкил) $_2$, $-NHC_{6...14}$ арил, $-N(C_{6...14}$ арил) $_2$, $-N(C_{16}$ алкил)($C_{6...14}$ арил), $-NO_2$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1...6}$ -алкил, $-O-C_{6...14}$ -арил, $-S-C_{1...6}$ -алкил, $-S-C_{6...14}$ арил, $-SO_3H$, $-SO_2C_{1...6}$ алкил, $-SO_2C_{6...14}$ арил, $-OSO_2C_{1...6}$ алкил, $-OSO_2C_{6...14}$ арил, $-COOH$, $-(CO)C_{1...5}$ алкил, с моно-, би- или трициклен наситен или еднократно или многократно ненаситени карбопръстени с $3...14$ члена в пръстена, с моно-, би- или трициклен наситени или еднократно или многократно ненаситени хетеропръстена с $5...15$ члена в пръстена и $1...6$ хетероатома, които, за предпочитане са N, O или S,

при което $C_{6...14}$ ариловите групи и карбоциклените или хетероциклените заместители от своя страна, евентуално могат да бъдат заместени еднократно или многократно с R_4 ,

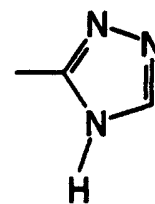
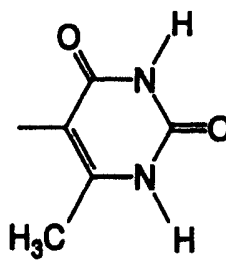
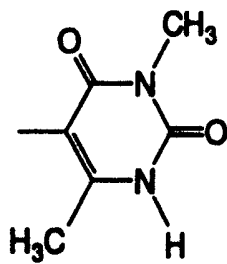
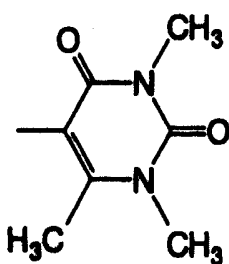
$-C_{2...10}$ алкенил, еднократно или многократно

но ненаситен, с неразклонена или разклонена верига, евентуално заместен с един или повече от заместителите: $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1...6}$ -алкил, $-N(C_{1...6}$ алкил) $_2$, $-NHC_{6...14}$ арил, $-N(C_{6...14}$ арил) $_2$, $-N(C_{1...6}$ алкил)($C_{6...14}$ арил), $-NO_2$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1...6}$ -алкил, $-O-C_{6...14}$ -арил, $-S-C_{1...6}$ -алкил, $-S-C_{6...14}$ арил, $-SO_3H$, $-SO_2C_{1...6}$ алкил, $-SO_2C_{6...14}$ арил, $-OSO_2C_{1...6}$ алкил, $-OSO_2C_{6...14}$ арил, $-COOH$, $-(CO)C_{1...5}$ алкил, с моно-, би- или трициклен наситен или еднократно или многократно ненаситени карбопръстени с $3...14$ члена на пръстена, с моно-, би- или трициклен наситени или еднократно или многократно ненаситени хетеропръстена с $5...15$ елемента в пръстена и $1-6$ хетероатома, които, са за предпочитане N, O или S, при което $C_{6...14}$ ариловите групи и карбоциклените или хетероциклените заместители от своя страна, евентуално могат да бъдат заместени еднократно или многократно с R_4 .

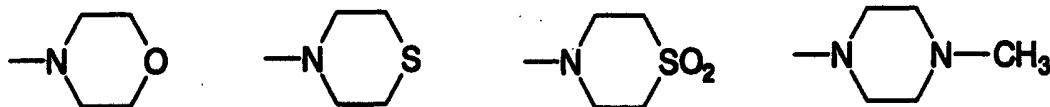
R_2 и R_3 могат да бъдат еднакви или различни, при което само един от тях може да бъде водород. Освен това R_2 и R_3 могат да означават:

$-C_{1...5}$ -алкил, евентуално заместен с един или повече от следните заместители: $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1...6}$ -алкил, $-N(C_{1...6}$ -алкил) $_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1...6}$ -алкил, $-S-C_{1...6}$ -алкил, -фенил, -пиридил, -фенил, евентуално заместен с един или повече от заместителите $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1...3}$ -алкил, $-N(C_{1...3}$ -алкил) $_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COOC_{1...3}$ алкил, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-O-C_{1...3}$ алкил, $-S-C_{1...3}$ алкил, пиридил, евентуално заместен с един или повече от заместителите $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COOC_{1...3}$ алкил, $-Cl$, $-Br$, $-O-C_{1...3}$ алкил, $-S-C_{1...3}$ алкил, както и

35



Взета заедно, групата $-NR_2R_3$ може да означава:



R_4 означава:

-H, -OH, -SH, $-NH_2$, $-NHC_{1...6}$ -алкил, $-N(C_{1...6}$ -алкил) $_2$, $-NHC_{6...14}$ арил, $-N(C_{6...14}$ арил) $_2$, $-N(C_{1...6}$ алкил)($C_{6...14}$ арил), $-NHCOC_{1...6}$ алкил, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COOC_{1...6}$ алкил, $-(CO)C_{1...6}$ алкил, $-(CS)C_{1...6}$ алкил, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1...6}$ алкил, $-O-C_{6...14}$ арил, $-S-C_{1...6}$ алкил, $-S-C_{6...14}$ арил, $-SOC_{1...6}$ алкил, $-SO_2C_{1...6}$ алкил.

В 7-азаиндолите с формула 1 съгласно изобретението, за предпочитане е радикалът R_1 да бъде C_{1-10} -алкилов радикал. Един такъв алкилов радикал може да бъде неразклонен, разклонен или циклен, за предпочитане е да бъде неразклонен. Особено предпочетени са алкилови радикали с 1 до 6, а още по-предпочетени са тези с 1 до 4 въглеродни атома. В друго предпочетено изпълнение R_1 означава C_2-C_{10} , по-точно C_2-C_6 и особено предпочетено е да бъде C_2-C_4 -алкенилов радикал. Алкениловият радикал може да бъде с една или повече, например две или три ненаситени връзки. Алкениловият радикал може да бъде неразклонен, разклонен или циклен въглеродороден радикал. Особено предпочетени са радикалите R_1 , чийто алкилов или алкиленов радикал са с един или повече, например, два, три, четири или пет заместителя. Особено предпочетен е радикалът R_1 , когато представлява заместен C_1 -алкилов (т. е. метилов) радикал. От дадените по-горе заместители за алкиловата, респ. за алкиленовата група на радикала R_1 , особено предпочетени са заместителите $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$ и $-C_1-C_4$ -алкокси. Освен това, за предпочитане са заместители, в които един наличен алкилов радикал, който притежава от 1 до 4 въглеродни атома и, евентуално наличен арилов радикал с 6 до 10 въглеродни атома. От карбоциклените съединения за предпочитане е фенилов радикал, по-специално, заместен фенилов радикал, който е заместен, за предпочитане с $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, C_1-C_6 -алкокси или хидрокси. От хетероциклените съединения са предпочетени тези, които имат

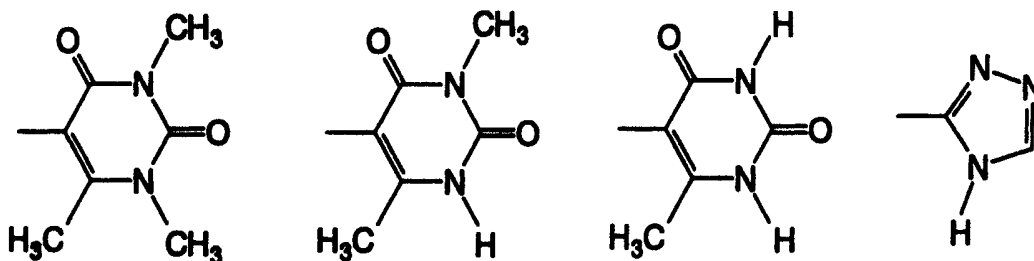
най-малко един хетероатом, избран от N, O или S. Особено предпочетен от хетероциклените съединения е пиридиловият радикал, както и изоксазоловия радикал, по-специално 3,5-диметилизоксазоловият. Пример за кондензиран карбоциклен заместител е нафтиловият радикал.

Особено предпочетен е R_1 , когато означава група, представляваща циклен въглеродород, напр. циклопропилметил; която представлява неразклонен въглеродород, напр. н-хексил; която представлява неразклонен въглеродород, заместен с алкоксирадикал, напр. 2-метоксиетил; която представлява разклонен въглеродороден радикал, напр. изобутил; когато представлява ненаситен въглеродороден радикал, напр. 2-метилпропен-2-ил или представлява въглеродороден радикал, съдържащ ароматна група, която, евентуално може да бъде заместена, напр. 4-флуорбензил, 3-метоксибензил, 4-метоксибензил, 4-хлорбензил, 4-метилбензил, 3-хидроксибензил или 4-хидроксибензил; когато представлява група, съдържаща хетероароматен въглеродород, напр. 4-пиридилметил или 3,5-диметилизоксазол-4-метил или представлява група, съдържаща кондензиран ароматен въглеродород, напр. 1-нафтилметил.

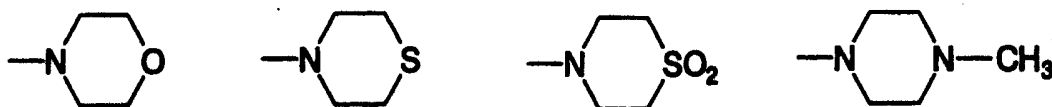
Заместителите при азотния атом, R_2 и R_3 могат, в едно особено предпочетено изпълнение, да представляват един евентуално заместен C_1-C_3 , по-специално C_1-C_3 и особено предпочетен C_1 (т.е. метилов) алкилов радикал.

За предпочитане е, единият от радикалите R_2 или/и R_3 да означава радикал, който включва хетероароматен въглеродород, напр. 4-пиридилметил, при което хетероароматния въглеродород може да бъде заместен допълнително, за предпочитане с халоген, като 3,5-дихлор-4-пиридил. В друго предпочетено изпълнение на изобретението става дума за R_2 или/и R_3 когато означават морфолинов радикал. Освен това са пред-

почетени радикалите R_2 и R_3 , които съдържат ароматен въглерод, който, за предпочитане е заместен, по-специално с халоген или карбокси, напр. 2,6-дихлорфенил, 4-карбоксифенил, 4-етоксикарбонилфенил, 3,4-диметоксифенил. 5



или взети заедно: групата $-NR_2R_3$:



Изобретението се отнася освен това и до физиологично приемливи соли на съединенията с формула 1.

Физиологично приемливите соли се получават по обичайния начин, чрез неутрализиране на бази с неорганични или органични киселини, респ. чрез неутрализиране на киселини с неорганични или органични бази. Като неорганични киселини могат да се посочат напр. солна, сярна, фосфорна или бромоводородна киселина; като органични могат да се посочат карбоксилни, сулфо- или сулфонови киселини, като оцетна, винена, млечна, пропионова, гликолова, малонова, малеинова, фумарова, танинова, янтарна, алгинова, бензоена, 2-феноксibenзоена, 2-ацетоксibenзоена, канелена, бадемена, лимонена, ябълчна, салицилова, 3-аминосалицилова, аскорбинова, ембонова, никотинова, изоникотинова, оксалова, аминокиселини, метансулфонова киселина, етансулфонова киселина, 2-хидроксietансулфонова киселина, етан-1,2-дисулфонова киселина, бензенсулфонова, 4-метил-бензенсулфонова или нафтаден-2-сулфонова киселина. Като неорганични бази могат да се посочат например, натриев хидроксид, калиев хидроксид, амоняк, а като органични бази - различни амини, за предпочитане са третични амини, като триметиламин, триетиламин, пиридин, N,N-диметиланилин, хинолин, изохинолин, а-пиколин, б-пиколин, g-пиколин, хиналдин или пиримидин.

Освен това, за предпочитане е, когато както R_2 , така и R_3 означават метоксиетил. В друго предпочетено изпълнение R_2 или R_3 означават радикала:

Освен това, физиологично приемливите соли на съединенията с формула 1 могат да се получат, като производни, притежаващи третични аминогрупи по познати методи, чрез кватернизирани средства, се превръщат в съответните кватернерни амониеви соли. Като кватернизирани средства могат да се посочат напр. алкилхалогениди, като метилйодид, етилбромид и n-пропилхлорид, но също така и арилалкилхалогениди, като бензилхлорид или 2-фенилетилбромид.

Изобретението се отнася също така и до съединения с формула 1, притежаващи асиметричен въглероден атом, до тяхната D-форма, L-форма и до D,L-смесите, както, и в случай на повече асиметрични въглеродни атоми, до диастереомерните им форми. Тези съединения с формула 1, които притежават асиметрични въглеродни атоми и по правило се получават като рацемати, могат да се разделят по познати методи, например с оптично активна киселина в оптично активните им изомери. Но също така е възможно, от самото начало да се използва оптично активен изходен материал, при което като краен продукт се получава съответното оптично активно, респективно, диастереомерно съединение.

При съединенията на изобретението бяха установени фармакологично важни свойства, които могат да бъдат използвани в терапията.

Съединенията, съгласно изобретението са инхибитори на освобождаването на ТНФ.

Поради тази причина съединенията могат да се използват за инхибиране на освобождаването на ТНФ.

Следователно, цел на представеното изобретение е съединенията, съгласно формула 1, както и техните соли и фармацевтични състави, които съдържат споменатите съединения или техните соли, да могат да се използват за третиране на заболявания, при които е полезно инхибиране на освобождаването на ТНФ.

Към тези заболявания принадлежат например възпаленията на ставите, включително артрит и ревматоиден артрит, както и други артритни заболявания като ревматоиден спондилит и остеоартрит. Други възможности за приложения са лечението на пациенти, които страдат от остеопороза, сепсис, сепсичен шок, Грам-негативен сепсис, токсичен шоков синдром, синдром на задушаване, астма или други хронични белодробни заболявания, болести с костна резорбция или реакции на отхвърляне на транспланта или други аутоимунни заболявания като лупус еритематозус, множествена склероза, гломерулонефрит и увеит, зависим от инсулин диабет, както и хронично демиелинизиране.

Освен това, съединенията на изобретението могат да се използват също така за терапия на инфекции, като вирусни и паразитни инфекции, напр. при терапията на малария, лайшманоза, предизвикана от инфекции треска, предизвикани от инфекция мускулни болки, СПИН и кахексия.

Съединенията съгласно изобретението са инхибитори на фосфодиестераза 4.

Поради тази причина съединенията на изобретението могат да бъдат използвани за инхибиране на фосфодиестераза 4.

Ето защо цел на представеното изобретение е съединенията, съгласно формула 1 и техните соли, както и фармацевтичните състави, съдържащи тези съединения или солите им, да могат да се използват за лечение на заболявания, при които е полезно инхибиране на фосфодиестераза 4.

Поради това, съединенията на изобретението могат да се използват като бронходилататори при профилактика на астма. Съединенията съгласно формула 1, освен това са инхибитори на акумулирането на еозинофили, както и на тяхното действие. В резултат на това, съединенията на изобретението могат да се използват при заболя-

вания, при които еозинофилите играят роля. Към тези заболявания принадлежат, напр. възпалителни болести на въздушните пътища, като бронхиална астма, алергичен ринит, алергичен конюнктивит, атопичен дерматит, екземи, алергичен фасцит, еозинофилна пневмония и ПИЕ (PIE)-синдром (пулмонална инфилтрация с еозинофилия), уртикария, улцерозен колит, болест на Крон и пролиферативни заболявания, като псориазис или кератоза.

Цел на изобретението е съединенията съгласно формула 1 и техните соли да могат да инхибират освобождаването на ТНФ *ин витро*, както и инхибиране на предизвикана от липополизахариди пулмонална неутрофилна инфилтрация при плъхове *ин vivo*. Общото на тези открити важни фармакологични свойства показва, че съединенията на изобретението съгласно формула 1 и техните соли, както и фармацевтичните състави, съдържащи тези съединения или солите им, могат да се използват в терапията за лечение на хронични обструктивни белодробни болести.

Съединенията на изобретението притежават освен това и нервно-защитни свойства и могат да се използват при терапията на заболявания, при които е полезна неврозащита. Тези заболявания са напр. сенилна деменция (болест на Алцхаймер), загуба на паметта, болест на Паркинсон, депресии, инсулти и интермитиращо накуцване (синдром на Шарко).

Други възможности за приложение на съединенията на изобретението са в профилактиката и терапията на заболявания на простатата, като доброкачествена хиперплазия на простатата, полакисурия, ноктурия, както и за третиране на инконтиненция, на болки, предизвикани от камъни в бъбреците, както и сексуална дисфункция при мъже и жени.

Накрая, съединенията на изобретението могат да се използват също така за инхибиране на възникнала лекарствена зависимост при повтарящо се прилагане на аналгетици, напр. морфин, както и за намаляване на развитието на толерантност при повтарящо се използване на тези аналгетици.

За получаването на лекарствено средство, наред с традиционните помощни средства, носители и добавки, се използва и действаща доза от съединенията на изобретението или от тех-

ните соли.

Дозировката на активните съставки може да варира в зависимост от начина на приемане, възрастта, теглото на пациентите, от вида и сериозността на заболяването, което ще се лекува, както и от други подобни фактори.

Дневната доза може да се приеме наведнъж като единична доза или да бъде разпределена в две или повече дневни дози и, по принцип, представлява от 0.001 - 100 mg.

Предпочетените форми на приемане са орални, парентерални, интравенозни, трансдермални, местни, инхалационни и интраназални състави.

За даване се използват традиционните галенови състави, като таблетки, дражета, капсули, диспергиращи се прахове, гранулати, водни разтвори, водни или маслени суспензии, сиропи, сокове или капки.

Твърдите лекарствени форми могат да включват инертни пълнители и носители, напр. калциев карбонат, калциев фосфат, натриев фосфат, лактоза, нишесте, манит, алгинат, желатин, гуарова смола, магнезиев или алуминиев стеарат, метилцелулоза, талк, силно диспергирани силициеви киселини, силиконово масло, високомолекулни мастни киселини (като стеаринова), желатини, агар-агар или растителни или животински мазнини и масла, твърди високомолекулни полимери (напр. полиетиленгликол); за орално прилагане подходящите състави могат да съдържат по желание допълнителни вещества като подобрители на вкуса и/или подсладителите.

Течните лекарствени форми могат да бъдат стерилизирани и/или евентуално да включват помощни вещества, като консерванти, стабилизатори, сгъстители, средства стимулиращи проникването, емулгатори, средства за разпръскване, за улесняване на разтварянето, соли, захар или захарни алкохоли за регулиране на осмотичното налягане или за буферизиране и/или регулатори на вискозитета.

Добавки от този вид са напр. тартаратен или цитратен буфер, етанол, комплексообразуватели (напр. ЕДТА и нейните нетоксични соли). За регулиране на вискозитета са подходящи високомолекулни полимери, напр. течен полиетиленоксид, микрокристални целулози, карбоксиметилцелулози, поливинилпиролidon, декстран или

желатин. Твърди носители са например, нишесте, лактоза, манит, метилцелулоза, талк, силно диспергирани силициеви киселини, високомолекулни мастни киселини (напр. стеаринова киселина), желатин, агар-агар, калциев фосфат, магнезиев стеарат, животински и растителни мазнини, твърди високомолекулни полимери като полиетиленгликол.

Маслените суспензии за парентерално или местно приложение могат да съдържат растителни, синтетични или полусинтетични масла, като напр. течни естери на мастни киселини със съответно 8 до 22 C-атома във веригата на мастната киселина, напр. палмитинова, лауринова, тридецилова, маргаринова, стеаринова, арахнинова, миристинова, бехенова, пентадецилова, линолова, елайдинова, бразидинова, ерукова (докозен-13-ова) или олеинова киселина, които са естерифицирани с едно- до тривалентни алкохоли с 1 до 6 C-атома, напр. метанол, етанол, пропанол, бутанол, пентанол или техните изомери; гликол или глицерол. Естери на мастни киселини от този вид са напр. предлаганите в търговската мрежа миглиол, изопропилмирилат, изопропилпалмитат, изопропилстеарат, ПЕГ-6-капринова киселина, естери на каприл/капринова киселина с наситени мастни алкохоли, полиоксиглицеролтриолеат, етилолеат, восъкообразни естери на мастни киселини, като изкуствена патешка подопашна мазнина, изопропил естер на кокосова мастна киселина, олеилестер на олеинова киселина, децилестер на олеинова киселина, етилестер на млечна киселина, дибутилфталат, диизопропилестер на адипинова киселина, полиолови естери на мастни киселини и др. Също така подходящи са силиконови масла с различен вискозитет или мастни алкохоли, като изотридецилалкохол, 2-октилдодеканол, цетилстеарилов алкохол или олеилалкохол, мастни киселини като олеинова киселина. Освен това могат да се използват и растителни масла като рициново, бадемово, маслиново, сусамово, памучно, фъстъчено или соево масло.

Като разтворител, гелобразуващ агент и помощен разтворител може да се използва вода или разтворители, смесващи се с нея. Подходящи са например, алкохоли като етанол или изопропилалкохол, бензилалкохол, 2-октилдодеканол, полиетиленгликоли, фталати, адипати,

пропиленгликол, глицерин, ди- или трипропиленгликол, восъци, метилцелулозни разтворители, целулозни разтворители, естери, морфолин, диоксан, дителисулфоксид, диметилформаид, тетраhydroфуран, циклохексанон и др.

Като филмообразуватели могат да се използват целулозни естери, които се разтварят, респ. набъбват както във вода, така и в органични разтворители, напр. хидроксипропилметилцелулоза, метилцелулоза, етилцелулоза или разтвори нишестета.

Възможни са също така смесени форми между гелобразуващи и филмообразуващи агенти. Тук става дума преди всичко за използване на йонни макромолекули, напр. натриева карбоксиметилцелулоза, полиакрилови киселини, полиметакрилови киселини и техните соли, натриев амилпектинов семигликолат, алгинова киселина или пропиленгликолов алгинат под формата на натриева сол, гума арабика, ксантанова смола, гуарова смола или карагинан.

Като други помощни субстанции за лекарствените състави могат да се използват: глицерин, парафин с различен вискозитет, триетаноламин, колаген, алантоин, новантизолова киселина. Също така, за получаване на съставите може да бъде необходимо използването на тензиди, емулгатори или съгъстители, напр. на натриев лаурилсулфат, сулфати на етери на мастни алкохоли, би-Na-N-лаурил-бета-иминодипропионат, полиоксетилирано рициново масло или сорбитан моноолеат, сорбитан моностеарат, полисорбати (напр. Tween), цетилалкохол, лецитин, глицеринмоностеарат, полиоксиетиленстеарат, алкилфенолполигликолов етер, цетилтриметиламониев хлорид или моноетаноламинови соли на моно-/ди-алкилполигликолов етер на ортофосфорна киселина. За получаване на желаните лекарствени състави могат да се използват евентуално и стабилизатори като монтморилонит или колоидни силициеви киселини за стабилизиране на емулсии, антиоксиданти за предотвратяване разграждането на активните субстанции, напр. токоферол или бутилхидроксианизол, както и консерванти като естери на р-хидроксибензоена киселина.

Съставите за парентерално приемане могат да бъдат предлагани в отделни дозирани форми, напр. в ампули или флакони. За предпочитане е да се използват разтвори на активната

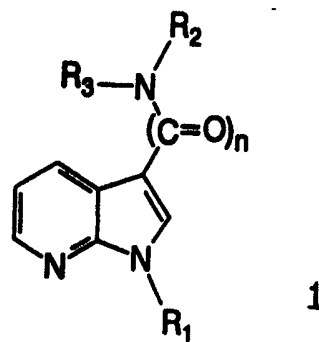
съставка, предпочетени са водни разтвори и преди всичко изотонични разтвори, но също така и суспензии. Тези инжекционни форми могат да се доставят като готови препарати или като препарати за непосредствено смесване преди употреба на активното съединение, напр. под формата на лиофилизат, евентуално в комбинация с други твърди носители и с желания разтворител или течност за получаване на суспензия.

Интраназалните състави могат да се предлагат като водни или маслени разтвори, респ. като водни или маслени суспензии. Могат да се предлагат и като лиофилизати, които преди употреба се смесват с подходящ разтворител или суспендиращ агент.

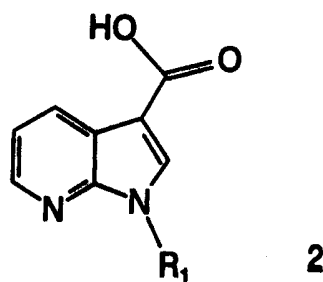
Получаването, напълването и херметизирането на препаратите се извършва при традиционните антимикробни и септични условия.

Изобретението се отнася освен това и до методи за получаване на съединенията на изобретението.

Съгласно изобретението, съединенията с обща формула 1, с дадените по-горе значения на R_1 , R_2 , R_3 и $n = 1$, се получават,

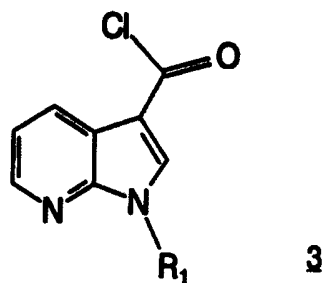


като 7-азаиндол-3-карбоксилни киселини с формула 2, в която R_1 има същото значение както по-горе,



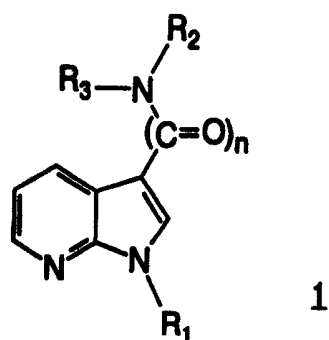
се превръщат по познати методи, с помощта на киселинни хлориди, за предпочитане

с тионилхлорид или оксалилхлорид, първо в аналогичните хлориди на 7-азаиндол-3-карбоксилните киселини с формула 3:

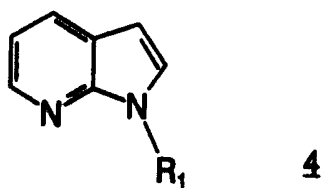


От изолираните хлориди на 7-азаиндол-3-карбоксилните киселини с формула 3 се получават, след реакция с първичен или вторичен амин, съединенията на изобретението с обща формула 1, с дадените по-горе значения на R_1 , R_2 , R_3 и $n = 1$. Реакцията протича благоприятно в присъствие на спомагателна база. Като такива бази могат да се използват: излишък от участващия в реакцията амин, както и третичен амин, за предпочитане пиридин или триетиламин, както и неорганични бази, за предпочитане алкални хидроксида или алкални хидриди.

Съгласно изобретението, съединенията с обща формула 1 с дадените по-горе значения на R_1 , R_2 , R_3 и $n = 2$, се получават

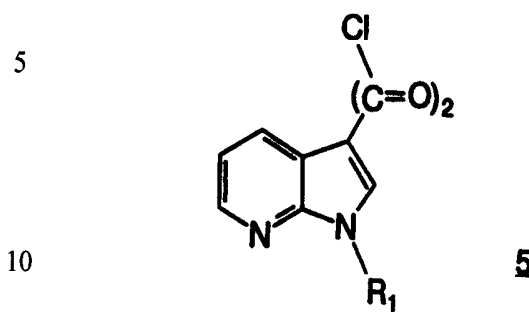


като 7-азаиндоли с формула 4, в която R_1 има същото значение както по-горе,



се превръщат по познат метод, чрез ацилиране с оксалилхлорид, първо в съответните

хлориди на 7-азаиндол-3-илглиоксилова киселина с формула 5



От изолираните хлориди на 7-азаиндол-3-илглиоксилова киселина с формула 5 се получават след това, чрез взаимодействие с първичен или вторичен амин, съединенията на изобретението с обща формула 1 с дадените по-горе значения на R_1 , R_2 , R_3 и $n = 2$. Реакцията протича благоприятно в присъствие на спомагателна база. Като такива бази могат да се използват: излишък от участващия в реакцията амин, както и третичен амин, за предпочитане пиридин или триетиламин, както и неорганични бази, за предпочитане алкални хидроксида или алкални хидриди.

Примери за изпълнение на изобретението

Примерен метод за получаване на съединенията с формула 1, $n = 1$:

Пример 1: N-(4-пиридилметил)-1-циклопропилметил-7-азаиндол-3-карбоксамид

1.87 g 1-циклопропилметил-7-азаиндол-3-карбоксилна киселина (8.6 mmol) се суспендира в 15 ml дихлорметан. Под охлаждане с вода се прибавят 1.8 ml оксалилхлорид (17.4 mmol). Реакционната смес се разбърква 8 h. При това кристализира хлоридът на 1-циклопропилметил-7-азаиндол-3-карбоксилната киселина. Той се изолира и се разтваря в 18 ml тетраhydroфуран (ТХФ).

1.14 g натриев хидрид (60%-ов) се суспендира в 21 ml ТХФ. С разбъркване, при около 10°C, се прибавя на капки разтвор на 0.93 g 4-аминометилпиридин (8.6 mmol) в 21 ml ТХФ.

След около 15 min към реакционната смес се прибавя на капки приготвения преди това разтвор на хлорида на 1-циклопропилметил-7-азаиндол-3-карбоксилна киселина. След това получената реакционната смес кипи 3 h под обратен хладник. След охлаждане, реакционната смес

66169 B1

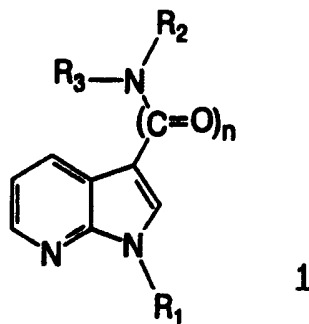
се смесва с 36 ml етилов естер на оцетна киселина (етилацетат) и с 36 ml вода. Фазите се разделят и органичната фаза се промива с вода. Разтворителят се отделя с дестилиране и остатъкът се прекристализира из етанол.

Добив: 1.3 g (50% от теор.)

Точка на топене: 187-189°C.

Следвайки дадения по-горе метод за получаване, могат да се получат множество други

5 съединения с формула 1, с $n = 1$, от които са представени като примери следните:



Прим.	R ₁	-NR ₂ R ₃	n	Т.т. [°C]
1	циклопропилметил-	4-пиридилметил-амино	1	187 - 189 етанол
2	изобутил-	3,5-дихлор-4-пиридиламино-	1	168 - 170 етанол
3	н-хексил-	3,5-дихлор-4-пиридиламино-	1	136 - 137 метанол

4	циклопропилметил-	3,5-дихлор-4-пиридиламино-	1	186 - 187 етанол
5	4-флуорбензил-	4-пиридилметил-амино-	1	189 - 191 етанол
6	4-флуорбензил-	3,5-дихлор-4-пиридиламино-	1	232 - 233 етанол
7	4-метоксибензил-	3,5-дихлор-4-пиридиламино-	1	193 - 195 етанол
8	4-хлорбензил-	4-пиридиламино	1	192 - 194 метанол
9	4-флуорбензил-	морфолино	1	182 - 184 етанол
10	2-метилпропен-3-ил-	2,6-дихлор-фениламино	1	171 - 174 етанол
11	4-пиридилметил-	3,5-дихлор-4-пиридиламино-	1	190 - 192 метанол

Примерен метод за получаване на съединенията на изобретенията с формула 1, $n = 2$:

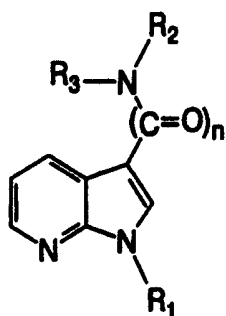
Пример 12

N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-[1-(3-метоксибензил)-7-азаиндол-3-ил]-глиоксиламид
3.57 g 1-(3-метоксибензил)-7-азаиндол (15 mmol) се разтварят в 50 ml трет.-бутилметилов етер. При 0°C и с разбъркване се прибавя на капки разтвор на 1.54 ml оксалилхлорид (18 mmol) в 10 ml трет.-бутилметилов етер. След това сместа кипи 2 h под обратен хладник. Накрая разтворителят се отстранява чрез вакуум-дестилация. Полученият хлорид на 1-(3-метоксибензил)-7-азаиндол-3-илглиоксилова киселина се отделя като твърд продукт, който се суспендира в 50 ml тетраhydroфуран (ТХФ).

Към суспензия на 2 g натриев хидрид в 20 ml ТХФ, при -5°C, се прибавя на капки разтвор на 2,4 g 4-амино-3,5-дихлорпиридин (15

mmol) в 30 ml ТХФ. След което, при постоянно разбъркване, сместа се темперира за 1 h до 20°C. Прибавя се, при около 0°C и на капки предварително приготвената суспензия от хлорида на 1-(3-метоксибензил)-7-азаиндол-3-илглиоксиловата киселина. След това получената реакционна смес се нагрява с кипене под обратен хладник в продължение на 4 h. Разтворителят се отстранява под вакуум. Остатъкът се разбърква с 50 ml етилацетат и 50 ml вода. Фазите се разделят. Органичната фаза се промива с вода. Разтворителят се отделя с вакуум-дестилация. Остатъкът се прекристализира из изопропанол.
Добив: 3,5 g (51.5% от теорет.)
Точка на топене: 165 - 167°C.

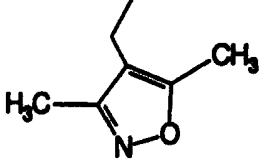
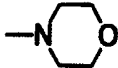
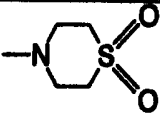
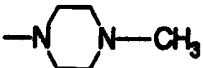
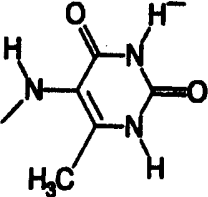
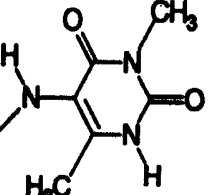
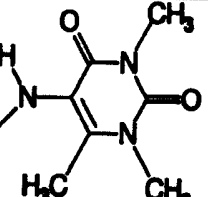
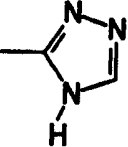
Следвайки дадения по-горе метод за получаване, могат да се получат множество други съединения с формула 1, с $n = 2$, от които са представени като примери следните:



1

Прим.	R ₁	-NR ₂ R ₃	n	Т.т. [°C]
12	3-метоксибензил-	3,5-дихлор-4- пиридиламино-	2	165 - 167 изопропанол
13	4-флуорбензил-	4-пиридиламино- х HCl	2	275 - 278 с разл. ДМФ
14	4-флуорбензил-	3,5-дихлор-4- пиридиламино-	2	201 - 202 этанол
15	4-хлорбензил-	4-пиридиламино- х HCl	2	280 - 283 с разл. ДМФ

16	4-хлорбензил-	3,5-дихлор-4-пиридиламино-	2	205 - 207 этанол
17	4-метоксибензил-	3,5-дихлор-4-пиридиламино-	2	165 - 167 этанол
18	4-хлорбензил-	2,6-дихлорфенил-амино-	2	166 - 168 этанол
19	4-флуорбензил-	4-карбоксифенил-амино-	2	279 - 282 изопропанол
20	4-флуорбензил-	4-этоксикарбонил-фениламино	2	209 - 211 этанол
21	4-флуорбензил-	3,4-диметокси-фениламино-	2	173 - 176 этанол
22	4-метилбензил-	3,5-дихлор-4-пиридиламино-	2	176 - 178 этанол
23	4-гидроксибензил-	3,5-дихлор-4-пиридиламино-	2	140 - 142 этанол
24	3-гидроксибензил	3,5-дихлор-4-пиридиламино-	2	241 - 244 этанол
25	циклопропилметил-	3,5-дихлор-4-пиридиламино-	2	215 - 218 этанол
26	н-гексил-	3,5-дихлор-4-пиридиламино-	2	165 - 167 этанол
27	изобутил-	3,5-дихлор-4-пиридиламино-	2	152 - 154 метанол
28	2-метилпропен-3-ил-	3,5-дихлор-4-пиридиламино-	2	114 - 116 метанол
29	2-метоксиэтил-	3,5-дихлор-4-пиридиламино-	2	166 - 168 метанол
30	1-нафтилметил	3,5-дихлор-4-пиридиламино-	2	181 - 183 этанол
31	4-пиридилметил-	3,5-дихлор-4-пиридиламино-	2	199 - 201 этанол

32		3,5-дихлор-4- пиридиламино-	2	196 - 198 этанол
33	4-флуорбензил-	-N-(C ₂ H ₄ -OCH ₃) ₂	2	63 - 66 метанол
34	4-флуорбензил-		2	184 - 185 этанол
35	4-флуорбензил-		2	188 - 191 этанол
36	4-флуорбензил-		2	179 - 181 метанол
37	4-флуорбензил-		2	297 - 300 с разл. ДМФ
38	4-флуорбензил-		2	310 - 313 ДМФ
39	4-флуорбензил-		2	160 - 162 ацетон
40	4-флуорбензил-		2	312 - 315 с разл. ДМФ

Съединенията на изобретението са мощни инхибитори на освобождаването на фосфодиестераза 4 и на ГНФ. Техният терапевтичен потенциал се демонстрира *in vivo*, например, чрез инхибиране на астматична реакция в късна фаза (еозинофилия), както и чрез повлияване на предизвикана от алергия съдова пропускливост при активно сенсibiliзирани плъхове Brown-Norway.

Инхибиране на фосфодиестераза

Активността на ФДЕ 4 се определя в ензимни препарати от човешки полиморфно-ядрени лимфоцити (ПМЯЛ), а активността на ФДЕ 2, 3 и 5 се определя с ФДЕ от човешки тромбоцити. Човешка кръв се антикоагулира с цитрат. Чрез центрофугиране при 700 g за 20 min при стайна температура, богатата на тромбоцити плазма в супранатантата се отделя от еритроцитите и левкоцитите. Тромбоцитите се лизират с ултразвук и се използват в теста за ФДЕ 3 и ФДЕ 5. За определяне на активността на ФДЕ 2 цитозолираната тромбоцитна фракция се пречиства през анионнообменна колона с градиенти на NaCl и пикът на ФДЕ 2 се отделя за теста. ПМЯЛ за определяне активността на ФДЕ 4 се изолират с последващо утаяване с декстран, последвано от градиентно центрофугиране с апарат на Ficoll-Raque. След двукратно промиване на клетките, все още намиращите се еритроцити се лизират с прибавяне на 10 ml хипотоничен буфер (155 mmol NH₄Cl, 10 mmol NaHCO₃, 0.1 mmol ЕДТА, рН=7.4), в продължение на 6 min при 4°C. Все още интактните ПМЯЛ се промиват още два пъти с фосфатен буфер и се лизират с ултразвук. След едночасово центрофугиране при 4°C и 48 000 g, супранатантата съдържа цитозолираната фракция от ФДЕ 4 и се използва за измерванията на ФДЕ 4.

Активността на фосфодиестеразата се определя по метода, описан от Thompson et al., с някои видоизменения (Thompson, W. J.; Appelman, M. M., Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme. Adv. Cycl. Nucl. Res. 1979, 10, 69-92).

Реакционните смеси съдържат 50 mmol Трис-НСl (рН 7.4), 5 mmol MgCl₂, инхибитори с различни концентрации, съответните ензимни

препарати и други съставки, необходими за улавяне на отделните изоензими (вижте по-долу). Реакцията стартира с прибавяне на субстрат от 0.5 micromol [³H]-цАМФ или [³H]-цГМФ (около 6000 имп/мин). Крайните обеми са 100 ml. Тестовите съединения се използват като основни разтвори в ДМСО (диметилсулфоксид). Концентрацията на ДМСО в реакционната смес е 1% об. Тази концентрация на ДМСО не оказва влияние върху активността на ФДЕ. След стартиране на реакцията с прибавяне на субстрат, през 30 min се вземат проби, които се инкубират при 37°C. Реакцията се стопира с нагряване на епруветките за 2 min при 110°C. Пробите остават още 10 min в лед. След прибавяне на 30 micromol 5'-нуклеотидаза (1 mg/ml от суспензия на змийска отрова от *Crotalus adamanteus*), следва инкубиране за 10 min при 37°C. Пробите се поставят в лед, прибавят се 400 microl смес Dowex-вода-етанол (1+1+1), смесват се добре и се инкубират отново за 15 min в лед. Реакционните съдове се центрофугират 20 min при 3000 g. 200-микролитрови аликвоти от супранатантата се прехвърлят директно в сцинтилационните съдове. След прибавяне на 3 ml сцинтилатор, пробите се измерват в бета-брояч.

За определяне на активностите на ФДЕ 4, 3 и 2 като субстрат се използва [³H]-цАМФ; за определяне на активността на ФДЕ 5 се използва [³H]-цГМФ. Наличните неспецифични ензимни активности се определят в присъствие на 100 micromol ролипрам при ФДЕ 4 и в присъствие на 100 micromol IBMX при оценката на ФДЕ 3 и 5 и се изваждат от тестовите стойности. Инкубационните разтвори за теста на ФДЕ 3 съдържат 100 micromol ролипрам, за да се инхибират евентуални онечиствания от ФДЕ 4. ФДЕ 2 се тества с тест SPA на фирма Amersham. Тестът се провежда в присъствие на активатор на ФДЕ 2 (5 micromol цГМФ).

За съединенията на изобретението, по отношение инхибирането на фосфодиестераза 4, са определени стойности за IC₅₀ в границите от 10⁻⁹ до 10⁻⁵ mol. Селективността спрямо ФДЕ типове 2, 3 и 5 е от 100 до 10000 пъти.

Като пример, в дадената по-долу таблица са представени резултатите от инхибиране на ФДЕ 4 за избрани примери на изобретението:

Пример	Инхибиране на ФДЕ 4 IC ₅₀ [микромол/л]
1	0.710
2	1.400
12	0.005
13	0.058
14	0.004
15	0.031
16	0.002
17	0.008
18	0.031
22	0.002
23	0.001
24	0.003
25	0.004
26	0.021
27	0.002
28	0.003
32	0.113
37	0.987

Инхибиране на освобождаването на ТНФ от клетки от назални полипи

Резултатите на провеждане на теста отговаря по същество на описания метод от Campbell, A. M. and Bousquet, J. (Anti-allergic activity of H1-blockers. Arch. Allergy Immunol., 1993, 101, 308-310). Изходният материал е получен от назални полипи (операционен материал) от пациенти, които са били подложени на хирургично лечение.

Тъканта се промива със среда RPMI 1640 и накрая се разтваря в протеаза (2.0 mg/ml), колагеназа (1.5 mg/ml), хиалуронидаза (0.75 mg/ml) и дезоксирибонуклеаза (0.05 mg/ml) в продължение на 2 h при 37°C (1 g тъкан на 4 ml RPMI 1640 с ензими). Получените клетки, които представляват смес от епителни клетки, моноцити,

макрофаги, лимфоцити, фибробласти и гранулоцити се филтруват и се промиват с повтарящо се центрофугиране в хранителна среда, сенсибилизиран се пасивно с прибавяне на човешки IgE (имуноглобулин E) и се довеждат до концентрация от $2 \cdot 10^6$ клетки/ml в RPMI 1640 (с прибавени антибиотици, 10% фетален телешки серум, 2 mmol глутамин и 25 mmol HEPES). Тази суспензия се разпределя в 6-гнездова плочка за клетъчни култури (1 ml/гнездо). Клетките се инкубират предварително в продължение на 30 min заедно с тестовите съединения с различни крайни концентрации и накрая се стимулира освобождаване на ТНФ с прибавяне на анти-IgE (7.2 microg/ml). Максималното освобождаване в хранителната среда настъпва след около

18 h. През това време клетките се инкубират при 37°C в присъствие на 5% CO₂. Хранителната среда (супранатанта) се отделя с центрофугиране (5 min при 4000 об. min⁻¹) и се съхранява при -70°C до определяне на цитокина. Определянето на ТНФ (в супранатанта се извършва с т.нар. сандвич-ELISA тест (основен материал от Pharmingen), с което могат да се докажат концентрации на цитокина в границите от 30-1000 пикограма/ml.

Клетките, които не са стимулирани с анти-IgE, почти не произвеждат ТНФ, обратно, стимулираните клетки отделят големи количества ТНФ, които могат да бъдат намалени чрез ФДЕ4-

инхибиторите в зависимост от дозата им. От процентното инхибиране (освобождаването на ТНФ от стимулираните с анти-IgE клетки = 100%) на тестваните съединения при различни концентрации, се изчисляват стойностите IC₅₀ (концентрация при 50% инхибиране).

За съединенията на изобретението са определени стойности на IC₅₀ в областта от 10⁻⁷ до 10⁻⁵ mol.

Като пример, в дадената по-долу таблица са представени резултатите от инхибиране на освобождаването на ТНФ за избрани примери на изобретението:

Пример	инхибиране освобождаването на ТНФ	
	концентрация	инхибиране
14	0.3 мкмол/л	92
16	1.0 мкмол/л	90
17	1.0 мкмол/л	91
27	1.0 мкмол/л	91

Инхибиране на късна еозинофилия 48 h след инхалационен овалбуминов провокатор върху активно сенсibiliзирани плъхове Brown Norway

Инхибирането на белодробна еозинофилна инфилтрация чрез съединения на изобретението се доказва върху активно сенсibiliзирани срещу овалбумин (ОВА) мъжки плъхове Brown Norway (200-250 g). Сенсibiliзирането се извършва чрез подкожно инжектиране на суспензия от 10 microg ОВА заедно с 20 mg алуминиев хидроксид, като прибавка в 0.5 ml физиологичен солеви разтвор за животни на 1-ия, 14-ия и 21-ви ден. На животните се дава допълнително, в същото време, ваксина Bordetella pertussis с разреждане 0.25 ml за животно, чрез интраперитонеална инжекция. На 28-ия ден от експеримента животните се разделят по едно в отворени плексигласови кутии и се включват към експониращо устройство глава-нос. На животните се подава аерозол от 1.0% овалбуминова суспензия (алерген-провокактор). Овалбуминовият аерозол се получава с небулизатор, захранван със съгъстен въздух (0.2 MPa) (Bird micro nebulizer, Palm Springs CA, USA). Времето за експониране

е 1 h, като на контролите се дава аерозол от 0.9% солеви разтвор, също така в продължение на 1 h.

48 h след алергеновото провоциране се стига до масивно нахлуване на еозинофилни гранулоцити в белите дробове на животните. В този момент животните се наркотизират със свръхдоза етилуретан (1.5 g/kg телесно тегло, интраперитонеално) и се извършва бронхоалвеоларно промиване (БАП) с 3 x 4 ml балансиран разтвор на Hank. Общият брой на клетките и броят на еозинофилните гранулоцити в събраната БАП-течност се определят с автоматичен прибор за клетъчно диференциране (Bayer Diagnostics Technicon H1E). За всяко животно се изчисляват еозинофилите (ЕОЗ) в БАП в мил./животно: ЕОЗ/microl x БАП-течност (ml) = ЕОЗ/животно.

Всеки тест се провежда с 2 контролни групи (небулизиране с физиологичен солеви разтвор и небулизиране с ОВА-разтвор).

Процентното инхибиране на еозинофилията в групата, третирана със съединенията на изобретението се изчислява по следната формула: $\frac{[(OVAC - SC) - (OVAD - SC)]}{(OVAC - SC)} \times 100\%$ = % инхибиране

(SC = контролна група третирана с вежи-

кулум и с 0.9% солеви разтвор; OVAC = контролна група третирана с вехикулум и с 1% суспензия на овалбумин; OVAD = третирана със субстанция и с 1% суспензия на овалбумин (опитна група).

Тестовите съединения се дават интраперитонеално или орално, във вид на суспензия в 10% полиетилегликол 300 и 0.5% 5-хидроксиетилцелулоза, 2 h преди прилагането на алергена. Контролните групи са третирани в съответствие с формата на прилагане на тестваното съединение с вехикулум.

Съединенията на изобретението инхибират

късната еозинофилия, след интраперитонеално приемане в количество 10 mg/kg, с 30% до 100% и след орално приемане в количество 30 mg/kg, от 30% до 75%.

5 Следователно, съединенията, съгласно изобретението са особено подходящи за получаване на лекарствени средства за лечение на заболявания, които са свързани с действието на еозинофилите.

10 Като пример, в дадената по-долу таблица са представени резултатите от инхибиране на еозинофилия за избрани примери на изобретението:

Пример	инхибиране на еозинофилия	
	доза/прилагане	инхибиране [%]
14	10 мг/кг и.п.*	62
	10 мг/кг п.о.**	59
16	10 мг/кг и.п.	100
	10 мг/кг п.о.	70
17	10 мг/кг и.п.	75
	10 мг/кг п.о.	32
27	10 мг/кг и.п.	50
	10 мг/кг п.о.	70

* и.п. = интраперитонеално

** п.о. = перорално

Инхибиране на предизвикана от липополизахарид (ЛПЗ) белодробна неутрофилия при плъхове Lewis

Инхибирането на белодробното неутрофилично инфилтриране чрез съединенията на изобретението се проверява с мъжки плъхове Lewis (250-300 g). В деня на теста животните се поставят поотделно в отворени еднolitрови плексигласови боксове и се включват към експониран прибор глава-нос. На животните се подава аерозол от липополизахаридна суспензия (ЛПЗ) (100 microg ЛПЗ/ml, 0.1% разтвор на хидроксиламин) във фосфатно-солеви буфер (ЛПЗ-провокиране). Аерозолът ЛПЗ/хидроксиламин се получава с небулизатор, захранван с въздух под налягане (0.2 MPa) (Bird micro nebulizer, Palm Springs CA, USA). Времето за експониране е 40 min, като на

35 контролите се дава аерозол от 0.1% хидроксиламинов разтвор във фосфатно-солеви буфер, също така в продължение на 40 min.

6 h след ЛПЗ-провокирането се достига до максимално масивно нахлуване на неутрофилни гранулоцити в белите дробове на животните. В този момент животните се наркотизират със свръхдоза етилуретан (1.5 g/kg телесно тегло, интраперитонеално) и се извършва бронхоалвеоларна промивка (БАП) с 3 x 4 ml балансиран разтвор на Hank. Общият брой на клетките и броят на неутрофилените гранулоцити в събраната БАП-течност се определят с автоматичен прибор за клетъчно диференциране (Bayer Diagnostics Technicon H1E). За всяко животно се изчисляват неутрофилите (НЕУТРО) в БАП в мил./животно: НЕУТРО/microl x БАП-

течност (ml) = НЕУТРО/животно.

Всеки тест се провежда с 2 контролни групи (небулизиране с 0.1% разтвор на хидроксиламин във фосфатно-солеви буфер и небулизиране със 100 microg ЛПЗ/ml, 0.1% разтвор на хидроксиламин във ФСБ).

Процентното инхибиране на неутрофилията в групата, третирана със съединенията на изобретението се изчислява по следната формула:

$$\frac{[(LPSC - SC) - (LPSD - SC)]}{(LPSC - SC)} \times 100\% = \% \text{ инхибиране}$$

SC = контролна група, третирана с вехикулум и с 0.1% разтвор на хидроксиламин; LPSC = контролна група третирана с вехикулум и с ЛПЗ (100 microg/ml, 0.1% хидроксиламин разтвор); LPSD = опитна група, третирана със съединение на изобретението и с ЛПЗ (100

microg/ml, 0.1% хидроксиламин разтвор).

Тестовите съединения се дават орално, като суспензия в 10% полиетиленгликол 300 и 0.5% 5-хидроксиетилцелулоза, 2 h преди ЛПЗ-провокирането. Контролните групи са третирани с вехикулум, съгласно формата на прилагане на тестваното съединение.

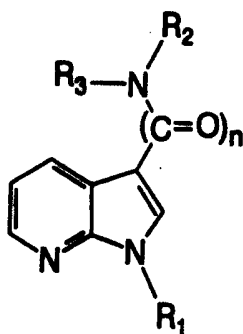
Съединенията на изобретението инхибират неутрофилията, след орално приемане в количество 1 mg/kg от 40 до 90%, поради което са особено подходящи за получаване на лекарствени средства за лечение на заболявания, които са свързани с действието на неутрофилите.

Като пример, в дадената по-долу таблица са представени резултатите от инхибиране на неутрофилия за избрани примери на изобретението:

Пример	инхибиране на неутрофилия	
	доза/прилагане	инхибиране [%]
14	1 мг/кг п.о.	80
22	1 мг/кг п.о.	64
27	1 мг/кг п.о.	52

Патентни претенции

1. 7-азаиндоли с формула 1:



1

в която:

n = може да бъде 1 или 2 и

R₁ означава:

-C_{1...10}-алкил, с неразклонена или разкло-

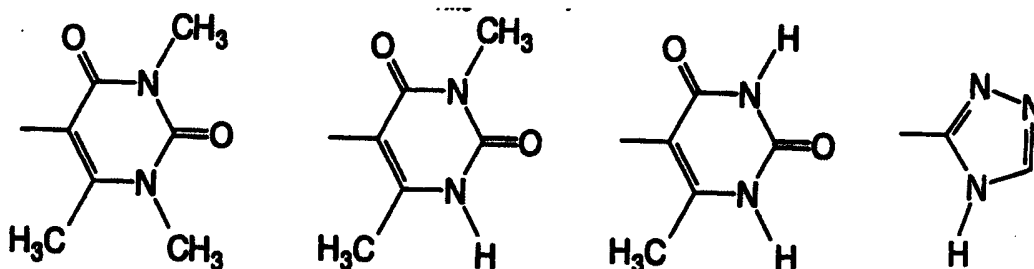
- 35 нена верига, незаместен или заместен с един или повече от заместителите: -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-алкил, -N(C_{1...6}-алкил)₂, -NHC_{6...14}арил, -N(C_{6...14}арил)₂, -N(C_{1...6}алкил)(C_{6...14}арил), -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-алкил, -O-C_{6...14}-
- 40 арил, -S-C_{1...6}-алкил, -S-C_{6...14}арил, -SO₃H, -SO₂C_{1...6}алкил, -SO₂C_{6...14}арил, -OSO₂C_{1...6}алкил, -OSO₂C_{6...14}арил, -COOH, -(CO)C_{1...5}алкил; с моно-, би- или трициклен наситен или еднократно или многократно ненаситени карбопръстени с
- 45 3...14 члена в пръстена, с моно-, би- или трициклен наситени или еднократно или многократно ненаситени хетеропръстени с 5...15 члена в пръстена и 1...6 хетероатома, които, за предпочитане са N, O или S, при което C_{6...14}арилите
- 50 групи и карбоциклените и хетероциклените за-

местители от своя страна могат да бъдат неза-
местени или заместени с един или повече R_4 ,
- $C_{2...10}$ алкенил, еднократно или многократно
ненаситен, с неразклонена или разклонена вери-
га, незаместен или заместен с един или повече от
заместителите: -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-алкил,
-N(C_{1...6} алкил)₂, -NHC_{6...14} арил, -N(C_{6...14} арил)₂,
-N(C_{1...6} алкил)(C_{6...14} арил), -NO₂, -CN, -F, -Cl, -
Br, -I, -O-C_{1...6}-алкил, -O-C_{6...14}-арил, -S-C_{1...6}-
алкил, -S-C_{6...14} арил, -SO₃H, -SO₂C_{1...6} алкил,
-SO₂C_{6...14} арил, -OSO₂C_{1...6} алкил, -OSO₂C_{6...14} арил,
-COOH, -(CO)C_{1...3} алкил, с моно-, би или трицик-
лен наситени или еднократно или многократно
ненаситени карбопръстени с 3...14 члена на
пръстена, с моно-, би- или трициклени наситени
или еднократно или многократно ненаситени хе-
теропръстена с 5...15 члена в пръстена и 1...6
хетероатома, които, за предпочитане са N, O или
S, при което C_{6...14} ариловите групи и карбоцикле-

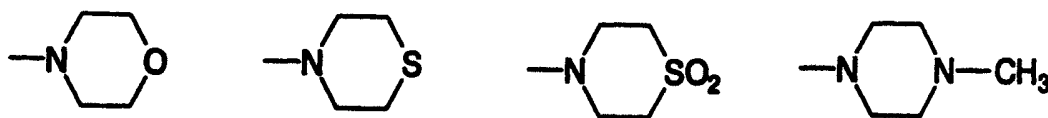
ните или хетероциклени заместители от своя
страна, са незаместени или могат да бъдат за-
местени с един или повече R_4 ;

R_2 и R_3 могат да бъдат еднакви или различ-
ни, при което само един от тях може да означа-
ва водород и R_2 и R_3 могат да означават още -
C_{1...5}-алкил, незаместен или заместен с един или
повече от заместителите -OH, -SH, -NH₂, -
NHC_{1...6}-алкил, -N(C_{1...6}-алкил)₂, -NO₂, -CN, -F, -
Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-алкил, -S-C_{1...6}-алкил, -фенил,
-пиридил;

-фенил, незаместен или заместен с един
или повече от заместителите -OH, -SH, -NH₂,
-NHC_{1...3}-алкил, -N(C_{1...3}-алкил)₂, -NO₂, -CN,
-COOH, -COOC_{1...3} алкил, -F, -Cl, -Br, -O-
C_{1...3} алкил, -S-C_{1...3} алкил, -пиридил, незаместен
или заместен с един или повече от заместители-
те -NO₂, -CN, -COOH, -COOC_{1...3} алкил, -Cl, -Br,
-O-C_{1...3} алкил, -S-C_{1...3} алкил, както и



освен това, групата -NR₂R₃, взета заедно може да означава:



и

R_4 означава:

-H, -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-алкил,
-N(C_{1...6}-алкил)₂, -NHC_{6...14} арил, -N(C_{6...14} арил)₂,
-N(C_{1...6} алкил)(C_{6...14} арил), -NHCO C_{1...6} алкил, -NO₂,
-CN, -COOH, -COOC_{1...6} алкил, -(CO)C_{1...6} алкил,
-(CS)C_{1...6} алкил, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-алкил,

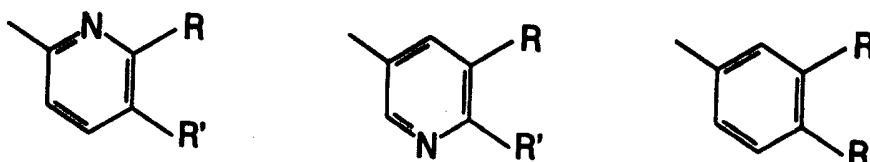
-O-C_{6...14}-арил, -S-C_{1...6}-алкил, -S-C_{6...14} арил,
-SOC_{1...6} алкил, -SO₂C_{1...6} алкил,

при условие, че когато $n = 1$, следните
заместители не могат да бъдат същевременно:

$R_1 = -C_{1...6}$ алкил,

$R_2 = -H$ или $-C_{1...6}$ алкил и

$R_3 =$



при което R и R' независимо един от друг могат да означават -C_{1...6} алкил, евентуално заместен с един или повече халогена, -C_{2...6} алкенил, -C_{3...6} циклоалкилокси, -C_{3...6} циклоалкил-C_{1...6} алкокси, -C_{2...6} алкинил, -C_{3...6} циклоалкил, -C_{3...6} циклоалкил-C_{1...6} алкил, -C_{1...6} алкилтио, -C_{3...6} циклоалкилтио, -C_{3...6} циклоалкил-C_{1...6} алкилтио, -C_{1...6} алкокси, хидроксид-, халоген-, нитро-, -CF₃, -C₂F₅, -OCF₃, -SCF₃, -SO₂CF₃, -SO₂F, формил, -C_{2...6} алканойл, циано-, евентуално заместен фенил- или тиенил-, -NR''₂, -CONR''₂, -COOR''

или

R + R' образуват заедно 5-членен карбоили хетеропръстен и

R'' = -H или -C_{1...6} алкил.

2. Физиологично приемливи соли на съединенията с формула 1 съгласно претенция 1, характеризиращи се с това, че са получени чрез неутрализиране на бази с неорганични или органични киселини, респективно чрез неутрализиране на киселини с неорганични или органични бази, съответно, чрез превръщане на третични амини в кватернерни амониеви соли.

3. Съединения с формула 1 съгласно претенции 1 и 2, които са с един асиметричен въглероден атом - в D-форма, L-форма или под формата на D,L-смеси или в случаите на повече асиметрични въглеродни атоми - в диастереомерните им форми.

4. Съединение с формула 1 съгласно една от претенциите от 1 до 3, с n = 1, избрано от следните съединения:

N-(4-пиридилметил)-1-циклопропилметил-7-азаиндол-3-карбоксамид,

N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-1-изобутил-7-азаиндол-3-карбоксамид,

N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-1-хексил-7-азаиндол-3-карбоксамид,

N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-1-циклопропилметил-7-азаиндол-3-карбоксамид,

N-(4-пиридилметил)-1-(4-флуорбензил)-7-азаиндол-3-карбоксамид,

N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-1-(4-флуорбензил)-7-азаиндол-3-карбоксамид,

N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-1-(4-метоксибензил)-7-азаиндол-3-карбоксамид,

N-(4-пиридилметил)-1-(4-хлорбензил)-7-азаиндол-3-карбоксамид,

1-(4-флуорбензил)-7-азаиндол-3-карбоксамид,

N-(2,6-дихлорфенил)-1-(2-метилпропен-3-ил)-7-азаиндол-3-карбоксамид и

N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-1-(4-пиридилметил)-7-азаиндол-3-карбоксамид.

5. Съединение с формула 1 съгласно една от претенциите от 1 до 3, с n = 2, избрано от следните съединения:

N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-[1-(3-метоксибензил)-7-азаиндол-3-ил]-глиоксиламид,

N-(4-пиридил)-[1-(4-флуорбензил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксиламидхидрохлорид,

N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-[1-(4-флуорбензил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксиламид,

N-(4-пиридил)-[1-(4-хлорбензил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксиламид хидрохлорид,

N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-[1-(4-хлорбензил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксиламид,

N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-[1-(4-метоксибензил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксиламид,

N-(2,6-дихлорфенил)-[1-(4-хлорбензил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксиламид,

N-(4-карбоксифенил)-[1-(4-флуорбензил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксиламид,

N-(4-етоксикарбонилфенил)-[1-(4-флуорбензил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксиламид,

N-(3,4-диметоксифенил)-[1-(4-флуорбензил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксиламид,

N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-[1-(4-метилбензил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксиламид,

N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-[1-(4-хидроксифенил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксиламид,

N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-[1-(3-хидроксибензил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксиламид,

N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-(1-циклопропилметил-7-азаиндол-3-ил)глиоксиламид,

N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-(1-хексил-7-азаиндол-3-ил)глиоксиламид,

N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-(1-изобутил-7-азаиндол-3-ил)глиоксиламид,

N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-[1-(2-метилпропен-3-ил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксиламид,

N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-[1-(2-метоксиетил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксиламид,

N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-[1-(1-нафтилметил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксиламид,

N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-[1-(4-пиридилметил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксиламид,

N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-[1-(3,5-диметилизоксазол-4-илметил)-7-азаиндол-3-

ил]глиоксиламид,

N,N-бис(2-метоксиетил)-[1-(4-флуорбензил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксиламид,

[1-(4-флуорбензил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксилморфолид,

[1-(4-флуорбензил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксил-(S,S-диоксотиморфолид),

[1-(4-флуорбензил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксил-(4-метилпиперазид),

N-(6-метилурацил-5-ил)-[1-(4-флуорбензил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксиламид,

N-(3,6-диметилурацил-5-ил)-[1-(4-флуорбензил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксиламид,

N-(1,3,6-триметилурацил-5-ил)-[1-(4-флуорбензил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксиламид и

N-(1,2,4-4Н-триазол-3-ил)-[1-(4-флуорбензил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксиламид.

6. Метод за получаване на съединения с формула 1 съгласно една от претенциите от 1 до 4 с $n=1$, характеризиращ се с това, че 7-азаиндол-3-карбоксилни киселини, посредством киселинни хлориди, се превръщат в съответните хлориди на 7-азаиндол-3-карбоксилни киселини и след това, чрез реакция с първични или вторични амини, се превръщат в съединенията на изобретението с формула 1, в която $n=1$.

7. Метод за получаване на съединения с формула 1 съгласно метода от претенция 6, характеризиращ се с това, че като киселинен хлорид за синтеза на хлоридите на 7-азаиндол-3-карбоксилната киселина се използват тионилхлорид или оксалилхлорид.

8. Метод за получаване на съединения с формула 1 съгласно метода от претенции 6 или 7, характеризиращ се с това, че се извършва взаимодействие между хлоридите на 7-азаиндол-3-карбоксилна киселина с първични или вторични амини в присъствие на спомагателна база, за предпочитане в присъствие на излишък от използвания в реакцията амин, третичен амин, например пиридин или триетиламин, както и на неорганични бази, за предпочитане алкални хидроксида или алкални хидриди.

9. Метод за получаване на съединения с формула 1 съгласно една от претенциите от 1 до 3 и 5 с $n=2$, характеризиращ се с това, че 7-азаиндоли при взаимодействие с оксалилхлорид се превръщат в съответните хлориди на 7-азаиндол-3-глиоксилова киселина и след това, чрез реакция с първични или вторични амини се превръ-

щат в съединения с формула 1, в която $n=2$.

10. Метод за получаване на съединения с формула 1 съгласно метода от претенция 9, характеризиращ се с това, че протича взаимодействие между хлоридите на 7-азаиндол-3-глиоксиловата киселина с първични или вторични амини в присъствие на спомагателна база, за предпочитане в присъствие на излишък от използвания в реакцията амин, третичен амин, например пиридин или триетиламин, както и на неорганични бази, за предпочитане алкални хидроксида или алкални хидриди.

11. Приложение на съединенията с формула 1 съгласно една от претенциите от 1 до 5 като терапевтични активни съставки за получаване на лекарствени средства за лечение на заболявания, за които е терапевтично полезно инхибиране на TNF туморнекротизиращ фактор.

12. Приложение на съединенията с формула 1 съгласно една от претенциите от 1 до 5 като терапевтични активни съставки за получаване на лекарствени средства за лечение на заболявания, за които е терапевтично полезно инхибиране на фосфодиестераза 4.

13. Приложение на съединенията с формула 1 съгласно една от претенциите от 1 до 5 като терапевтични активни съставки за получаване на лекарствени средства за лечение на заболявания, които са свързани с действието на еозинофилите.

14. Приложение на съединенията с формула 1 съгласно една от претенциите от 1 до 5 като терапевтични активни съставки за получаване на лекарствени средства за лечение на заболявания, които са свързани с действието на неутрофилите.

15. Приложение на съединение съгласно една от претенциите от 1 до 5 като активна съставка за получаване на лекарствено средство за лечение и/или профилактика на заболявания, за които е полезно инхибиране на TNF, поспециално, възпаления на ставите, артрит, ревматоиден артрит, артритни заболявания, ревматоиден спондилит, остеоартрит, остеопороза, сепсис, септичен шок, Грам-отрицателен сепсис, токсичен шок синдром, синдром на затруднено дишане, астма, хронични белодробни заболявания, болести, свързани с костна резорбция, реакция на отхвърляне на трансплантат, автоимунни заболявания, лупус

еритематозус, множествена склероза, гломеронефрит, увеит, инсулинзависим диабет, хронично демиелинизиране, вирусни заболявания, вирусни инфекции, инфекции от паразити, малария, лайшманиоза, предизвикана от инфекции треска, инфекциозни мускулни болки, СПИН, кахексии, заболявания, които могат да се третират с инхибиране на фосфодиестераза 4, астма, заболявания, при които играят роля еозинофилите, бронхиална астма, алергичен ринит, алергичен конюнктивит, атопичен дерматит, екземи, алергичен анцит, възпаления предизвикани от еозинофили, еозинофилен фасцит, еозинофилна пневмония, PIE-синдром (пулмонална инфилтрация с еозинофили), уртикария, улцерозен колит, болест на Крон, пролиферативни кожни заболявания, псориазис, кератоза, хронична obstructivна белодробна болест, заболявания, които могат да се третират с нервна протекция, сенилна деменция, болест на Алцхаймер, загуба на памет, болест на Паркинсон, депресии, инсулти, синдром на Шарко, заболявания на простатата, доброкачествена хиперплазия на простатата, полакизурия, ноктурия, инконтиненция, колики, колики, предизвикани от камъни в бъбреците, сексуални дисфункции при мъже и жени, както и като бронходилататори, за инхибиране на появата на лекарствена зависимост, както и за на-

маляване на развитие на толерантност към лекарства.

16. Лекарствено средство, характеризиращо се с това, че съдържа едно или повече съединения съгласно претенции от 1 до 5 заедно с традиционните физиологично приемливи носители и/или разредители, респ. помощни вещества.

17. Метод за получаване на лекарствено средство съгласно претенция 16, характеризиращ се с това, че едно или повече съединения съгласно претенции от 1 до 5 се обработват с традиционни фармацевтични носители и/или разредители, респ. с други помощни вещества до фармацевтични състави или/и до терапевтично приложима форма.

18. Приложение на съединенията с обща формула 1 съгласно една от претенциите от 1 до 5 и/или на фармацевтичните състави съгласно претенции 16 или 17, поотделно или в комбинация едно с друго или в комбинация с носители и/или разредители, респ. други помощни вещества.

19. Съединение с формула 1 съгласно една от претенциите от 1 до 3, което представлява N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-[1-(4-флуорбензил)-7-азаиндол-3-ил]глиоксиламид.