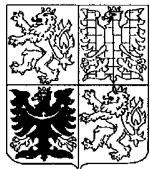


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29.04.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **05.05.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/98108125**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.04.2001**
(Věstník č. 4/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/02900**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/57115**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4095

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 413/10
C 07 D 405/10
C 07 D 493/10
C 07 D 413/14
A 61 K 31/423
A 61 K 31/4184
A 61 P 17/00
A 61 P 11/00

(71) Přihlašovatel:

BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK
GMBH, Konstanz, DE;

(72) Původce:

Bär Thomas, Reichenau, DE;
Martin Thomas, Konstanz, DE;
Ulrich Wolf-Rüdiger, Konstanz, DE;
Amschler Hermann, Radolfzell, DE;
Gutterer Beate, Allensbach, DE;
Flockerzi Dieter, Allensbach, DE;
Hatzelmann Armin, Allensbach, DE;
Boss Hildegard, Konstanz, DE;
Beume Rolf, Konstanz, DE;
Kilian Ulrich, Reichenau, DE;
Kley Hans-Peter, Allensbach, DE;

(74) Zástupce:

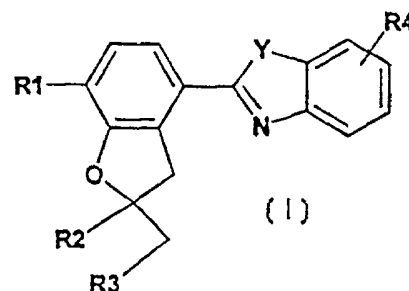
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nový benzimidazol a benzoxazol

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R1, R2, R3, R4 a Y mají specifické významy, jsou nové účinné látky pro léčení onemocnění dýchacích cest. Léčivo je obsahující a použití uvedených sloučenin pro léčení onemocnění dýchacích cest a kožních onemocnění.



Nový benzimidazol a benzoxazol

Oblast techniky

Vynález se týká nových benzimidazolů a benzoxazolů, které se používají ve farmaceutickém průmyslu k výrobě léčiv.

Dosavadní stav techniky

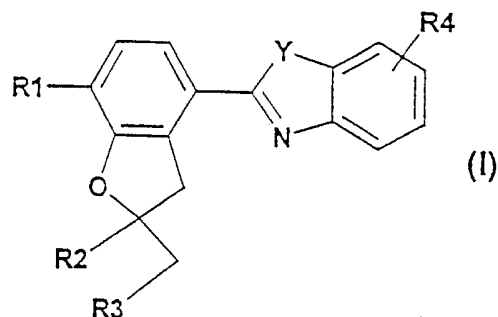
V mezinárodní patentové přihlášce WO94/12461 jsou mezi jiným popsány 2-(substituovaný fenyl)-benzimidazoly jako selektivní inhibitory fosfodiesterázy typu 4.

V mezinárodní patentové přihlášce WO96/11917 se objevují 2-(substituovaný fenyl)-benzdiazoly jako selektivní PDE 4 inhibitory.

Podstata vynálezu

Bylo zjištěno, že následně blíže popsané nové sloučeniny obecného vzorce I mají zvláště výhodné vlastnosti.

Předmětem vynálezu jsou tedy sloučeniny vzorce I,



kde

Y znamená atom kyslíku nebo skupinu NH,

R1 znamená 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmetoxy, benzyloxy, nebo zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy,

R2 znamená vodík nebo 1-4C-alkyl a

R3 znamená vodík nebo 1-4C-alkyl,

nebo kde

R2, R3 představují společně a včetně obou atomů uhlíku, na které jsou navázány,

spirovazebný 5-, 6- nebo 7-členný uhlovodíkový cyklus, který může být přerušen atomem kyslíku,

R4 znamená C(O)R5, C(O)R6, -C_nH_{2n}-C(O)R5 nebo -C_nH_{2n}-C(O)R6, přičemž

R5 znamená hydroxy, 1-7C-alkoxy, 3-7C-alkoxy, 3-7C-cykloalkylmetoxy, H₂N-C_mH_{2m}-O- nebo R51(R52) N-C_pH_{2p}-O-, přičemž

R51 znamená vodík, 1-7C-Alkyl, 3-7C-cykloalkyl nebo 3-7-cykloalkylmetyl a

R52 znamená 1-7C-Alkyl, 3-7C-cykloalkyl nebo 3-7C-cykloalkylmetyl, nebo přičemž

R51 a R52 znamenají společně a včetně atomu dusíku, na který jsou oba vázány, 5-, 6- nebo 7-členný uhlovodíkový cyklus, který může být přerušen skupinou -N(R7) nebo atomem kyslíku,

R6 znamená N(R61)R62, přičemž R61 a R62 znamenají nezávisle na sobě vodík, 3-7C-cykloalkyl nebo 3-7C-cykloalkylmetyl,

R7 znamená vodík nebo 1-4C-alkyl,

m je 2, 3 nebo 4,

n je 1,2,3 nebo 4,

p je 1,2,3 nebo 4,

a soli těchto sloučenin.

1-4C-alkyl jsou alkylové zbytky s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku. Například můžeme jmenovat butyl-, isobutyl-, sec.-butyl-, tert.-butyl-, propyl-, isopropyl-, etyl- a metylový zbytek.

1-7C-alkyl jsou alkylové zbytky s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 7 atomy uhlíku. Například můžeme jmenovat heptyl-, isoheptyl- (5methylhexyl-), hexyl-, isohexyl- (4-methylpentyl-), neoheptyl- (3,3-dimethylbutyl-), pentyl-, isopentyl- (3-methylbutyl-), neopentyl- (2,2-dimethylpropyl-), butyl-, isobutyl-, sec.-butyl-, tert.-butyl-, propyl-, isopropyl-, etyl- a metylový zbytek.

1-4C-alkoxy jsou zbytky, které vedle atomu kyslíku obsahují také alkylové zbytky s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Například můžeme jmenovat butoxy-, iso-butoxy-, sec.-butoxy-, tert.-butoxy-, propoxy-, isopropoxy-, a přednostně etoxy- a metoxy-zbytek.

3-7C-cykloalkoxy jsou cyklopropyloxy, cyklobutyloxy, cyklopentyloxy, cyklohexyloxy a cykloheptyloxy, ze kterých mají přednost cyklopropyloxy, cyklobutyloxy a cyklopentyloxy.

3-7C-cykloalkylmetoxy jsou cyklopropylmetoxy, cyklobutylmetoxy, cyklopentylmetoxy, cyklohexylmetoxy a cykloheptylmetoxy, ze kterých mají přednost cyklopropylmetoxy, cyklobutylmetoxy a cyklopentylmetoxy.

Jako zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy můžeme například jmenovat 2,2,3,3,3-pentafluorpropoxy-, perfluoretoxy-, 1,2,2-trifluoretoxy-, zvláště 1,1,2,2-tetrafluoretoxy-, 2,2,2-trifluormetoxy-, trifluormetoxy a přednostně difluormetoxy-zbytek.

Jako spirovazebný 5-, 6- nebo 7- členný uhlovodíkový cyklus, který může být přerušen atomem kyslíku, můžeme například jmenovat cyklopentan-, cyklohexan-, cykloheptan-, tetrahydrofuran- a tetrahydropyranový cyklus.

Jako zbytky $-C_nH_{2n}-$ a $C_pH_{2p}-$ přicházejí v úvahu zbytky s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku. Například můžeme jmenovat butylen-, isobutylen-, propylen-, iso-propylen-, etylen-, 1-metylmetylen- a metylenový zbytek.

Jako zbytky $-C_mH_{2m}-$ přicházejí v úvahu zbytky s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 2 až 4 atomy uhlíku. Například můžeme jmenovat butylen-, isobutylen-, propylen-, isopropylen-, etylen- a 1-metylmetylen- a metylenový zbytek.

1-7C-alkoxy jsou zbytky, které obsahují vedle atomu kyslíku také alkylový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 7 atomy uhlíku. Například můžeme jmenovat heptyloxy-, isoheptyloxy- (5-methylhexyloxy-), hexyloxy-, isohexyloxy- (4-methylpentyloxy-), neoheptyloxy- (3,3-dimethylbutoxy-), pentyloxy-, isopentyloxy- (3-methylbutoxy-), neopentyloxy- (2,2-dimethylpropoxy-), butoxy-, isobutoxy-, sec.-butoxy-, tert.-butoxy, propoxy- a přednostně isopropoxy-, etoxy- a metoxy-zbytek.

Jako příklady pro seskupení $R_{51}(R_{52})N-$, ve kterém R_{51} a R_{52} společně a včetně atomu dusíku, na který jsou oba vázány, znamenají 5-, 6- nebo 7- členný uhlovodíkový cyklus, který může být přerušen skupinou $-N(R_7)-$ nebo atomem kyslíku, můžeme uvést 4-metyl-1-piperaziny-, 1-piperaziny-, 1-pyrrolidiny-, 1-piperidyl-, 1-hexahydro-azepiny- a 4-morfolinový zbytek.

3-7C-cykloalkyl je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a cykloheptyl,

ze kterých mají přednost cyklopropyl, cyklobutyl a cyklopentyl.

3-7C - cykloalkylmetyl je metylový zbytek, který je substituován jedním z předem definovaných 3-7C-cykloalkyl-zbytků. Jako 3-5C-cykloalkymetylové zbytky můžeme jmenovat cyklopropylmetyl, cyklobutylmetyl a cyklopentylmetyl.

Jako soli sloučenin vzorce I přicházejí do úvahy - podle substituce- všechny adiční soli s kyselinami a soli s bázemi. Zvláště jsou zmíněny farmakologicky přijatelné soli anorganických a organických kyselin, které se obvykle v galenice používají.

Jako takové jsou vhodné na jedné straně ve vodě rozpustné a nerozpustné adiční soli s kyselinami jako například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina dusičná, kyselina sírová, kyselina octová, kyselina citronová, kyselina D-glukonová, kyselina benzoová, kyselina 2-(4-hydroxybenzoyl)-benzoová, kyselina máselná, kyselina sulfosalicylová, kyselina maleinová, kyselina laurová, kyselina jablečná, kyselina fumarová, kyselina jantarová, kyselina oxalová, kyselina viná, kyselina embonová, kyselina stearová, kyselina toluensulfonová, kyselina metansulfonová nebo kyselina 3-hydroxy-2-naftenová, přičemž se při výrobě soli používají kyseliny v ekvimolárním nebo od něho odchylném množstevním poměru. To závisí na tom, zda se jedná o jedno nebo vícemocnou kyselinu a na tom, jaká sůl je požadována.

Na druhé straně přicházejí v úvahu také soli s bázemi. Jako příklad solí s bázemi můžeme zmínit alkalické- (lithné-, sodné-, draselné-) nebo vápenaté-, hlinité-, hořečnaté-, soli titanu-, soli amonné-, megluminové nebo guanidinové soli, přičemž se také při výrobě soli používají zásady v ekvimolárním nebo od něho odchylném množstevním poměru.

Farmakologicky přijatelné soli, které mohou při výrobě sloučenin podle vynálezu v průmyslovém měřítku vznikat jako technologické produkty, se odborníkům známým postupem převádějí na farmakologicky přijatelné.

Odborníkům je známo, že sloučeniny podle vynálezu stejně tak jako jejich soli mohou obsahovat různá množství rozpouštědel, kupříkladu jsou-li izolovány v krystalické formě.

Vynález zahrnuje proto také všechny solváty a zvláště všechny hydráty sloučenin vzorce I, stejně tak všechny solváty a zvláště všechny hydráty solí sloučenin vzorce I.

Výhodné sloučeniny vzorce I jsou takové, kde

Y znamená atom kyslíku nebo skupinu NH,

R1 znamená 1-4C-alkoxy, 3-5C-cykloalkoxy, 3-5C-cykloalkylmetoxy nebo zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-2C-alkoxy,

R2 znamená 1-4C-alkyl a

R3 znamená vodík nebo 1-4C-alkyl,

nebo kde

R2 a R3 znamenají společně a včetně obou atomů uhlíku, na který jsou vázány,

spirovazebný cyklopentan-, cyklohexan-, tetrahydrofuran- nebo tetrahydropyranový cyklus,

R4 znamená C(O)R5, C(O)R6, -C_nH_{2n}-C(O)R5 nebo -C_nH_{2n}-C(O)R6, přičemž

R5 znamená hydroxy, 1-7C-alkoxy, 3-7C-cykloxy, 3-7C-cykloalkylmetoxy,

H₂N-C_mH_{2m}-O- nebo R₅₁(R₅₂)N-C_pH_{2p}-O-, přičemž

R₅₁ znamená vodík nebo 1-4C-alkyl a

R₅₂ znamená 1-4C-alkyl nebo přičemž

R₅₁ a R₅₂ společně a včetně atomu dusíku, na který jsou oba vázány, znamenají

5-, 6- nebo 7-členný uhlovodíkový cyklus, který může být přerušen skupinou -N(R₇)- nebo atomem kyslíku,

R6 znamená $N(R61)R62$, přičemž R61 a R62 znamenají nezávisle na sobě
vodík nebo 1-4C-alkyl,

R7 znamená vodík nebo 1-4C-alkyl,

m je 2,3 nebo 4,

n je 1 nebo 2,

p je 1,2,3 nebo 4,

a soli těchto sloučenin.

Ještě výhodnější sloučeniny vzorce I jsou takové, kde

Y znamená atom kyslíku nebo skupinu NH,

R1 znamená metoxy, etoxy, cyklopropylmetoxy nebo zcela nebo převážně
fluorem substituovaný 1-2C-alkoxy,

R2 a R3 znamenají společně a včetně obou atomů uhlíku, na který jsou vázány, spirovazebný
cyklopentan-, cyklohexan-, tetrahydrofuran- nebo tetrahydropyranový cyklus,

R4 znamená $C(O)R5$, $C(O)R6$, $-C_nH_{2n}-C(O)R5$ nebo $-C_nH_{2n}-C(O)R6$, přičemž

R5 znamená hydroxy, 1-4C-alkoxy nebo $R51(R52)N-C_pH_{2p}-O-$, přičemž

R51 znamená vodík nebo 1-4C-alkyl a

R52 znamená 1-4C-alkyl, nebo přičemž

R51 a R52 znamenají společně a včetně atomu dusíku, na který jsou oba vázány,
6-členný uhlovodíkový cyklus, který může být přerušen skupinou $-N(R7)-$
nebo atomem kyslíku,

R6 znamená $N(R61)R62$, přičemž R61 a R62 nezávisle na sobě znamenají
vodík nebo 1-4C-alkyl,

R7 znamená vodík nebo 1-4C-alkyl,

n znamená 1 nebo 2,

p znamená 1,2,3 nebo 4

a soli těchto sloučenin.

Ještě výhodnější sloučeniny vzorce I jsou takové, ve kterých

Y znamená atom kyslíku nebo skupinu NH,

R1 znamená metoxy,

R2 a R3 znamenají společně a včetně obou atomů uhlíku, na které jsou vázány,

spirovazebný cyklopentan- nebo tetrahydropyranový cyklus,

R4 znamená karboxyl, karboxymetyl, karboxymetylmetyl, metoxykarbonylmetyl,

metoxykarbonylmetylmetyl, metoxykarbonyl, aminokarbonyl nebo morfolin-

-4-yl-etylenoxy-karbonyl,

a soli těchto sloučenin.

Zvláště výhodné sloučeniny vzorce I jsou takové, ve kterých

Y znamená atom kyslíku nebo skupinu NH,

R1 znamená metoxy,

R2 a R3 znamenají společně a včetně obou atomů uhlíku, na který jsou vázány,

spirovazebný cyklopentanový cyklus,

R4 znamená karboxyl, karboxymetyl, karboxymetylmetyl, metoxycarbonylmetyl,

metoxykarbonylmetylmetyl, metoxykarbonyl, aminokarbonyl nebo morfolin-

-4-yl-etylenoxy-karbonyl,

a soli těchto sloučenin.

Příklady sloučenin podle vynálezu jsou uvedeny v následující tabulkách:

Tabulka 1

Sloučeniny vzorce I, kde $Y=NH$, $R4=C(O)OH$ (v poloze 5 benzimidazolového cyklu),

s následujícím dalšími významy substituentů:

<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
OCH ₃	CH ₃	H
OC ₂ H ₅	CH ₃	H
OCF ₂ H	CH ₃	H
OCF ₃	CH ₃	H
OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₂ H	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ -O-CH ₂	

Pokračování tabulky 1

<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
OCF ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	

Tabulka 2

Sloučeniny vzorce I, kde Y=O, R₄=C(O)OH (v poloze 5 benzoxazolového cyklu),
s následujícími dalšími významy substituentů:

<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
OCH ₃	CH ₃	H
OC ₂ H ₅	CH ₃	H
OCF ₂ H	CH ₃	H
OCF ₃	CH ₃	H
OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₂ H	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	

Pokračování tabulky 2

<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	

Tabulka 3

Sloučeniny vzorce I, kde Y=O, R₄=C(O)OH (v poloze 5 benzoxazolového cyklu),
s následujícími dalšími významy substituentů:

<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
OCH ₃	CH ₃	H
OC ₂ H ₅	CH ₃	H
OCF ₂ H	CH ₃	H
OCF ₃	CH ₃	H
OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₂ H	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O	

Pokračování tabulky 3

<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	

Tabulka 4

Sloučeniny vzorce I, kde Y=NH, R₄=C(O)OCH₃ (v poloze 5 benzimidazolového cyklu),
s následujícími dalšími významy substituentů:

<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
OCH ₃	CH ₃	H
OC ₂ H ₅	CH ₃	H
OCF ₂ H	CH ₃	H
OCF ₃	CH ₃	H
OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₂ H	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	

Pokračování tabulky 4

<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	

Tabulka 5

Sloučeniny vzorce I, kde Y=O, R₄=C(O)OCH₃ (v poloze 5 benzoxazolového cyklu),
s následujícími dalšími významy substituentů:

<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
OCH ₃	CH ₃	H
OC ₂ H ₅	CH ₃	H

Pokračování tabulky 5

<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
OCF ₂ H	CH ₃	H
OCF ₃	CH ₃	H
OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₂ H	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	

Pokračování tabulky 5

<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	

Tabulka 6

Sloučeniny vzorce I, kde Y=O, R₄=C(O)OCH₃ (v poloze 5 benzoxazolového cyklu),
s následujícím dalšími významy substituentů:

<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
OCH ₃	CH ₃	H
OC ₂ H ₅	CH ₃	H
OCF ₂ H	CH ₃	H
OCF ₃	CH ₃	H
OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₂ H	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	

Pokračování tabulky 6

<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	

Tabulka 7

Sloučeniny vzorce I, kde Y=NH, R₄=C(O)NH₂ (v poloze 5 benzimidazolového cyklu),
s následujícími dalšími významy substituentů:

<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
OCH ₃	CH ₃	H
OC ₂ H ₅	CH ₃	H
OCF ₂ H	CH ₃	H

Pokračování tabulky 7

<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
OCF ₃	CH ₃	H
OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₂ H	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	

Pokračování tabulky 7

<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	

Tabulka 8Sloučeniny vzorce I, kde Y=O, R₄=C(O)NH₂ (v poloze 5 benzoxazolového cyklu)

s následujícími dalšími významy substituentů:

<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
OCH ₃	CH ₃	H
OC ₂ H ₅	CH ₃	H
OCF ₂ H	CH ₃	H
OCF ₃	CH ₃	H
OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₂ H	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	

Pokračování tabulky 8

<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	

Tabulka 9Sloučeniny vzorce I, kde Y=O, R₄=C(O)NH₂ (v poloze 6 benzoxazolového cyklu)

s následujícími dalšími významy substituentů:

<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
OCH ₃	CH ₃	H
OC ₂ H ₅	CH ₃	H
OCF ₂ H	CH ₃	H

Pokračování tabulky 9

R1	R2	R3
OCF ₃	CH ₃	H
OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₂ H	C ₂ H ₅	CH ₃
OCF ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₂ H	CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ -O-CH ₂	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O	
OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	

Pokračování tabulky 9

<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
OCF ₂ H	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	
OCF ₃	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂	

a soli v tabulkách uvedených sloučenin.

U sloučenin vzorce I se může jednat o tautomery, pokud Y znamená NH,
nebo o chirální sloučeniny, pokud nejsou substituenty -R2 a -CH₂R3 identické.

Vynález proto zahrnuje jak čisté tautomery a enantiomery tak jejich směsi v každém poměru,
včetně racemátů. Enantiomery se mohou známým způsobem separovat (například
při výrobě a dělení odpovídajících diastereoismerních sloučenin).

Upřednostněny jsou totiž sloučeniny vzorce I, ve kterých jsou substituenty - R2 a -CH₂R3
identické, nebo ve kterých představují R2 a R3 společně a včetně obou atomů uhlíku, na které
jsou vázány, spirovazebný 5-, 6- nebo 7 členný uhlovodíkový cyklus.

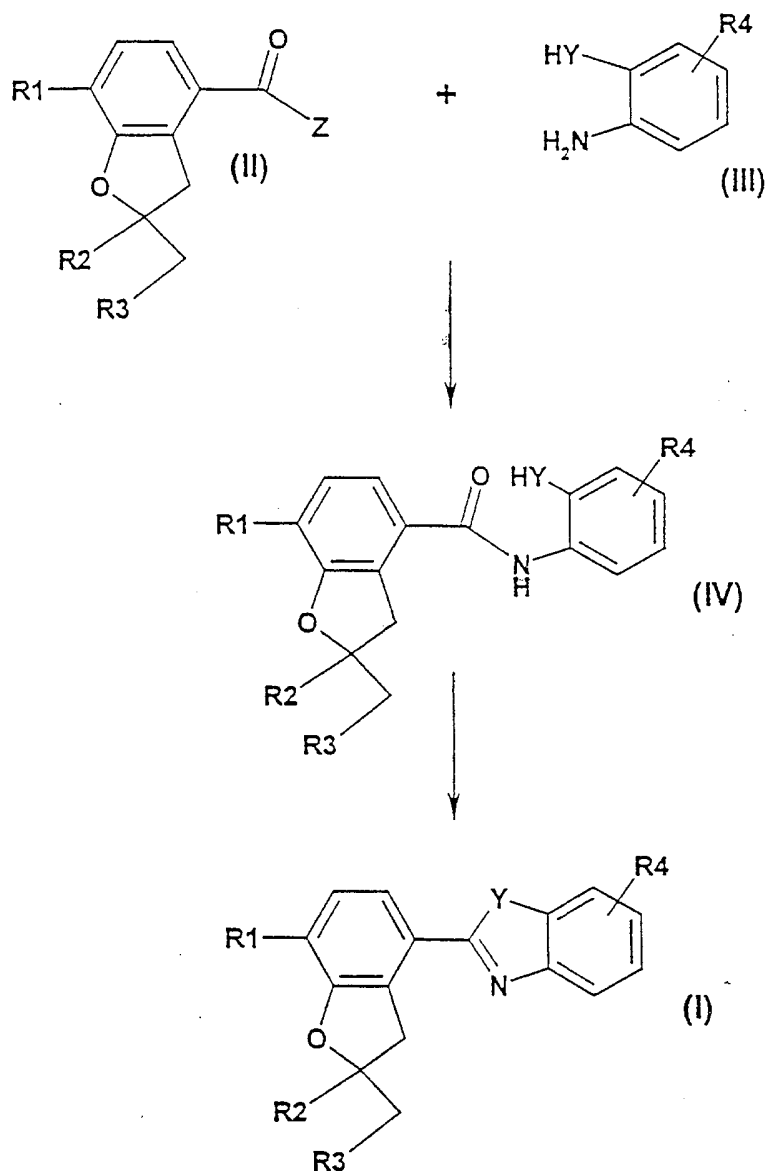
Upřednostněny jsou mimo jiné sloučeniny vzorce I, ve kterých R2 a R3
společně včetně obou atomů uhlíku, na které jsou vázány, znamenají spirovazebný
4'-tetrahydropyranový cyklus.

Substituent R4 může být navázán na benzimidazolový nebo benzoxazolový cyklus
v poloze 4, 5, 6 nebo 7; upřednostněny jsou sloučeniny vzorce I, ve kterých je substituent
navázán v poloze 5 nebo 6.

Dalším předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin vzorce I a jejich solí.

Postup (schema 1) je charakterizován tím, že sloučeniny vzorce II, ve kterých R₁, R₂ a R₃ mají výše uvedený význam a Z znamená vhodnou odstupující skupinu, reagují se sloučeninami vzorce III, kde Y znamená atom kyslíku nebo skupinu NH a R₄ má výše uvedený význam.

Schema 1



Na základě odborných znalostí je snadné určit vhodné odstupující skupiny Z.

Vychází se například z vhodného halogenidu vzorce II ($Z=Cl$ nebo Br).

Reakce sloučenin vzorce II se sloučeninami vzorce III probíhá přednostně za přítomnosti báze jako např. pyridin nebo triethylamin a ve vhodném inertním rozpouštědle, např. v cyklickém uhlovodíku jako je toluen nebo xylen nebo v jiném inertním rozpouštědle jako je dioxan nebo bez dalšího rozpouštědla s výhodou při zvýšené teplotě.

Sloučeniny vzorce IV, které nejdříve vznikají při reakci, kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a Y mají výše uvedený význam, zreagují vnitřní kondenzací na odpovídající sloučeniny vzorce I.

Tato vnitřní kondenzace může například probíhat termicky jednoduše zahřátím; přednostně však probíhá za přítomnosti vhodného kondenzačního činidla jako např. thionylchloridu nebo fosforoxidchloridu ve vhodném inertním rozpouštědle nebo bez dalšího rozpouštědla za použití přebytku kondenzačního činidla, především za zvýšené teploty, zvláště při teplotě varu použitého rozpouštědla, př. kondenzačního činidla.

Reakce probíhá například tak, jak je v následujících příkladech popsáno, nebo odborníkovi známým způsobem, např. tak, jak je popsáno v mezinárodní patentové přihlášce WO94/12461.

Získané sloučeniny vzorce I mohou být následně převedeny na své soli a získané soli sloučenin vzorce I ve volné sloučeniny.

Sloučeniny vzorce II, kde Z znamená vhodnou odštěpitelnou skupinu a R_1, R_2 a R_3

mají výše uvedený význam, se dají vyrobit, jak je popsáno v následujících příkladen

nebo odborníkovi známým způsobem, z odpovídajících sloučenin vzorce II, kde Z znamená hydroxyskupinu a R₁, R₂ a R₃ mají výše uvedené významy.

Sloučeniny vzorce II, kde Z znamená hydroxyskupinu a R₁, R₂ a R₃ mají výše uvedené významy, mohou být získány podle WO96/03399 nebo podle odborníkovi známých metod a technik.

Sloučeniny vzorce III jsou známy nebo mohou být vyrobeny za použití obvyklých postupů známých odborníkům v oboru.

Odborníkovi je mimo jiné známo, že v případě více reaktivních center na výchozí sloučenině nebo na meziprojektu může být nutné jedno nebo více reaktivních center přechodně blokovat pomocí ochranných skupin, aby se docílilo reakce na žádaném reakčním centru.

Podrobný popis použití mnoha osvědčených ochranných skupin se nachází například v T.W.Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991.

Podle potřeby mohou být získané sloučeniny vzorce I převedeny derivatizací na další sloučeniny vzorce I. Tímto způsobem mohou být ze sloučenin vzorce I, kde R₁, R₂ a R₃ mají výše uvedené významy a R₄ obsahuje esterovou skupinu, například získány kyselým nebo alkalickým zmýdlením odpovídající kyseliny (R₄-C_nH_{2n}-COOH, COOH) nebo reakcí s aminy vzorce HN(R₆₁)R₆₂, kde R₆₁ a R₆₂ mají výše uvedené významy, odpovídající amidy. Reakce probíhají analogicky podle v oboru známých metod, jak je popsáno v následujících příkladech.

Izolování a čištění substancí probíhá obecně známým způsobem, například tak, že se ve vakuu oddestiluje rozpouštědlo a získaný zbytek vykrytalizuje z vhodného

rozpouštědla nebo se podrobí obvyklé čistící metodě, jako například sloupcové chromatografii na vhodném nosiči.

Soli získáme rozpuštěním volných sloučenin ve vhodném rozpouštědle (např. v ketonu, jako je aceton, metyletylketon nebo metylisobutylketon, v eteru, jako je dietyleter, tetrahydrofuran nebo dioxan, v chlorovaném uhlovodíku, jako je metylenchlorid nebo chloroform, nebo v nízkomolekulárním alifatickém alkoholu jako je etanol nebo isopropanol), které obsahuje potřebné kyseliny a zásady, nebo ke kterému mohou být potřebné kyseliny př. zásady přidán.

Soli jsou získány filtrací, srážením, vysrážením rozpouštědlem, ve kterém se sůl nerozpouští, nebo odpařením rozpouštědla. Získané soli mohou být převedeny alkalizací př. okyselením na volné sloučeniny, které mohou být opět převedeny na soli. Tímto způsobem se dají farmakologicky nepříjemné soli přeměnit na farmakologicky přijatelné.

Následující příklady slouží bližšímu objasnění vynálezu aniž by ho omezily.

Stejně tak mohou být další sloučeniny vzorce I, jejichž výroba není explicitně popsána, vyrobeny analogicky nebo odborníkům známým způsobem za použití obvyklých postupů.

V příkladech znamená t.t.-teplotu tání, h - hodina, min. - minuta, PT - pokojová teplota, SV - sumární vzorec, a Mh - molová hmotnost. Sloučeniny a jejich soli uvedené v příkladech jsou prvořadým předmětem vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Výsledné produkty:

**1. 2-(2,3-Dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-
benzimidazol-5-karboxylová kyselina**

3,44 g (9,1 mmol) 2-(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan - 4-yl) - benzimidazol-5-metylester karboxylové kyseliny (sloučenina 13) se zahřívá 3 h v 50 ml 4N hydroxidu sodného k refluxu. Ochladí se, zředí 100 ml vody a nakape se pomalu za míchání 100 ml 2N kyseliny chlorovodíkové. Produkt se filtruje a suší ve vakuu. Získá se 3,06 g v názvu uvedené sloučeniny s teplotou tání 235-240 °C.

**2. Amid kyseliny 2-(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-yl)-
benzimidazol- 5- karboxylové**

500 mg (1,37 mmol) 2-(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-yl) -benzimidazol-5-karboxylová kyselina (sloučenina 1) se zahřívá 45 min.v 10 ml thionylchloridu k refluxu. Odstraní se přebytečný thionylchlorid ve vakuu a koevaporuje několikrát s toluenem. Zbytek se suspenduje v 5 ml Acetonu a za chlazení ledem se přikape 5 ml koncentrovaného amoniaku. Následně se ochladí na pokojovou teplotu. Po ukončení reakce (kontrola DC) se zředí 50 ml vody a extrahuje etylacetátem. Izolují se organické fáze, suší se nad síranem hořečnatým a zkoncentrují. Zbytek se krystalizuje z metanolu a získá se 180 mg v názvu uvedené sloučeniny o teplotě tání 245 °C.

3. 2-(2,3-Dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-yl)

benzoxazol-5-karboxylová kyselina

Suspenze 120 mg (0,32 mmol) metylesteru kyseliny 2-(2,3-dihydro-7 metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-yl)-benzoxazol-5-karboxylové (sloučenina 14) ve směsi 10ml vody a 10 ml etanolu se smíchá se 40 mg (0,83 mmol) hydroxidu lithného a 24 h míchá při teplotě 60 °C. Neutralizuje se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se s 2x20 ml etylacetátu. Spojené organické fáze se suší přes síran hořečnatý a koncentrují k začínající krystalizaci. Krystalová kaše se odsaje a suší a získá se 70 mg v názvu uvedené sloučeniny o teplotě tání větším než 250 °C.

4. 2-(2,3-Dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-yl)-

benzoxazol-5-yl- octová kyselina

100 mg (0,25 mmol) metylesteru kyseliny 2-(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-yl)-benzoxazol-5-yl-octové (sloučenina 15) a 30 mg hydroxidu lithného (1,25 mmol) jsou při pokojové teplotě se přes noc míchají ve směsi z 5 ml vody a 5 ml etanolu. Zředí se 10 ml vody a smíchá s 1 ml 2N kyseliny chlorovodíkové. Po extrakci s 2x30 ml etylacetátu se suší spojené organické fáze nad síranem hořečnatým, zkoncentruje se a zbytek se vymíchá v dietyléteru. Získá se 80 mg v názvu uvedené sloučeniny o teplotě tání 220 °C.

5. 2-[2-(2,3-Dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-yl)

-benzoxazol-5-yl]-propionová kyselina

K roztoku 200 mg (0,53 mmol) 2-[2-(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-

-1'-cyklopentan-4-yl)-benzoxazol-5-yl] propionnitrilu (výchozí sloučenina A1)

v 50 ml metanolu se za chlazení ledem až do nasycení zavede chlorovodík.

Reakční roztok se nechá 5 dní stát v ledničce. Potom se ve vakuu odstraní metanolická zasolený kyselý roztok a dvakrát odpaří s toluenem. Pohltí se v 10 ml glycerinu,

smíchá se s 500 mg hydroxidu draselného a zahřeje se 1 h na 160 °C. Následně se okyslí

20 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové, extrahuje etylacetátem, organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší nad síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se rozpustí v 10 ml 0,1 N hydroxidu sodném, roztok se vyčeří křemelinou a v 15 ml 0,1 N kyseliny chlorovodíkové produkt vypadává. Získáme 145 mg v názvu uvedené sloučeniny o teplotě tání 90-105 °C.

6. 2-(2,3-Dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-yl)

-benzoxazol-5-karboxylová kyselina

Suspenze 1,16 g (2,8 mmol) metylesteru kyseliny 2-(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-yl)-benzoxazol-5-karboxylové ve směsi ze 100 ml vody a 20 ml

etanolu se smíchá s 540 mg (22,4 mmol) hydroxydu lithného a 48 h míchá při pokojové

teplotě. Etanol se zkoncentruje, přidá se dalších 30 ml vody a za míchání a chlazení ledem se přikapáním 2N kyseliny chlorovodíkové reakční směs okyslí na pH=1-2. Sraženina se odsaje

a suší nad hydroxidem draselným. Získá se 1,04 g v názvu uvedené sloučeniny

o teplotě tání 251-253 °C.

7. Amid kyseliny 2-(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-yl)-benzoxazol-5-karboxylové

300 mg (0,69 mmol) kyseliny 2-(2,3-Dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-yl)-benzoxazol-5-karboxylové se zahřívá 30 min. v 1 ml thionylchloridu k refluxu. Ve vakuu se odstraní přebytečný thionylchlorid a odpařuje se několikrát s toluolem. Zbytek se suspenduje ve 20 ml acetonu a za chlazení ledem se přikape 6 ml koncentrovaného amoniaku. Následně se ochladí na pokojovou teplotu.

Po ukončení reakce (kontrola DC) se aceton oddestiluje a reakční směs se zředí 10 ml vody.

Sraženina se odfiltruje, vymyje se studenou vodou a studeným acetonem a suší se nad hydroxidem draselným. Získá se 260 mg v názvu uvedené sloučeniny o teplotě tání 238-240 °C.

8. 2-(2,3-Dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-yl)-benzoxazol-6-karboxylová kyselina

1,8 g (4,75 mmol) metylesteru kyseliny 2-(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-yl)-benzoxazol-6-karboxylové (sloučenina 17) se zahřívá ve 30 ml 4N hydroxidu sodného a 30 ml metanolu 1 h při teplotě 80 °C. Nechá se ochladit, zředí se 300 ml vody a přikape se za míchání pomalu 20 ml zředěná kyseliny chlorovodíkové. Produkt se odfiltruje a ve vakuu vysuší. Získá se 0,95 g v názvu uvedené sloučeniny o teplotě tání větším než 250 °C.

9. 2-Morfolin-4-yl-etyléster kyseliny 2-(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-yl)-benzoxazol-6-karboxylové

1,5 g (4,1 mmol) 2-(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-6-karboxylové kyseliny (sloučenina 8) se zahřívá v 10 ml thionylchloridu 45 min k refluxu.

Ochladí se, zkoncentruje a několikrát odpařuje s toluenem. Zbytek je v průběhu 15 min. po částech přidáván k roztoku 1,49 ml (12,3 mmol) N-(2-hydroxyetyl)-morfolinu a 33 ul (0,41 mmol) pyridinu v 30 ml dioxanu. Po 20 min. se filtruje a filtrát zkoncentruje.

Zbytek se chromatografuje [etylacetát] přes silikagel. Produkt krystalizuje z acetonitrilu. Získá se 1,49 g v názvu uvedené sloučeniny o teplotě tání 143 - 144 °C.

10. 2-[2-(2,3-Dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-yl)-benzoxazol-6-yl]-propionová kyselina

1,3 g (3 mmol) etylesteru kyseliny 2-{4-[(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-karbonyl)-amino]-3-hydroxyfenyl}- propionové (výchozí surovina A8) se zahřívá 4 h na 240 °C. Reakční směs se chromatografuje [toluen/etylacetat = 5:1] přes silikagel. Produkt etylester kyseliny 2-[2-(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-yl)-benzoxazol-6-yl] propionové se rozpustí ve 20 ml etanolu a 10 ml vody a roztok smíchá s 240 mg (10 mmol) hydroxidu lithného. Míchá se 16 h při pokojové teplotě, oddestiluje se dále etanol a extrahuje etylacetátem. Spojené organické fáze se suší nad síranem hořčnatým, zkoncentruje se a zbytek vykrytalizuje z 5 ml etanolu. Získá se 430 mg v názvu uvedené sloučeniny o teplotě tání 172 - 174 °C.

11. 2-(2,3-Dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-yl)-benzoxazol-6-karboxylová kyselina

Suspenze 1,36 g (3,29 mmol) metylesteru kyseliny 2-(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-yl)-benzoxazol-6-karboxylové (sloučenina 18) ve směsi 100 ml vody a 20 ml etanolu se smíchá s 630 mg (26,2 mmol) hydroxidu lithného a míchá

48 h při pokojové teplotě. Etanol se zkoncentruje, přidá se dalších 30 ml vody a za míchání a chlazení ledem se přikapáním 2N kyseliny chlorovodíkové se reakční roztok okyselí na pH 1-2. Sraženina se odsaje a suší nad hydroxidem draselným. Získá se 1,21 g v názvu uvedené sloučeniny o teplotě tání větším než 260 °C.

12. Amid kyseliny 2-(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-3-spiro-4'-tetrahydropyran-4-yl)-benzoxazol-6-carboxylové

300 mg (0,79 mmol) kyseliny 2-(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-yl)-benzoxazol-6-karboxylové (sloučenina 11) se zahřívá 30 min.

v 1 ml thionylchloridu k refluxu. Ve vakuu se odstraní přebytečný thionylchlorid a odpaří se několikrát s toluenem. Zbytek se suspenduje ve 20 ml acetonu a za chlazení ledem se přikape 6 ml koncentrovaného amoniaku. Sraženina se odfiltruje, promyje studeným acetonem a vysuší nad hydroxidem draselným. Získá se 220 mg v názvu uvedené sloučeniny o teplotě tání 262-264 °C.

13. Metylester kyseliny 2-(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-yl)-benzimidazol-5-karboxylové

5,92 g (14,95 mmol) metylesteru kyseliny 3-amino-4-[(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-karbonyl)-amino]-benzoové (výchozí sloučenina A2) se zahřívá 90 min. ve 20 ml thionylchloridu k refluxu. Reakční směs se zkoncentruje a odpařuje několikrát s toluenem. Přidá se 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, extrahuje s 2x30 ml dichlormetanu, spojené organické fáze se suší nad síran hořečnatým a koncentruje se. Produkt krystalizuje z etylacetátu. Získá se 3,54 g v názvu uvedené sloučeniny o teplotě tání 203 °C.

14. Metylester kyseliny 2-(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-yl)-benzoxazol-5-karboxylové

2,96 g (7,45 mmol) metylesteru kyseliny 3-[(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-karbonyl)-amino]-4-hydroxy-benzoové (výchozí sloučenina A3) se zahřívají 3 h v 15 ml thionylchloridu k refluxu. Reakční směs se zkoncentruje a odpařuje několikrát s toluenem. Přidá se 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, extrahuje se s 2x30 ml dichlormetanu, organické fáze se suší nad síranem hořečnatým a zkoncentruje se. Produkt krystalizuje z etylacetátu. Získá se 1,95 g v názvu uvedené sloučeniny o teplotě tání 167-169 °C.

15 Metylester kyseliny 2-(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-yl)-benzoxazol-5-yl-octová

1,1 g (2,8 mmol) metylesteru kyseliny 3-[(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-karbonyl)-amino]-4-hydroxy-fenyloctové (výchozí sloučenina A4, surovina) se zahřívá 6 h v 10 ml thionylchloridu k refluxu. Reakční směs se koncentruje a odpařuje několikrát s toluenem. Přidá se 25 ml 2N hydroxidu sodného, extrahuje se 1x30 ml dichlormetanu, organické fáze se suší nad síranem hořečnatým a koncentruje se. Produkt se chromatografuje [toluen/ethylacetát=20:1] přes silikagel a krystalizuje z isopropanolu. Získá se 200 mg v názvu uvedené sloučeniny o teplotě tání 130-131 °C.

16 Metylester kyseliny 2-(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-yl)-benzoxazol-5-karboxylové

2,0 g (4,83 mmol) metylesteru kyseliny 3-[(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-

4'-tetrahydropyran-4-karbonyl)-amino]-4-hydroxy-benzoové (výchozí sloučenina A6) se zahřívá 3 h v 15 ml thionylchloridu na 75 °C. Reakční směs se koncentruje a několikrát odpařuje s toluenem. Surový produkt vykristalizuje z acetonitrilu. Získá se 1,16 g v názvu uvedené sloučeniny o teplotě tání 180-181 °C.

17. Metylester kyseliny 2-(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-yl)-benzoxazol-6-karboxylové

750 mg (1,9 mmol) metylesteru kyseliny 4-[(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-karbonyl)-amino]-3-hydroxy-benzoové (výchozí sloučenina A7) se zahřívá 6 h ve 4 ml thionylchloridu k refluxu.

Reakční směs se koncentruje a několikrát odpařuje s toluenem. Přidá se 10 ml 2N NaOH, extrahuje s 2x30 ml dichlorethanu, spojené organické fáze se promyjí v 10 ml vody a potom v 10 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se. Produkt krystalizuje z etylacetátu. Získá se 170 mg v názvu uvedené sloučeniny o teplotě tání 178 °C.

18. Metylester kyseliny 2-(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-karbonyl)-amino]-3-hydroxy-benzoové (výchozí sloučenina A9)

2,0 g (4,83 mmol) metylesteru kyseliny 4-[(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-karbonyl)-amino]-3-hydroxy-benzoové (výchozí sloučenina A9) se zahřívají 4,5 h v 15 ml thionylchloridu na 75 °C. Reakční směs se koncentruje a odpařuje několikrát s toluenem. Surový produkt vykristalizuje v acetonitrilu.

Získá 1,36 g v názvu uvedené sloučeniny o teplotě tání 215-225 °C.

Výchozí sloučeniny:**A1. 2-[2-(2,3-Dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-yl)-5-yl]-propionitril**

800 mg (2,0 mmol) 2-{3-[(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-karbonyl)-amino]-4-hydroxyfenyl}-propionitril (výchozí sloučenina A5) se zahřívá 1 h v 10 ml thionylchloridu k refluxu. Reakční směs se koncentruje a odpařuje několikrát s toluenem. Zbytek se chromatografuje [toluen] přes silikagel a produkt vykristalizuje z 5 ml metanolu. Získá se 330 mg v názvu uvedené sloučeniny o teplotě tání 129-132 °C.

A2. Metylester kyseliny 3-amino-4-[(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-karbonyl)-amino]-benzoové

4,6 g (18,5 mmol) 2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-karboxylové kyseliny se zahřívá 45 min v 10 ml thionylchloridu k refluxu. Následně se koncentruje a odpařuje několikrát s toluenem. Chlorid kyseliny se rozpustí v 50 ml dioxanu a při 40 °C se přikapá k roztoku 4,3 g (25,9 mmol) metylesteru kyseliny 3,4-diaminobenzoové a 3,6 ml (25,9 mmol) triethylaminu v 100 ml pyridin. Reakční směs se zahřeje na 60 °C. Po ukončení reakce (kontrola DC) se zkoncentruje a několikrát odpařuje s toluenem. Zbytek se rozdělí mezi vodu a etylacetát. Produkt krystalizuje z toluenu. Získá se 4,74 g v názvu uvedené sloučeniny.

A3. Metylester kyseliny 3[(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-karbonyl)-amino]-4-hydroxybenzoové

1,5 g (6,1 mmol) 2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-karboxylové kyseliny (výchozí sloučenina A10) se zahřívá 45 min. v 5 ml thionylchloridu k refluxu.

Následně se koncentruje a odpařuje několikrát s toluenem. Chlorid kyseliny se rozpustí v 40 ml pyridinu a roztok se smíchá s 1,16 g (6,96 mmol) metylesteru kyseliny 3-amino-4-hydroxybenzoové. Míchá se přes noc při pokojové teplotě a zahřívá se dalších 5 h na 70 °C.

Po ukončení reakce se zkoncentruje a několikrát odpařuje s toluenem. Zbytek se chromatografuje [toluen/ethylacetát = 9:1] přes silikagel. Produkt krystalizuje z metanolu. Získá se 820 mg v názvu uvedené sloučeniny.

A4. Metylester kyseliny 3-[(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-karbonyl)-amino]-4-hydroxy-fenyloctové

690 mg (2,8 mmol) 2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-karboxylové kyseliny (výchozí sloučenina A10) se zahřívá 60 min. v 5 ml thionylchloridu k refluxu. Následně se koncentruje a odpařuje několikrát s toluenem. Chlorid kyseliny se rozpustí ve 20 ml pyridinu roztok se smíchá s 540 mg (2,64 mmol) metylesteru kyseliny 3-amino-4-hydroxy-fenyloctové (výchozí sloučenina A12).

Míchá se přes noc při pokojové teplotě. Po ukončení reakce se zkoncentruje a několikrát odpařuje s toluenem. Zbytek se rozdělí mezi vodu a ethylacetát a organické fáze se suší nad síranem hořečnatým. Surový produkt reaguje bez dalšího čištění.

A5. 2{3-[(2,3-Dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-karbonyl)-amino]-4-hydroxyfenyl}-propionitril

985 mg (4,0 mmol) 2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-karboxylové kyseliny (výchozí sloučenina A10) se zahřívá 2 h v 5 ml thionylchloridu k refluxu. Následně se zkoncentruje a několikrát odpařuje s toluenem. Chlorid kyseliny

se rozpustí v 5 ml dioxanu a při pokojové teplotě se přikape do roztoku 650 mg (4,0 mmol) 2-(3-amino-4-hydroxyfenyl)-propionitril (výchozí sloučenina A13) a 0,34 ml (4,2 mmol) pyridinu v 5 ml dioxanu. Po 3 h míchání při pokojové teplotě se zkoncentruje a produkt krystalizuje z 5 ml metanolu. Získá se 1,18 g v názvu uvedené sloučeniny o teplotě tání 151-153 °C.

A6. Metylester kyseliny 3-[(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-karbonyl)-amino]-4-hydroxybenzoové

2,22 g (8,4 mmol) 2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-karboxylové kyseliny (výchozí sloučenina A11) se zahřívá 75 min. v 10 ml thionylchloridu k refluxu. Následně se zkoncentruje a odpařuje několikrát s toluenem. Chlorid kyseliny se rozpustí ve 40 ml dioxanu a při 10 °C se přikape k roztoku 1,4 g (8,4 mmol) metylesteru kyseliny 3-amino-4-hydroxybenzoové a 0,68 ml (8,4 mmol) pyridinu v 20 ml dioxanu. Po 90 min. míchání při pokojové teplotě se zkoncentruje a produkt krystalizuje ze 100 ml metanolu. Získá se 2,6 g v názvu uvedené sloučeniny o teplotě tání 258-260 °C.

A7. Metylester kyseliny 4-[(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-karbonyl)-amino]-3-hydroxybenzoové

4,0 g (16,1 mmol) 2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-karboxylová kyselina (výchozí sloučenina A10) se zahřívá 60 min. v 10 ml thionylchloridu k refluxu. Následně se zkoncentruje a odpařuje několikrát s toluenem. Chlorid kyseliny se

rozpustí v 80 ml pyridinu a roztok se smíchá s 3,1 g (18,6 mmol) metylesteru kyseliny 4-amino-3-hydroxybenzoové. Míchá se 4 h při pokojové teplotě a zahřívá se dalších 5 h na 70 °C. Po skončení reakce se zkoncentruje a několikrát odpařuje s toluenem. Zbytek se rozdělí mezi vodu a etylacetát a organické fáze se suší nad síranem hořečnatým. Produkt krystalizuje při odpaření rozpouštědla a získá se 2,96 g v názvu uvedené sloučeniny o teplotě tání větším než 230 °C.

A8. Etylester kyseliny 2-{4-[(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-karbonyl)-amino]-3-hydroxyfenyl}-propionové

2,48 g (10,0 mmol) 2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-karboxylová kyselina (výchozí sloučenina A10) se zahřívá 1 h v 5 ml thionylchloridu k refluxu. Následně se zkoncentruje a odpařuje několikrát s toluenem. Chlorid kyseliny se rozpustí ve 20 ml dioxanu a při teplotě menší než 20 °C se nakape do roztoku 2,1 g (10,0 mmol) etylesteru kyseliny 2-(4-amino-3-hydroxyfenyl)-propionové (výchozí sloučenina A14) a 1,2 ml (15,0 mmol) pyridinu ve 20 ml dioxanu. Míchá se 2 dny při pokojové teplotě. Po ukončení reakce se zkoncentruje a několikrát odpařuje s toluenem. Zbytek se chromatografuje [toluen/ethylacetát = 4:1] přes silikagel. Produkt krystalizuje z 20 ml metanolu. Získá se 3,1 g v názvu uvedené sloučeniny o teplotě tání 170-172 °C.

A9. Metylester kyseliny 4-[(2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-karbonyl)-amino]-3-hydroxybenzoové

2,34 g (9,0 mmol) 2,3-dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-karboxylové kyseliny se zahřívá 75 min. v 10 ml thionylchloridu k refluxu. Následně se zkoncentruje a odpařuje několikrát s toluenem. Chlorid kyseliny se rozpustí ve 40 ml dioxanu a při 10 °C se nakapá do roztoku 1,51 g (9,0 mmol) metylesteru kyseliny 4-amino-3-hydroxybenzoové a 0,73 ml (9,0 mmol) pyridinu v 80 ml dioxanu. Po 90 min. míchání při pokojové teplotě se zkoncentruje a produkt se vymíchá ve 100 ml teplého metanolu. Získá se 3,27 g v názvu uvedené sloučeniny o teplotě tání větším než 260 °C.

A10. 2,3-Dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyklopentan-4-karboxylová kyselina

Výroba v názvu uvedené sloučeniny je popsána v WO96/03399

A11. 2,3-Dihydro-7-metoxy-benzofuran-2-spiro-4'-tetrahydropyran-4-karboxylová kyselina

Výroba v názvu uvedené sloučeniny je popsána v WO96/03399

A12. Metylester kyseliny 3-amino-4-hydroxy-fenyloctové

Lit.: D.R.Shridhar et.al.: Indian J.Chem.Sect.B:20 (1981) 311-313

A13. 2-(3-Amino-4-hydroxyfenyl)-propionitril

Lit.: D.W.Dunwell, D.Evans, T.A.Hicks: J.Med.Chem. 10 (1975) 53-58

A14. Etylester kyseliny 2-(4-amino-3-hydroxyfenyl) propionové

Lit.: D.W.Dunwell, D.Evans: J.Med.Chem.20 (1977) 797-801

Průmyslová využitelnost

Sloučeniny podle vynálezu mají cenné farmakologické vlastnosti, které umožňují jejich průmyslové zhodnocení. Jako selektivní PDE inhibitory (fosfodiesteráza cyklického nukleotidu typu 4) jsou na jedné straně vhodné jako bronchiální terapeutika (k léčení obtíží dýchacích cest na základě jejich dilatačních ale také stimulačních účinků) a k odstranění erektilní dysfunkce na základě dilatačního účinku na cévy, na druhé straně také především k léčení onemocnění, zvláště zánětlivé povahy, např. dýchacích cest (profylaxe-astmatu), kůže, centrálního nervového systému, střev, očí a kloubů, které se projevují mediátory jako histamin, PAF (aktivační faktor krevních destiček), deriváty kyseliny arachidonové, jako leukotriny a prostaglandiny, cytokiny, interleukiny, chemokiny, alfa-, beta- a gama-interferony, tumorový nekrosinový-faktor, kyslíkové radikály a proteázy. Zároveň se vyznačují sloučeniny podle vynálezu nepatrnou toxicitou, dobrou enterální resorpcí (vysokou biologickou dostupností), velkou terapeutickou šíří a nepřítomností podstatných vedlejších účinků.

Na základě PDE-inhibičních účinků se mohou vynalezené sloučeniny uplatnit v humánní a veterinární medicíně jako terapeutika, přičemž mohou být příkladně použity k léčení a profylaxi následujících onemocnění; akutní a chronické onemocnění dýchacích cest

(zvláště zánětlivého a alergeny indukovaného charakteru) různých podob (bronchitida, alergická bronchitida, bronchiální astma, emphysema, COPD); dermatosy (především proliferativního, zánětlivého a alergického druhu) jako např. psoriasis (vulgaris), toxická a alergický kontaktní ekzém, atopický ekzém, seborrhoický ekzém, lichen simplex, úpal, pruitus v genitální a anální oblasti, alopecia areata, hypertrofní jizvy, diskoidní lupus erythematoses, folikulární a plošné pyodermie, endogení a exogení akné, akné rosacea stejně tak jiné proliferativní, zánětlivá a alergická kožní onemocnění, která se zakládají na zvýšeném uvolňování TNF a leukotrinů, tak např. onemocnění z oblasti arthritidy (reumatoidní arthritida, spondylitis, osteoarthritis a ostatní arthritické stavy), onemocnění imunitního systému (AIDS, sklerosa), reakce hostitele na štěp, reakce odmítnutí transplantátu,

projevy šoku [septický šok, endotoxický šok, gram-negativní sepsis, toxický šokový syndrom a ARDS (adult respiratory distress syndrom)] stejně tak generalizované záněty v trávicím traktu (Crohnova a colitis ulcerosa); onemocnění, která se zakládají na alergickém a/nebo chronickém, imunologickém reakcích v oblasti horních cest dýchacích (hltn, nos) a sousedících regionech (vedlejší nosní dutina, oči), jako např. alergický rhinitis/sinusitis, chronický rhinitis/sinusitis, alergický conjunctivitis i nosní polypy; ale také onemocnění srdce, která se mohou léčit PDE-inhibičními látkami, jako např. srdeční nedostatečnost, nebo onemocnění, které mohou být léčena na základě relaxačních účinků PDE-inhibičních látek na tkáň, jako např. erektilní dysfunkce nebo koliky ledvin a močových cest v souvislosti s levinovými kameny. Dále mohou být sloučeniny podle vynálezu použity k léčení diabetes insipidus a onemocnění souvisejících s látkovou výměnou mozku, jako např. cerebrální senilita, senilní demence (Alzheimerova demence), multiinfarktová demence nebo onemocnění CNS, jako např. deprese nebo arteriosklerotická demence.

Dalším předmětem vynálezu je způsob léčby savců včetně lidí, kteří onemocněli některou z výše uvedených nemocí. Postup se vyznačuje tím, že se nemocným savcům podává terapeuticky účinné a farmakologicky přijatelné množství jedné nebo více sloučenin podle vynálezu.

Dalším předmětem vynálezu je využití vynalezených sloučenin k léčbě nebo profylaxi onemocnění, zvláště uvedených onemocnění.

Stejně tak se vynález týká využití sloučenin podle vynálezu k výrobě léčiv, která se použijí k léčbě a/nebo profylaxi uvedených onemocnění.

Dále jsou předmětem vynálezu léčiva k léčení a/nebo profylaxi uvedených onemocnění, která obsahují jednu nebo více sloučenin podle vynálezu.

Dalším předmětem vynálezu je obchodní produkt sestávající z obvyklého sekundárního balení, primárního balení obsahující léčivo (příkladně ampule nebo blister) a příbalový leták, přičemž léčivo projevuje antagonistické účinky proti fosfodiesterázám cyklických nukleotidů typu 4 (PDE4) a vede k oslabení symptomů onemocnění, která souvisejí s fosfodiesterázami cyklických nukleotidů typu 4, přičemž se upozorňuje v příbalovém letáku a na sekundárním balení obchodního produktu na vhodnost léčiva k profylaxi nebo léčení onemocnění, která souvisejí s fosfodiesterázami cyklických nukleotidů typu 4, a přičemž léčivo obsahuje jednu nebo více sloučenin podle vynálezu vzorce I. Sekundární balení, primární balení obsahující léčivo a příbalový leták odpovídají tomu, co by považoval odborník pro léčivo tohoto druhu za standard.

Léčiva se budou vyrábět podle známých a odborníkům běžných postupů. Jako léčiva se budou sloučeniny podle vynálezu (= účinné látky) používat jako takové, nebo s výhodou v kombinaci s vhodnými farmaceutickými pomocnými látkami, např. ve formě tablet, dražé, kapslí, čípků, náplastí, emulzí, suspenzí, gelů nebo roztoků, přičemž se obsah působící látky pohybuje mezi 0,1 a 95%.

Které pomocné látky jsou pro formulaci léčiv vhodné, je odborníkům díky jejich odborným znalostem známo. Vedle rozpoštědel, gelů, mastí a jiných nosičů se mohou např. uplatnit antioxidanty, dispergační prostředky, emulgátory, konzervační prostředky, látky umožňující rozpouštění nebo látky podporující pronikání do tkání.

Pro léčení onemocnění respiračního traktu aplikujeme sloučeniny podle vynálezu přednostně také inhalačně. Zde se budou podávat buď přímo jako prášek (s výhodou v mikronizované formě) nebo převedním roztoků nebo suspenzí na mlhu s jejich obsahem. Pokud jde o přípravu a formu podávání je možné se například odkázat na evropský patent 163 969.

Při léčení kožních onemocnění se léčení provádí použitím sloučenin podle vynálezu v takové formě léku, která je vhodá pro místní aplikaci. Při výrobě léčiv sloučeniny podle vynálezu (= účinné látky) smíchají s vhodnými farmaceutickými pomocnými látkami a dále zpracují vhodné lékové formulace. Jako vhodné lékové formulace můžeme například uvést pudry, emulze, suspenze, spreje, oleje, masti, tukové masti, krémy, pasty, gely nebo roztoky.

Sloučeniny podle vynálezu se budou vyrábět podle známých postupů. Dávkování účinných látek se provádí v množství obvyklém pro PDE-inhibiční látky. Tak budou obsahovat aplikační formy pro místní podávání (jako např. masti) pro léčení kožních onemocnění účinné látky o koncentracích například od 0,1-99%. Dávky pro inhalační aplikace obsahují obvykle mezi 0,1 a 3 mg na den. Obvyklé dávky pro systémovou terapii (p.o. nabo i.v.) leží mezi 0,03 a 3 mg na kg a den.

Biologický výzkum

Při výzkumu inhibice PDE 4 na celulární úrovni nabývá na významu aktivace zánětlivých buněk. Jako příklad můžeme uvést produkci superoxidu neutrofilními granulocyty indukovanou FMLP (N-formyl-methionyl-leucyl-fenyl alanin), kterou můžeme měřit

luminolem zesílenou chemoluminiscencí. [Mc Phail LC, Strun SL, Leone PA a Sozzani S, The neutrophil respiratory burst mechanism. In „Immunology Series“ 1992, 57, 47-76: ed. Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kong)].

Substance, které inhibují chemoluminiscenci, sekreci cytokinů a sekreci mediátorů zesilujících záněty v zánětlivých buňkách, zvláště v neutrofilních a eosinofilních granulocytech, T-lymfocytech, monocytech a makrofázích, jsou takové, které inhibují PDE 4. Tento isoenzym ze skupiny fosfodiesteráz se nachází zvláště v granulocytech. Jeho inhibice vede ke zvýšení koncentrace intracelulárního cyklického AMP a tím k inhibici celulórní aktivace. Inhibice PDE 4 látkami podle vynálezu je tak centrálním indikátorem pro potlačení zánětlivých procesů. (Giembycz MA, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma? *Biochem Pharmacol* 1992, 43, 2041-2051; Thorpy TJ et al., Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. *Thorax* 1991, 46, 512-523; Schudt C et al., Zardeverine: a cyclic AMP PDE 3/4 inhibitor. In „New Drugs Asthma Therapy“, 379-402, Birkhäuser Verlag Basel 1991; Schudt C et al., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil function and levels of cAMP and Ca: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1991, 344, 682-690; Tenor H a Schudt C, Analysis of PDE isoenzyme profiles in cells and tissues by pharmacological methods. In „Phosphodiesterase Inhibitors“, 21-40, „The Handbook of Immunopharmacology“, Academic Press, 1996; Hatzelmann A et. al., Enzymatic and functional aspects of dualselective PDE 3/4-inhibitors. In „Phosphodiesterase Inhibitors“, 147-160, „The Handbook of Immunopharmacology“, Academic Press. 1996.

Inhibice aktivity PDE 4

Metodika

Test aktivity byl proveden podle metody Bauer a Schwabe, která byla uzpůsobena na mikrotitrační destičky (Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 1980, 311, 193-198).

V prvním kroku následuje PDE - reakce. Ve druhém kroku se štěpí vzniklý 5'-nukleotid pomocí 5'-nukleotidázy hadího jedu od *Crotalus atrox* na nenabítný nukleosid.

Ve třetím kroku je nukleosid oddělen na iontoměničových kolonách od zbývajících nabitých substrátů. Kolony jsou eluovány 2 ml 30 mM mravenčanem amonným přímo do minizkumavek, do kterých se ještě přidají 2 ml scintilační kapaliny pro počítání.

Stanovené inhibiční hodnoty [inhibiční koncentrace jako $-\log IC_{50}$ (mol/l)] sloučenin podle vynálezu jsou uvedeny v tabulce A, kde čísla sloučenin odpovídají číslům příkladů.

Tabulka A

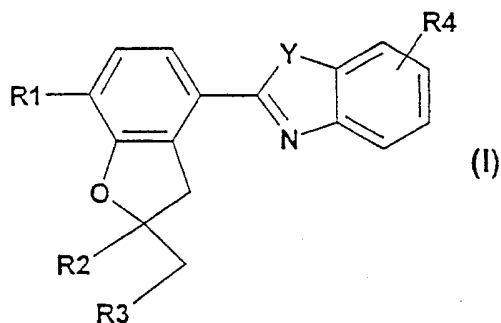
Inhibice PDE 4 - aktivity

<u>Sloučenina</u>	<u>$-\log IC_{50}$</u>
1	7,87
2	7,69
3	7,65
6	7,05
7	6,8
8	8,21
9	6,90
11	6,85
12	6,42"

Zastupuje:

Patentové nároky

1. Sloučeniny vzorce I,



kde

Y znamená atom kyslíku nebo skupinu NH,

R1 znamená 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkymetoxy, benzyloxy nebo zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-4C-alkoxy,

R2 znamená vodík nebo 1-4C-alkyl a

R3 znamená vodík nebo 1-4C-alkyl,

nebo kde

R2 a R3 znamenají společně a včetně obou atomů uhlíku, na které jsou vázány,
spirovazebný 5-, 6- nebo 7-členný uhlovodíkový cyklus případně přerušeny
atomekyslíku,

R4 znamená C(O)R5, C(O)R6, -C_nH_{2n}-C(O)R5 nebo -C_nH_{2n}-C(O)R6, přičemž

R5 znamená hydroxy, 1-7C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkylmetoxy,
H₂N-C_mH_{2m}-O- nebo R51(R52)N-C_pH_{2p}-O-, přičemž

R51 znamená vodík, 1-7C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl nebo 3-7C-cykloalkylmetyl a

R52 znamená 1-7C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl nebo 3-7C-cykloalkylmetyl, nebo přičemž

R51 a R52 znamenají společně a včetně atomu dusíku, na který jsou oba vázány,

5-, 6- nebo 7-členný uhlovodíkový cyklus případně navíc přerušen skupinou

-N(R7)- nebo atomen kyslíku,

R6 znamená N(R61)R62, přičemž R61 a R62 znamenají nezávisle na sobě vodík,

1-7C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl nebo 3-7C-cykloalkylmetyl,

R7 znamená vodík nebo 1-4C-alkyl,

m je 2,3 nebo 4,

n je 1,2,3 nebo 4,

p je 1,2,3 nebo 4,

a soli těchto sloučenin.

2. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1, ve kterých

Y znamená atom kyslíku nebo skupinu NH,

R1 znamená 1-4C-alkoxy, 3-5C-cykloalkoxy, 3-5C-cykloalkylmetoxy nebo zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-2C-alkoxy,

R2 znamená 1-4-alkyl a

R3 znamená vodík nebo 1-4C-alkyl

nebo kde

R2 a R3 znamenají společně a včetně obou atomů uhlíku, na které jsou vázány,

spirovazebný cyklopentan-, cyklohexan-, tetrahydrofuran- nebo tetrahydropyranový cyklus,

- R4 znamená $C(O)R_5$, $C(O)R_6$, $-C_nH_{2n}.C(O)R_5$ nebo $-C_nH_{2n}.C(O)R_6$, přičemž
- R5 znamená hydroxy, 1-7C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy, 3-7C-cykloalkymetoxy, $H_2N-C_mH_{2m}-O-$ nebo $R_{51}(R_{52})N-C_pH_{2p}-O-$, přičemž
- R51 znamená vodík nebo 1-4C-alkyl a
- R52 znamená 1-4C-alkyl nebo přičemž
- R51 a R52 znamenají společně a včetně atomu dusíku, na který jsou oba vázány, 5-, 6- nebo 7-členný uhlovodíkový cyklus případně navíc přerušeny skupinou $-N(R_7)-$ nebo atomem kyslíku,
- R6 znamená $N(R_{61})R_{62}$, přičemž R61 a R62 znamenají nezávisle na sobě vodík nebo 1-4C-alkyl,
- R7 znamená vodík nebo 1-4C-alkyl,
- m je 2,3 nebo 4,
- n je 1 nebo 2,
- p je 1,2,3 nebo 4,

a soli těchto sloučenin.

3. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1, ve kterých

- Y znamená atom kyslíku nebo skupinu NH,
- R1 znamená metoxy, etoxy, cyklopropylmetoxy nebo zcela nebo převážně fluorem substituovaný 1-2C-alkoxy,
- R2 a R3 znamenají společně a včetně obou atomů uhlíku, na který jsou vázány,

spirovazebný cyklopentan-, cyklohexan-, tetrahydrofuran- nebo tetrahydropyranový cyklus,

R4 znamená $C(O)R_5$, $C(O)R_6$, $-C_nH_{2n}-C(O)R_5$ nebo $-C_nH_{2n}-C(O)R_6$, přičemž

R5 znamená hydroxy, 1-4C-alkoxy nebo $R_{51}(R_{52})N-C_pH_{2p}-O-$, přičemž

R51 znamená vodík nebo 1-4C-alkyl a

R52 znamená 1-4C-alkyl nebo přičemž

R51 a R52 znamenají společně a včetně atomu dusíku, na který jsou oba vázány,

6-členný uhlovodíkový cyklus případně přerušený skupinou- $N(R_7)$ -

nebo atomem kyslíku,

R6 znamená $N(R_{61})R_{62}$, přičemž R61 a R62 znamenají nezávisle na sobě vodík nebo 1-4C-alkyl,

R7 znamená 1-4C-alkyl,

n je 1 nebo 2,

p je 1,2,3 nebo 4,

a soli těchto sloučenin.

4. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1, ve kterých

Y znamená atom kyslíku nebo skupinu NH,

R1 znamená metoxy,

R2 a R3 znamenají společně a včetně obou atomů uhlíku, na který jsou vázány,

spirovazebný cyklopentan- nebo tetrahydropyranový cyklus,

R4 znamená karboxyl, karboxymetyl, karboxymetylmetyl, metoxykarbonylmetyl,

metoxykarbonylmetylmetyl, metoxykarbonyl, aminokarbonyl nebo morfolin-
-4-yl-etylenoxy-karbonyl,

a soli těchto sloučenin.

5. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1, ve kterém

Y znamená atom kyslíku nebo skupinu NH,

R1 znamená metoxy,

R2 a R3 znamenají společně a včetně obou atomů uhlíku, na které jsou vázány,
spirovazebný cyklopentanový cyklus,

R4 znamená karboxyl, karboxymetyl, karboxymetylmetyl, metoxykarbonylmetyl,
metoxykarbonylmetylmetyl, metoxykarbonyl, aminokarbonyl nebo morfolin-
-4-yl-etylenoxy-karbonyl,

a soli těchto sloučenin.

6. Lékivo vyznačující se tím, že obsahuje jednu nebo více sloučenin podle nároku 1
společně s obvyklými farmaceutickými pomocnými látkami a/nebo nosiči.

7. Sloučeniny podle nároku 1 pro využití při léčení nemocí.

8. Použití sloučenin podle nároku 1 k výrobě léčiv pro léčení onemocnění dýchacích cest.
9. Použití sloučenin podle nároku 1 k výrobě léčiv pro léčení kožních onemocnění.

Zastupuje: