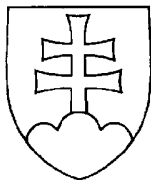


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **29. 5. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **P 0102279**
P 0200774
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **31. 5. 2001**
1. 3. 2002
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **HU, HU**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 3. 2005**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2005**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/HU02/00048**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/096879**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1414-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷:

**C07D215/48,
A61K 31/4706,
A61P 43/00,
C07D405/12,
C07D409/12,
C07D409/14,
C07D405/14,
C07D215/46,
C07D401/12,
C07D213/85**

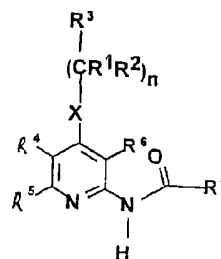
(71) Prihlasovateľ: **SANOFI-AVENTIS, Paris, FR;**

(72) Pôvodca: **Arányi Péter, Budapest, HU;
Balázs László, Dunakeszi, HU;
Balogh Mária, Dunakeszi, HU;
Bata Imre, Budapest, HU;
Bátori Sándor, Budapest, HU;
T. Nagy Lajos, Budapest, HU;
Timári Géza, Vecsés, HU;
Boér Kinga, Budapest, HU;
Finance Olivier, Montpellier, FR;
Kapui Zoltán, Budapest, HU;
Mikus Endre, Budapest, HU;
Szamosvölgyi Zsuzsanna, Budapest, HU;
Szeleczy Gábor, Budapest, HU;
Urbán-Szabó Katalin, Budapest, HU;**

(74) Zástupca: **Tomeš Pavol, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Aminochinolínnové a aminopyridínové deriváty a ich použitie ako adenosínových A3 ligandov**

(57) Anotácia:
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom R⁴ a R⁵ sú atómy vodíka alebo spoločne tvoria 1,3-butadienylovú skupinu prípadne substituovanú metyléndioxyskupinu alebo aspoň jednou priamou čo rozvetvenou C₁₋₄alkylovou skupinou, priamou alebo rozvetvenou C₁₋₄alkoxyskupinou, hydroxylovou skupinou alebo atómom halogénu, sú silné adenosínové A₃ receptorové ligandy, prednostne antagonisty.



AMINOCHINOLÍNOVÉ A AMINOPYRIDÍNÓVÉ DERIVÁTY A ICH POUŽITIE AKO ADENOZÍNÓVÝCH A₃ LIGANDOV

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka adenzínových A₃ receptorových ligandov všeobecného vzorca I, predovšetkým antagonistov, rovnako tak ako ich solí, solvátov a izomérov a farmaceutických prostriedkov, ktoré ich obsahujú, použitia týchto zlúčenín všeobecného vzorca I, rovnako tak ako ich solí, solvátov a izomérov, prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I a ich solí, solvátov a izomérov a ďalej sa týka nových medziproduktov všeobecných vzorcov II, III a IV a spôsobov ich prípravy.

Doterajší stav techniky

Adenzín je dobre známou zložkou niekoľkých endogénnych molekúl (ATP, NAD⁺, nukleové kyseliny). Okrem toho hrá dôležitú regulačnú úlohu pri mnohých fyziologických dejoch. Účinok adenzínu na funkciu srdca bol objavený už v roku 1929 [Drury a Szentgyörgyi, J. Physiol., 68, 231 (1929)]. Identifikácia vzrastajúceho počtu fyziologických funkcií sprostredkovaných adenzínom a objav nových adenzínových receptorových podtypov poskytuje možnosti terapeutickú aplikáciu špecifických ligandov [S. A. Poulsen a R. J. Quinn, J. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 6, 619 (1998)].

Dosiaľ sa receptory adenzínu delia do troch hlavných skupín: A₁, A₂ a A₃. Podtyp A₁ je čiastočne zodpovedný za inhibíciu adenylátcyklázy pripojením ku G_i membránovému proteínu, čiastočne ovplyvňuje ďalšie systémy druhého messengeru. Receptorový podtyp A₂ možno ďalej deliť na dva ďalšie podtypy, A_{2a} a A_{2b}, ktoré stimulujú aktivitu adenylátcyklázy. Sekvencia adenzínových A₃ receptorov bola nedávno určená z knižnice cDNA krysích semenníkov. Ďalej sa preukazuje, že zodpovedá novému funkčnému adenzínovému receptoru. Aktivácia A₃ receptorov tiež súvisí s niekoľkými systémami druhého messengeru: inhibícia adenylátcyklázy, stimulácia fosfolipázy C a D.

Adenozínové receptory sú v niekoľkých orgánoch a regulujú ich funkcie. Receptory A_1 a A_{2a} hrajú dôležitú úlohu v centrálnom nervovom systéme a v kardiovaskulárnom systéme. V centrálnom nervovom systéme adenozín inhibuje uvoľňovanie synaptických transmiterov a tento účinok je sprostredkovaný receptormi A_1 . V srdci receptory A_1 taktiež sprostredkovávajú negatívne inotropné, chronotropné a dromotropné účinky adenozínu. Adenozínové receptory A_{2a} prítomné v relatívne väčšom množstve v striáte vykazujú funkčnú interakciu s dopamínovými receptormi pri regulácii synaptickej transmisie. Adenozínové receptory A_{2a} pôsobiace na bunky endotelu a hladkého svalstva sú zodpovedné za vazodilatáciu vyvolanú adenozínom.

Na základe identifikácie mRNA sa adenozínové receptory A_{2b} v širokej miere distribuujú v rôznych tkanivách. Možno ich identifikovať takmer v každom bunkovom type, avšak ich expresia je najvyššia v čreve a močovom mechúre. Tento podtyp má pravdepodobne tiež dôležitú regulačnú funkciu pri regulácii vaskulárneho tónu a hrá úlohu pri funkcii žírnych buniek.

Oproti receptorom A_1 a A_{2a} , kde sa tkanivová distribúcia zisťuje na úrovni proteínu, prítomnosť receptorov A_{2b} a A_3 sa detekuje na základe ich hladiny mRNA. Hladiny exprese pre adenozínové receptory A_3 sú pomerne nízke v porovnaní s inými podtypmi a značne závislé od druhu. Adenozínové receptory A_3 sa exprimujú predovšetkým v centrálnom nervovom systéme, v semenníkoch, imunitnom systéme a ukazuje sa, že sa zúčastňujú modulácie uvoľňovania mediátora zo žírnych buniek pri bezprostrednej reakcii z precitlivenosti.

Antagonisty A_3 doteraz publikované v literatúre patria k skupine flavonoidov, 1,4-dihydropyridínových derivátov, triazolochinazolínov, tiazolonaftyridínov a tiazolopyrimidínov. Tento vynález sa týka nového typu účinných antagonistov A_3 majúcich aminochinolínovú štruktúru.

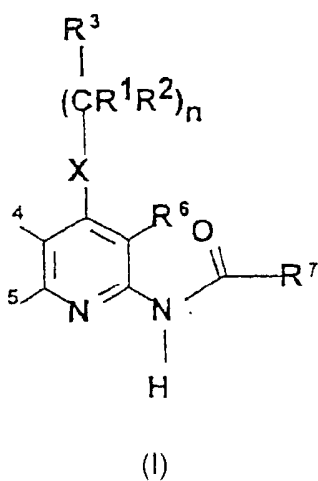
Na terapeutické použitie je nevyhnutné zaistiť, aby sa molekula neviazala alebo aby sa viazala len v prípade vysokej koncentrácie na podtypy A_1 , A_{2a} a A_{2b} adenozínového receptora. Súčasný vynález sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I, rovnako tak ako ich solí, solvátov a izomérov, ktoré majú vysokú selektivitu pre

subtyp A_3 adenosínového receptora.

Podstata vynálezu

Zámer pôvodcov tohto vynálezu je pripraviť A_3 ligandy, predovšetkým s chinolínovou štruktúrou, a z nich prednostne antagonisty, vykazujúce silný antagonistický účinok a vysokú selektivitu pre receptor A_3 , to jest inhibujúci receptor A_3 pri oveľa nižších koncentráciách, ako pri ktorých inhibujú receptory A_1 , A_{2a} a A_{2b} . Ďalším zámerom je zaistiť údaje o stabilite biologickej dostupnosti, terapeutickom indexe a toxicite umožňujúce vyvíjať nové zlúčeniny do liekových látok v takej forme, aby sa mohli vďaka svojej výhodnej absorpcii v čreve podávať perorálne.

Pôvodcovia tohto vynálezu zisťujú, že zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom



R^1 je atóm vodíka alebo priama či rozvetvená C_{1-4} alkylová skupina,

R^2 je atóm vodíka alebo priama či rozvetvená C_{1-4} alkylová skupina,

R^3 je atóm vodíka alebo priama či rozvetvená C_{1-4} alkylová skupina alebo fenylová skupina, tienylová skupina alebo furylová skupina prípadne substituovaná aspoň jednou priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkoxy skupinou alebo atómom halogénu alebo päťčlenný či šesťčlenný heteroaromatický kruh obsahujúci jeden, dva či tri

atómy dusíka alebo jeden atóm dusíka a jeden atóm kyslíka alebo jeden atóm dusíka a jeden atóm síry, prípadne substituovaný aspoň jednou priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkoxykupinou alebo atómom halogénu,

R^4 a R^5 sú atómy vodíka alebo spoločne tvoria 1,3-butadienylovú skupinu prípadne substituovanú metyléndioxyskupinou alebo aspoň jednou priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkoxykupinou, hydroxylovou skupinou alebo atómom halogénu,

R^6 je atóm vodíka alebo kyanoskupina, aminokarbonylová skupina, C_{1-4} alkoxykarbonylová skupina alebo karboxylová skupina,

R^7 je atóm vodíka alebo priama či rozvetvená C_{1-4} alkylová skupina alebo fenylová skupina, benzylová skupina, tienylová skupina alebo furylová skupina prípadne substituovaná metyléndioxyskupinou alebo aspoň jednou priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkoxykupinou, hydroxylovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou, kyanoskupinou alebo atómom halogénu alebo päťčlenný či šesťčlenný heteroaromatický kruh obsahujúci jeden, dva či tri atómy dusíka alebo jeden atóm dusíka a jeden atóm kyslíka alebo jeden atóm dusíka a jeden atóm síry, prípadne substituovaný aspoň jednou priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkoxykupinou alebo atómom halogénu,

X je skupina $-CH_2-$, skupina $-NH-$, skupina $-NR^8-$ alebo atóm síry alebo atóm kyslíka alebo sulfoskupina alebo sulfoxyskupina, kde R^8 je priama či rozvetvená C_{1-4} alkylová skupina alebo C_{3-6} cykloalkylová skupina,

n je nula, 1 alebo 2,

a ich soli, solváty a izoméry spĺňajú vyššie opísané kritériá.

Nasleduje podrobný výklad významov vyššie vymenovaných substituentov.

Priama či rozvetvená C_{1-4} alkylová skupina je metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina, butylová skupina, izobutylová skupina, sek-butylová skupina, terc-butylová skupina, prednostne etylová skupina alebo metylová skupina.

Priama či rozvetvená C_{1-4} alkoxyskupina je metoxyskupina, etoxyskupina, propoxyskupina, izopropoxyskupina, butoxyskupina, izobutoxyskupina, sek-butoxyskupina, terc-butoxyskupina, prednostne etoxyskupina alebo metoxyskupina.

C_{3-6} cykloalkylová skupina je cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina alebo cyklohexylová skupina.

1,3-butadienylová skupina je skupina $(-CH=CH-CH=CH-)$, to jest pyridínový kruh substituovaný substituentami R^4 a R^5 znamená benzopyridínový kruh alebo triviálnym názvom chinolínový kruh.

Heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva alebo tri atómy dusíka znamená kruh pyrolu, imidazolu, pyrazolu, 1,2,3-triazolu, 1,2,4-triazolu, pyridínu, pyrimidínu, pyridazínu, pyrazínu a 1,3,4-triazínu. Tento kruh je prípadne substituovaný C_{1-4} alkylovou skupinou alebo alkoxyskupinou alebo atómom halogénu.

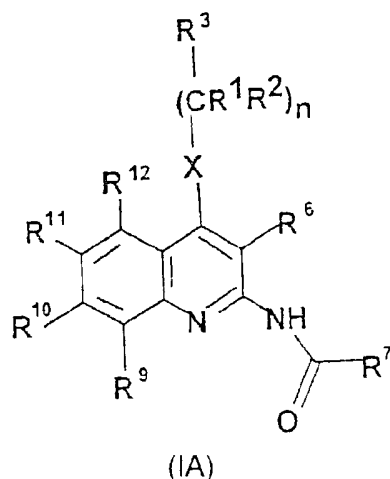
Heteroaromatický kruh obsahujúci jeden atóm dusíka a jeden atóm kyslíka či síry znamená kruh oxazolu, izoxazolu, tiazolu a izotiazolu. Tento kruh je prípadne substituovaný C_{1-4} alkylovou skupinou alebo alkoxyskupinou alebo atómom halogénu.

Soli zlúčenín všeobecného vzorca I sú soli s anorganickými a organickými kyselinami a bázami. Preferované soli sú tie, ktoré vznikajú s farmaceuticky prijateľnými kyselinami, napríklad kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou etánsulfónovou, kyselinou vínou, kyselinou jantárovou, kyselinou fumárovou, kyselinou jablčnou, kyselinou citrónovou a bázami, ako je napríklad hydroxid sodný, hydroxid draselný, etanolamin.

Solváty sú solváty s rôznymi rozpúšťadlami, napríklad s vodou alebo etanolom.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I vykazujú geometrickú a optickú izomériu, takže sa vynález tiež týka zmesí geometrických izomérov, racemických zmesí či opticky aktívnych geometrických izomérov, rovnako tak ako ich solí a solvátov.

Výhodnou skupinou zlúčenín všeobecného vzorca I sú zlúčeniny všeobecného vzorca IA, v ktorom



R^1 je atóm vodíka alebo priama či rozvetvená C_{1-4} alkylová skupina,

R^2 je atóm vodíka alebo priama či rozvetvená C_{1-4} alkylová skupina,

R^3 je atóm vodíka alebo priama či rozvetvená C_{1-4} alkylová skupina alebo fenylová skupina, tienylová skupina alebo furylová skupina prípadne substituovaná aspoň jednou priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkoxy skupinou alebo atómom halogénu alebo päťčlenný či šesťčlenný heteroaromatický kruh obsahujúci jeden, dva či tri atómy dusíka alebo jeden atóm dusíka a jeden atóm kyslíka alebo jeden atóm dusíka a jeden atóm síry, prípadne substituovaný aspoň jednou priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkoxy skupinou alebo atómom halogénu,

R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} sú nezávisle od seba atóm vodíka alebo priama či rozvetvená C_{1-4} alkylová skupina alebo priama či rozvetvená C_{1-4} alkoxy skupina alebo hydroxylová skupina alebo atóm halogénu alebo

R^9 a R^{12} sú atómy vodíka a R^{10} a R^{11} tvoria spoločne metyléndioxyskupinu,

R^6 je atóm vodíka alebo kyanoskupina, aminokarbonylová skupina, C_{1-4} alkoxykarbonylová skupina alebo karboxylová skupina,

R^7 je atóm vodíka alebo priama či rozvetvená C_{1-4} alkylová skupina alebo fenylová skupina, benzylová skupina, tienylová skupina alebo furylová skupina prípadne substituovaná metyléndioxyskupinou alebo aspoň jednou priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkoxykupinou, hydroxylovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou, kyanoskupinou alebo atómom halogénu alebo päťčlenný či šesťčlenný heteroaromatický kruh obsahujúci jeden, dva či tri atómy dusíka alebo jeden atóm dusíka a jeden atóm kyslíka alebo jeden atóm dusíka a jeden atóm síry, prípadne substituovaný aspoň jednou priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkoxykupinou alebo atómom halogénu,

X je skupina $-CH_2-$, skupina $-NH-$, skupina $-NR^8-$ alebo atóm síry alebo atóm kyslíka alebo sulfoskupina alebo sulfoxyskupina, kde R^8 je priama či rozvetvená C_{1-4} alkylová skupina alebo C_{3-6} cykloalkylová skupina,

n je nula, 1 alebo 2,

a ich soli, solváty, opticky aktívne izoméry a ich soli a solváty.

Výhodnou skupinou zlúčenín všeobecného vzorca IA sú zlúčeniny, v ktorých

R^1 je atóm vodíka alebo metylová skupina,

R^2 je atóm vodíka alebo metylová skupina,

R^3 je fenylová skupina alebo tienylová skupina alebo furylová skupina,

R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} sú nezávisle od seba atóm vodíka alebo priama či rozvetvená C_{1-4}

alkylová skupina alebo priama či rozvetvená C₁₋₄ alkoxykupina alebo hydroxylová skupina alebo atóm halogénu alebo

R⁹ a R¹² sú atómy vodíka a R¹⁰ a R¹¹ tvoria spolu metyléndioxyskupinu,

R⁶ je atóm vodíka alebo kyanoskupina,

R⁷ je 4-metoxifynylová skupina, 3-metylfiénylová skupina, 3-metoxifynylová skupina, 3-tienylová skupina alebo 3-furylová skupina,

X je skupina -NH- alebo atóm kyslíka a

n je 1

a ich soli, solváty, opticky aktívne izoméry a ich soli a solváty.

Obzvlášť výhodné sú nasledujúce zlúčeniny spĺňajúce vyššie opísané kritériá:

3-metyl-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid,
 4-metoxy-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid,
 3-metoxy-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid,
 3,4-metyléndioxy-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid,
 N-(4-benzylamino-3-kyanochinolín-2-yl)tiofén-2-karboxamid,
 N-(4-[2-tienylmetylamino]-3-kyanochinolín-2-yl)tiofén-3-karboxamid,
 4-metoxy-N-(4-[2-tienylmetylamino]-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid,
 3,4-metyléndioxy-N-(4-[2-tienylmetylamino]-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid,
 N-(4-[2-furylmetylamino]-3-kyanochinolín-2-yl)furán-2-karboxamid,
 N-(4-[2-furylmetylamino]-3-kyanochinolín-2-yl)tiofén-3-karboxamid

a ich soli, solváty, opticky aktívne izoméry a ich soli a solváty.

Podľa ďalšieho aspektu sa tento vynález tiež týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich ako účinné zložky zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo

ich izoméry, soli a solváty, ktoré sú prednostne perorálnymi prostriedkami, avšak predmetom tohto vynálezu sú i inhalačné, parenterálne a transdermálne prostriedky. Vyššie opísané farmaceutické prostriedky môžu byť v tuhej či kvapalnej forme, ako sú tablety, pelety, tobolky, náplasti, roztoky, suspenzie alebo emulzie. Tuhé prostriedky, predovšetkým tablety a tobolky, sú preferovanými farmaceutickými formami.

Vyššie opísané farmaceutické prostriedky sa pripravujú s použitím obvyklých farmaceutických pomocných látok a štandardných spôsobov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I možno používať pri liečení patologických stavov, v rozvoji ktorých hrá svoju úlohu receptor A_3 .

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu vykazujúce selektívne pôsobenie na receptor A_3 možno použiť pri terapeutickom a/alebo preventívnom ošetrovaní nesprávnych funkcií srdca, obličiek, dýchacej sústavy, centrálnej nervovej sústavy. Potláčajú protektívny účinok adenosínu v rastúcich tumorových bunkách, bránia degranulácii žírnych buniek, potláčajú tvorbu cytokínov, znižujú vnútroočný tlak, potláčajú uvoľňovanie $TNF\alpha$, potláčajú migráciu eozinofilov, neutrofilov a ďalších imunitných buniek, potláčajú bronchokonstrikciu a plazmatickú extravazáciu.

Na základe týchto účinkov môžu byť antagonisty receptorov A_3 podľa tohto vynálezu terapeuticky použiteľné ako lieky proti zápalu, proti astme, proti ischémii, proti depresiam, proti arytmiám, na ochranu obličiek, proti tumorom, proti Parkinsonovej chorobe a na zlepšovanie vedomia. Môžu byť tiež použiteľné pri liečení či prevencii myokardiálneho reperfúzneho poškodenia, chronickej obštrukčnej pľúcnej choroby (COPD) a respiračnej tiesne u dospelých (ARDS) vrátane chronickej bronchitidy, emfyzému pľúc, dyspnoe, alergických reakcií (napríklad rinitída, reakcia na pôsobenie jedov, žihľavka, skleroderma, artritída), ďalších autoimunitných ochorení, zápalového črevného ochorenia, Addisonovej choroby, Crohnovej choroby, psoriázy, reumatizmu, hypertenzie, porúch neurologických funkcií, glaukómu a diabetu [K. N. Klotz, Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol., 362, 382 (2000), P. G. Baraldi és P. A. Borea, *TiPS* 21, 456 (2000)].

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu prednostne používať na liečenie ochorení, ako je astma, COPD a ARDS, glaukóm, tumor, alergické a zápalové choroby, ischémia, hypoxia, arytmia a renálne ochorenia.

Podľa ďalšieho z aspektov sa tento vynález týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I pri liečení vyššie opísaných patologických stavov. Odporúčaná denná dávka je 1 až 100 mg účinnej zložky v závislosti od povahy a závažnosti ochorenia a od pohlavia, hmotnosti pacienta atď.

Ďalším predmetom tohto vynálezu je spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I a medziproduktov všeobecných vzorcov II, III a IV.

Medziprodukty všeobecného vzorca II, III a IV používané pri spôsoboch prípravy podľa tohto vynálezu sú nové. Substituenty všeobecných vzorcov II, III a IV majú tie významy, ktoré sa definujú vyššie.

Pri spôsobe prípravy podľa tohto vynálezu sa bis-karboxamid všeobecného vzorca II selektívne hydrolyzuje a výsledná zlúčenina všeobecného vzorca I sa v prípade požiadavky prevádza na svoje soli, solváty alebo sa uvoľňuje zo svojej soli solvátu a delí sa na svoje geometrické či optické izoméry.

Substituenty zlúčenín všeobecného vzorca I možno navzájom transformovať známymi spôsobmi.

Selektívna hydrolyza sa uskutočňuje s použitím alkoholových, prednostne metanolových roztokov alkalických hydroxidov, prednostne roztokov hydroxidu draselného a/alebo sodného, avšak možno tiež použiť ďalšie prostriedky napomáhajúce hydrolyze.

Selektívna hydrolyza sa môže uskutočňovať v širokom rozhraní teplôt, výhodne medzi teplotami 20 °C a 100 °C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II, v ktorom majú symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a n tie významy, ktoré sa definujú vyššie, možno získať niekoľkými známymi

spôsobmi vrátane toho, ktorý znázorňuje schéma 1 (obrázok 6), acyláciou zlúčenín všeobecného vzorca III, použitím spôsobu acylácie známeho v organickej chémii. Ako acylačný prostriedok možno prednostne použiť acylchlorid, ako prostriedok viažuci kyselinu možno použiť trietylamín a/alebo pyridín, avšak možno tiež použiť iné prostriedky na väzbu kyseliny.

Zlúčeniny všeobecného vzorca III, v ktorých významy R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a n zodpovedajú vyššie opísaným definíciám, možno pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca IV spôsobmi, ktoré sú ako také známe [Nan Zhang, Bioorg. and Med. Chem. Lett., 10, 2825 (2000)].

Zlúčeniny všeobecného vzorca IV, v ktorom sú významy R^4 , R^5 a R^6 definované vyššie, možno pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca V spôsobmi, ktoré sú ako také známe [D. L. Leysen, J. Heterocyclic Chem., 24, 1611 (1987)].

Zlúčeniny všeobecného vzorca V, v ktorom sú významy R^4 , R^5 a R^6 definované vyššie, možno pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca VI spôsobmi, ktoré sú ako také známe [Pfizer (Inc) USP 4 175 193].

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu všeobecných vzorcov I, II, III a IV, ich spôsoby prípravy a biologická aktivita sa znázorňujú v nasledujúcich príkladoch bez obmedzenia rozsahu nárokov na tieto príklady.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obrázok 1 znázorňuje všeobecný vzorec I, obrázok 2 znázorňuje všeobecný vzorec IA, obrázok 3 znázorňuje všeobecný vzorec II, obrázok 4 znázorňuje všeobecný vzorec III a obrázok 5 znázorňuje všeobecný vzorec IV. Obrázok 6 ukazuje reakciu podľa schémy 1 na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

3-Metyl-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid

Vo všeobecnom vzorci I sú R^1 a R^2 atómami vodíka, R^3 je fenylová skupina, R^4 a R^5 tvoria spoločne 1,3-butadienylovú skupinu, R^6 je kyanoskupina, R^7 je 3-metylfenylová skupina, X je skupina -NH, n je 1.

a) 2-Amino-3-kyano-4-chlórchinolín

Zmes 10 g 2-amino-3-kyano-4-hydroxychinolínu a 15 ml fosforylchloridu sa zahrieva počas miešania na teplotu 110 °C. Reakčná zmes sa ochladí, vyleje do 100 ml ľadovej vody a neutralizuje 60 ml 10 % roztoku hydroxidu sodného. Výsledná žltá zrazenina sa odfiltruje, premyje 50 ml vody. Po vysušení sa získa 7,5 g zlúčeniny podľa nadpisu s teplotou topenia 210 °C.

Nukleárna magnetická rezonancia: δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 7,21 ppm (s, 2H, NH_2), 7,35-7,40 ppm (dd, 1H, 6-H), 7,53-7,57 ppm (d, 1H, 5-H), 7,70-7,75 ppm (dd, 1H, 7-H), 7,93-7,98 ppm (d, 1H, 8-H).

b) 2-Amino-3-kyano-4-benzylaminochinolín

5 g 2-amino-3-kyano-4-chlórchinolínu a 11 ml benzylaminu sa zahrieva počas miešania na teplotu 130 °C. Reakčná zmes sa vyleje do 50 ml vody, výsledná zrazenina sa odfiltruje, premyje 50 ml vody. Svetložltá zrazenina sa rekryštalizuje z dimetylformamidu za získania 5,2 g zlúčeniny podľa nadpisu s teplotou topenia 206 °C.

Nukleárna magnetická rezonancia: δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 5,02-5,03 ppm (d, 2H, $N-CH_2$), 6,22 ppm (s, 2H, NH_2), 7,14-7,16 ppm (dd, 1H, 6-H), 7,24-7,26 ppm (dd, 1H, 5-H), 7,30 ppm (s, 5H, Ph), 7,50-7,52 ppm (dd, 1H, 7-H), 8,16-8,19 ppm (d, 1H, 8-H), 8,30-8,33 ppm (t, 1H, NH).

S použitím 2-aminometylpyridínu alebo 3-aminometylpyridínu alebo 4-

aminometylpyridínu namiesto benzylamínu možno získať príslušné zlúčeniny všeobecného vzorca III.

c) 3-Metyl-N-(3-metylbenzoyl)-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid

K roztoku 5 g 2-amino-3-kyano-4-benzylaminochinolínu v 30 ml pyridínu sa prikvapáva počas miešania pri teplote 0 °C 3-metylbenzoylchlorid. Reakčná zmes sa mieša pri teplote 80 °C počas 8 h a potom sa vyleje na 150 ml zmesi ľadu s vodou. Zrazenina sa odfiltruje, premyje dvakrát 40 ml vody. Výsledná biela kryštalická látka sa rekryštalizuje z 200 ml etanolu za získania 9,2 g zlúčeniny podľa nadpisu s teplotou topenia 234 °C.

Pri použití pyridín-3-karbonylchloridu ako acylačného prostriedku možno obdržať príslušnú zlúčeninu všeobecného vzorca II.

d) 3-Metyl-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid

K roztoku 5 g 3-metyl-N-(3-metylbenzoyl)-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid v 80 ml acetonitrilu sa pridá 20 ml 1 N metanolového roztoku hydroxidu draselného. Reakčná zmes sa varí pod spätným chladičom počas 3 min. potom sa do nej pridá ľadová kyselina octová, 3 ml, zmes sa neutralizuje 50 ml 1 M roztoku hydrogénuhličitanu sodného a výsledné kryštály sa odfiltrujú. Biela kryštalická látka sa rekryštalizuje zo 130 ml acetonitrilu za získania 3,1 g zlúčeniny podľa nadpisu všeobecného vzorca I s teplotou topenia 230 °C.

Príklad 2

4-Metoxý-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid

Vo všeobecnom vzorci I sú R^1 a R^2 atómy vodíka. R^3 je fenylová skupina. R^4 a R^5 spoločne tvoria 1,3-butadienylovú skupinu. R^6 je kyanoskupina. R^7 je 4-metoxýfenylová skupina. X je skupina -NH-, n je 1.

2-Amino-3-kyano-4-benzylaminochinolín pripravený podľa opisu v príklade 1

sa prevedie 4-metoxybenzoylchloridom, analogicky opisu v príklade 1, na 4-metoxy-N-(4-metoxybenzoyl)-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid, ktorý po selektívnej hydrolýze spôsobom opísaným v príklade 1 poskytuje zlúčeninu podľa nadpisu všeobecného vzorca I. Teplota topenia zlúčeniny podľa nadpisu je 188 °C.

Sodná soľ zlúčeniny podľa nadpisu sa pripraví nasledujúcim spôsobom.

4-Metoxy-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid sa rozpustí v metanole a pridá sa ekvivalentné množstvo hydroxidu sodného v metanole. Vyzrážaná biela kryštalická látka sa odfiltruje. Teplota topenia je 255 °C.

Etánsulfonát zlúčeniny podľa nadpisu sa pripraví nasledujúcim spôsobom. 4-Metoxy-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid sa rozpustí v metanole a pridá sa k nemu ekvivalentné množstvo kyseliny etánsulfónovej. Vyzrážaná biela kryštalická látka sa odfiltruje. Teplota topenia je 223 °C.

Príklad 3

3-Metoxy-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid

Vo všeobecnom vzorci I sú R^1 a R^2 atómy vodíka, R^3 je fenylová skupina, R^4 a R^5 spoločne tvoria 1,3-butadienylovú skupinu, R^6 je kyanoskupina, R^7 je 3-metoxyfenylová skupina, X je skupina -NH-, n je 1.

2-Amino-3-kyano-4-benzylaminochinolín pripravený podľa opisu v príklade 1 sa prevedie 3-metoxybenzoylchloridom, analogicky opisu v príklade 1, na 3-metoxy-N-(3-metoxybenzoyl)-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid, ktorý po selektívnej hydrolýze spôsobom opísaným v príklade 1 poskytuje zlúčeninu podľa nadpisu všeobecného vzorca I. Teplota topenia zlúčeniny podľa nadpisu je 186 °C.

Príklad 4

3,4-Metyléndioxy-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid

Vo všeobecnom vzorci I sú R^1 a R^2 atómy vodíka, R^3 je fenylová skupina, R^4 a R^5 spoločne tvoria 1,3-butadienylovú skupinu, R^6 je kyanoskupina, R^7 je 3,4-metyléndioxyfenylová skupina, X je skupina -NH-, n je 1.

2-Amino-3-kyano-4-benzylaminochinolín pripravený podľa opisu v príklade 1 sa prevedie 4-metoxycarbonylchloridom, analogicky opisu v príklade 1, na 3,4-metyléndioxy-N-(3,4-metyléndioxybenzoyl)-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid, ktorý po selektívnej hydrolýze spôsobom opísaným v príklade 1 poskytuje zlúčeninu všeobecného vzorca I. Teplota topenia zlúčeniny podľa nadpisu je 231 °C.

Príklad 5

N-(4-Benzylamino-3-kyanochinolín-2-yl)tiofén-2-karboxamid

Vo všeobecnom vzorci I sú R^1 a R^2 atómy vodíka, R^3 je fenylová skupina, R^4 a R^5 spoločne tvoria 1,3-butadienylovú skupinu, R^6 je kyanoskupina, R^7 je 2-tienylová skupina, X je skupina -NH-, n je 1.

2-Amino-3-kyano-4-benzylaminochinolín pripravený podľa opisu v príklade 1 sa prevedie tiofén-2-karbonylchloridom, analogicky opisu v príklade 1, na N-(2-tiofénkarbonyl)-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolín-2-yl)tiofén-2-karboxamid, ktorý po selektívnej hydrolýze spôsobom opísaným v príklade 1 poskytuje zlúčeninu podľa nadpisu všeobecného vzorca I. Teplota topenia zlúčeniny podľa nadpisu je 197 °C.

Príklad 6

N-(4-[2-Tienylmetylamino]-3-kyanochinolín-2-yl)tiofén-3-karboxamid

Vo všeobecnom vzorci I sú R^1 a R^2 atómy vodíka, R^3 je 2-tienylová skupina, R^4 a R^5 spoločne tvoria 1,3-butadienylovú skupinu, R^6 je kyanoskupina, R^7 je 3-tienylová skupina, X je skupina -NH-, n je 1.

a) 2-Amino-3-kyano-4-(2-tienylmetylamino)chinolín

5 g 2-amino-3-kyano-4-chlórchinolínu pripraveného podľa opisu v príklade 1 sa mieša s 11 ml 2-tienylmetylamínu pri teplote 130 °C počas 3 h. Reakčná zmes sa vyleje do 50 ml vody, výsledná zrazenina sa odfiltruje, premyje 50 ml vody. Svetložltá látka sa rekryštalizuje z 25 ml etanolu za získania 5,2 g zlúčeniny podľa nadpisu s teplotou topenia 208 °C.

2-Amino-3-kyano-4-(2-tienylmetylamino)chinolín pripravený podľa opisu vyššie sa prevedie tiofén-3-karbonylchloridom, analogicky opisu v príklade 1. na N-(3-tiofénkarbonyl)-N-(4-[2-tienylmetylamino]-3-kyanochinolín-2-yl)tiofén-3-karboxamid, ktorý po selektívnej hydrolýze spôsobom opísaným v príklade 1 poskytuje zlúčeninu podľa nadpisu všeobecného vzorca I. Teplota topenia zlúčeniny podľa nadpisu je 223 °C.

Príklad 7

4-Metoxý-N-(4-[2-tienylmetylamino]-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid

Vo všeobecnom vzorci I sú R^1 a R^2 atómy vodíka, R^3 je 2-tienylová skupina. R^4 a R^5 spoločne tvoria 1,3-butadienylovú skupinu, R^6 je kyanoskupina. R^7 je 4-metoxifynylová skupina, X je skupina -NH-, n je 1.

2-Amino-3-kyano-4-(2-tienylmetylamino)chinolín pripravený podľa opisu v príklade 6 sa prevedie 4-metoxýbenzoylchloridom na 4-metoxý-N-(4-metoxýbenzoyl)-N-(4-[2-tienylmetylamino]-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid spôsobom opísaným v príklade 1, ktorý po selektívnej hydrolýze poskytuje zlúčeninu podľa nadpisu všeobecného vzorca I. Teplota topenia zlúčeniny podľa nadpisu je 173 °C.

Príklad 8

3,4-Metyléndioxy-N-(4-[2-tienylmetylamino]-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid

Vo všeobecnom vzorci I sú R^1 a R^2 atómy vodíka, R^3 je 2-tienylová skupina. R^4 a R^5 spoločne tvoria 1,3-butadienylovú skupinu, R^6 je kyanoskupina, R^7 je 3,4-

metyléndioxyfenylová skupina, X je skupina -NH-, n je 1.

2-Amino-3-kyano-4-(2-tienylmetylamino)chinolín pripravený podľa opisu v príklade 6 sa prevedie 3,4-metyléndioxybenzoylchloridom na 3,4-metyléndioxy-N-(3,4-metyléndioxybenzoyl)-N-(4-[2-tienylmetylamino]-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid spôsobom opísaným v príklade 1, ktorý po selektívnej hydrolýze poskytuje zlúčeninu podľa nadpisu všeobecného vzorca I. Teplota topenia zlúčeniny podľa nadpisu je 241 °C.

Príklad 9

N-(4-[2-Furylmetylamino]-3-kyanochinolín-2-yl)furan-2-karboxamid

Vo všeobecnom vzorci I sú R^1 a R^2 atómy vodíka, R^3 je 2-furylová skupina, R^4 a R^5 spoločne tvoria 1,5-butadienylovú skupinu, R^6 je kyanoskupina, R^7 je 2-furylová skupina, X je skupina -NH-, n je 1.

a) 2-Amino-3-kyano-4-(2-furylmetylamino)chinolín

5 g 2-amino-3-kyano-4-chlórchinolínu pripraveného podľa opisu v príklade 1 sa mieša s 1 ml 2-furylmetylamínu (furylamin) pri teplote 130 °C počas 3 h. Reakčná zmes sa vyleje do 50 ml vody, výsledná zrazenina sa odfiltruje a premyje 50 ml vody. Svetložltá látka sa rekryštalizuje z 20 ml etanolu za získania 4,8 g zlúčeniny podľa nadpisu s teplotou topenia 208 °C.

2-Amino-3-kyano-4-(2-furylmetylamino)chinolín pripravený podľa vyššie uvedeného opisu sa prevedie furán-2-karbonylchloridom spôsobom opísaným v príklade 1 na N-(2-furánkarbonyl)-N-(4-[2-tienylmetylamino]-3-kyanochinolín-2-yl)furan-2-karboxamid, ktorý po selektívnej hydrolýze poskytuje zlúčeninu podľa nadpisu všeobecného vzorca I. Teplota topenia zlúčeniny podľa nadpisu je 196 °C.

Príklad 10

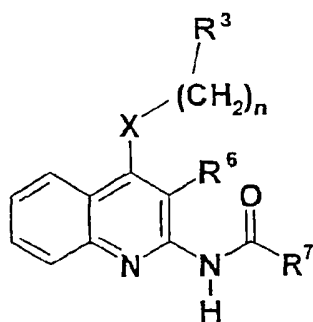
N-(4-[2-Furylmetylamino]-3-kyanochinolín-2-yl)tiofén-3-karboxamid

Vo všeobecnom vzorci I sú R^1 a R^2 atómy vodíka, R^3 je 2-furylová skupina, R^4 a R^5 spoločne tvoria 1,3-butadienylovú skupinu, R^6 je kyanoskupina, R^7 je 3-tienylová skupina, X je skupina -NH-, n je 1.

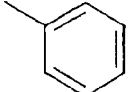
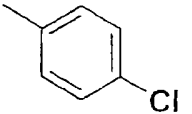
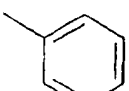
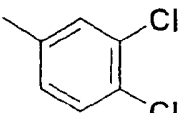
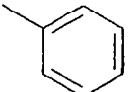
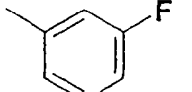
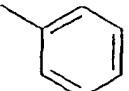
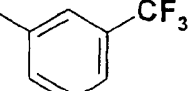
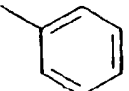
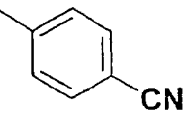
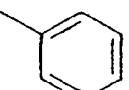
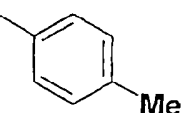
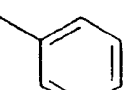
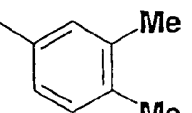
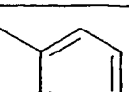
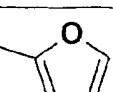
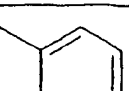
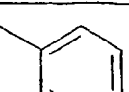
2-Amino-3-kyano-4-(2-furylmetylamino)chinolín pripravený analogicky opisu v príklade 6 sa transformuje tiofén-3-karbonylchloridom spôsobom opísaným v príklade 1 na N-(3-tiofénkarbonyl)-N-(4-[2-furylmetylamino]-3-kyanochinolín-2-yl)tiofén-3-karboxamid, ktorý po selektívnej hydrolýze uskutočnenej analogicky opisu v príklade 1 poskytuje zlúčeninu podľa nadpisu všeobecného vzorca I. Teplota topenia zlúčeniny podľa nadpisu je 118 °C.

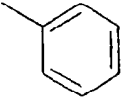
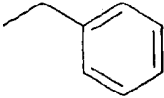
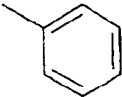
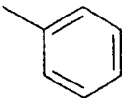
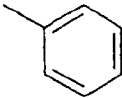
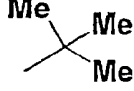
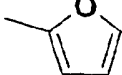
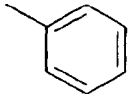
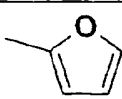
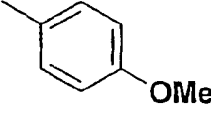
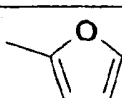
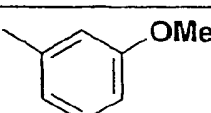
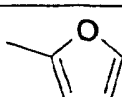
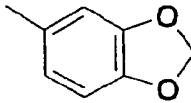
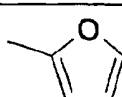
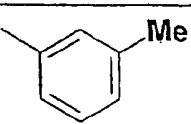
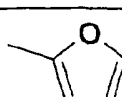
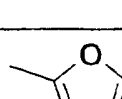
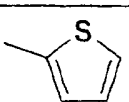
Štruktúrne a fyzikálne charakteristiky ďalších zlúčenín všeobecného vzorca I pripravených spôsobom opísaným v príklade 1 ukazujú tabuľky I a II.

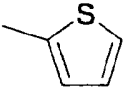
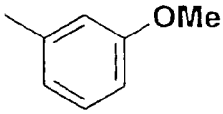
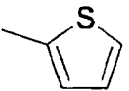
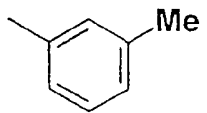
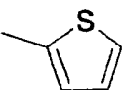
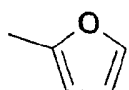
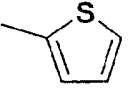
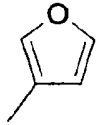
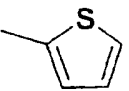
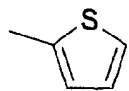
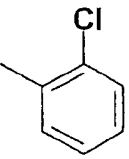
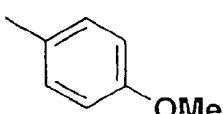
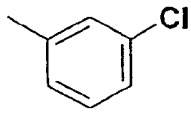
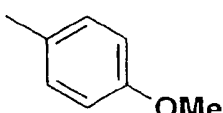
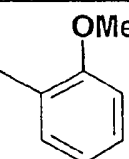
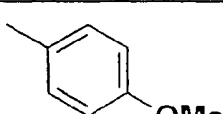
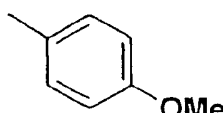
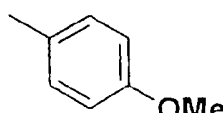
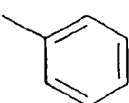
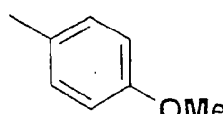
Tabuľka I

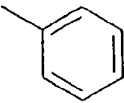
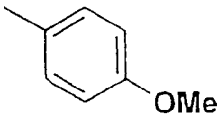
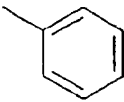
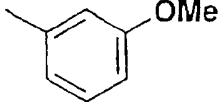
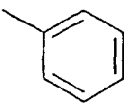
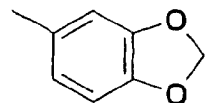
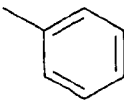
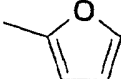
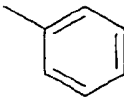
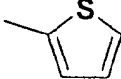
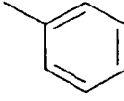
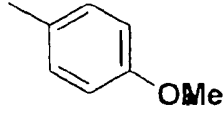
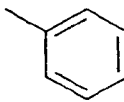
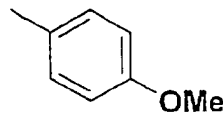
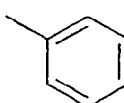
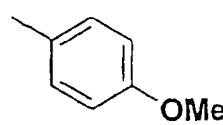
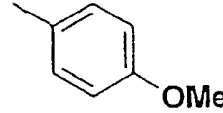
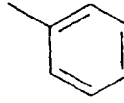
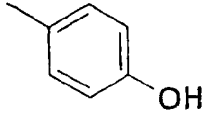


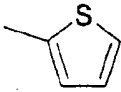
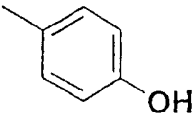
Č.	X	R ³	R ⁶	R ⁷	n	teplota topenia °C
11.	NH		CN		1	237
12.	NH		CN		1	128
13.	NH		CN		1	116
14.	NH		CN		1	100,5
15.	NH		CN		1	223

16.	NH		CN		1	193,5
17.	NH		CN		1	193
18.	NH		CN		1	208
19.	NH		CN		1	215
20.	NH		CN		1	250
21.	NH		CN		1	205
22.	NH		CN		1	238
23.	NH		CN		1	212
24.	NH		CN		1	215
25.	NH		CN		1	234

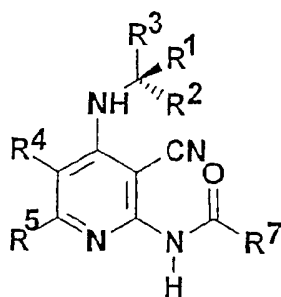
26.	NH		CN		1	160,5
27.	NH		CN	—Me	1	184
28.	NH		CN	 Me	1	141,5
29.	NH		CN	 Me Me Me	1	194
30.	NH		CN		1	203
31.	NH		CN	 OMe	1	152
32.	NH		CN	 OMe	1	190
33.	NH		CN		1	202
34.	NH		CN	 Me	1	207
35.	NH		CN		1	159
36.	NH		CN	 S	1	200

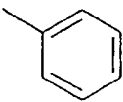
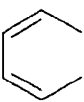
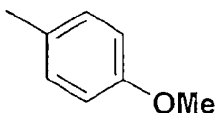
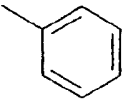
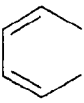
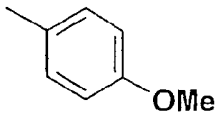
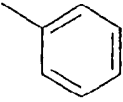
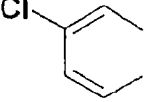
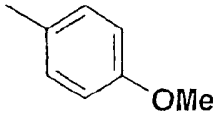
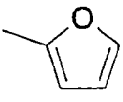
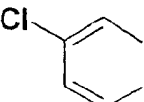
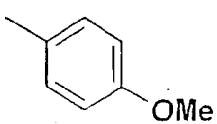
37.	NH		CN		1	206
38.	NH		CN		1	221
39.	NH		CN		1	198
40.	NH		CN		1	158
41.	NH		CN		1	178
42.	NH		CN		1	198,5
43.	NH		CN		1	197,5
44.	NH		CN		1	191
45.	NH		CN		1	168,5
46.	N-Me		CN		1	155

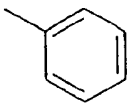
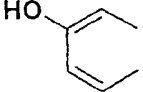
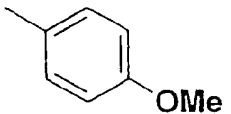
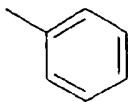
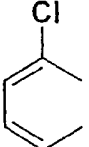
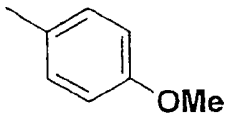
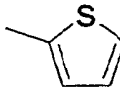
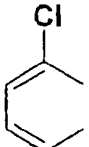
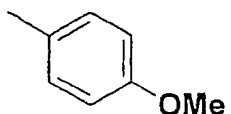
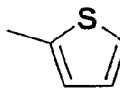
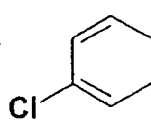
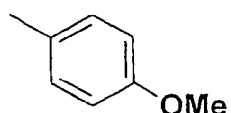
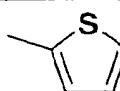
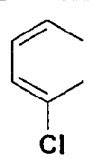
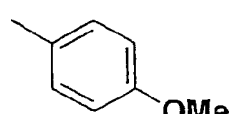
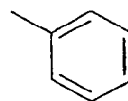
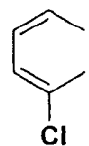
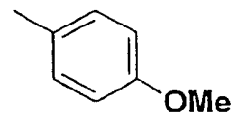
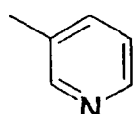
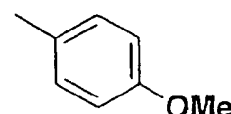
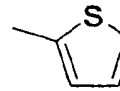
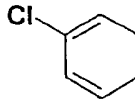
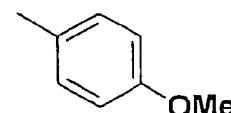
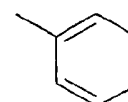
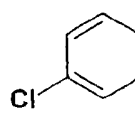
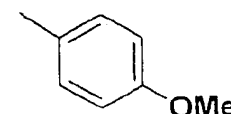
47.	NH		H		1	172
48.	NH		H		1	250
49.	NH		H		1	264
50.	NH		H		1	265
51.	NH		H		1	163
52.	O		CN		1	157
53.	S		CN		1	196
54.	S=O		CN		1	205
55.	NH	H	CN		0	266
56.	NH		CN		1	154

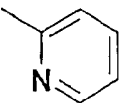
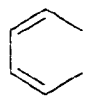
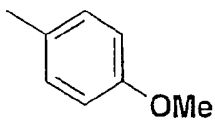
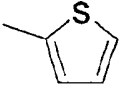
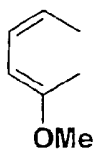
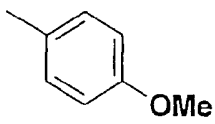
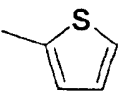
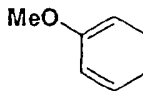
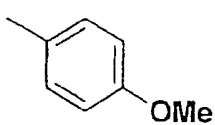
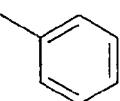
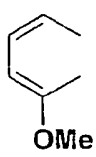
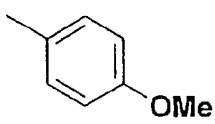
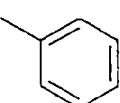
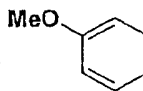
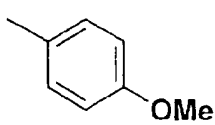
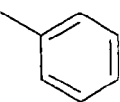
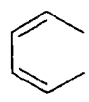
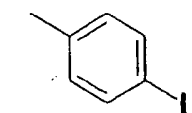
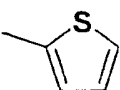
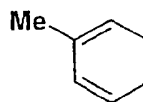
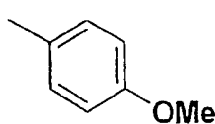
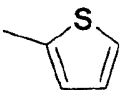
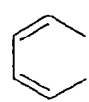
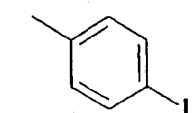
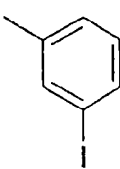
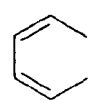
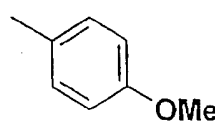
57.	NH		CN		1	145
-----	----	---	----	--	---	-----

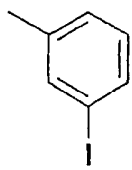
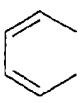
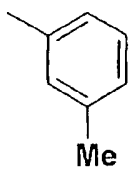
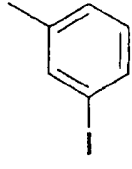
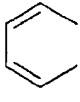
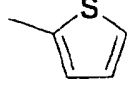
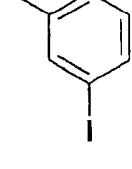
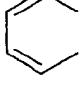
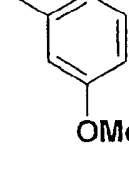
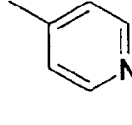
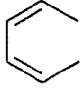
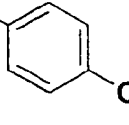
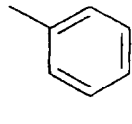
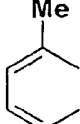
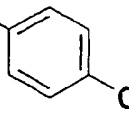
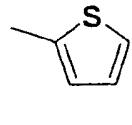
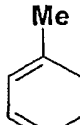
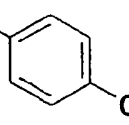
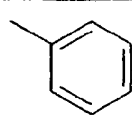
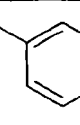
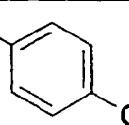
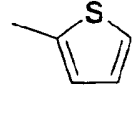
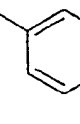
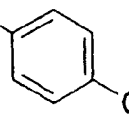
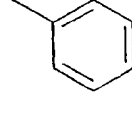
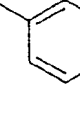
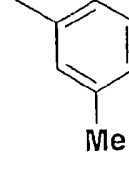
Tabuľka II

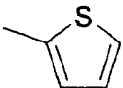
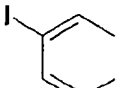
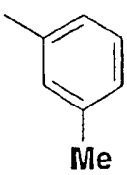
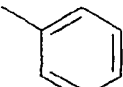
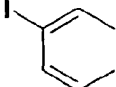
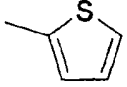
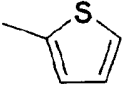
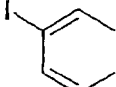
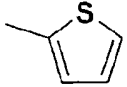
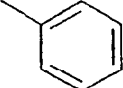
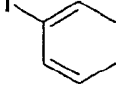
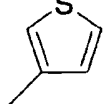
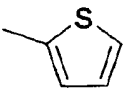
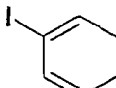
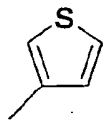
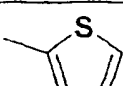
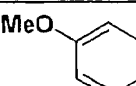
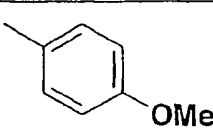
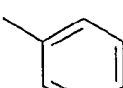
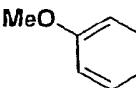
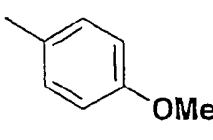
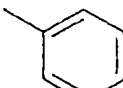
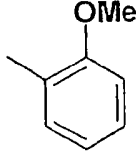
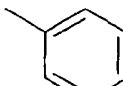
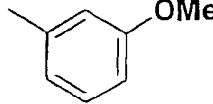
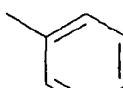
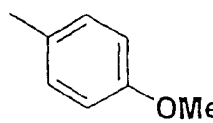


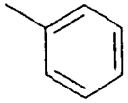
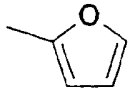
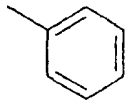
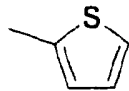
Č.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷	teplota topenia °C
58.	Me	H					165
59.	H	Me					145
60.	H	H					119
61.	H	H					119

62.	H	H				243
63.	H	H				176
64.	H	H				171
65.	H	H				199
66.	H	H				203
67.	H	H				180
68.	H	H				117
70.	H	H				153
71.	H	H				215

72.	H	H				237
73.	H	H				275
74.	H	H				245
75.	H	H				247
76.	H	H				222
77.	H	H				218
78.	H	H				214
79.	H	H				252
80.	H	H				178

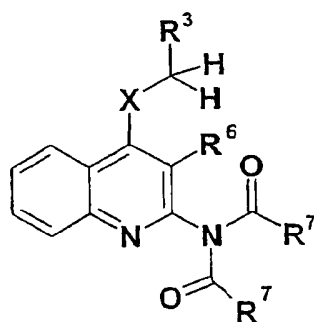
81.	H	H				173
82.	H	H				212
83.	H	H				184
84.	H	H				150
85.	H	H				195
86.	H	H				171
87.	H	H				217
88.	H	H				149
89.	H	H				135

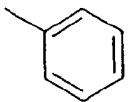
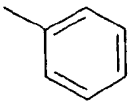
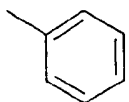
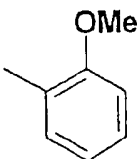
90.	H	H				127	
91.	H	H				257	
92.	H	H				260	
93.	H	H				153	
94.	H	H				145	
95.	H	H				214	
96.	H	H				183	
97.	H	H		H	H		167
98.	H	H		H	H		162
99.	H	H		H	H		183

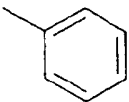
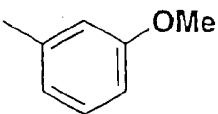
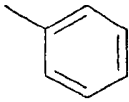
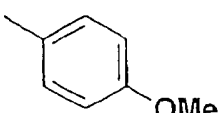
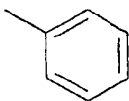
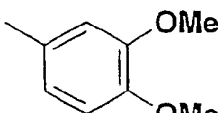
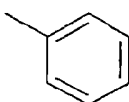
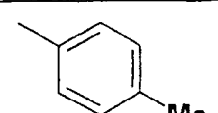
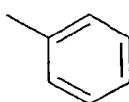
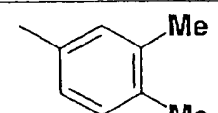
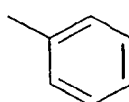
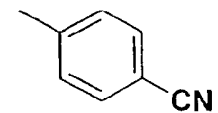
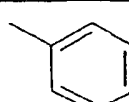
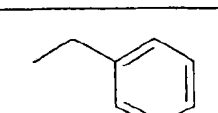
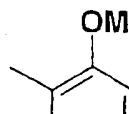
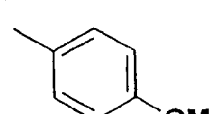
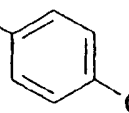
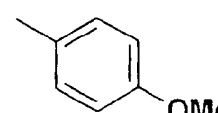
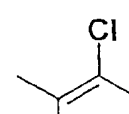
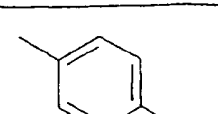
100.	H	H		H	H		216
101.	H	H		H	H		206

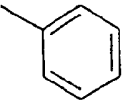
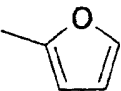
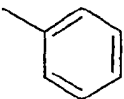
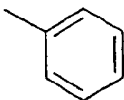
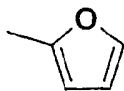
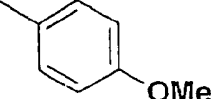
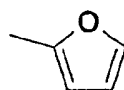
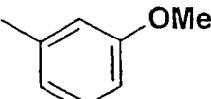
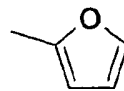
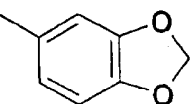
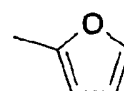
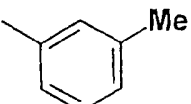
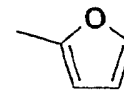
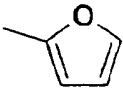
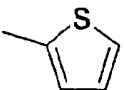
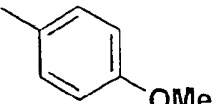
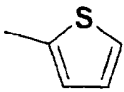
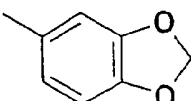
Štruktúrne a fyzikálne charakteristiky medziproduktov všeobecného vzorca II pripravených spôsobom opísaným v príklade 1 ukazuje tabuľka III.

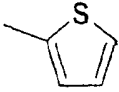
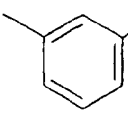
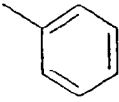
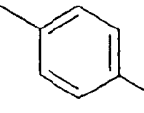
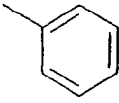
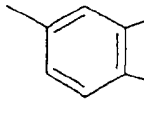
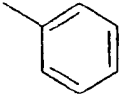
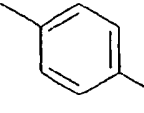
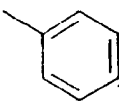
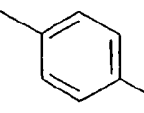
Tabuľka III



Č.	X	R ³	R ⁶	R ⁷	teplota topenia °C
102.	NH		CN		213
103.	NH		CN		208

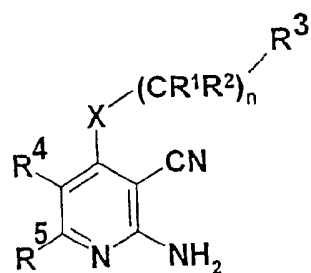
104.	NH		CN		178s
105.	NH		CN		158
106.	NH		CN		210
107.	NH		CN		223
108.	NH		CN		224
109.	NH		CN		212
110.	NH		CN		198
111.	NH		CN		208
112.	NH		CN		168
113.	NH		CN		168

114.	NH		CN		225
115.	NH		CN	Me	152
116.	NH		CN	Et	192
117.	NH		CN		177
118.	NH		CN		169
119.	NH		CN		151
120.	NH		CN		218
121.	NH		CN		194
122.	NH		CN		188
123.	NH		CN		179

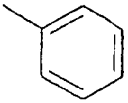
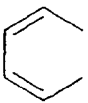
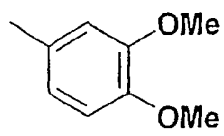
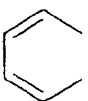
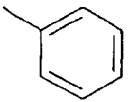
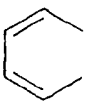
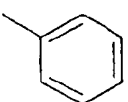
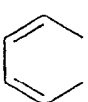
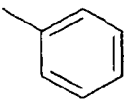
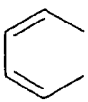
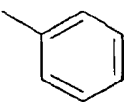
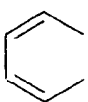
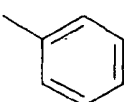
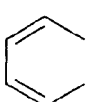
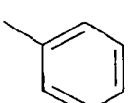
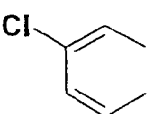
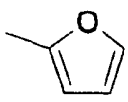
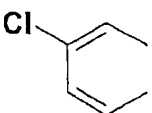
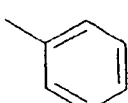
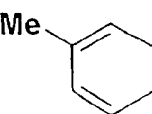
124.	NH		CN		239
125.	NH		H		162
126.	NH		H		262
127.	S		CN		170
128.	$\text{O}=\text{S}=\text{O}$		CN		228

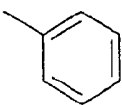
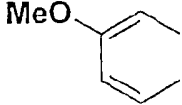
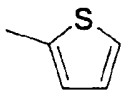
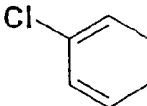
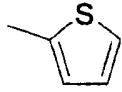
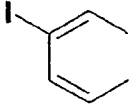
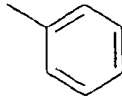
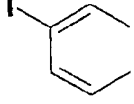
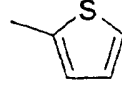
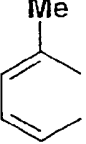
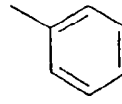
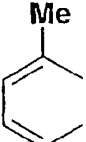
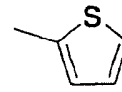
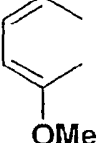
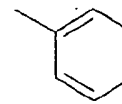
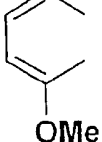
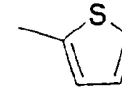
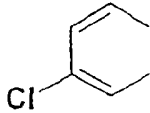
Štruktúrne a fyzikálne charakteristiky medziproduktov všeobecných vzorcov III a IIIa pripravených spôsobom opísaným v príklade 1 ukazuje tabuľka IV.

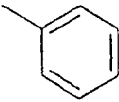
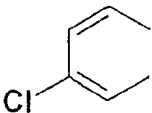
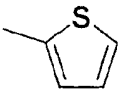
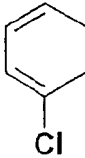
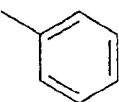
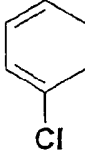
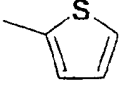
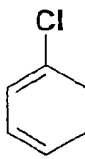
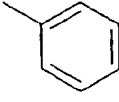
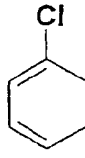
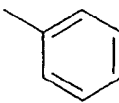
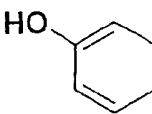
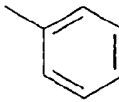
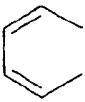
Tabuľka IV



Č.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	n	teplota topenia °C
129.	H	H				NH	1	192
130.	H	H				NH	1	202
131.	H	H				NH	1	250
132.	H	H				NH	1	167
133.	H					NH	1	183
134.	H					NH	1	182

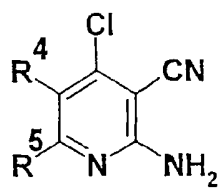
135.	H	H			NH	2	172
136.	H	H			NH	2	143
137.	H	 Me			NH	2	129
138.	H	 Me			NH	2	136
139.	H	H			N-Me	1	212
140.	H	H			S	1	168
141.	H	H			O	1	213
142.	H	H			NH	1	234
143.	H	H			NH	1	221
144.	H	H			NH	1	198

145.	H	H			NH	1	201
146.	H	H			NH	1	213
147.	H	H			NH	1	198
147.	H	H			NH	1	201
148.	H	H			NH	1	167
149.	H	H			NH	1	156
150.	H	H			NH	1	187
151.	H	H			NH	1	178
152.	H	H			NH	1	207

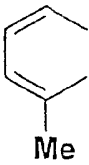
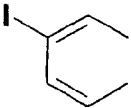
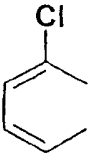
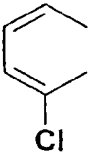
153.	H	H			NH	1	217
154.	H	H			NH	1	204
155.	H	H			NH	1	216
156.	H	H			NH	1	205
158.	H	H			NH	1	213
159.	H	H			NH	1	200
160.					NH	0	214

Štruktúrne a fyzikálne charakteristiky medziproduktov všeobecného vzorca V pripravených spôsobom opísaným v príklade 1 ukazuje tabuľka V.

Tabuľka V



Č.	R^4	R^5	teplota topenia °C
161.			360
162.			250
163.			278
164			283
165.			360
166.			234
167			246

168		267
169		293
170		289
171		307

Príklad 172

Tablety nasledujúceho zloženia sa pripravujú známymi spôsobmi používanými vo farmaceutickom priemysle.

účinná zložka	25 mg
laktóza	50 mg
avicel	21 mg
krospovidón	3 mg
stearát horečnatý	1 mg

Biologická časť

Spôsoby uskutočnenia

Väzba ľudského adenosínového A₃ receptora

Príprava suspenzie membrán

Bunky CHO exprimujúce hA₃ receptory sa získajú trojnásobným premytím ľadovo chladným fyziologickým roztokom pufrovaným fosfátom, centrifugujú sa pri 1000 g počas 10 min, homogenizujú sa počas 15 s v pufri (50 mM Tris, 10 mM chloridu horečnatého, 1 mM EDTA, pH 8,0), centrifugujú pri 43 000 g počas 10 min (Sigma 3K30) a membránový prípravok sa suspenduje v pufri opísanom vyššie, alikvóty sa ukladajú pri teplote -80 °C.

Spôsob stanovenia väzby

Membránový prípravok CHO-hA₃ (obsah proteínu 2 µg) v inkubačnom pufri (50 mM Tris, 10 mM chloridu horečnatého, 1 mM EDTA, 3 jednotky/ml adenosindeaminázy, pH 8,0) za prítomnosti 0,5 nM [¹²⁵I]AB-MECA (p-aminobenzylmetylkarboxamidoadenozín) (100000 ipm/min) a 100 µM R-PIA (N⁶-[L-2-fenylizopropyl]adenozín) na definíciu nešpecifickej väzby alebo hodnoty skúšanej

látky v celkovom objeme 50 μ l v priebehu 1 h pri teplote miestnosti. Zmes sa filtruje filtrami so sklenenými vláknami Whatman GF/B (vopred ošetrovanými 0,5 % polyetylénimínom v priebehu 3 h), premyje 4 x 1 ml ľadovo chladného pufru s koncentráciami 50 mM Tris, 10 mM chloridu horečnatého, 1 mM EDTA (pH 8.0) na 96 jamkovom zariadení Brandel Cell Harvester. Stanovenie aktivity: v čítači gama (1470 Wizard, Wallac).

$[\%] \text{ inhibície} = 100 - ((\text{aktivita za prítomnosti skúšanej látky} - \text{nešpecifická aktivita}) / (\text{celková aktivita} - \text{nešpecifická aktivita})) \times 100.$

Väzba ľudského adenosínového A_1 receptora

Príprava suspenzie membrán

Bunky CHO exprimujúce hA_1 receptory sa získajú trojnásobným premytím ľadovo chladným fyziologickým roztokom pufovaným fosfátom, centrifugujú pri 1000 g počas 10 min, homogenizujú počas 15 s v pufri (50 mM Tris, pH 7,4), centrifugujú pri 43000 g počas 10 min (Sigma 3K30) a membránový prípravok sa suspenduje v pufri opísanom vyššie, alikvóty sa ukladajú pri teplote -80°C .

Spôsob stanovenia väzby

Membránový prípravok CHO- hA_1 sa inkubuje (obsah proteínu 50 μ g) v inkubačnom pufri (50 mM Tris, 3 jednotky/ml adenosindeaminázy, pH 7,4), 10 nM [^3H]CCPA (2-chlór- N^6 -cyklopentyladenozín) (80000 rozpadov/min) a 10 μ M R-PIA (N^6 -[L-2-fenylizopropyl]adenozín) na určenie nešpecifickej väzby alebo hodnoty pre skúšanú látku v celkovom objeme 10 μ l v priebehu 3 h pri teplote miestnosti. Zmes sa prefiltruje filtrom so sklenenými vláknami Whatman GF/B (vopred ošetrovaným 0,5 % polyetylénimínom v priebehu 3 h), premyje 4 x 1 ml ľadovo chladného pufru s koncentráciou 50 mM Tris (pH 7,4) na 96 jamkovom zariadení Brandel Cell Harvester. Stanovenie aktivity v 96 jamkovej doštičke za prítomnosti scintilátora HiSafe-3 v čítači beta (1450 Microbeta, Wallac).

$[\%] \text{ inhibície} = 100 - ((\text{aktivita za prítomnosti skúšanej látky} - \text{nešpecifická aktivita}) / (\text{celková aktivita} - \text{nešpecifická aktivita})) \times 100.$

Väzba ľudského adenosínového A_{2a} receptora

Spôsob stanovenia väzby

7 µg membrán (ľudské A_{2a} adenosínové receptory prenesené na bunky HEK-293 do Receptor Biology, Inc.) sa inkubujú v pufri (50 mM Tris-HCl, 10 mM chloridu horečnatého, 1 mM EDTA, 2 jednotky/ml adenosindeaminázy, pH 7,4), 20 nM [³H]CGS-21680 (2-[p-(2-karbonyletyl)fenyletylamino]-5'-N-etylkarboxamido-adenozínu) (200000 rozpadov/min) a 50 µM NECA (5'-N-etylkarboamidoadenosínu) na stanovenie nešpecifickej väzby alebo hodnoty skúšanej látky v celkovom objeme 100 µl v priebehu 90 min pri teplote miestnosti.

Zmes sa prefiltruje filtrami so sklenenými vláknami Whatman GF/B (vopred ošetrenými 0,5 % polyetylénimínom), premyje 4 x 1 ml ľadovo chladného pufru s koncentráciou 50 mM Tris, 10 mM chloridu horečnatého, 1 mM EDTA, 0,9 % chloridu sodného, pH 7,4) na 96 jamkovom zariadení Brandel Cell Harvester. Stanovenie aktivity v 96 jamkovej doštičke za prítomnosti scintilátora HiSafe-3 v čítači beta (1450 Microbeta, Wallac).

$[\%] \text{ inhibície} = 100 - ((\text{aktivita za prítomnosti skúšanej látky} - \text{nešpecifická aktivita}) / (\text{celková aktivita} - \text{nešpecifická aktivita})) \times 100.$

Väzba ľudského adenosínového A_{2b} receptora

Spôsob stanovenia väzby

20,8 µg membrán (ľudské A_{2b} adenosínové receptory prenesené na bunky HEK-293 od Receptor Biology, Inc.) sa inkubujú v pufri (50 mM Tris-HCl, 10 mM chloridu horečnatého, 1 mM EDTA, 0,1 mM benzamidínu, 2 jednotky/ml adenosindeaminázy, pH 6,5), 32,4 nM [³H]DPCPX (8-cyklopentyl-1,3-

dipropylxantínu) (800000 rozpadov/min) a 100 μ M NECA (5'-N-etylkarboxamidoadenozín) na definíciu nešpecifickej väzby alebo skúšanej látky v celkovom objeme 100 μ l v priebehu 30 min pri teplote miestnosti.

Zmes sa prefiltruje filtrami so sklenenými vláknami Whatman GF/B (vopred ošetrenými 0,5 % polyetylénimínom), premyje 4 x 1 ml ľadovo chladného pufru s koncentráciou 50 mM Tris-HCl (pH 6,5) na 96 jamkovom zariadení Brandel Cell Harvester. Stanovenie aktivity v 96 jamkovej doštičke za prítomnosti scintilátora HiSafe-3 v čítači beta (1450 Microbeta, Wallac).

$[\%] \text{ inhibície} = 100 - ((\text{aktivita za prítomnosti skúšanej látky} - \text{nešpecifická aktivita}) / (\text{celková aktivita} - \text{nešpecifická aktivita})) \times 100.$

Výsledky

Zlúčeniny možno považovať za biologicky aktívne, pokiaľ inhibujú väzbu rádioligandov na ľudské adenosínové A_3 receptory s aktivitou prevyšujúcou 80 % pri 1 μ M za použitých experimentálnych podmienok.

Disociačná konštanta (K_d) [125 I]AB-MECA v membránovom prípravku CHO-h A_3 sa stanoví izotopovými saturačnými štúdiami pomocou Scatchardovej analýzy [G. Scatchard, Ann. N. Y. Acad. Sci., 51, 660 (1949)]. IC_{50} sa prevedie na konstantu afinity (K_i) použitím Chengovej-Prusoffovej rovnice [Y. J. Cheng a W. H. Prusoff, Biochem. Pharmacol., 22, 3099 (1973)].

Niekoľko zlúčenín všeobecných vzorcov I, II, III a IV vykazuje významné biologické účinky. Zlúčeniny všeobecného vzorca IA definované v nároku 2 ako podskupina všeobecného vzorca I definovaného v nároku 1 vykazuje najdôležitejšie aktivity. Okrem 5 zlúčenín neprevyšujú ich hodnoty K_i 20 nM. Zlúčeniny opisované ako príklady sú obzvlášť výhodné. Ich hodnoty K_i v štúdiách väzby ľudského adenosínového A_3 receptora sú medzi 0,19 a 0,69 nM. Hodnoty K_i najvýhodnejších zlúčenín sú 0,14 a 0,15 nM.

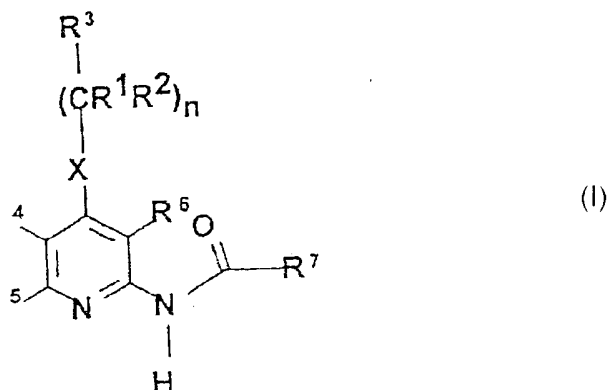
Zlúčeniny vykazujú vhodné hodnoty biologickej dostupnosti a aspoň 10000 násobnú selektivitu voči ľudským A₁, A_{2a} a A_{2b} receptorovým subtypom.

Ďalej je doba ich pôsobenia pri intravenóznom a perorálnom podávaní dostatočne dlhá, ich hodnoty ED₅₀ sú nízke, ich toxikologické profily a profily vedľajších účinkov sú výhodné.

Vyššie opísané údaje ukazujú na možnosť použitia zlúčenín všeobecného vzorca I v terapeutických aplikáciách.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčeniny všeobecného vzorca I



v ktorom

R^1 je atóm vodíka alebo priama či rozvetvená C_{1-4} alkylová skupina,

R^2 je atóm vodíka alebo priama či rozvetvená C_{1-4} alkylová skupina,

R^3 je atóm vodíka alebo priama či rozvetvená C_{1-4} alkylová skupina alebo fenylová skupina, tienylová skupina alebo furylová skupina prípadne substituovaná aspoň jednou priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkoxy skupinou alebo atómom halogénu alebo päťčlenný či šesťčlenný heteroaromatický kruh obsahujúci jeden, dva či tri atómy dusíka alebo jeden atóm dusíka a jeden atóm kyslíka alebo jeden atóm dusíka a jeden atóm síry, prípadne substituovaný aspoň jednou priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkoxy skupinou alebo atómom halogénu,

R^4 a R^5 sú atómy vodíka alebo spoločne tvoria 1,3-butadienylovú skupinu prípadne substituovanú metyléndioxy skupinou alebo aspoň jednou priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkoxy skupinou, hydroxylovou skupinou alebo atómom halogénu,

R^6 je atóm vodíka alebo kyanoskupina, aminokarbonylová skupina, C_{1-4} alkoxykarbonylová skupina alebo karboxylová skupina,

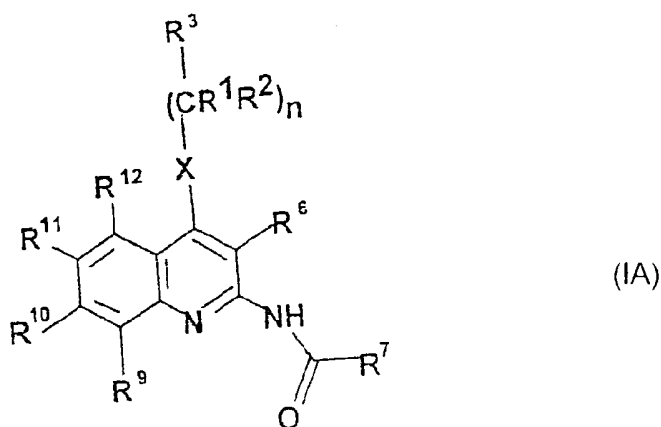
R^7 je atóm vodíka alebo priama či rozvetvená C_{1-4} alkylová skupina, fenylová skupina, benzylová skupina, tienylová skupina alebo furylová skupina prípadne substituovaná metyléndioxyskupinou alebo aspoň jednou priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkoxyskupinou, hydroxylovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou, kyanoskupinou alebo atómom halogénu alebo päťčlenný či šesťčlenný heteroaromatický kruh obsahujúci jeden, dva alebo tri atómy dusíka alebo jeden atóm dusíka a jeden atóm kyslíka alebo jeden atóm dusíka a jeden atóm síry, prípadne substituovaný aspoň jednou priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkoxyskupinou alebo atómom halogénu,

X je skupina $-CH_2-$, skupina $-NH-$, skupina $-NR^8-$ alebo atóm síry alebo atóm kyslíka alebo sulfoskupina alebo sulfoxyskupina, kde R^8 je priama či rozvetvená C_{1-4} alkylová skupina, alebo C_{3-6} cykloalkylová skupina,

n je nula, 1 alebo 2,

a ich soli, solváty a izoméry, kde tieto soli, solváty a izoméry týchto zlúčenín spĺňajú vyššie opísané kritériá.

2. Zlúčeniny všeobecného vzorca IA podľa nároku 1



v ktorom

R^1 je atóm vodíka alebo priama či rozvetvená C_{1-4} alkylová skupina,

- R^2 je atóm vodíka alebo priama či rozvetvená C_{1-4} alkylová skupina,
- R^3 je atóm vodíka alebo priama či rozvetvená C_{1-4} alkylová skupina alebo fenylová skupina, tienylová skupina alebo furylová skupina prípadne substituovaná aspoň jednou priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkoxy skupinou alebo atómom halogénu alebo päťčlenný či šesťčlenný heteroaromatický kruh obsahujúci jeden, dva či tri atómy dusíka alebo jeden atóm dusíka a jeden atóm kyslíka alebo jeden atóm dusíka a jeden atóm síry, prípadne substituovaný aspoň jednou priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkoxy skupinou alebo atómom halogénu,
- R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} sú nezávisle od seba atóm vodíka alebo priama či rozvetvená C_{1-4} alkylová skupina alebo priama či rozvetvená C_{1-4} alkoxy skupina alebo hydroxylová skupina alebo atóm halogénu alebo
- R^9 a R^{12} sú atómy vodíka a R^{10} a R^{11} tvoria spoločne metyléndioxyskupinu.
- R^6 je atóm vodíka alebo kyanoskupina, aminokarbonylová skupina, C_{1-4} alkoxykarbonylová skupina alebo karboxylová skupina,
- R^7 je atóm vodíka alebo priama či rozvetvená C_{1-4} alkylová skupina alebo fenylová skupina, benzylová skupina, tienylová skupina alebo furylová skupina prípadne substituovaná metyléndioxyskupinou alebo aspoň jednou priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkoxy skupinou, hydroxylovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou, kyanoskupinou alebo atómom halogénu alebo päťčlenný či šesťčlenný heteroaromatický kruh obsahujúci jeden, dva alebo tri atómy dusíka alebo jeden atóm dusíka a jeden atóm kyslíka alebo jeden atóm dusíka a jeden atóm síry, prípadne substituované aspoň jednou priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkylovou skupinou, priamou či rozvetvenou C_{1-4} alkoxy skupinou alebo atómom halogénu,
- X je skupina $-CH_2-$, skupina $-NH-$, skupina $-NR^8-$ alebo atóm síry alebo atóm

kyslíka alebo sulfoskupina alebo sulfoxyskupina, kde R^8 je priama či rozvetvená C_{1-4} alkylová skupina alebo C_{3-6} cykloalkylová skupina,

n je nula, 1 alebo 2,

a ich soli, solváty, opticky aktívne izoméry a ich soli a solváty.

3. Zlúčeniny všeobecného vzorca IA podľa nároku 2, v ktorých

R^1 je atóm vodíka alebo metylová skupina,

R^2 je atóm vodíka alebo metylová skupina,

R^3 je fenylová skupina, tienylová skupina alebo furylová skupina,

R^9 , R^{10} , R^{11} alebo R^{12} sú nezávisle od seba atóm vodíka alebo priama či rozvetvená C_{1-4} alkylová skupina, priama či rozvetvená C_{1-4} alkoxyskupina, hydroxylová skupina alebo atóm halogénu alebo

R^9 a R^{12} sú atómy vodíka a R^{10} a R^{11} tvoria spolu metyléndioxyskupinu,

R^6 je atóm vodíka alebo kyanoskupina,

R^7 je 4-metoxifynylová skupina, 3-metylfenylová skupina, 3-tienylová skupina alebo 3-furylová skupina,

X je skupina $-NH-$ alebo atóm kyslíka a

n je 1

a ich soli, solváty a opticky aktívne izoméry a ich soli a solváty.

4. Zlúčeniny podľa nárokov 1 až 3, ktorými sú

3-metyl-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid,

4-metoxy-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid,
 3-metoxy-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid,
 3,4-metyléndioxy-N-(4-benzylamino-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid,
 N-(4-benzylamino-3-kyanochinolín-2-yl)tiofén-2-karboxamid,
 N-(4-[2-tienylmetylamino]-3-kyanochinolín-2-yl)tiofén-3-karboxamid,
 4-metoxy-N-(4-[2-tienylmetylamino]-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid,
 3,4-metyléndioxy-N-(4-[2-tienylmetylamino]-3-kyanochinolín-2-yl)benzamid,
 N-(4-[2-furylmetylamino]-3-kyanochinolín-2-yl)furán-2-karboxamid,
 N-(4-[2-furylmetylamino]-3-kyanochinolín-2-yl)tiofén-3-karboxamid

a ich soli, solváty, opticky aktívne izoméry a ich soli a solváty.

5. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej soli, solvátov, opticky aktívnych izomérov a ich soli a solvátov, kde v tomto všeobecnom vzorci majú symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a n rovnaký význam, ako je význam definovaný v nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že sa uskutoční selektívna hydrolýza bisacylamidu všeobecného vzorca II, v ktorom R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a n majú rovnaký význam, ako je význam definovaný v nároku 1 a v prípade požiadavky prevedenia substituentov zlúčeniny všeobecného vzorca I získanej týmto spôsobom na iné substituenty spôsobmi, ktoré sú ako také známe a/alebo prevedenie zlúčeniny všeobecného vzorca I získanej týmto spôsobom na jej soli či solváty alebo jej uvoľnenie z jej soli či solvátov a/alebo jej rozdelenie na opticky aktívne izomérne formy alebo prevedenie opticky aktívnych foriem na racemickú zmes.

6. Spôsob podľa nároku 5, **vyznačujúci sa tým**, že sa uskutoční selektívna hydrolýza v alkoholovom prostredí za prítomnosti alkalického hydroxidu, prednostne hydroxidu draselného alebo hydroxidu sodného.

7. Farmaceutický prostriedok, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje ako účinnú zložku jednu či viac zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorých R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a n majú rovnaký význam, ako sa definuje v nároku 1, alebo ich soli, solváty alebo opticky aktívne izoméry a ich soli, solváty v zmesi s jednou či viacerými pomocnými látkami používanými vo farmaceutickom priemysle.

8. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 7, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje ako účinnú zložku jednu či viac zlúčenín všeobecného vzorca IA, v ktorom R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X a n majú rovnaký význam, ako sa definuje v nároku 2, alebo ich soli, solváty alebo opticky aktívne izoméry a ich soli, solváty v zmesi s jednou či viacerými pomocnými látkami používanými vo farmaceutickom priemysle.

9. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 8, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje ako účinnú zložku jednu či viac zlúčenín podľa nároku 4.

10. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a n majú rovnaký význam, ako sa definuje v nároku 1, na liečenie ochorení, pri rozvoji ktorých hrá svoju úlohu receptor A_3 .

11. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a n majú rovnaký význam, ako sa definuje v nároku 1, podľa nároku 10 ako A_3 ligandu pri ochoreniach srdca, obličiek, dýchacích orgánov a centrálnej nervovej sústavy, na inhibíciu protekcie adenozinu v rastúcich tumorových bunkách, na prevenciu degranulácie žírnych buniek, na inhibíciu cytokínovej produkcie, na zníženie intraokulárneho tlaku, na inhibíciu uvoľňovania $TNF\alpha$, na inhibíciu migrácie eozinofilov, neutrofilov a ďalších imunitných buniek, na inhibíciu bronchokonstrikcie a plazmatickej extravazácie.

12. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a n majú rovnaký význam, ako sa definuje v nároku 1, podľa nárokov 10 a 11 ako A_3 receptorového antagonistu v prostriedkoch proti zápalu, astme, ischemii, depresiám, arytmií, na ochranu obličiek, proti tumoru, Parkinsonovej chorobe a na zlepšovanie stavu vedomia a v prostriedkoch na liečenie či prevenciu reperfúzneho poškodenia myokardu, chronickej obštrukčnej pľúcnej choroby (COPD) a syndrómu respiračnej tiesne u dospelých (ARDS) vrátane chronickej bronchitidy, pľúcneho emfyzému či dyspnoe, alergických reakcií (napríklad rinitidy, reakcií vyvolaných jedmi, žihľavky, sklerodermu, artritidy), ďalších autoimunitných ochorení, zápalového črevného ochorenia, Addisonovej choroby, Crohnovej choroby, psoriázy, reumatizmu, hypertenzie, porúch neurologických funkcií, glaukómu a diabetu ako

účinnnej zložky.

13. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a n majú rovnaký význam, ako sa definuje v nároku 1, podľa nárokov 10, 11 a 12 ako A_3 receptorového antagonistu na liečenie ochorení, ako je astma, COPD a ARDS, glaukóm, tumor, alergické a zápalové choroby, ischemia, hypoxia, arytmia a obličkové choroby ako účinnej zložky.

14. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca IA, v ktorom R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X a n majú rovnaký význam, ako sa definuje v nároku 2, pri liečení ochorení, pri rozvoji ktorých hrá svoju úlohu A_3 receptor.

15. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca IA, v ktorom R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X a n majú rovnaký význam, ako sa definuje v nároku 2, podľa nároku 13 ako A_3 ligandu pri ochoreniach srdca, obličiek, dýchacích orgánov a centrálnej nervovej sústavy, na inhibíciu protekcie adenosínu v rastúcich tumorových bunkách, na prevenciu degranulácie žírnych buniek, na inhibíciu cytokínovej produkcie, na zníženie intraokulárneho tlaku, na inhibíciu uvoľňovania $TNF\alpha$, na inhibíciu migrácie eozinofilov, neutrofilov a ďalších imunitných buniek, na inhibíciu bronchokonstrikcie a plazmatickej extravazácie.

16. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca IA, v ktorom R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X a n majú rovnaký význam, ako sa definuje v nároku 2, podľa nárokov 13 a 14 ako A_3 receptorového antagonistu v prostriedkoch proti zápalu, astme, ischemii, depresiám, arytmií, na ochranu obličiek, proti tumoru, Parkinsonovej chorobe a na zlepšovanie stavu vedomia a v prostriedkoch na liečenie či prevenciu reperfúzneho poškodenia myokardu, chronickej obštrukčnej pľúcnej choroby (COPD) a syndrómu respiračnej tiesne u dospelých (ARDS) vrátane chronickej bronchitídy, pľúcneho emfyzému či dyspnoe, alergických reakcií (napríklad rinitídy, reakcií vyvolaných jedmi, žihľavky, sklerodermy, artritídy) ďalších autoimunitných ochorení, zápalového črevného ochorenia, Addisonovej choroby, Crohnovej choroby, psoriázy, reumatizmu, hypertenzie, porúch neurologických funkcií, glaukómu a diabetu ako účinnej zložky.

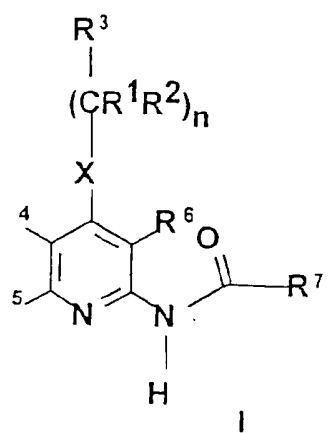
17. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a n majú rovnaký význam, ako sa definuje v nároku 1, podľa nárokov 14, 15 a 16 ako A_3 receptorového antagonistu na liečenie ochorení, ako je astma, COPD a ARDS, glaukóm, tumor, alergické a zápalové choroby, ischemia, hypoxia, arytmia a obličkové choroby.

18. Zlúčeniny všeobecného vzorca II, v ktorom R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a n majú rovnaký význam, ako sa definuje v nároku 1.

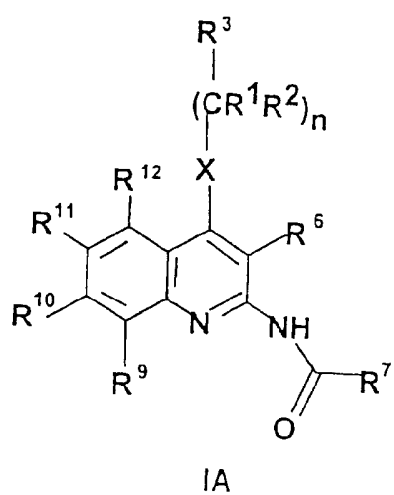
19. Zlúčeniny všeobecného vzorca III, v ktorom R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a n majú rovnaký význam, ako sa definuje v nároku 1, s podmienkou, že R^3 nemôže byť fenylová skupina, ak R^1 a R^2 sú atómy vodíka, $n = 1$, X je skupina -NH-, R^4 a R^5 spoločne tvoria 1,3-butadienylovú skupinu a R^6 je kyanoskupina.

20. Zlúčeniny všeobecného vzorca IV, v ktorom R^4 , R^5 a R^6 majú rovnaký význam, ako sa definuje v nároku 1.

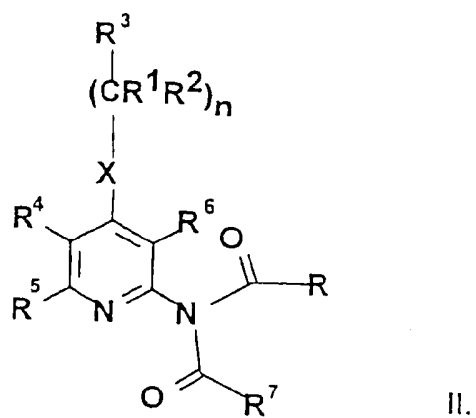
Obrázok 1



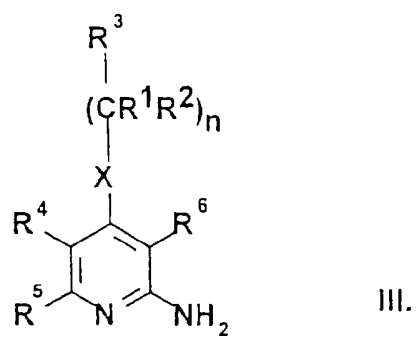
Obrázok 2



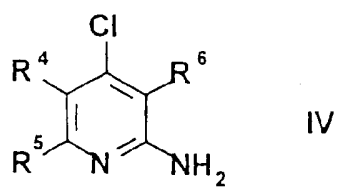
Obrázok 3



Obrázok 4



Obrázok 5



Obrázok 6

Reakčná schéma 1

