

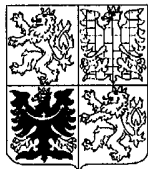
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4168

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **01.04.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.05.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19821003**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/02291**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/58504**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 231/56

C 07 D 417/06

C 07 D 403/06

A 61 K 31/415

A 61 K 31/425

A 61 K 31/495

A 61 P 37/08

(71) Přihlašovatel:

ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GMBH,
Radebeul, DE;

(72) Původce:

Schindler Rudolf, Dresden, DE;
Höfgen Norbert, Medingen, DE;
Poppe Hildegard, Dresden, DE;
Brune Kay, Marloffstein, DE;

(74) Zástupce:

Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové 1,2,5-trisubstituované 1,2-dihydroindazol-3-ony s antiastmatickým, antialergickým, protizánětlivým, imunomodulačním a neuroprotektivním účinkem, způsob jejich přípravy a jejich použití jako léčiva

(57) Anotace:

Řešení se týká přípravy nových 1, 2, 5-trisubstituovaných 1,2-dihydro-indazol-3-onů, způsobu jejich přípravy a jejich farmaceutického použití. Tyto sloučeniny mají antiasthmatický, anti-alergický, protizánětlivý, imunomodulační a neuroprotektivní účinek.

CZ 2000 - 4168 A3

Nové 1,2,5- trisubstituované 1,2-dihydroindazol-3-ony s antiasthmatickým, anti-alergickým, protizánětlivým, imunomodulačním a neuroprotektivním účinkem, způsob jejich přípravy a jejich použití jako léčiv

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká přípravy nových derivátů indazol-3-olu a jejich použití jako léčiv majících antiasthmatický, anti-alergický, protizánětlivý, imunomodulační a neuroprotektivní účinek.

Dosavadní stav techniky

Cyklosporin A (CsA) a FK 506 jsou imunosupresivní přirozené substance pocházející z hub, které inhibují Ca^{2+} -dependentní přenos signálu v některých typech buněk. V T lymfocytech inhibují obě sloučeniny transkripci mnoha genů. CsA a FK506 se oba váží s vysokou afinitou na solubilní receptorové proteiny, jako je například cyklofilin (Cyp) nebo FK506-vazebný protein (FKBP) (G. Fisher et al., Nature 337 (1989), 476-478; M.W. Harding et al., Nature 341 (1989), 755-760).

Komplex CsA-Cyp nebo FK506-FKBP váže kalcineurin (CN) a inhibuje jeho fosfatasovou aktivitu. Cytosolová, fosforylační složka transkripčního faktoru NF-AT byla určena jako buněčná cílová molekula pro CN, takže za nepřítomnosti CN nemůže být spuštěna aktivita aktivního transkripčního komplexu na IL-2 promotoru (M.K. Rosen, S.L. Schreiber, Angew. Chem. 104 (1992), 413-430; G. Fisher, Angew. Chem. 106 (1994), 1479-1501).

Alergická, asthmatická onemocnění jsou způsobena zánětlivou reakcí, která je kontrolována T-lymfocyty a jejich mediátory.

Kortikosteroidy jsou stále ještě lékem volby pro léčbu mnoha alergických onemocnění. CsA a FK506 jsou také účinné při léčbě bronchiálního astmatu a základního zánětu, jak v pokusech na zvířatech, tak v klinických studiích.

I přes velký počet pokusů o identifikaci nových aktivních imunofilinových inhibitorů nebylo dosud možné připravit nebo izolovat jakoukoliv strukturu aktivnější než CsA, FK506, rapamycin nebo deriváty těchto přirozených substancí. Vysoký inhibiční potenciál CsA, FK506 a rapamycinu je, nicméně, významně omezen různými nežádoucími účinky, zejména renální toxicitou a neurotoxicitou (N.H. Sigal et al., J. Exp. Med. 173 (1991), 619-6128). Příčinou této skutečnosti je nespecifická interakce mezi imunofilinovými ligandy a vazebnými proteiny specifickými pro buňky. V důsledku toho jsou známé terapeutické účinky těchto imunopresiv významně omezeny. Kromě toho, nedostatek selektivity těchto sloučenin se zdá být problémem zejména při dlouhodobé terapii.

Substance, které inhibují aktivitu peptidylprolylizomeras (PPIas), jako je CyP nebo FKBP, mají neuroprotektivní vlastnosti, stimulují neuronální růst a jsou vhodné pro léčbu neurodegenerativních onemocnění (WO 96/40140, US 5696135, WO 97/18828).

Jsou známé substituované indazolové deriváty, které se liší od sloučenin podle předkládaného vynálezu v substituentech X, Y, Z, R¹, R² a R³ a ve svém farmakodynamickém účinku.

Baiocchi et al. (Synthesis 1978 (9), 633-648) popisuje obecně syntézu a vlastnosti 1H-indazol-3-olů.

Schindler et al. (WO 97/34874) popisuje 1,3,5-trisubstituované indazoly mající antiasthmatickou, antialergickou,

protizánětlivou a imunomodulační aktivitu.

EP 0 199 543 popisuje 1,6-disubstituované 1,2-dihydroindazol-3-ony a jejich použití pro farmaceutické účely.

WO 94/24109 obsahuje indazolové deriváty, které jsou vhodné pro léčbu HIV infekce.

Ketami et al. (J. Heterocycl. Chem. 7(4), 807-813 (1970)) popisuje 1,5-disubstituované 1,2-dihydro-indazol-3-ony.

US 3470194 popisuje přípravu disubstituovaných (1,2-dihydro-3-oxyindazol-2-yl)alkanových kyselin za použití polárních rozpouštědel.

K.W. Auwers (Ber. Dtsch. Chem. Ges. 58: 2081-2088 (1925)) a K.W. Auwers (Justus Liebigs Ann. Chem. 451: 281-307 (1927)) popisuje přípravu acylindazolů a jejich migraci.

Zoni et al. (Il. Farmaco Ed. Sci. 23(5) 490-501 (1968)) a Zoni et al. (Boll. Chim. Farm. 107, 598-605 (1968)) popisují alkylation 1-substituovaných 1H-indazol-3-olů.

Evans et al. (Tetrahedron 21, 3351-3361 (1965)) popisují syntézu 1,3-substituovaných acyl- a tosylindazolů.

Tse et al. (Arch. Pharm. 329(1): 35-40, (1996)) popisují protizánětlivé vlastnosti N-substituovaných indazolů.

Anderson et al. (J. chem. Soc. C, 3313-3314 (1971)) popisují 1,3-substituované tosylindazoly.

Pallazo et al., (J. Med. Chem. 9, 38-41 (1966)) a Guyla et al. (Acta Pharm. Hung. 44, 49-57 (1974)) popisují

syntézu 2-dimethylaminoalkyl-1-fenylindazol-3-onů.

Klicnar (Coll. Czech. Chem. Comm. 42: 327-337 (1977)) popisuje acetylindazoly.

Tserng et al. (J. Org. Chem. 38: 3498-3502, (1973)) popisují syntézu 1,2-disubstituovaných 1,2-dihydroindazol-3-onů.

Aran et al. (Heterocycles 45: 129-136 (1997)) popisují selektivní syntézu 2-substituovaných indazol-3-onů bez N-1 substituce.

Aran et al. (Liebigs Ann. 1996, 683-691), Aran et al. (Liebigs Ann. 1995, 817-824) a Aran et al. (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1119-1127 (1993)) popisují 1,2-substituované 5-nitroindazol-3-ony a jejich cytostatickou aktivitu.

Bruneau et al. (J. Med. Chem. 34: 1028-1036 (1991)) popisují 1- a 2-substituované indazol-3-ony jako inhibitory 5-lipooxygenasy.

Wyrick et al. (J. Med. Chem. 27: 768-772 (1984)) popisují 1,2-disubstituované indazol-3-ony aktivní ve snižování hladin cholesterolu.

Schmutz et al. (Helv. Chim. Acta 47: 1986-1996 (1964)) popisuje alkylaci indazonů.

Yamaguchi et al. (Chem. Pharm. Bull. 43(2), 332-334 (1995)) popisuje 2-substituované (1-pyridin-3-yl)indazoly a jejich antiasthmatické účinky.

Vzhledem k mnoha nežádoucím účinkům známých přípravků, chybění

kurativního účinku a dosud příliš nespecifické terapii existuje potřeba sloučenin vhodných pro léčbu asthmatických onemocnění, které by měly vysokou účinnost a bezpečnost.

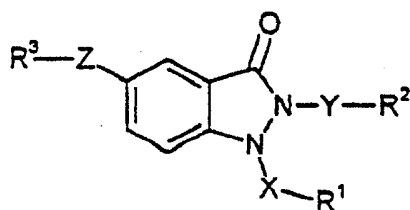
Vynález je založen na objevu nových sloučenin inhibujících rotamasu a/nebo inhibujících plicní infiltraci eosinofily a týká se také způsobu jejich cílené syntézy.

Zcela nová třída sloučenin, které se překvapivě specificky váží na imunofiliny, je představována sloučeninami vzorce I podle předkládaného vynálezu. Tato třída sloučenin má vysokou afinitu pro imunofiliny, jako je CypB.

Podstata vynálezu

Nyní bylo překvapivě zjištěno, že nové indazolové deriváty mohou inhibovat účinky PPIasy. Proto mají tyto sloučeniny značný význam pro přípravu léčiv pro léčbu onemocnění, při kterých je přínosem inhibice PPIasy. Takovými onemocněními jsou, například: periferní neuropatie, neurodegenerativní onemocnění, mrtvice, Parkinsonova a Alzheimerova nemoc, traumatická poranění mozku, roztroušená sklerosa. Dále bylo prokázáno, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou inhibovat migraci eosinofilních granulocytů do tkání, kde tato migrace je charakteristická pro pozdní fázi asthmatické reakce.

Vynález se týká nových 1,2,5-trisubstituovaných 1,2-dihydroindazol-3-onů obecného vzorce I:



vzorec I

kde X, Y, Z, R¹, R² a R³ mají následující významy:

X může být -SO₂-, -SO-, -(CH₂)_p-, -(CH₂)_p-O-, -(CH₂)_p-(C=O)-, -(CH₂)_p-(C=O)-NH-, -(CH₂)_p-CHOH-, -CHOH-(CH₂)_p-, -(CH₂)_p-CH=CH-, -CH=CH-(CH₂)_p-, kde p = 1...4;

Y může být -(C=O)-, -(C=O)-NH-, -(C=O)-NH-(CH₂)_p-, -(C=O)-(CH₂)_p-, -(CH₂)_p-, -(CH₂)_p-O-, -(CH₂)_p-(C=O)-, -(CH₂)_p-(C=O)-NH-, -(CH₂)_p-(C=O)-NH-(CH₂)_p-, -(CH₂)_p-CHOH-, -CHOH-(CH₂)_p-, -(CH₂)_p-CH=CH-, -CH=CH-(CH₂)_p-, kde p = 1...4;

Z může být -O-, -O-(CH₂)_p-, kde p = 1...4, -NH-, -NH(C=O)-, -NH-(C=O)-NH-, -NH-(C=O)-O-, -NH-CH₂-(C=O)- a -NH-(C=O)-CH₂-;

R¹, R² a R³ mohou být stejné nebo různé a mají následující významy: mono-, bi- nebo tricyklické nasycené nebo mono- nebo polynenasycené karbocykly obsahující 5 až 14 atomů v kruhu, konkrétně fenyl, naftyl, anthranyl, fluorenyl; nebo mono-, bi- nebo tricyklické nasycené nebo mono- nebo polynenasycené heterocykly obsahující 5 až 15 atomů v kruhu a 1 až 6 heteroatomů, kterými jsou výhodně N, O a S, konkrétně trifenyl, pyridinyl, isoxazolyl, benzimidazolyl, benzo[1,3]dioxolyl, pyrimidinyl, chinolyl, chinazolinyl, morfolinyl, pyrrolidinyl, pyrrolyl, benz[1,2,4]oxadiazolyl, benzothiazolyl; kde karbocykly a heterocykly mohou být mono- nebo

polysubstituované skupinami vybranými z následujících skupin:

-C₁-C₆alkyl, -O-C₁-C₆alkyl, -O-C₃-C₇cykloalkyl, mono-, bi- nebo tricyklické nasycené nebo mono- nebo polynenasycené karbocykly obsahující 3 až 14 atomů v kruhu, mono-, bi- nebo tricyklické nasycené nebo mono- nebo polynenasycené heterocykly mající 5 až 15 atomů v kruhu a 1 až 6 heteroatomů, kterými jsou výhodně N, O a S, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -NO₂, -NHC₁-C₆alkyl, -N(C₁-C₆alkyl)₂, -NHC₆-C₁₄-aryl, -N(C₆-C₁₄-aryl)₂, -N(C₁-C₆alkyl)-(C₆-C₁₄-aryl), -NHCOC₁-C₆alkyl, -NHCOC₆-C₁₄-aryl, -CONHC₁-C₆alkyl, -CONHC₆-C₁₄-aryl, -CONHSO₂C₁-C₆alkyl, -CONHSO₂C₆-C₁₄-aryl, -CN, -(CO)C₁-C₆alkyl, -(CS)C₁-C₆alkyl, -COOH, -COOC₁-C₆alkyl, -O-C₆-C₁₄-aryl, -O-(CO)C₁-C₆alkyl, -O-(CO)C₆-C₁₄-aryl, benzyl, benzyloxy, -S-C₁-C₆alkyl, -S-C₆-C₁₄-aryl, -CF₃, -(CH₂)_p-COOH, kde p je 1 až 4, -(CH₂)_p-COOC₁-C₆alkyl, kde p = 1 až 4, -SO₂-C₁-C₆alkyl, -SO₂C₆-C₁₄-aryl;

R¹ může být dále H (ale ne tehdy, pokud X = CH₂);

R³-Z může být dále NO₂.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou nové, ale platí pro ně následující podmínky:

Pokud je Z -NH-(C=O)-, -NH-(C=O)-NH-, -NH-(C=O)-O-, -NH-(C=O)-CH₂-, a zároveň je R¹ fenyl, monosubstituovaný nebo polysubstituovaný skupinami vybranými z následujících skupin: -COOH, COOC₁-C₆alkyl, -(CH₂)_p-COOH, kde p = 1-4, -(CH₂)_p-COOC₁-C₆alkyl, kde p = 1-4, -CONHC₁-C₆alkyl, -CONHC₆-C₁₄-aryl, -CONHSO₂C₁-C₆alkyl, -CONHSO₂C₆-C₁₄-aryl, 1H-tetrazol-5-yl, potom nesmí být R² fenyl, monosubstituovaný nebo polysubstituovaný CN, halogenem, C₁-C₄alkylem, C₁-C₄alkyloxy

skupinou, CF_3 .

Pokud $R^3-Z = NO_2$, tak nesmí mít R^1-X a R^2-Y současně následující významy:

R^1-X = benzyl, 4-methoxybenzyl,

R^2-Y = benzyl, pikolyl.

Vynález se dále týká fyziologicky tolerovatelných solí sloučenin vzorce I.

Farmakologicky přijatelné soli se získají běžným způsobem pomocí neutralizace bazí s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo neutralizace kyselin anorganickými nebo organickými bazemi. Použitelnými anorganickými kyselinami jsou, například, kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná nebo kyselina bromovodíková, organickými kyselinami jsou, například, karboxylové, sulfonové kyseliny jako je kyselina octová, kyselina vinná, kyselina mléčná, kyselina propionová, kyselina glykolová, kyselina malonová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, tanin, kyselina jantarová, kyselina alginová, kyselina benzoová, kyselina 2-fenoxybenzoová, kyselina 2-acetoxybenzoová, kyselina skořicová, kyselina mandlová, kyselina citronová, kyselina jablečná, kyselina salicylová, kyselina 3-aminosalicylová, kyselina askorbová, kyselina embonová, kyselina nikotinová, kyselina isonikotinová, kyselina šťavelová, aminokyseliny, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina 2-hydroxyethansulfonová, kyselina ethan-1,2-disulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina 4-methylbensensulfonová nebo kyselina naftalen-2-sulfonová. Použitelnými anorganickými bazemi jsou, například, roztok hydroxidu sodného, roztok hydroxidu draselného, amoniak a použitelným organickými bazemi jsou, například, aminy, výhodně terciální aminy jako je trimethylamin, triethylamin, pyridin,

N,N-dimethylanilin, chinolin, isochinolin, alfa-pikolin, beta-pikolin, gamma-pikolin, chinaldin nebo pyrimidin.

Kromě toho, fyziologicky přijatelné soli sloučenin vzorce I mohou být získány konverzí derivátů, které mají terciální amino-skupiny, na příslušné kvarterní ammoniové soli, za použití známého způsobu. Použitelným kvarternizačními činidly jsou, například, alkylhalogenidy, jako je methyljodid, ethylbromid nebo n-propylchlorid, ale také arylalkylhalogenidy, jako je benzylchlorid nebo 2-fenethylbromid.

Dále, vynález sloučenin vzorce I, které obsahují asymetrický uhlíkový atom, se také týká D forem, L forem a D,L směsí a - v případech více asymetrických uhlíkových atomů - diastereomerických forem. Ty sloučeniny vzorce I, které obsahují asymetrické uhlíkové atomy a jsou získány jako racemické směsi, mohou být separovány na opticky aktivní izomery za použití známých technik, například pomocí opticky aktivních kyselin. Nicméně, je také možné použít od začátku opticky aktivní výchozí substance, za zisku příslušných opticky aktivních nebo diastereomerických sloučenin.

Vynález se týká použití sloučenin podle předkládaného vynálezu a jejich fyziologicky přijatelných solí jako:

1. inhibitorů rotamasy pro přípravu léčiv pro léčbu onemocnění zprostředkovaných tímto enzymem; a/nebo
2. inhibitorů pozdní fáze eosinofilie pro přípravu léčiv pro léčbu onemocnění zprostředkovaných těmito buňkami.

Mezi taková onemocnění patří, například, periferní neuropatie, neurodegenerativní onemocnění, mrtvice, Parkinsonova a Alzheimerova nemoc, traumatická poranění mozku, roztroušená sklerosa, bronchiální asthma, alergická rhinitida, alergická

konjunktivitida, atopická dermatitida, ekzém, alergická vaskulitida, záněty zprostředkované eosinofily jako je eosinofilní fasciitida, eosinofilní pneumonie a PIE syndrom, autoimunitní onemocnění jako je revmatoidní artritida, revmatoidní spondylitida, lupus erythematodes, psoriasis, glomerulonefritida a uveitida, diabetes mellitus závislý na inzulinu a sepse.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu nebo jejich farmakologicky přijatelné soli jsou dále použitelné pro přípravu léčiv pro prevenci rejekčních reakcí po transplantaci buněk, tkání nebo orgánů.

Při přípravě léčiv se použije, kromě běžných pomocných činidel, nosičů a přísad, účinná dávka sloučenin podle předkládaného vynálezu nebo jejich solí.

Dávka aktivní sloučeniny se liší v závislosti na způsobu podání, věku, hmotnosti pacienta, charakteru a závažnosti léčeného onemocnění a podobných faktorech.

Denní dávka může být podána v jedné dávce nebo rozděleně ve více dávkách a je v rozsahu 0,001-1000 mg.

Možnými formami jsou prostředky pro orální, parenterální, intravenosní, transdermální, lokální, inhalační a intranasální podání.

Pro podání je možno použít běžných farmaceutických prostředků ve formě tablet, potahovaných tablet, kapslí, dispergovatelných prášků, granulí, vodných roztoků, vodných nebo olejových suspenzí, sirupů, šťáv nebo kapek.

Pevné farmaceutické formy mohou obsahovat inertní přísady a nosiče, jako je například uhličitan vápenatý, fosforečnan vápenatý, fosforečnan sodný, laktosa, škrob, manitol, alginaty, želatina, guarová klovatina, stearan hořečnatý nebo hlinitý, methylcelulosa, talek, vysoce dispergovatelné kyseliny křemičité, silikonový olej, mastné kyseliny s vysokou molekulovou hmotností (jako je kyselina stearová), želatina, agar-agar nebo rostlinné nebo živočišné tuky a oleje, pevné polymery s vysokou molekulovou hmotností (jako je polyethylenglykol); přípravky vhodné pro orální podání mohou obsahovat, pokud je to vhodné, další chuťová korigens a/nebo sladidla.

Kapalné dávkové formy mohou být sterilizované a/nebo mohou volitelně obsahovat pomocná činidla, jako jsou konzervační činidla, stabilizační činidla, smáčivá činidla, činidla zlepšující průnik aktivní složky, emulgační činidla, činidla zvyšující objem, solubilizační činidla, soli, cukry nebo cukerné alkoholy pro regulaci osmotického tlaku nebo jako pufrovací činidla, a/nebo činidla upravující viskozitu. Pomocnými činidly tohoto typu jsou, například, vinanové nebo citratové pufrы, ethanol, činidla vyvolávající tvorbu komplexů (jako je kyselina ethylendiamintetraoctová a její netoxické soli). Pro regulaci viskozity jsou použitelné polymery s vysokou molekulovou hmotností, jako je, například, kapalný polyethylenoxid, mikrokrytalické celulosy, karboxymethylcelulosy, polyvinylpyrrolidony, dextransy nebo želatina. Pevné nosiče jsou, například, škrob, laktosa, manitol, methylcelulosa, talek, kyseliny křemičité s vysokou dispergovatelností, mastné kyseliny s vysokou molekulovou hmotností (jako je kyselina stearová), želatina, agar-agar, fosforečnan vápenatý, stearan hořečnatý, rostlinné a živočišné tuky, pevné polymery s vysokou molekulovou hmotností, jako je polyethylenglykol.

Olejové suspenze pro parenterální nebo lokální aplikaci mohou být rostlinné, syntetické nebo semisyntetické oleje, jako jsou, například, estery mastných kyselin obsahující 8 až 22 atomů uhlíku v řetězci mastné kyseliny, například kyseliny palmitové, laurové, tridecylové, margarínové, stearové, arachidonové, myristové, behenové, pentadekanové, linolenové, elaidové, brasidové, erukové nebo olejové, které jsou esterifikované s jedno- až trojsytnými alkoholy obsahujícími 1 až 6 atomů uhlíku, jako je, například, methanol, ethanol, propanol, butanol, pentanol nebo jejich izomery, glykol nebo glycerol. Estery mastných kyselin tohoto typu jsou, například, komerčně dostupné Miglioly, isopropylmyristat, isopropylpalmitat, isopropylstearat, PEG 6-kyselina kaprinová, estery kyseliny kaprylové/kaprinové s nasycenými mastnými alkoholy, polyoxyethylenglyceroltrioleat, ethyloleat, estery vodkových mastných kyselin, jako je artificiální tuk z kachní mazové žlázy, isopropylkokoat, oleyloleat, decylololeat, ethyllaktat, dibutylftalat, diisopropyladipat, polyolové estery mastných kyselin a jiné. Také vhodné jsou silikonové oleje různé viskozity nebo mastné alkoholy, jako je isotridexylalkohol, 2-oktyldodekanol, cetylstearylalkohol nebo oleylalkohol, mastné kyseliny, jako je například kyselina olejová. Dále je možno použít rostlinných olejů, jako je ricinový olej, mandlový olej, olivový olej, sesamový olej, olej z bavlníkových semen, podzemnicový olej nebo sojový olej.

Možnými rozpouštědly, gelotvornými činidly a solubilizačními činidly jsou voda nebo rozpouštědla mísitelná s vodou. Mezi ně patří, například, alkoholy, jako je ethanol nebo isopropylalkohol, benzylalkohol, 2-oktyldodekanol, polyethylenglykoly, ftalaty, adipaty, propylenglykol, glycerol, di- nebo tripropylenglykol, vosky, methylcelulosa, estery celulosy, morfoliny, dioxan, dimethylsulfoxid, dimethylformamid,

tetrahydrofuran, cyklohexanon atd.

Mezi použitelná činidla vytvářející film patří ethery celulosy, které se rozpouštějí nebo které bobtnají jak ve vodě, tak v organických rozpouštědlech, jako je například hydroxypropylmethylcelulosa, methylcelulosa, ethylcelulosa nebo rozpustné škroby.

Také je možno použít smíšených forem mezi činidly vytvářejícími gel a film. Zde jsou obvykle použity iontové makromolekuly, jako je, například, karboxymethylcelulosa sodná, kyselina polyakrylová, kyselina polymethylakrylová a její soli, amylopektinsemiglykolat sodný, kyselina alginová nebo propylenglykolalginat ve formě sodné soli, arabská klovatina, xanthanová klovatina, guarová klovatina nebo karagén.

Dalšími pomocnými prostředky, které mohou být použity, jsou: glycerol, parafíny různé viskozity, triethanolamin, kolagen, allantoin, kyselina novantisolová.

V prostředcích může být také nutné použití surfaktantů, emulgačních činidel nebo smáčivých činidel, jako je, například, laurylsíran sodný, ethersulfaty mastných alkoholů, N-lauryl- β -iminodipropionat sodný, polyethoxyethylovaný ricinový olej nebo sorbitanmonooleat, sorbitanmonostearat, polysorbáty (například Tween), cetylalkohol, lecitin, glycerolmonostearat, polyoxyethylenstearat, alkylfenylové polyglykolové ethery, cetyltrimethylammoniumchlorid nebo monoethanolaminová sůl mono/dialkyl polyglykolového etheru kyseliny ortofosforečné.

V prostředcích může být také nutné použití stabilizačních činidel, jako jsou montmorillonity nebo koloidní kyseliny křemičité, které stabilizují emulzi, nebo činidel, která brání

rozkladu aktivní složky, jako jsou například antioxidační činidla, například tokoferoly nebo butylhydroxyanisol, nebo konzervačních činidel, jako jsou estery kyseliny p-hydroxybenzoové.

Příprava, plnění a uzavření prostředků je provedeno za obvyklých antimikrobiálních a aseptických podmínek.

Dávka farmaceutického prostředku závisí na věku, stavu a hmotnosti pacienta a na způsobu podání. Obvykle je denní dávka aktivní sloučeniny mezi 0,001 a 25 mg/kg tělesné hmotnosti.

Příprava

Podle předkládaného vynálezu mohou být sloučeniny obecného vzorce I připraveny následujícími způsoby.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde $X = -SO_2-$, $-SO-$, se připraví postupem podle schématu 1.

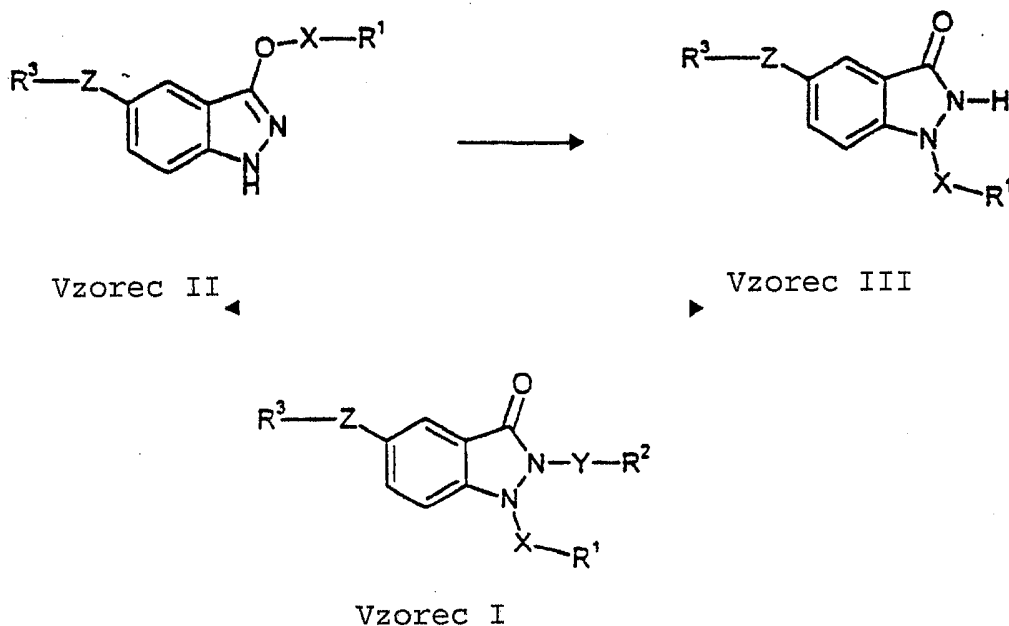
1H-indazol-3-yl sulfonaty II reagují za přítomnosti base a - pokud je to vhodné - za přítomnosti ředidla, za zisku sloučenin obecného vzorce III, kde R^1 , R^3 , X a Z jsou stejné, jak byly definovány výše.

1H-indazol-3-yl sulfonaty II nebo 1-sulfonylindazoly III reagují, pokud je to vhodné, tak za přítomnosti base, konkrétně hydridu sodného, a pokud je to vhodné, tak za přítomnosti ředidla, konkrétně dimethylsulfoxidu, se sloučeninami následujících obecných vzorců:

$Hal-Y-R^2$, $O=C=N-(CH_2)_p-R^2$, $[R^2-(CH_2)_p-C=O]_2O$, kde $p = 0$ až 5,

kde R^1 , R^2 , R^3 , X, Y a Z jsou stejné, jak byly definovány výše a Hal je atom halogenu vybraný ze skupiny zahrnující F, Cl, Br nebo I, za zisku sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 , R^3 , X, Y a Z jsou stejné, jak byly definovány výše.

Schema 1:



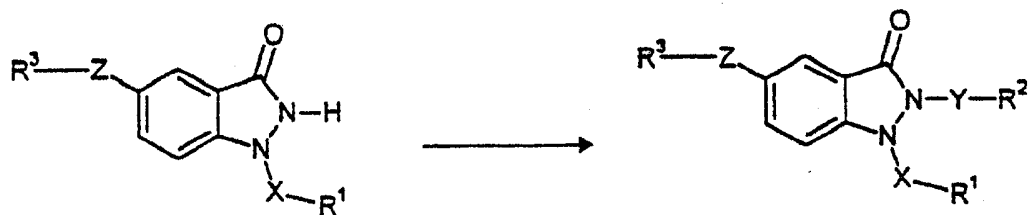
Sloučeniny obecného vzorce I, kde $X = -(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_p-O-$, $-(CH_2)_p-(C=O)-$, $-(CH_2)_p-(C=O)-NH-$, $-(CH_2)_p-CHOH-$, $-CHOH-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_p-CH=CH-$, $-CH=CH-(CH_2)_p-$, kde $p = 1-4$, se připraví postupem podle schématu 2.

Sloučeniny obecného vzorce III reagují, pokud je to vhodné, tak za přítomnosti baze, konkrétně hydridu sodného, a pokud je to vhodné, tak za přítomnosti ředidla, konkrétně tetrahydrofuranu nebo dimethylsulfoxidu, se sloučeninami obecného následujícího obecného vzorce:

$Hal-Y-R^2$, $O=C=N-(CH_2)_p-R^2$, $[R^2-(CH_2)_p-C=O]_2O$, kde $p = 0$ až 5,

kde R^1 , R^2 , R^3 , X, Y a Z jsou stejné, jak byly definovány výše a Hal je atom halogenu vybraný ze skupiny zahrnující F, Cl, Br nebo I, za zisku sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 , R^3 , X, Y a Z jsou stejné, jak byly definovány výše.

Schema 2:

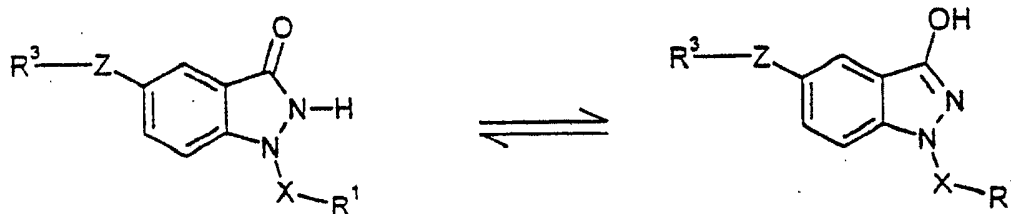


Vzorec III

Vzorec I

kde sloučenina vzorce III může být přítomna také jako tautomerní forma sloučeniny vzorce IV, podle schématu 3.

Schema 3:



Vzorec III

Vzorec IV

Sloučeniny obecného vzorce I jsou nové.

Příklady provedení vynálezu

Následující sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou uvedeny jako příklady.

2-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-5-methoxy-1-(4-methoxybenzensulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;

2-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-5-methoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;

2-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-5-methoxy-1-(4-trifluomethoxybenzensulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;

2-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-5-methoxy-1-(4-chlorbenzensulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;

1-(4-fluorbenzensulfonyl)-2-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-5-methoxy-1,2-dihydroindazol-3-on;

N-(4-[2-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-5-methoxy-3-oxo-2,3-dihydroindazol-1-sulfonyl]fenyl)acetamid;

2-(4-fluorbenzyl)-5-methoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;

2-(4-fluorbenzyl)-5-methoxy-1-(4-chlorbenzensulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;

1-(4-fluorbenzensulfonyl)-2-(4-fluorbenzyl)-5-methoxy-1,2-dihydroindazol-3-on;

2-(2-fluorbenzyl)-5-methoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;

1-(4-fluorbenzensulfonyl)-2-(2-fluorbenzyl)-5-methoxy-1,2-dihydroindazol-3-on;

2-(3-methoxybenzyl)-5-methoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;

2-(3-trifluormethylbenzyl)-5-methoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;

2-[2-(4-chlorfenyl)thiazol-4-ylmethyl]-5-methoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;

- 5-methoxy-2-(3-fenylallyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;
- 5-methoxy-2-(3-oxo-3-fenylpropyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;
- 2-[2-(2,6-difluorfenoxy)ethyl]-5-methoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;
- 2-[2-(2-brom-4,6-difluorfenoxy)ethyl]-5-methoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;
- 2-[2-(2-brom-4,6-difluorfenoxy)ethyl]-5-methoxy-1-(4-methoxybenzensulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;
- N-(4-{2-[2-(2,4-ioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)ethyl]-5-methoxy-3-oxo-2,3-dihydroindazol-1-sulfonyl}fenyl)acetamid;
- 2-{3-[4-(3-chlorfenyl)piperazin-1-yl]-propyl}-5-methoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;
- 1-(4-chlorbensensulfonyl)-2-{3-[4-(3-chlorfenyl)piperazin-1-yl]-propyl}-5-methoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;
- N-benzyl-2-[5-methoxy-3-oxo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,3-dihydroindazol-2-yl]acetamid;
- 2-[5-methoxy-3-oxo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,3-dihydroindazol-2-yl]-N-(4-methoxyfenyl)acetamid;
- 2-(2,6-dichlorbenzoyl)-5-nitro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;
- 1-(3,4-dichlorbenzyl)-2-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-5-methylthio-1,2-dihydroindazol-3-on;
- 2-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-5-methoxy-1-(3-nitrobenzyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;
- (2-fluorfenyl)amid kyseliny 5-methoxy-1-(3-nitrobenzyl)-3-oxo-1,3-dihydroindazol-2-karboxylové;
- (2,6-dichlorfenyl)amid kyseliny 5-methoxy-1-(3-nitrobenzyl)-3-oxo-1,3-dihydroindazol-2-karboxylové;
- (2-fluor-6-trifluormethylfenyl)amid kyseliny 5-methoxy-1-(3-nitrobenzyl)-3-oxo-1,3-dihydroindazol-2-karboxylové;

Methyl-3-[2-(2-fluorfenylkarbamoyl)-5-methoxy-3-oxo-2,3-dihydroindazol-1-ylmethyl]benzoat;

(2,6-dichlorfenyl)amid kyseliny 1-(4-fluorbenzyl)-5-methoxy-3-oxo-1,3-dihydroindazol-2-karboxylové;

4-nitrobenzyl)-1-(4-fluorbenzyl)-5-methoxy-3-oxo-1,3-dihydroindazol-2-karboxylat;

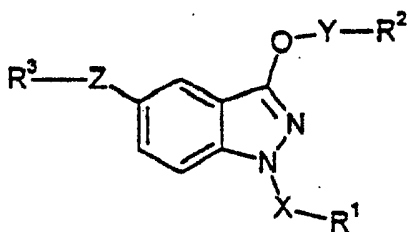
(2,6-dichlorfenyl)amid kyseliny 1-(2,6-difluorbenzyl)-5-methoxy-3-oxo-1,3-dihydroindazol-2-karboxylové;

(2,6-dichlorfenyl)amid kyseliny 1-(2-chlor-6-fluorbenzyl)-5-methoxy-3-oxo-1,3-dihydroindazol-2-karboxylové.

Sloučeniny jsou charakterizovány teplotou tání, chromatografií na tenké vrstvě, elementární analýzou, NMR spektroskopií, IR a UV-VIS spektroskopií a volitelně hmotnostní spektrometrií.

Přečištění pomocí kapalinové chromatografie na koloně

Při přípravě sloučenin příkladů 1 až 35 mohou být jako vedlejší produkty tvořeny 1- a 3-O-substituované 1H-indazoly obecného vzorce V.

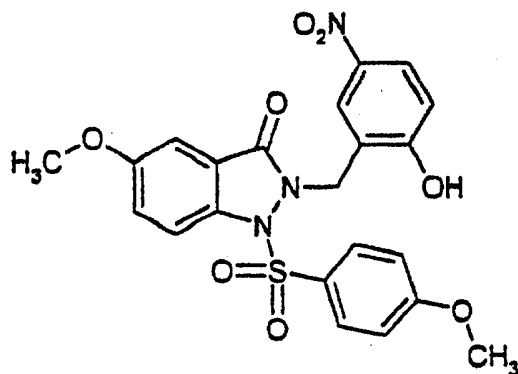


Vzorec V

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být obvykle separovány od sloučenin obecného vzorce V rekrystalizací. Pokud je tento postup nedostatečný, je nutná chromatografická separace za následujících podmínek: stacionární fáze: běžná silikagelová fáze, například Si 60 až 100 A, velikost částic 5 - 100 μ m. Eluens:

methylenchlorid/ethylacetat = 95/5 nebo methylenchlorid/methanol = 95/5. Sloučeniny obecného vzorce I jsou polárnější než sloučeniny obecného vzorce V takže jsou sloučeniny obecného vzorce I za uvedených chromatografických podmínek eluovány jako první. Tento způsob přečištění je použitelný pro všechny příklady 1 až 35.

Příklad 1: 2-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-5-methoxy-1-(4-methoxybenzensulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;



5,01 g (15 mmol) 5-methoxy-1H-indazol-3-yl-4-methoxybenzensulfonatu se rozpustí v 70 ml DMSO a po částech reaguje s 1,5 g (37,5 mmol) hydridu sodného (60%). Po mísení po dobu 2 hodin se po kapkách přidá roztok 2,81 g (15 mmol) 2-hydroxy-5-nitrobenzylchloridu ve 25 ml DMSO a směs se mísí při 90-100 °C po dobu 3 hodin. Po ochlazení se přidá 400 ml vody a směs se mísí po dobu 3 hodin a extrahuje se třikrát 400 ml ethylacetatu. Kombinované organické fáze se promyjí 100 ml vody, suší se přes síran sodný a destilují se do sucha ve vakuu a zbytek se rekrystalizuje z ethanolu.

Výtěžek: 3,0 g (41,1% teoretického výtěžku)

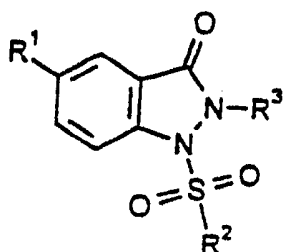
t.t. 215-217 °C

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 ; 300 MHz): = 46,0 CH_2N ; 55,8 $2\times\text{CH}_3\text{O}$; 165,1 C=O.

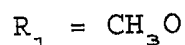
Ir (KBr): $\nu = 1669 \text{ cm}^{-1}$ C=O.

Sloučeniny uvedené v tabulce 1 se připraví analogickými způsoby.

Tabulka 1

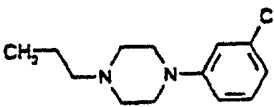
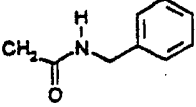
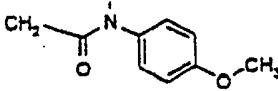


Vzorec VI

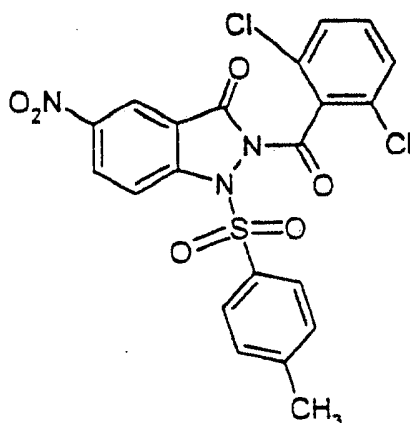


Příklad	R ²	R ³	Výtěžek (% teor.)	T.t. (°C)	IR (KBr) [cm ⁻¹] C=O	¹³ C-NMR (DMSO) N-CH ₂
2	4-Tolyl		20	212-215 (2-PrOH)	1673	46.62
3	4-trifluor- metoxyfenyl		67	99-103 (EtOH)	1694	46.81
4	4-chlor- fenyl		66	212-216 (MeCN)	1690	45.33
5	4-fluor- fenyl		55	210-212 (EtOH)	1690	46.54
6	4-Acetyl- amino fenyl		25	242-244 (EtOH)	1672; 1713	46.50
7	4-Tolyl		12	151 (MeOH)	1703	48.89
8	4-chlor- fenyl		8	179 (EtOH)	1704	49.81

9	4-fluor-phenyl		28	167-169 (EtOH)	1708	49.53
10	4-Tolyl		65	164-167 (2-PrOH)	1712	44.54
11	4-fluor-phenyl		16	151-153 (MeCN)	1713	49.36
12	4-Tolyl		10	125-127 (MeCN)	1704	47.77
13	4-Tolyl		18	110 (EtOH)	1704	49.86
14	4-Tolyl		52	192-193 (MeCN)	1703	47.14
15	4-Tolyl		58	137-139 (2-PrOH)	1708	46.22
16	4-Tolyl		19	140-145 (EtOH)	1690; 1716	41.20
17	4-Tolyl		10	151-153 (EtOH)	1718	46.99
18	4-Tolyl		7	125-126 (2-PrOH)	1717	46.86
19	4-Methoxy-phenyl		14	76-81 (EtOH)	1711	48.70
20	4-Acetyl-amino phenyl		15	245-247 (MeCN)	1714	38.22; 44.75
21	4-Tolyl		14	157-162 (EtOH)	1704	45.71; 47.78; 52.78; 55.77

22	4-chlor-fenyl		11	166-168 (MeCN)	1704	45.92; 47.75; 52.80; 55.80
23	4-Tolyl		5	221-223 (EtOH)	1685; 1718	42.27; 50.24
24	4-Tolyl		6	226-228 (EtOH)	1690; 1704	51,31

Příklad 25: 2-(2,6-dichlorbenzoyl)-5-nitro-1-toluen-4-sulfonyl)-
-1,2-dihydroindazol-3-on



5,0 g (0,015 mol) (5-nitro-1H-indazol-3-yl)-toluen-4-sulfonatu se rozpustí v 50 ml pyridinu a směs se mísí při 80 °C po dobu 30 minut s 3,77 g (0,018 mol) 2,6-dichlorbenzoylchloridu. Po ochlazení se směs smísí se 150 ml vody, reaguje s 5N HCl a pevný materiál se odfiltruje za odsávání a promyje se vodou. Surový materiál se přečistí preparativní HPLC za použití silikagelu Si 60 a methylenchloridu/ethylacetatu (99/1) jako eluens.

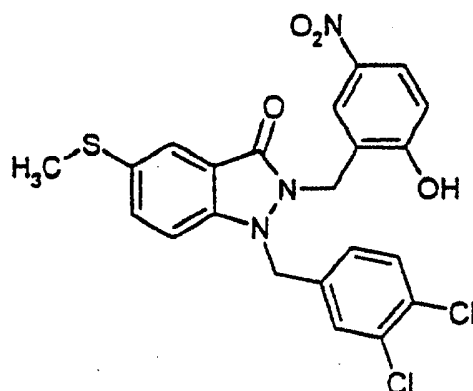
Výtěžek: 2,4 g (32% teoretického výtěžku)

t.t. 195-197 °C (EtOAc)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 ; 300 MHz): = 20,27 CH_3 ; 159,33 C=O; 162,87 C=O.

IR (KBr): ν = 1726 cm^{-1} C=O.

Příklad 26: 1-(3,4-dichlorbenzyl)-2-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-5-methylthio-1,2-dihydroindazol-3-on, hydrát



3,6 g (11 mmol) 1-(3,4-dichlorbenzyl)-5-methylthio-1H-indazol-3-olu se rozpustí ve 100 ml DMSO a po částech reaguje s 0,34 g (13,2 mmol) hydridu sodného (95%). Po mísení po dobu 2-hodin se po kapkách přidá roztok 2,1 g (11 mmol) 2-hydroxy-5-nitrobenzylchloridu ve 20 ml DMSO a směs se mísí při 60 °C po dobu 3 hodin. Po ochlazení se po kapkách přidá 200 ml vody, směs se mísí po dobu 4 hodin a pevný materiál se odfiltruje za odsávání. Sraženina se extrahuje mísením s methanolem za zahřívání a rekrystalizuje se z 2-propanolu.

Výtěžek: 1,0 g (18,5% teoretického výtěžku)

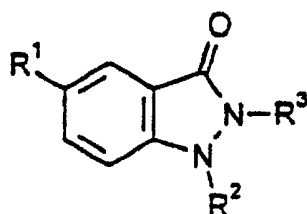
t.t. 225 °C

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 ; 300 MHz): = 13,7 CH_3S ; 48,8 $2\times\text{CH}_2\text{N}$; 160,0 C=O.

IR(KBr): ν = 1623 cm^{-1} C=O.

Sloučeniny uvedené v tabulce 2 se připraví analogicky, za použití 5-methoxy-1-(3-nitrobenzyl)-1H-indazol-3-olu jako výchozího materiálu.

Tabulka 2

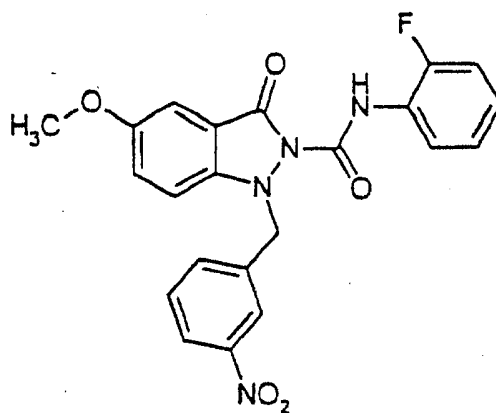


Vzorec VII

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

Příklad	R ²	R ³	Výtěžek (% teor.)	T.t. (°C)	IR (KBr) [cm ⁻¹] C=O	¹³ C-NMR (DMSO) N-CH ₂
27			61	232 (MeCN)	1642	40.51; 53.44

Příklad 28: (2-fluorfenyl)amid kyseliny 5-methoxy-1-(3-nitrobenzyl)-3-oxo-1,3-dihydroindazol-2-karboxylové



1,8 g (0,013 mol) 2-fluorfenylisokyanatanu se přidá do roztoku 3,0 g (0,01 mol) 5-methoxy-1-(3-nitrobenzyl)-1H-indazol-3-olu ve 100 ml tetrahydrofuranu a směs se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 4 hodin. Potom se zahustí na 20 ml a vzniklá sraženina se odfiltruje za odsávání a rekrystalizuje se z ethylacetatu.

Výtěžek: 1,1 g (25% teoretického výtěžku)

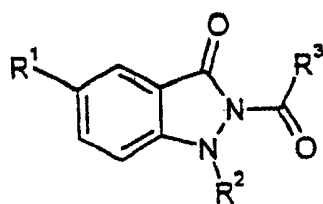
t.t. 149-151 °C

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 ; 300 MHz): = 157,22 C=O; 165,15 C=O.

Ir (KBr): ν = 1628; 1727 cm^{-1} C=O.

Sloučeniny uvedené v tabulce 3 se připraví analogickým postupem.

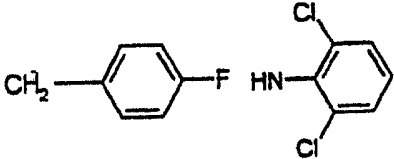
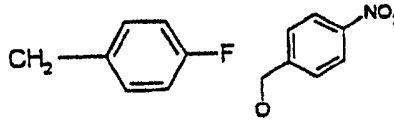
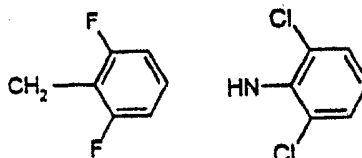
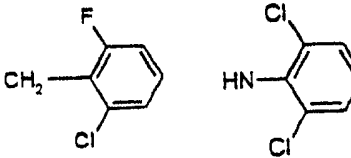
Tabulka 3



Vzorec VIII

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

Příklad	R^2	R^3	Výtěžek (% teor.)	T.t. (°C)	IR (KBr) [cm^{-1}] C=O	^{13}C -NMR (CDCl_3) C=O
29			31	170-172 (EtOAc)	1684; 1730	156.77; 164.88
30			78	200-201 (EtOH)	1693; 1732	155.21; 163.16
31			49	149-154 (EtOH)	1685; 1721	156.65; 164.95; 166.48

32		65	165 (MeCN)	1695; 1736	156.43; 165.01
33		8	156-158 (MeCN)	1730 b	157.05; 164.83
34		50	169-171 (EtOAc)	1692; 1740	159.38; 168.14
35		60	151-153 (EtOH)	1687; 1737	156.79; 165.53

Pro stanovení antiasthmatického, antialergického, protizánětlivého a/nebo imunomodulačního působení sloučenin podle předkládaného vynálezu byly provedeny pokusy in vitro a in vivo. Sloučeniny vzorce I podle předkládaného vynálezu se překvapivě váží na imunofiliny a inhibují jejich peptidyl-prolyl cis-izomerasovou (PPIasovou) aktivitu. Pro počáteční skrínig (10 mmol/l) se stanovila inhibice lidského cyklofilinu B v PPIasovém testu.

Test pro stanovení peptidyl-prolyl izomerasové (PPIasové) aktivity a inhibice

Způsob:

PPIasová aktivita se testuje za použití běžného enzymatického testu (G. Fisher, H. Bang, C. Mech, Biomed. Biochim. Acta 43: 1101-1111; G. Fisher, H. Bang, A. Schellenberger, Biochim. Biophys. Acta 791, (1984), 87-97; D.H. Rich et al., J. Med. Chem. 38: 4164-4170, (1995).

Sloučeniny vzorce I podle předkládaného vynálezu jsou pre-inkubovány při 4 °C během 15 minut s 10 nmol Cyp B. Enzymová reakce je spuštěna po přidání testovacího peptidu Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-Nan po přidání chymotrypsinu a HEPES pufru. Potom se zaznamenává a hodnotí změna extinkce při 390 nm. Fotometricky detekované změny extinkce jsou způsobeny dvěma pod-reakcemi: (a) rychlým štěpením trans-peptidu chymotrypsinem; (b) neenzymatickou cis-trans izomerizací, která je katalyzována cyklofiliny. Příslušné PPIasové aktivity sloučenin obecného vzorce I podle předkládaného vynálezu jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4

Příklad	Inhibice PPIasové aktivity v (%) při 10 uM
1	70
2	50
3	93
4	90
5	67
26	98

Inhibice eosinofilie pozdní fáze 24 hodin po inhalaci ovalbuminu u aktivně senzibilizovaných morčat

Způsob:

Inhibice plicní infiltrace eosinofily pomocí testovaných substancí byla testována v testu in vivo na samcích Dunkin-Hartley morčat (200-250 g) senzibilizovaných proti ovalbuminu. Senzibilizace byla provedena dvěma intraperitoneálními injekcemi suspenze 20 ug OVA spolu s 20 mg hydroxidu hlinitého jako adjuvans v 0,5 ml fyziologického salinického roztoku na zvíře, které byly podány ve dvou následujících dnech. 14 dnů po druhé injekci byl zvířatům podán mepyraminmaleat (10 mg/kg i.p.) pro prevenci úmrtí na anafylaxi. O 30 minut později byla zvířata vystavena na 30 sekund v plastovém boxu aerosolu obsahujícím OVA (0,5 mg/ml), který byl připraven v nebulizačním zařízení za použití stlačeného vzduchu (19,6 kPa) (expozice alergenem). 24 hodin po aplikaci byla zvířata utracena nadměrnou dávkou ethylurethanu (1,5 g/kg tělesné hmotnosti i.p.) a byla provedena bronchoalveolární laváž (BAL) za použití 2 x 5 ml fyziologického salinického roztoku. Odebrala se BAL kapalina, odstředila se při 300 rpm po dobu 10 minut a buněčná peleta se resuspendovala v 1 ml fyziologického salinického roztoku. Eosinofily se barvily za použití testovacího kitu do Becton-Dickinson (č. 5877) pro barvení eosinofilů a počítaly se v Neubauerově komůrce. 2 kontrolní skupiny (nebulizace fyziologickým salinickým roztokem a nebulizace roztokem OVA) se použily v každém testu.

Procento inhibice eosinofilie v testované skupině léčené sloučeninami podle předkládaného vynálezu se vypočítalo podle následujícího vzorce:

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

Testované substance byly podávány intraperitoneálně nebo

orálně jako suspenze v 10% polyethylenglykolu 300 a 0,5% 5-hydroxyethylcelulose, a aplikace byla provedena 2 hodiny před aplikací alergenu. Kontrolní skupiny byly léčeny vehikulem odpovídajícím formě podání testované substance. Počet zvířat na kontrolní a testované skupiny byl 3-10. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 5:

Tabulka 5:

Př.	Dávka (mg)	Podání	Eosinofily milion/zvíře $x \pm s$			Inhibice (%)
			A	B	C	
1	2x30	i.p. -2h/+4h	1,89±0,42	0,51±0,25	0,55±0,12	97

A = Eosinofily v kontrolní skupině s aplikací OVA a vehikula;

B = Eosinofily ve skupině s aplikací testované substance a OVA;

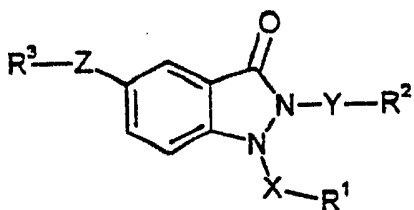
C = Eosinofily v kontrolní skupině s aplikací 0,9% NaCl a vehikula;

x = průměrné hodnoty; s = standardní odchylka;

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou proto vhodné pro přípravu léčiv pro léčbu onemocnění, která jsou spojena s potlačením imunologických dějů.

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Nové 1,2,5-trisubstituované 1,2-dihydroindazol-3-ony obecného vzorce I



vzorec I

kde X, Y, Z, R¹, R² a R³ mají následující významy:

X může být -SO₂-, -SO-, -(CH₂)_p-, -(CH₂)_p-O-, -(CH₂)_p-(C=O)-, -(CH₂)_p-(C=O)-NH-, -(CH₂)_p-CHOH-, -CHOH-(CH₂)_p-, -(CH₂)_p-CH=CH-, -CH=CH-(CH₂)_p-, kde p = 1...4;

Y může být -(C=O)-, -(C=O)-NH-, -(C=O)-NH-(CH₂)_p-, -(C=O)-(CH₂)_p-, -(CH₂)_p-, -(CH₂)_p-O-, -(CH₂)_p-(C=O)-, -(CH₂)_p-(C=O)-NH-, -(CH₂)_p-(C=O)-NH-(CH₂)_p-, -(CH₂)_p-CHOH-, -CHOH-(CH₂)_p-, -(CH₂)_p-CH=CH-, -CH=CH-(CH₂)_p-, kde p = 1...4;

Z může být -O-, -O-(CH₂)_p-, kde p = 1...4, -NH-, -NH(C=O)-, -NH-(C=O)-NH-, -NH-(C=O)-O-, -NH-CH₂-(C=O)- a -NH-(C=O)-CH₂-;

R¹, R² a R³ mohou být stejné nebo různé a mají následující významy: mono-, bi- nebo tricyklické nasycené nebo mono- nebo polynenasycené karbocykly obsahující 5 až 14 atomů v kruhu, konkrétně fenyl, naftyl, anthranyl, fluorenyl; nebo mono-, bi- nebo tricyklické nasycené nebo mono- nebo polynenasycené heterocykly obsahující 5 až 15 atomů v kruhu a 1 až 6 heteroatomů, kterými jsou výhodně N, O a S, konkrétně trifenyl,

pyridinyl, isoxazolyl, benzimidazolyl, benzo[1,3]dioxolyl, pyrimidinyl, chinolyl, chinazoliny, morfolinyl, pyrrolidinyl, pyrrolyl, benz[1,2,4]oxadiazolyl, benzothiazolyl; kde karbocykly a heterocykly mohou být mono- nebo polysubstituované skupinami vybranými z následujících skupin:

-C₁-C₆alkyl, -O-C₁-C₆alkyl, -O-C₃-C₇cykloalkyl, mono-, bi- nebo tricyklické nasycené nebo mono- nebo polynenasycené karbocykly obsahující 3 až 14 atomů v kruhu, mono-, bi- nebo tricyklické nasycené nebo mono- nebo polynenasycené heterocykly mající 5 až 15 atomů v kruhu a 1 až 6 heteroatomů, kterými jsou výhodně N, O a S, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -NO₂, -NHC₁-C₆alkyl, -N(C₁-C₆alkyl)₂, -NHC₆-C₁₄-aryl, -N(C₆-C₁₄-aryl)₂, -N(C₁-C₆alkyl)-(C₆-C₁₄-aryl), -NHCOC₁-C₆alkyl, -NHCOC₆-C₁₄-aryl, -CONHC₁-C₆alkyl, -CONHC₆-C₁₄-aryl, -CONHSO₂C₁-C₆alkyl, -CONHSO₂C₆-C₁₄-aryl, -CN, -(CO)C₁-C₆alkyl, -(CS)C₁-C₆alkyl, -COOH, -COOC₁-C₆alkyl, -O-C₆-C₁₄-aryl, -O-(CO)C₁-C₆alkyl, -O-(CO)C₆-C₁₄-aryl, benzyl, benzyloxy, -S-C₁-C₆alkyl, -S-C₆-C₁₄-aryl, -CF₃, -(CH₂)_p-COOH, kde p je 1 až 4, -(CH₂)_p-COOC₁-C₆alkyl, kde p = 1 až 4, -SO₂-C₁-C₆alkyl, -SO₂C₆-C₁₄-aryl;

R¹ může být dále H (ale ne tehdy, pokud X = CH₂);

R³-Z může být dále NO₂;

s podmínkou, že jsou vyloučeny sloučeniny obecného vzorce I,

pokud je Z -NH-(C=O)-, -NH-(C=O)-NH-, -NH-(C=O)-O-, -NH-(C=O)-CH₂-, a zároveň je R¹ fenyl, monosubstituovaný nebo polysubstituovaný skupinami vybranými z následujících skupin: -COOH, COOC₁-C₆alkyl, -(CH₂)_p-COOH, kde p = 1 až 4, -(CH₂)_p-COOC₁-C₆alkyl, kde p = 1 až 4, -CONHC₁-C₆alkyl,

-CONHC₆-C₁₋₄-aryl, -CONHSO₂C₁-C₆alkyl, -CONHSO₂C₆-C₁₋₄-aryl, 1H-tetrazol-5-yl, potom nesmí být R² fenyl, monosubstituovaný nebo polysubstituovaný CN, halogenem, C₁-C₄alkylem, C₁-C₄alkyloxy skupinou, CF₃; a

pokud R³-Z = NO₂, tak nesmí mít R¹-X a R²-Y současně následující významy:

R¹-X = benzyl, 4-methoxybenzyl,

R²-Y = benzyl, pikolyl.

2. Sloučeniny vzorce 1 vybrané z následující skupiny:

2-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-5-methoxy-1-(4-methoxybenzensulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;

2-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-5-methoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;

2-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-5-methoxy-1-(4-trifluomethoxybenzensulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;

2-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-5-methoxy-1-(4-chlorbenzensulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;

1-(4-fluorbenzensulfonyl)-2-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-5-methoxy-1,2-dihydroindazol-3-on;

N-(4-[2-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-5-methoxy-3-oxo-2,3-dihydroindazol-1-sulfonyl]fenyl)acetamid;

2-(4-fluorbenzyl)-5-methoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;

2-(4-fluorbenzyl)-5-methoxy-1-(4-chlorbenzensulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;

1-(4-fluorbenzensulfonyl)-2-(4-fluorbenzyl)-5-methoxy-1,2-dihydroindazol-3-on;

2-(2-fluorbenzyl)-5-methoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;

1-(4-fluorbenzensulfonyl)-2-(2-fluorbenzyl)-5-methoxy-1,2-dihydroindazol-3-on;

2-(3-methoxybenzyl)-5-methoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2-

-dihydroindazol-3-on;

2-(3-trifluormethylbenzyl)-5-methoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-
-1,2-dihydroindazol-3-on;

2-[2-(4-chlorfenyl)thiazol-4-ylmethyl]-5-methoxy-1-(toluen-
-4-sulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;

5-methoxy-2-(3-fenylallyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2-
-dihydroindazol-3-on;

5-methoxy-2-(3-oxo-3-fenylpropyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2-
-dihydroindazol-3-on;

2-[2-(2,6-difluorfenoxy)ethyl]-5-methoxy-1-(toluen-
-4-sulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;

2-[2-(2-brom-4,6-difluorfenoxy)ethyl]-5-methoxy-1-(toluen-
-4-sulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;

2-[2-(2-brom-4,6-difluorfenoxy)ethyl]-5-methoxy-1-(4-
methoxybenzensulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;

N-(4-{2-[2-(2,4-ioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)ethyl]-
-5-methoxy-3-oxo-2,3-dihydroindazol-1-sulfonyl}fenyl)acetamid;

2-{3-[4-(3-chlorfenyl)piperazin-1-yl]-propyl}-5-methoxy-1-
-(toluen-4-sulfonyl)-1,2-dihydroindazol-3-on;

1-(4-chlorbensensulfonyl)-2-{3-[4-(3-chlorfenyl)piperazin-
-1-yl]-propyl}-5-methoxy-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2-
-dihydroindazol-3-on;

N-benzyl-2-[5-methoxy-3-oxo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,3-
-dihydroindazol-2-yl]acetamid;

2-[5-methoxy-3-oxo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,3-dihydroindazol-
-2-yl]-N-(4-methoxyfenyl)acetamid;

2-(2,6-dichlorbenzoyl)-5-nitro-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2-
dihydroindazol-3-on;

1-(3,4-dichlorbenzyl)-2-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-5-
-methylthio-1,2-dihydroindazol-3-on;

2-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-5-methoxy-1-(3-nitrobenzyl)-
-1,2-dihydroindazol-3-on;

(2-fluorfenyl)amid kyseliny 5-methoxy-1-(3-nitrobenzyl)-

- 3-oxo-1,3-dihydroindazol-2-karboxylové;
 (2,6-dichlorfenyl)amid kyseliny 5-methoxy-1-(3-nitrobenzyl)-
 -3-oxo-1,3-dihydroindazol-2-karboxylové;
 (2-fluor-6-trifluormethylfenyl)amid kyseliny 5-methoxy-1-
 -(3-nitrobenzyl)-3-oxo-1,3-dihydroindazol-2-karboxylové;
 Methyl-3-[2-(2-fluorfenylkarbamoyl)-5-methoxy-3-oxo-2,3-
 -dihydroindazol-1-ylmethyl]benzoat;
 (2,6-dichlorfenyl)amid kyseliny 1-(4-fluorbenzyl)-5-
 -methoxy-3-oxo-1,3-dihydroindazol-2-karboxylové;
 4-nitrobenzyl)-1-(4-fluorbenzyl)-5-methoxy-3-oxo-1,3-
 -dihydroindazol-2-karboxylat;
 (2,6-dichlorfenyl)amid kyseliny 1-(2,6-difluorbenzyl)-5-
 -methoxy-3-oxo-1,3-dihydroindazol-2-karboxylové;
 (2,6-dichlorfenyl)amid kyseliny 1-(2-chlor-6-fluorbenzyl)-5-
 -methoxy-3-oxo-1,3-dihydroindazol-2-karboxylové.

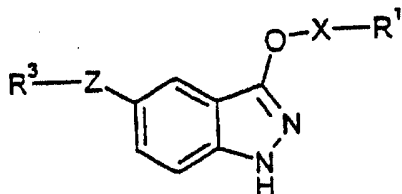
3. Fyziologicky přijatelné soli nových sloučenin vzorce 1 podle nároků 1 nebo 2 v y z n a č u j í c í s e t í m, že jsou připraveny neutralizací bazí anorganickými nebo organickými kyselinami nebo neutralizací kyselin anorganickými nebo organickými bazemi nebo kvarternizací terciálních aminů za vzniku kvarterních amoniových solí.

4. Použití sloučenin vzorce 1 a jejich solí podle jakéhokoliv z nároků 1 až 3 jako terapeuticky aktivních sloučenin pro výrobu léků pro léčbu onemocnění zprostředkovaných PPIasou.

5. Použití sloučenin vzorce 1 a jejich solí podle jakéhokoliv z nároků 1 až 3 jako terapeuticky aktivních sloučenin pro výrobu léků pro léčbu onemocnění spojených s potlačením imunitních dějů.

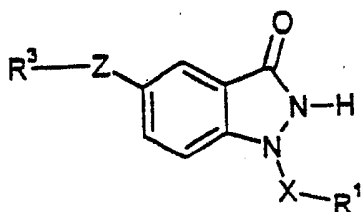
6. Způsob přípravy sloučenin vzorce I podle jakéhokoliv z nároků 1 až 3 v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje:

(a) pro $X = -SO_2-$, $-SO-$, reakci postupem podle schematu 1 tak, že 1H-indazol-3-yl sulfonaty II

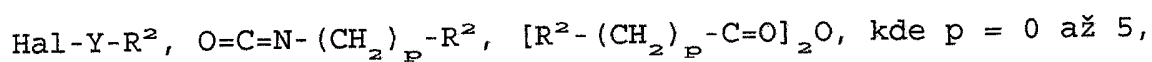


Vzorec II

reagují za přítomnosti báze a případně za přítomnosti ředidla, za zisku sloučenin obecného vzorce III



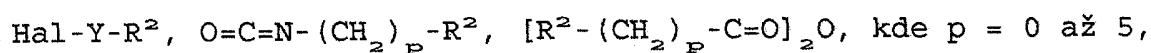
kde R^1 , R^3 , X a Z jsou stejné, jak byly definovány v nároku 1, a reakcí 1H-indazol-3-yl sulfonátů II nebo 1-sulfonylindazolů III, pokud je to vhodné, tak za přítomnosti báze, zejména hydridu sodného, a pokud je to vhodné, tak za přítomnosti ředidla, zejména dimethylsulfoxidu, se sloučeninami obecného vzorce



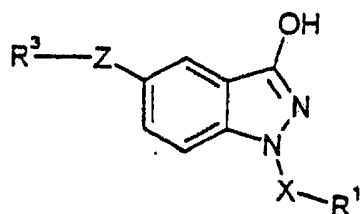
kde R^1 , R^2 , R^3 , X , Y a Z jsou stejné, jak byly definovány v nároku 1 a Hal je atom halogenu vybraný ze skupiny zahrnující F, Cl, Br nebo I, za zisku sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 , R^3 , X , Y a Z jsou stejné, jak byly definovány v nároku 1;

(b) pro $X = \text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-O-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-(C=O)-}$,

$-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_p-\text{CHOH}-$, $-\text{CHOH}-(\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_p-$, kde $p = 1-4$, reakci postupem podle schematu 2,
 při které sloučeniny obecného vzorce III reagují, pokud je to
 vhodné, tak za přítomnosti baze, zejména hydridu sodného,
 a pokud je to vhodné, tak za přítomnosti ředidla, zejména
 tetrahydrofuranu nebo dimethylsulfoxidu, se sloučeninami obecného
 vzorce



kde R^1 , R^2 , R^3 , X , Y a Z jsou stejné, jak byly definovány
 v nároku 1 a Hal je atom halogenu vybraný ze skupiny zahrnující
 F, Cl, Br nebo I, za zisku sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 ,
 R^2 , R^3 , X , Y a Z jsou stejné, jak byly definovány v nároku 1;
 kde sloučenina vzorce III může být také přítomna v tautomerní
 formě jako sloučenina vzorce IV



podle schematu 3.

7. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m,
 že obsahuje jako aktivní složku alespoň jednu sloučeninu vzorce I
 podle jakéhokoliv z nároků 1 až 3 a fyziologicky přijatelné
 nosiče a/nebo ředidla nebo pomocná činidla.

8. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m,
 že obsahuje jako aktivní složku alespoň jednu sloučeninu vzorce I
 podle jakéhokoliv z nároků 1 až 3 a vhodný nosič.

9. Farmaceutický prostředek podle jakéhokoliv z nároků 1, 2, 3, 7 a 8 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě tablety, potahované tablety, kapsle, aerosolu, práškového prostředku, náplasti, roztoku, ampule nebo čípku.

10. Použití sloučenin vzorce I podle jakéhokoliv z nároků 1 až 3 a/nebo farmaceuticky přijatelných solí podle nároků 7 a 8 jako činidel majících antiasthmatické, antialergické, protizánětlivé a/nebo imunomodulační účinky buď samostatně nebo ve vzájemné kombinaci nebo v kombinaci s nosiči.