

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 64278 B1

7(51) C 07 D 233/44

A 61 K 31/415

C 07 D 233/88



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 103220
(22) Заявено на 01.03.99
(24) Начало на действие
на патента от: 24.09.97

Приоритетни данни

(31) 96202749 (32) 02.10.96 (33) EP

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 11 на 30.11.99
(45) Отпечатано на 31.08.2004
(46) Публикувано в бюлетин № 8
на 31.08.2004
(56) Информационни източници:
WO95/05386

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетжател(и):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.,
BEERSE, TURNHOUTSEWEG 30 (BE)

(72) Изобретател(и):
Eddy Jean Freyne, Beerse (BE)
Francisco Javier Fernandez-Gadea, Toledo
Jose Ignacio Andres-Gil, Madrid (ES)

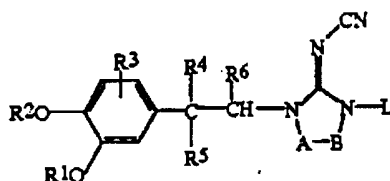
(74) Представител по индустриална
собственост:
Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/EP1997/005322, 24.09.1997

(87) № и дата на PCT публикация:
WO1998/014432, 09.04.1998

(54) 2-ЦИАНИМИНОИМИДАЗОЛОВИ ПРОИЗВОДНИ, СЪСТАВ, МЕТОДИ ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО ИМ И ТЯХНОТО ИЗПОЛЗВАНЕ

(57) Изобретението се отнася до 2-цианиминоимидазолови производни с формула



до техни N-оксидни форми, фармацевтично приемливи соли и стереохимично изомерни форми. Съединенията имат PDE IV- и цитокининхибираща активност. Във формулата всеки от R¹ и R² независимо един от друг е водород; C₁₋₆ алкил; дифлуорметил; трифлуорметил; C₃₋₆ циклоалкил; наситен 5-, 6- или 7-членен хетероцикъл, съдържащ един или два хетероатома, избрани от кислород, сяра или азот; инданил; 6,7-дихидро-5Н-циклопентапиридирил; бицикло[2.2.1]-2-хептенил; бицикло[2.2.1]-хептанил; C₁₋₆ алкилсулфонил; арилсулфонил; заместен C₁₋₁₀ алкил; R³ е водород, халоген или C₁₋₆ алкилокси; R⁴ е водород; халоген; C₁₋₆ алкил; трифлуорметил; C₃₋₆ циклоалкил; карбоксил; C₁₋₄ алкилоксикарбонил; C₃₋₆ циклоалкиламинокарбонил; арил; Het¹; заместен C₁₋₆ алкил; или R⁴ е -O-R⁷ или -NH-R⁸; R⁵ е водород, халоген, хидрокси, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ алкилокси; R⁶ е водород или C₁₋₄ алкил; или R⁴ и R⁶, или R⁴ и R⁵, взети заедно, могат да образуват двувалентен радикал; -A-B- е -CR¹⁰=CR¹¹- или -CR¹⁰-CR¹¹-; L е водород; C₁₋₆ алкил; C₁₋₆ алкилкарбонил; C₁₋₆

BG 64278 B1

64278

алкилоксикарбонил; заместен C_{1-6} алкил; C_{3-6} алкенил; заместен C_{3-6} алкенил; пиперидинил; заместен пиперидинил; C_{1-6} алкилсулфонил или арилсулфонил. Изобретението се отнася също до методи за получаване на посочените съединения, до фармацевтични състави, които ги съдържат, до използването им като лекарствени средства и до метода за производство на лекарствени средства.

11 претенции

(54) 2-ЦИАНИМИНОИМИДАЗОЛОВИ ПРОИЗВОДНИ, СЪСТАВ, МЕТОДИ ЗА ПО- ЛУЧАВАНЕТО ИМ И ТЯХНОТО ИЗПОЛЗ- ВАНЕ

Област на техниката

Изобретението се отнася до производни на 2-цианиминоимидазол, които проявяват инхибираща активност за фосфодиестераза IV (PDE IV) и за цитокин, както и до тяхното получаване. Изобретението се отнася и до състави, които съдържат посочените съединения, както и до тяхното използване в медицината.

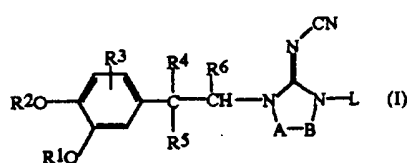
Предшествашо състояние на техниката

В WO 95/05386, публикуван на 23 февруари 1995 от Smithkline Beecham Corporation, се съобщава за фенетиламинови производни, като N-[2-(3-цикло-пентилокси-3-метоксифенил)етил]имидодикарбамид и N'-циан-1-[2-(3-цикло-пентилокси-4-метоксифенил)етил]карбоксимидамид, които са полезни за терапия на свързани с фосфодиестераза IV болестни състояния. Описват се и фенетиламинови производни, съдържащи циангуанидинов остатък.

Съединенията от настоящото изобретение се различават структурно от известните в областта инхибитори на PDE IV по това, че те неизменно съдържат 2-цианиминоимидазолов остатък. Те имат лечебно приложение при терапия на болестни състояния, свързани с отклонения в ензимната или каталитичната активност на PDE IV и/или с болестни състояния, свързани с физиологически вреден излишък на цитокини, по-специално алергични, atopични и възпалителни заболявания. Съединенията от изобретението имат също някои гастро-интестинални странични ефекти, които често са свързани с PDE IV-инхибитори.

Техническа същност на изобретението

Изобретението се отнася до 2-циан-иминоимидазолови производни с формула



техни N-оксидни форми, фармацевтич-

но приемливи присъединителни соли с киселини и бази, както и техни стереохимично изомерни форми. Във формулата всеки от R¹ и R² независимо един от друг означава: водород;

- 5 C₁₋₆ алкил; дифлуорметил; трифлуорметил; C₃₋₆ циклоалкил; наситен 5-, 6- или 7-членен хетероцикъл, съдържащ един или два хетероатома, избрани от кислород, сяра или азот; инданил; 6,7-дихидро-5H-циклопентапиридирил; бицикло[2.2.1]-2-хептенил; бицикло[2.2.1]хептанил; C₁₋₆ алкилсулфонил; арилсулфонил; C₁₋₁₀ алкил, заместен с един или два заместителя, всеки от които е независимо избран от арил, пиридирил, тиенил, фуририл, инданил, 6,7-дихидро-5H-циклопентапиридирил, C₃₋₇ циклоалкил, наситен 5-, 6- или 7-членен хетероцикъл, съдържащ един или два хетероатома, избрани от кислород, сяра или азот;

R³ е водород, халоген или C₁₋₆ алкилокси;

- 20 R⁴ е водород; халоген; C₁₋₆ алкил; трифлуорметил; C₃₋₆ циклоалкил; карбоксил; C₁₋₄ алкилоксикарбонил; C₃₋₆ циклоалкиламинокарбонил; арил; Het¹; C₁₋₆ алкил, заместен с циано-, amino-, хидрокси-, C₁₋₄ алкилкарбониламиногрупа, арил или Het¹; или:

R⁴ е радикал с формула:

-O-R⁷ (a-1); или

-NH-R⁷ (a-2);

- 30 като R⁷ е водород; C₁₋₆ алкил; C₁₋₆ алкил, заместен с хидрокси, карбоксил, C₁₋₄ алкилоксикарбонил, amino, моно- или ди-(C₁₋₄ алкил)-амино, Het¹ или арил;

- 35 R⁸ е водород; C₁₋₆ алкил; C₁₋₄ алкилкарбонил; C₁₋₆ алкил, заместен с хидрокси, карбоксил, C₁₋₄ алкилоксикарбонил, amino, моно- или ди-(C₁₋₄ алкил)-амино, Het¹ или арил;

- 40 R⁵ е водород, халоген, хидрокси, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ алкилокси; или R⁴ и R⁵ взети заедно могат да образуват двувалентен радикал с формула:

-(CH₂)_n- (b-1)

-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂- (b-2)

-CH₂-CH₂-N(R⁹)-CH₂-CH₂- (b-3), или

-CH₂-CH=CH-CH₂- (b-4);

- 45 където n е 2, 3, 4 или 5;

R⁹ е водород, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкилсулфонил или p-толуенсулфонил;

R⁶ е водород или C₁₋₄ алкил; или

- 50 R⁴ и R⁶ взети заедно могат да образуват двувалентен радикал с формула

-(CH₂)_m-, като m е 1, 2, 3 или 4.

-A-B- е двувалентен радикал с формулата:

$-\text{CR}^{10}=\text{CR}^{11}-$ (в-1); или

$-\text{CR}^{10}-\text{CR}^{11}-$ (в-2);

като всеки от R^{10} и R^{11} независимо един от друг е водород или C_{1-4} алкил; и

L е водород; C_{1-6} алкил; C_{1-6} алкилкарбонил; C_{1-6} алкилоксикарбонил; C_{1-6} алкил, заместен с един или два заместителя, избрани от група, състояща се от хидрокси, C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} алкилоксикарбонил; моно- и ди- $(\text{C}_{1-4}$ алкил)амино, арил и Het^2 ; C_{3-6} алкенил; C_{3-6} алкенил заместен с арил; пиперидинил; пиперидинил заместен с C_{1-4} алкил ли с арил- C_{1-4} алкил; C_{1-6} алкилсулфонил или арилсулфонил; арил е фенил или заместен фенил с един, два или три заместителя, избрани от халоген, хидрокси, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилокси, C_{3-6} циклоалкил, трифлуорметил, амино, нитро, карбонил, C_{1-4} алкилоксикарбонил и C_{1-4} алкилкарбониламино;

Het^1 е пиридинил; пиридинил, заместен с C_{1-4} алкил; фуранил; фуранил, заместен с C_{1-4} алкил; тиенил; тиенил заместен с C_{1-4} алкилкарбониламино; хидрокси-пиридинил; хидрокси-пиридинил, заместен с C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкил; тиазолил; тиазолил, заместен с C_{1-4} алкил; оксазолил; оксазолил, заместен с C_{1-4} алкил; изохинолинил; изохинолинил, заместен с C_{1-4} алкил; хинолинонил; хинолинонил, заместен с C_{1-4} алкил; морфолинил; пиперидинил; пиперидинил, заместен с C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилоксикарбонил или арил- C_{1-4} алкил; пиперазинил; пиперазинил, заместен с C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилоксикарбонил или арил- C_{1-4} алкил;

и

Het^2 е морфолинил; пиперидинил; пиперидинил, заместен с C_{1-4} алкил или арил- C_{1-4} алкил; пиперазинил; пиперазинил, заместен с C_{1-4} алкил или арил- C_{1-4} алкил; пиридинил; пиридинил, заместен с C_{1-4} алкил; фуранил; фуранил заместен с C_{1-4} алкил; тиенил или тиенил, заместен с C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкилкарбониламино.

Някои от съединенията от формула (I) могат също така да съществуват като техни тавтомерни форми. Такива форми, макар и да не са изрично показани в горната формула, също са включени в обхвата на настоящото изобретение. По-специално съединенията с формула (I), в които L е водород, могат да съществуват в съответните тавтомерни форми.

При R^1 и R^2 наситените 5-, 6- и 7-членни

хетероцикли, съдържащи един или два хетероатома, избрани от кислород, сяра или азот, могат да бъдат избрани подходящо от хетероцикли, например тетрахидрофуранил, диоксоланил, пиролидинил, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил и тетра-хидропиранил. Хетероциклените радикали са свързани с кислородния атом или с C_{1-10} алкиловия радикал чрез който и да е въглероден атом или в подходящ случай чрез азотен атом.

Също така при R^1 и R^2 , терминът 6,7-дихидро-5Н-циклопентапиридинил, наричан също 6,7-дихидро-5Н-пиридинил, означава 6,7-дихидро-5Н-цикло-пента [b] пиридин или 6,7-дихидро-5Н-циклопента [c] пиридинил и може да бъде свързан с остатъка от молекулата чрез който и да е алифатен или ароматен въглероден атом.

Използваният тук термин "халоген" е обобщаващ за флуор, хлор, бром и йод; терминът " C_{1-4} алкил" включва наситени въглеводороди с права или разклонена верига, имащи от 1 до 4 въглеродни атома, например метил, етил, 1-метилетил, 1,1-диметил, пропил, 2-метилпропил и бутил; терминът " C_{1-6} алкил" включва C_{1-4} алкил и техните по-висши хомолози, например 2-метилбутил, пентил, хексил и други подобни; терминът " C_{1-6} алкил" включва C_{2-6} алкил и техни по-нисши хомолози с 1 въглероден атом, например метил; " C_{1-10} алкил" включва C_{1-6} алкил и по-висшите техни хомолози, имащи от 7 до 10 въглеродни атома, например хептил, октил, нонил, децил, 1-метилхексил, 2-метилхептил и др.; терминът " C_{3-6} алкенил" дефинира въглеводородни радикали с права и разклонена верига, имащи една двойна връзка и 3 до 6 въглеродни атома, като 2-пропенил, 3-бутенил, 2-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 3-метил-2-бутенил и др.; въглеродният атом на същия C_{3-6} алкенил е свързан с азотен атом и за предпочитане е наситен; терминът " C_{3-6} циклоалкил" обобщава циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклохексил; терминът " C_{3-7} циклоалкил" включва C_{3-6} циклоалкил и циклохептил; терминът " C_{1-4} алкандиил" включва наситени двувалентни въглеводородни радикали с права и разклонена верига с 1 до 4 въглеродни атома, като напр. метилен, 1,2-етандиил, 1,1-етандиил, 1,3-пропандиил, 1,2-пропандиил, 1,4-бутандиил, 2-метил-1,3-пропандиил и други подобни.

Както е използван в досегашните и след-

ващи дефиниции, "халоген C_{1-4} алкандиил" е дефиниран като моно- или полихалогензаместен C_{1-4} алкандиил, по-специално C_{1-4} алкандиил, заместен с един или повече флуорни атома.

Посочените фармацевтично приемливи присъединителни соли с киселини означават форми на присъединителни соли с киселини, които могат удобно да се получат чрез реакция на базичните форми на съединенията с формула (I) с подходящи киселини, като неорганични киселини, например солна или бромоводородна, сярна, азотна, фосфорна и други подобни киселини; или органични киселини, като оцетна, хидрокси-оцетна, пропанова, млечна, пирогроздена, оксалова, маленова, янтарна, малеинова, фумарова, ябълчена, винена, лимонена, метансулфонова, етансулфонова, бензенсулфонова, р-толуен-сулфонова, цикламова, салицилова, р-аминосалицилова, памова и други подобни киселини. Споменатите присъединителни соли с киселини могат да се превърнат обратно във форма на свободни бази чрез обработка с подходяща база.

Съединенията от формула (I), съдържащи кисел протон, могат да се превърнат в техни форми на нетоксични метални или аминоприсъединителни соли чрез обработка с подходящи органични и неорганични бази. Подходящи форми на соли с бази представляват например амониевите соли, солите на алкални и алкалоземни метали, като литиеви, натриеви, калиеви, магнезиеви, калциеви и други подобни соли; соли с органични бази, като соли с бензатин, N-метил-D-глюкамин, хидрабагин, както и соли с аминокиселини, като аргинин, лизин и други подобни.

Понятието "присъединителни соли" включва също хидратите и присъединителните форми с разтворители, които съединенията с формула (I) могат да образуват. Примери за такива форми са например хидрати, алкохолати и други подобни.

N-оксидните форми на съединенията с формула (I) са такива съединения с формула (I), при които един или няколко азотни атома са окислени до така наречените N-оксиди.

Използваното по-горе понятие "стереохимично изомерни форми" означава всички възможни изомерни форми, които съединенията с формула (I) могат да притежават. Ако не е споменато или посочено друго, химичното означение на съединенията означава смеси от

всички възможни стереохимично изомерни форми, които смеси съдържат всички диастереоизомери и енантиомери на основната молекулярна структура. По-специално, стереогенните центрове могат да имат R- или S-конфигурация, а остатъците като $=N-CN$ и заместен C_{3-6} алкил могат да имат E- или Z-конфигурация.

Където и да е използвано отгук-нататък, понятието "съединения с формула (I)", включва също N-оксидните форми, фармацевтично приемливите присъединителни соли с киселини и бази, както и всички стереоизомерни форми.

Някои от съединенията с формула (I) и някои от интермедиатите от изобретението могат да съдържат асиметричен въглероден атом. Чисти стереохимично изомерни форми на посочените съединения и интермедиати могат да се получат чрез прилагане на известни процедури. Например диастереоизомери могат да бъдат разделени чрез физични методи, като селективна кристализация или хроматографски техники, например противотоково разпределение, течна хроматография и други подобни методи. Енантиомери могат да се получат от рацемични смеси чрез предварителна трансформация на рацемични смеси чрез подходящи разделящи реактиви, като хирални киселини в смеси от диастереоизомерни соли или съединения; след това смесите от диастерео-изомерни соли или съединения се разделят по физически начин, например чрез селективна кристализация или хроматографски техники, като течна хроматография и други подобни методи; накрая разделените диастерео-изомерни соли или съединения се превръщат в съответните енантиомери. Чисти стереохимично изомерни форми могат също така да бъдат получени от чисти стереохимично изомерни форми на съответните интермедиати и изходни съединения, при условие че провежданите реакции протичат стереоспецифично. Чистите и смесените стереохимично изомерни форми на съединенията с формула (I) също се включват в обхвата на настоящото изобретение.

Друг начин за разделяне на енантиомерните форми на съединенията с формула (I) и на техни интермедиати е течната хроматография, по-специално течната хроматография с използване на хирална неподвижна фаза.

Специална група съединения включва тези съединения от формула (I), при които всеки от R^1 и R^2 независимо един от друг е водо-

род; C_{1-6} алкил; дифлуорметил; трифлуорметил; C_{3-6} циклоалкил; наситен 5-, 6- или 7-членен хетероцикъл, съдържащ един или два хетероатома, избрани от кислород, сяра или азот; инданил; бицикло[2.2.1]-2-хептенил; бицикло[2.2.1]хептанил; C_{1-6} алкилсулфонил; арилсулфонил; C_{1-10} алкил, заместен с един или два заместителя, всеки от които е независимо избран от арил, пиридинил, тиенил, фуранил, C_3 , циклоалкил, наситен 5-, 6- или 7-членен хетероцикъл, съдържащ един или два хетероатома, избрани от кислород, сяра или азот.

Интересни са тези съединения с формула (I), при които всеки от R^1 и R^2 независимо един от друг е C_{1-6} алкил; C_{3-6} циклоалкил; дифлуорметил; наситен 5-, 6- или 7-членен хетероцикъл, съдържащ един или два хетероатома, избрани от кислород, сяра или азот, който за предпочитане е тетраhydroфуранил; инданил; или C_{1-10} алкил, заместен с арил, инданил, 6,7-дихидро-5Н-циклопентапиридинил или C_{3-6} -циклоалкил.

Интересни са също така тези съединения с формула (I), в която R^3 е водород и R^4 е водород, хидрокси или C_{1-6} алкил, по-специално ако R^4 е метил.

Друга интересна група са тези съединения с формула (I), в които L е водород, C_{1-6} алкилоксикарбонил или C_{1-6} алкил, заместен с един или два фенилови пръстена.

Специални съединения са тези съединения с формула (I), в които R^1 е циклопентил, тетраhydroфуранил, циклопропилметил, 5-фенилпентил, 2-инданилетил, 6,7-дихидро-5Н-циклопента[b]пиридинил или инданил; R^2 е метил или дифлуорметил.

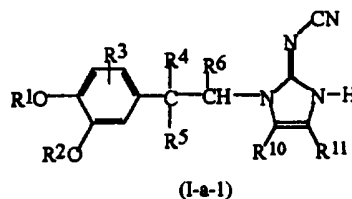
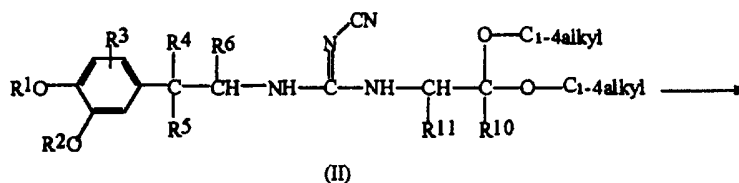
Предпочитани са тези специални съединения, при които R^3 , R^5 , R^6 , R^{10} , R^{11} и L са водород.

Най-предпочитани са следните съединения: [1-[2-[4-(дифлуорметокси)-3-[(тетраhydro-3-фуранил)оксо]-фенил]пропил]-1,3-дихидро-2Н-имидазол-2-илиден]цианамид, и

[1-[2-[4-(метокси)-3-[1,3-дихидро-2Н-инден-2-ил)окси]фенил]пропил]-1,3-дихидро-2Н-имидазол-2-илиден]цианамид; техните N-оксиди, техните стерео-химично изомерни форми и техните фармацевтично приемливи присъединителни соли.

Използваните отгук-нататък R^1 до R^{11} , Y, -A-B- и L са дефинирани както при формула (I), освен ако е указано друго.

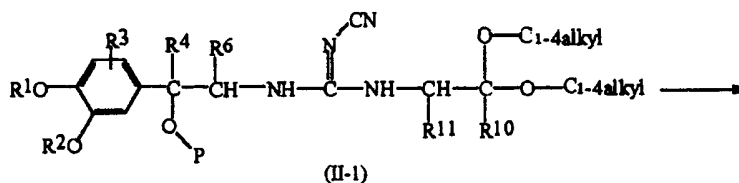
Съединения с формула (I), в която -A-B- е радикал с формула (в-1) и L е водород, които са представени с формула (I-a-1), могат да бъдат удобно получени чрез циклизация на интермедиат с формула (II) или на негово функционално производно в присъствие на подходяща киселина, като солна киселина.



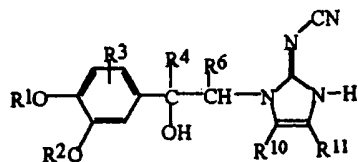
Тази циклизационна реакция може да се проведе в инертен разтворител, като тетраhydroфуран или 1,4-диоксан, или тяхна смес. Разбъркване и нагряване може да увеличи скоростта на реакцията.

В тази и следващите синтези реакционните продукти могат да бъдат изолирани от реакционната среда и ако е необходимо, да бъдат по-нататък пречистени чрез известни методи, като екстракция, кристализация, стриване и хроматография.

По-специално, съединения с формула (I-a-1), в които R^5 е хидрокси, които са представени на формула (I-a-1-1), могат да бъдат получени чрез циклизация на интермедиат с формула (II-1), в която P е водород или за предпочитане защитна триметилсилилова група или функционално производно, по аналогичен начин на този, описан за получаването на съединение с формула (I-a-1), от интермедиат с формула (II).



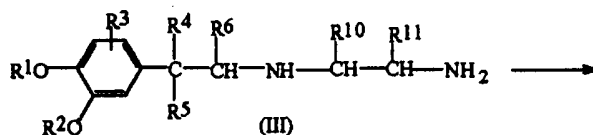
(II-1)



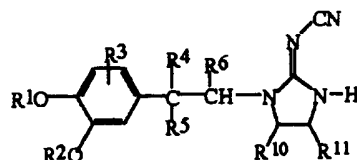
(I-a-1-1)

Съединения с формула (I), в която -A-
B- е радикал с формула (в-2) и L е водород,
които са представени на формула (I-a-2), мо-
гат да бъдат получени чрез циклизация на ин-

термедиат с формула (III) или негово функ-
ционално производно, в присъствие на подхо-
дещ реактив, като диметил цианкарбонимидо-
дифенил N-цианкарбонимидат.



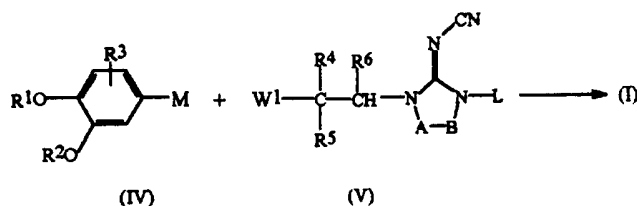
(III)



(I-a-2)

Друг начин за получаване на съедине-
ния с формула (I) е реакцията на органоме-
тални интермедиати с формула IV, в която M е
подходящ метален йон или металокомплексен
йон, като Li^+ , $(\text{MgBr})^+$, $\text{B}(\text{OH})_2^+$ или $\text{Sn}(\text{CH}_3)_3^+$,
в инертен спрямо реакцията разтворител с под-
ходящо производно на 2-цианимино-имидазол

с формула (V), в която W^1 е реакционноспо-
собна напускаща група, като халоген. В слу-
чаите, когато R^4 и R^5 взети заедно образуват
радикал с формула (б-1), (б-2), (б-3) или (б-
4), W^1 може също да бъде цианиден остатък,
при условие че интермедиатът с формула (IV)
е Grignard реактив.



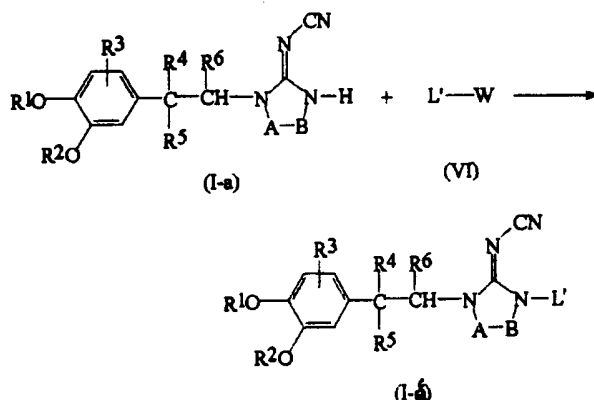
(IV)

(V)

Посочената реакция може да бъде про-
ведена в инертен спрямо реакцията разтвори-
тел, като диметоксиетан, тетраhydroфуран или
диетилетер. Реакцията може да се ускори чрез
разбъркване и нагряване. В случаите, когато в
реакцията се използват интермедиати с фор-
мула (V), в която L е заместен с подходяща
защитна група, съединения от формула (I), в
които L е водород, които са представени от
съединения с формула (I-a), могат да бъдат
получени при използване на познати в наука-
та реакции за премахване на защитата.

Съединенията от формула (I) могат съ-
що да бъдат превръщани едно в друго при
използване на познати методи за трансформа-
ция на функционални групи.

Например съединения от формула (I), в
които L не е водород, каквито са представени
на формула (I-b), могат да бъдат получени
чрез взаимодействие на съединения с формула
(I-a) с L-W (VI), в която L е същото като L
във формула (I), но не е водород, а W^2 е реак-
ционноспособна напускаща група, като хало-
генен атом.



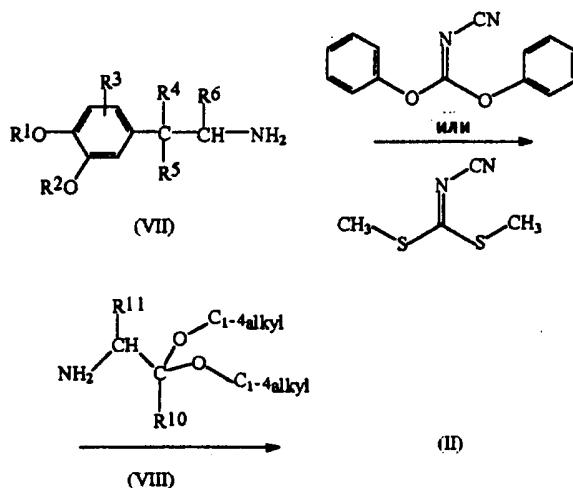
За превръщане на съединения с формула (I-a) в съединения с формула (I-b) могат също да бъдат използвани познати на науката реакции.

Съединенията с формула (I) могат също така да бъдат превърнати в съответните N-оксидни форми чрез известен метод за превръщане на тривалентния азот в неговата N-оксидна форма. Тези реакции на N-окисление в общия случай могат да се проведат чрез реакция на изходното вещество от формула (I) с 3-фенил-2-(фенилсулфонил)-оксазиридин или с подходящ органичен или неорганичен пероксид. Подходящи неорганични пероксиди са например водороден пероксид, пероксиди на алкални или алкалоземни метали, като натриев пероксид, калиев пероксид; подходящи органични пероксиди са пероксикиселини, като бензен-перокси-карбоксилна киселина или халоген-заместена бензен-перокси-карбоксилна киселина, например 3-хлорбензен-пероксикарбоксилна киселина, перокси-алканови киселини, например перокси-оцетна киселина, алкилхидро-пероксиди, например трет-бутил-хидропероксид. Подходящи разтворители са например вода, нисши алкохоли, като етанол и други подобни, въглеводороди, като толуен, кетони, като 2-бутанон,

халогенирани въглеводороди, като дихлор-метан, както и смеси от такива разтворители.

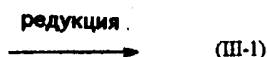
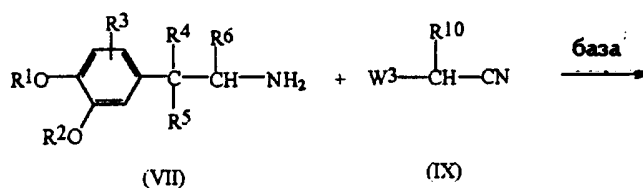
Посочените интермедиати могат да бъдат получени чрез познати на науката техники.

По-специално, интермедиати с формула (II) могат да бъдат получени първоначално чрез реакция на амин с формула (VII) с диметил-цианкарбонимидо-дитиолат или дифенил-цианкарбонимидат или тяхно функционално производно. Тази реакция може удобно да се проведе в инертен спрямо реакцията разтворител, като дихлорметан, бензен или толуен, евентуално охладен в ледена баня, в присъствие на база, като N,N-диетилетанамин или натриев бикарбонат. Полученият по този начин интермедиат може след това да се подложи на реакция с интермедиат с формула (VIII) или с негово функционално производно до получаване на интермедиат с формула (II). Тази реакция може удобно да се проведе в инертен спрямо реакцията разтворител, като 1,4-диоксан, в присъствието на база, като N,N-диетилетанамин, и евентуално в присъствие на катализатор, като N,N-диметил-пиридинамин. Реакцията може да се ускори чрез разбъркване и повишаване на температурата.



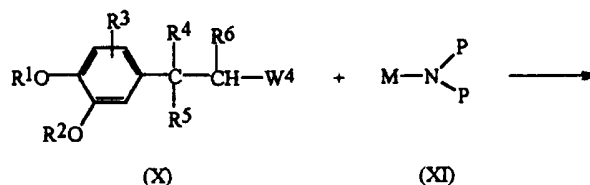
Друг начин е реакцията да се проведе в обратен ред, т.е. първо да се подложи на реакция интермедиат с формула (VIII) с диметил-цианкарбонимида-дитиолат или дифенил-цианкарбонимида-дитиолат или тяхно функционално производно, а след това полученият интермедиат да взаимодейства с амин с формула (VIII).

Интермедиати с формула (III), в която R^{11} е водород, които са представени на формула (III-1), могат да бъдат получени чрез първоначална реакция на амин с формула (VII) с



Някои от тези интермедиати с формула (VII) са описани в WO 92/00968, WO 93/15044 и WO 93/15045.

По-специално, интермедиатите с формула (VII) могат да бъдат получени чрез реакция на интермедиат с формула (X), в която W^4 е подходяща напускаща група, с интермедиат с формула (XI), в която M е подходящ

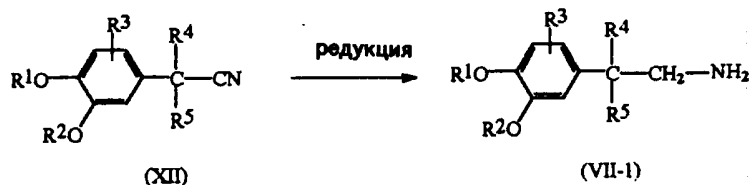


Интермедиати с формула (VII), в която R^6 е водород, представени на формула (VII-1), могат да бъдат получени чрез редукция на ненаситената въглерод-азотна връзка с интермедиати с формула (XII) с подходящо редукционно средство, като боран-тетраhydroфура-

циано-производно с формула (IX), в която W^3 е подходяща група, като халоген, в присъствие на база, като натриев карбонат, в инертен при условията на реакцията разтворител, като N,N-диметилформамид. След това цианидният остатък на получения интермедиат може да бъде редуциран при използване на подходящо редукционно средство, като литиево-алуминиев хидрид или водород, в присъствие на катализатор, като Raney-никел, като се получава интермедиат с формула (III-1).

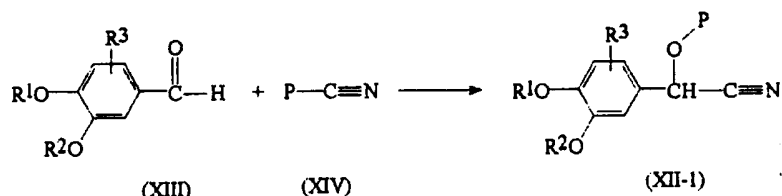
метален йон или металокомплексен йон, като Li^+ или $(\text{MgBr})^+$, и P е подходяща защитна група, като (1,1-диметилетил)-оксикарбонил. Така получените интермедиати с формула (VII) могат след това да бъдат освободени от защитните групи чрез познати на науката техники, като кисела хидролиза.

нов комплекс, литиево-алуминиев хидрид или водород в присъствие на катализатор, като Raney-никел. Цианидната група на интермедиатите с формула (XII) може също да бъде заместена с нейно функционално производно, като оксимна група.



Някои от тези интермедиати с формула (XII) са описани в WO 92/00968, WO 93/15044 и WO 93/15045.

По-специално, интермедиати с формула (XII), в която R⁵ е защитена хидроксилна група и R⁶ е водород, представени на формула (XII-1), могат да бъдат получени чрез реакция на алдехид с формула (XIV) или негово функционално производно, като P е защитна група,



Алдехидите от формула (XIII) могат удобно да бъдат получени аналогично на реакционната процедура, описана от Mitsunobu Oyo в Synthesis, 1-28, 1981.

Някои от съединенията с формула (I), както и някои от интермедиатите от настоящото изобретение съдържат поне един асиметричен въглероден атом. Чисти стереохимично изомерни форми на тези съединения могат да бъдат получени чрез прилагане на известни в науката процедури. Така например, диастереоизомери могат да бъдат разделени чрез физични методи, като селективна кристализация или хроматографски техники, например противотоково разпределение, течна хроматография и други подобни методи. Енантиомери могат да се получат от рацемични смеси чрез предварителна трансформация на посочените рацемични смеси чрез подходящи разделящи реактиви, като хирални киселини в смеси от диастереоизомерни соли или съединения; след това смесите от диастереоизомерни соли или съединения се разделят по физически начин, например чрез селективна кристализация или хроматографски техники, като течна хроматография и други подобни методи; накрая разделените диастереоизомерни соли или съединения се превръщат в съответните енантиомери.

Чисти стереохимично изомерни форми на съединенията от формула (I) могат също така да бъдат получени от чисти стереохимично изомерни форми на съответните интермедиати и изходни съединения, при условие че провежданите реакции протичат стереоспецифично. Чистите и смесените стереохимично изомерни форми на съединенията с формула (I) също се

па, например триметилсилил и друга подобна, в инертен спрямо реакцията разтворител, като дихлорметан, в присъствие на каталитично количество от ZnI₂ или негово функционално производно. Този интермедиат с формула (XII-1) може по-нататък да бъде подложен на реакция, както е описано по-горе, до получаване в крайна степен на съединение с формула (I), в която R⁵ е хидроксигрупа.

включват в обхвата на настоящото изобретение.

Съединенията с формула (I), техните N-оксидни форми, фармацевтично приемливи при-соединителни соли с киселини и бази, както и техните стереохимично изомерни форми са мощни инхибитори на фосфодиестеразните (PDE) изоензими от семейство IV (сAMP-специфично семейство).

сAMP (циклически аденозин 3',5'-монофосфат) е ключов вторичен информатор, чиято концентрация влияе върху активността на определени клетки чрез активиране на ензими, като кинази. Известно е, че PDE IV хидролизира сAMP до съответните неактивни 5'-монофосфатни метаболити. Следователно, инхибирането на PDE IV води до повишаване на нивата на сAMP в определени клетки, като клетките на гладкия дихателен мускул и много видове възпалителни клетки, като някои лимфоцити, например базофили, неутрофили и еозинофили, моноцити и мастоцити. Счита се, че редица алергични, atopични и възпалителни заболявания се причиняват от по-високи от нормалните концентрации на PDE IV, което води до ниски нива на сAMP и до свръхчувствителност на така повлияните клетки спрямо възбуждащи стимули. (Примери за такава свръхчувствителност са например прекаленото отделяне на хистамин от базофили и от мастоцити, или пък прекаленото образуване на супероксидни анион-радикали от еозинофили). Поради това настоящите съединения, имащи мощни фосфодиестераза IV-инхибиторни свойства, се считат за полезни средства за облекчаване и/или лекуване на алер-

гични, atopични и възпалителни заболявания. Функционалните ефекти на PDE IV инхибиторите са например релаксация на гладкия дихателен мускул, бронходилатация, инхибиране на агрегацията на тромбоцитите и инхибиране на медиаторното отделяне на бели кръвни клетки. Примери за алергични заболявания са бронхиална астма, хейлитис, конюнктивит, контактен дерматит и екзема, раздразнителни заболявания на храносмилателната система, десхидроформна екзема, уртикария, васкулит, вулвит; примери за atopични заболявания са дерматит и екзема, астма, алергичен ринит; сродни страдания са например псориазис и други свръхпролиферативни заболявания.

Настоящото изобретение се отнася също до съединения с формула (I), дефинирани както по-горе, за употреба като лекарства, по-специално за лечение на atopични болести или като антиастматично средство. Съединенията от настоящото изобретение могат да бъдат използвани за произвеждане на лекарство за лечение на atopични или подобни на астматични заболявания, по-специално atopичен дерматит.

PDE IV-инхибиращата активност на съединенията с формула (I) може да бъде демонстрирана в теста "Инхибиране на рекомбинантна човешка лимфоцитна (MNL) фосфодиестераза тип IV B, продуцирана в клетки на насекоми с бакуловирусни вектори". За полезността на съединенията с формула (I) за лечение на описаните алергични, atopични и възпалителни заболявания могат да бъдат използвани няколко *in vivo* и *in vitro* тестове. Такива тестове са например "Бронхоконстрикция на трахеята на морски свинчета *in vitro*", "Бронхоконстрикция на трахеята на морски свинчета *in vivo*", както и тестовете *in-vivo* "Индуцирано от арахидонова киселина възпаление на външното ухо при мишки", "Индуцирано от ТРА възпаление на ухото при мишки" и "Свръхчувствителност от забавен тип при мишки".

Освен това, настоящите съединения имат много ниска инхибиторна активност върху фосфодиестеразните изоензими от фамилия III (сGMP-инхибирана фамилия). Инхибирането специално на PDE III води до повишаване на cAMP на сърдечния мускул, като по такъв начин влияе върху контрактивната сила на сърцето, както и върху релаксацията на сърцето. При терапия на описаните алергични, atopични и възпалителни заболявания, кардиоваску-

ларните ефекти очевидно са нежелани. По такъв начин, тъй като настоящите съединения инхибират PDE IV при много по-ниски концентрации, отколкото инхибират PDE III, тяхното терапевтично приложение може да бъде регулирано така, че да се избегнат кардиоваскуларните странични ефекти.

Известните на науката PDE-инхибитори често причиняват нежелани гастро-интестинални странични ефекти. Повечето от настоящите съединения обаче имат слабо действие върху гастро-интестиналните пътища, което може да бъде демонстрирано с теста "Стомашно изпразване на калорична храна при плъхове".

Използваното тук обозначение PDE III и PDE IV се отнася до класификацията на J. A. Beavo и D. H. Reifsnnyder, *Tips Reviews*, Април 1990, стр. 150-155.

Съединенията от настоящото изобретение имат също цитокининхибираща активност. Цитокин е всеки секретирани полипептид, който влияе върху функциите на други клетки чрез модулация на взаимодействията между клетките при имунната или възпалителната реакция. Примери за цитокини са монокини и лимфокини, които могат да бъдат продуцирани от голямо разнообразие от клетки. Например, обикновено се приема, че монокин се продуцира и секретира от мононуклеарни клетки, като макрофаги и/или моноцити, но монокин се продуцира и от много други клетки, като естествени клетки убийци, фибробласти, базофили, неутрофили, ендотелиални клетки, мозъчни астроцити, стромални клетки от костен мозък, епидермални кератиноцити и β -лимфоцити. За лимфокините обикновено се приема, че се продуцират от лимфоцитни клетки. Примери за цитокини включват интерлевкин-1 (IL-1), интерлевкин-2 (IL-2), интерлевкин-6 (IL-6), интерлевкин-8 (IL-8), алфа-туморен некротизисен фактор (α TNF) и бета-туморен некротизисен фактор (β TNF).

Цитокинът, който се желае да бъде специфично инхибиран, е α TNF. Прекалено или нерегулирано продуциране на TNF участва при пренасянето или усложняването на редица заболявания, включително ревматичен артрит, ревматичен спондилит, остеоартрит, подагрен артрит и други артритни състояния; сепсис, септичен шок, ендотоксичен шок, грам-отрицателен сепсис, токсичен шок синдром, синдром на дихателна недостатъчност при възрастни,

церебрална малария, хронично белодробно възпалително заболяване, силикоза, белодробна саркоидоза, болести на костна резорбция, реперфузионно заболяване, реакции при имплантиране, реакции на отхвърляне при чужди импланти, треска и мускулни болки, дължащи се на инфекции като инфлуенца, вторична кахексия при инфекции или злокачествени заболявания, вторична кахексия при синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН), СПИН, ARC (комплекс, свързан със СПИН), келоидни образувания, образуване на белези, болест на Crohn, язвен колит или пирезис.

Цитокининхибиращата активност на съединенията от формула (I), като инхибирането на продуциране на α TNF, може да бъде демонстрирана с теста *in vitro* "Продуциране на цитокин при човешки кръвни култури".

В допълнение към всичко това, за съединенията от настоящото изобретение се очаква да покажат никакви или малко ендокринологични странични ефекти. Това може да бъде потвърдено например от теста "Тестостерон *in vivo*", от теста "Инхибиране *in vitro* на активността на ароматаза" и от теста "Инхибиране *in vivo* на активността на ароматаза".

Предвид на полезните им свойства като инхибитори на PDE IV и цитокин, съединенията, които са обект на изобретението, могат за целите на тяхното приложение да бъдат включени в различни фармацевтични състави, състоящи се от фармацевтично приемлив носител и терапевтично ефективно количество от съответното съединение с формула (I) като активно вещество. За получаване на фармацевтичните състави от това изобретение терапевтично ефективно количество от съответното съединение като активен компонент, под формата на присъединителна сол с база или киселина се комбинира с фармацевтично приемлив носител в интимна смес, която може да приема разнообразни форми в зависимост от начина, по който да се прилага съставът. Желателно е тези фармацевтични състави да са под формата на единични дози, за предпочитане подходящи за прилагане орално, ректално, повърхностно, през кожата, чрез инхалиране или чрез парентерално инжектиране. Например, при приготвяне на състави под формата на орални дози може да бъде използвана всяка от обичайните фармацевтични среди, като вода, гликоли, масла, алкохоли и други подобни, за орални течни

състави, като суспензии, сиропи, еликсири и разтвори; или твърди носители, като нишестета, захари, каолин, смазващи вещества, свързващи вещества, диспергиращи средства и други подобни за прахове, хапчета, капсули и таблетки. Поради лесното им прилагане, таблетките и капсулите представляват най-удобната орална дозирана форма, в която очевидно се използват твърди фармацевтични носители. За парентерални състави, носителят обикновено представлява поне в основната си част стерилна вода, макар че могат да се включат и други добавки, например за улесняване на разтворимостта. Могат да се приготвят например инжекционни разтвори, в които носителят представлява разтвор на сол, разтвор на глюкоза или смес от разтвори на сол и глюкоза. Могат да се приготвят и инжекционни суспензии, в които случаи могат да се използват подходящи течни носители, суспендиращи средства и други подобни. При съставите, подходящи за приложение през кожата, носителят обикновено включва повишаващо проникването средство и/или подходящо омекрящо средство, евентуално комбинирано с подходящи добавки от всякакъв вид в минимални количества, които добавки да не причиняват никакви вредни ефекти върху кожата. Тези добавки могат да улесняват прилагането към кожата и/или могат да подпомагат приготвянето на желаните състави. Тези състави могат да бъдат прилагани по различни начини, например като трансдермални пластири, като капки за кожа или като мазила. Като подходящи състави за повърхностно приложение могат да бъдат споменати всички състави, които обикновено се използват за повърхностно прилагане на лекарства, като кремове, желета, превръзки, шампоани, тинктури, пасти, мазила, прахове и други подобни. Прилагането на такива състави може да бъде чрез аерозол, например с движещо средство, като азот, въглероден диоксид, някакъв фреон, а също и без движещо средство, например чрез помпен спрей, капки, лосион, или като полутвърдо вещество в стъстен състав за прилагане чрез тампон. Удобни за прилагане са по-специално полутвърди състави, като мазила, кремове, желета и други подобни.

С оглед на повишаване на разтворимостта и/или стабилността на съединенията от формула (I) във фармацевтичните състави мо-

же да е от полза използването на α -, β - или γ -циклодекстрини или техни производни, по-специално хидроксиалкил заместени циклодекстрини, например 2-хидроксипропил- β -циклодекстрин. Разтворители като алкохоли могат също да подобрят разтворимостта и/или стабилността на съединенията с формула (I) във фармацевтични състави. За приготвяне на водни състави очевидно са по-подходящи присъединителни соли на съединенията от изобретението, поради по-голямата водоразтворимост. Особено предимство има приготвянето на посочените фармацевтични състави като дозирани единични форми за лесно прилагане и равномерно дозиране. Дозирана единична форма означава физически отделна единица, подходяща за единично дозиране, като всяка единица съдържа активен компонент в предварително определено количество, необходимо за постигане на желания лечебен ефект, заедно с необходимия фармацевтичен носител. Примери за такива дозирани единични форми са таблетки (включително разчертани или ламинирани таблетки), капсули, хапчета, пакетчета с прах, дискове, инжекционни разтвори или суспензии и други подобни, както и техни опаковки с повече, но разделени дози.

Настоящото изобретение се отнася също до метод за терапия на топлокръвни животни, страдащи от болестни състояния, свързани с ненормална ензимна или каталитична активност на PDE IV, и/или болестни състояния, свързани с физиологически вреден излишък от цитокини, по-специално алергични, атопични и възпалителни заболявания, по-специално астматични и атопични болести и най-вече атопичен дерматит. Този метод се състои в прилагане на терапевтично ефективно количество от съединение с формула (I), негова N-оксидна форма, фармацевтично приемлива присъединителна сол с киселина или база или негова стереохимична изомерна форма, в смес с фармацевтичен носител.

Най-общо се приема, че ефективното дневно количество би било от 0,01 mg/kg до 10 mg/kg телесно тегло. Това ефективно дневно количество може да бъде намалявано или увеличавано в зависимост от реакцията на третирания субект и/или в зависимост от преценката на лекаря. Поради това посоченият диапазон на ефективни дневни количества е само ориентируващ и не ограничава в никаква сте-

пен обхвата или приложението на изобретението.

Следващите примери илюстрират, но не ограничават обхвата на настоящото изобретение.

Примери за изпълнение на изобретението

Експериментална част

За някои съединения с формула (I) абсолютната стереохимична конфигурация не е експериментално определена. При тези случаи стереохимично изомерната форма, която е изолирана първа, е означена с "А", а втората с "В", без да се обсъжда истинската стереохимична конфигурация.

В следващия текст "ТХФ" означава тетрахидрофуран, "СТ" означава стайна температура, "ДМФ" означава N,N-диметилформамид и "ДИПЕ" означава диизопропилетер.

А. Получаване на интермедиати

Пример А. 1.

а) Прибавя се на капки калиев карбонат (0,0569 mol) към смес от 4-дифлуорметокси-3-хидроксибензалдехид (0,053 mol) и (тетрахидро-3-фуранол)-4-метил-бензенсулфонат (15,35 g) в ДМФ (100 ml) под ток на N_2 . Реакционната смес се разбърква 4 h при 100°C. Сместа се охлажда, прибавя се на капки разтвор в (тетрахидро-3-фуранол)-4-метил-бензенсулфонат (3,98 g) в ДМФ (40 ml) и реакционната смес се разбърква 3 h при 100°C, след това една нощ при СТ. Разтворителят се изпарява и остатъкът се промива с наситен воден разтвор на Na_2CO_3 , след което се екстрахира с ДИПЕ. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява, при което се получава 17,77 g ($\pm$)-4-(дифлуорметокси)-3-[(тетрахидро-3-фуранил)окси]бензалдехид (интермедиат 1).

а) Разтвор на натриев борхидрид (0,177 mol) с прибавя на порции към разтвор на интермедиат 1 (0,0532 mol) в метанол (100 ml) и реакционната смес се разбърква 1 h при СТ. Разтворителят се изпарява, остатъкът се промива с вода и се екстрахира с CH_2Cl_2 . Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография на отворена колона върху силикагел (елуент: CH_2Cl_2 /2-пропанон 96/4 и 90/10; CH_2Cl_2 / CH_3OH 96/4). Чистите фракции се събират и разтворителят се

изпарява, при което се получава 11,3 g (81%) ($\pm$)-4-(дифлуорметокси)-3-[(тетрахидро-3-фуранил)-окси]бензенметанол (интермедиат 2).

в) Разтвор на интермедиат 2 (0,039 mol) в толуен (45 ml) се прибавя на капки към разбърквана при 40°C смес от SOCl_2 (0,059 mol) и ДМФ (0,0019 mol) в толуен (75 ml). Получената реакционна смес се разбърква при 40°C, докато престане да се отделя HCl газ. Разтворителят се изпарява и утайката се промива с наситен воден разтвор на NaHCO_3 , след което се екстрахира с CH_2Cl_2 . Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява, при което се получават 10,59 g (96%) от ($\pm$)-4-(дифлуорметокси)-3-[(тетрахидро-3-фуранил)-окси]бензенметилхлорид (интермедиат 3).

г) Нагрятата до 80°C смес от KCN (0,076 mol) във вода (4 ml) се прибавя на капки към разбърквана при 60°C смес от интермедиат 3 (0,038 mol) в ДМФ (82,4 ml). Получената реакционна смес се разбърква 30 min при 60°C. Реакционната смес се охлажда, промива се с вода и се екстрахира с ДИПЕ. Екстрактът се суши, филтрува се и филтратът се изпарява, при което се получават 8,23 g (80%) от ($\pm$)-4-(дифлуорметокси)-3-[(тетрахидро-3-фуранил)-окси]бензенацетонитрил (интермедиат 4).

По аналогичен начин се получават:

3-(циклопропилметокси)-4-метоксибензенацетонитрил (интермедиат 5);

3-[(1,3-дихидро-2H-инден-2-ил)окси]-4-метоксибензенацетонитрил (интермедиат 6);

($\pm$)-4-метокси-3-[(тетрахидро-3-фуранил)окси]бензенацетонитрил (интермедиат 7);

4-метокси-3-[(5-фенилпентил)-окси]бензенацетонитрил (интермедиат 8);

4-(дифлуорметокси)-3-[(5-фенилпентил)-окси]бензенацетонитрил (интермедиат 23).

Пример А. 2.

а) Литиева сол на N-(1-метилетил)-2-пропанамин (0,0325 mol); 1M в ТХФ) се прибавя на капки под ток на N_2 към охладен до -78°C интермедиат 4 (0,0309 mol) в ТХФ (70 ml). Сместа се разбърква 30 min при -78°C. Прибавя се на капки йодметан йодид (0,034 mol) и реакционната смес се разбърква 2 h при СТ. Реакцията се прекъсва с наситен воден разтвор на NH_4Cl и сместа се екстрахира с етилацетат. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се отстранява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография на отворена къса колона върху силикагел (елуент:

CH_2Cl_2) и след това чрез HPLC върху силикагел (елуент: хексан/етилацетат 3/2. Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява, при което се получават 4.64 g (53%) от ($\pm$)-4-(дифлуорметокси)- α -метил-3-[(тетрахидро-3-фуранил)-окси]бензенацетонитрил (интермедиат 9).

б) Смес от интермедиат 9 (0,0129 mol) в $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ (100 ml) се хидрогенира при СТ с Raney никел (3 g) като катализатор. След поемане на H_2 катализаторът се филтрува и филтратът се изпарява, при което се получават 3,66 g (98%) от ($\pm$)-4-(дифлуорметокси)- β -метил-3-[(тетрахидро-3-фуранил)окси]-бензенаминамин (интермедиат 10).

в) Смес от интермедиат 10 (0,0158 mol) и дифенил-N-цианкарбонимидат (0,0158 mol) в етанол (60 ml) се разбъркват една нощ при СТ. Разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства чрез хроматография на отворена колона върху силикагел (елуент: хексан/етилацетат 3/2 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 96/4, 90/10 и 85/5). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява, при което се получават 5,11 g (74%) от ($\pm$)-фенил-N-циан-N-[2-[4-(дифлуорметокси)-3-[(тетрахидро-3-фуранил)-окси]фенил]пропил]карбимидат (интермедиат 11).

г) Смес от 2,2-диметоксиетанамин (0,0129 mol), N,N-диетиламин (0,023 mol) и N,N-диметил-4-пиридинамин (0,0059 mol) в 1,4-диоксан (30 ml) се прибавя към разбъркван при СТ разтвор на интермедиат 11 (0,0117 mol) в 1,4-диоксан (10 ml). Реакционната смес се разбърква при кипене на обратен хладник една нощ. Разтворителят се изпарява и остатъкът се промива с вода с 1N NaOH , след което се екстрахира с CH_2Cl_2 . Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография на отворена колона върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 96/4. Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява, при което се получават 4,97 g (95%) от ($\pm$)-N''-циан-N-[2-[4-(дифлуорметокси)-3-[(тетрахидро-3-фуранил)-окси]фенил]-пропил]-N'-(2,2-диметоксиетил)гуанидин (интермедиат 12).

По аналогичен начин се получават:

($\pm$)-N''-циан-N-[2-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-пропил]-N'-(2,2-диметоксиетил)гуанидин (интермедиат 13);

($\pm$)-N''-циан-N-[2-[3-(циклопентилокси)-

4-(дифлуорметокси)фенил]-пропил]-N'-(2,2-диметоксиетил)гуанидин (интермедиат 14);

N"-циан-N-[2-[3-(циклопентилокси)-4-(дифлуорметокси)фенил]-етил]-N'-(2,2-диметоксиетил)гуанидин (интермедиат 15);

(±)-N"-циан-N-[2-[3-(циклопропилметокси)-4-(дифлуорметокси)фенил]-пропил]-N'-(2,2-диметоксиетил)гуанидин (интермедиат 16);

(±)-N"-циан-N-[2-[3-(1,3-дихидро-2Н-инден-2-ил)окси]-4-метоксифенил]-пропил]-N'-(2,2-диметоксиетил)гуанидин (интермедиат 17);

(±)-N"-циан-N-[2-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-пропил]-N'-(2,2-диметоксиетил)гуанидин (интермедиат 18);

(±)-N"-циан-N-(2,2-диметоксиетил)-N'-[2-[4-метокси-3-[(5-фенилпентил)окси]-фенил]-пропил]-гуанидин (интермедиат 19);

(±)-N"-циан-N-(2,2-диметоксиетил)-N'-[2-[4-метокси-3-[(тетрахидро-3-фуранил)окси]-фенил]-пропил]-гуанидин (интермедиат 20);

N"-циан-N'-(2,2-диметоксиетил)-N-[2-[4-дифлуорметокси-3-[(5-фенилпентил)окси]-фенил]-пропил]-гуанидин (интермедиат 24);

N"-циан-N'-[2-[3-(2,3-дихидро-1Н-инден-2-ил)окси]-4-метоксифенил]-етил]-N-(2,2-диметоксиетил)гуанидин (интермедиат 25);

(±)-N"-циан-N-[2-[3-[2-(2,3-дихидро-1Н-инден-2-ил)етокси]-4-метоксифенил]-пропил]-N'-(2,2-диметоксиетил)гуанидин (интермедиат 27);

(±)-N"-циан-N-[2-[3-[(2,3-дихидро-1Н-инден-2-ил)окси]-4-метоксифенил]-2-[(тетрахидро-2Н-пиран-2-ил)окси]етил]-N'-(2,2-диметоксиетил)гуанидин (интермедиат 28).

Пример А. 3.

а) Смес от (±)-3-(циклопентилокси)-4-метокси-β-метилбензетанамин (0,029 mol), хлорацетонитрил (0,0146 mol) и натриев карбонат (0,0219 mol) в ДМФ (200 ml) се разбърква 5 h при 60°C. Реакционната смесь се филтрува и филтратът се изпарява. Остатъкът се промива с вода, след което се екстрахира с 2-метокси-2-метилпропан. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография на отворена колона върху силикагел (елуент: CH₂Cl₂; CH₂Cl₂/2-пропанол 96/4 и 90/10; после CH₂Cl₂/CH₃OH 80/20). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява, при което се получават 3,24 g (77%) от (±)-[[2-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]пропил]амино]ацетонитрил (интер-

медиат 21).

б) Смес от интермедиат 21 (0,0117 mol) и NH₃/CH₃OH (60 ml) се хидрогенира при СТ с катализатор Raney никел (2 g). След поемането на H₂ катализаторът се филтрува и филтратът се изпарява. Остатъкът се обработва с 10% воден разтвор на HCl и сместа се екстрахира с етилацетат. Слоевете се разделят, водната фаза се алкализира и след това се екстрахира с етилацетат. Отделените органични слоеве се сушат, филтруват се и разтворителят се изпарява, при което се получават 2,71 g (75%) от (±)-N-[2-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]пропил]-1,2-етандиамин (интермедиат 22).

Пример А. 4.

а) Смес от 6,7-дихидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ол (0,03544 mol), 3-хидрокси-4-метоксибензалдехид (0,0322 mol) и трифенилфосфин (0,0322 mol) в ТХФ (100 ml) се разбърква при 5°C в N₂-атмосфера. Прибавя се на капки бис-(1-метилетил)диазен-дикарбонилат (0,0322 mol) и получената реакционна смесь се разбърква 12 h при СТ. Разтворителят се изпарява и към остатъка се прибавя CH₂Cl₂. Сместа се промива с вода, суши се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства върху силикагел на стъклен филтър (елуент: CH₂Cl₂/CH₃OH от 100/0 до 98,5/1,5). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в 2-пропанол и се превръща в хлороводородна сол (1:1) с HCl/2-пропанол. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разбърква в ДИПЕ, филтрува се и се суши, при което се получават 8,2 g (83%) от 3-[(5,6-дихидро-7Н-пиридин-7-ил)окси]-4-метоксибензалдехид хидрохлорид (интермедиат 34).

б) Разтвор на триметилсилан-карбонитрил (0,1472 mol) в CH₂Cl₂ (60 ml) се прибавя на капки към смесь на 3-[(2,3-дихидро-1Н-инден-2-ил)окси]-4-метоксибензалдехид (0,1227 mol) и цинков йодид (0,0061 mol) в CH₂Cl₂ (240 ml). Получената реакционна смесь се разбърква един час при СТ. Суровата реакционна смесь се промива с вода и солен разтвор, след което се екстрахира с CH₂Cl₂. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се кристализира из ДИПЕ. Утайката се филтрува и се суши, при което се получават 37,39 g (83%) от (±)-3-[(2,3-дихидро-1Н-инден-2-ил)окси]-4-

метокси- α -[(3-метилсилил)окси]бензенацетонитрил (интермедиат 29).

в) Интермедиат 29 (0,1116 mol) се разтваря в метанол. Прибавя се HCl (3N, 25 ml). Сместа се разбърква 5 min. По-голямата част от разтворителя се изпарява и се добавя CH_2Cl_2 . Органичният слой се отделя, промива се с наситен воден разтвор на NaHCO_3 , суши се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в CH_2Cl_2 (350 ml). Прибавят се 3,4-дихидро-2Н-пиран (0,2231 mol) и 4-метил-бензенсулфонова киселина (каталитично количество) и получената реакционна смес се разбърква една нощ при СТ. Сместа се промива с наситен воден разтвор на NaHCO_3 , суши се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография на къса отворена колона върху силикагел (елуент: хексан/етилацетат 9/1, после 8/2). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява, при което се получават 28,01g (66%) от ($\pm$)-3-[2,3-дихидро-1Н-инден-2-ил)окси]-4-метокси- α -[(тетрахидро-2Н-пиран-2-ил)окси]-бензенацетонитрил (интермедиат 30).

Пример А. 5.

а) Разтвор на бис-(1,1-диметилетил)дикарбоноат (1,268 mol) в CH_2Cl_2 (1800 ml) се добавя на капки към разтвор на ($\pm$)-3-[2,3-дихидро-1Н-инден-2-ил)окси]-4-метокси- α -метил-бензенаминамин (1,208 mol) в CH_2Cl_2 (1800 ml). Сместа се разбърква 2 h при СТ. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разбърква в хексан, филтрува се и се суши, при което се получават 420 g от ($\pm$)-1,1-диметилетил[2-[3-[2,3-дихидро-1Н-инден-2-ил)окси]-4-метоксифенил]-пропил]-карбамат (интермедиат 31).

б) Интермедиат 31 (1,056 mol) се пречиства и се разделя чрез хирална колонна хроматография върху Chiralpack AD (елуент: хексан/ $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10/10). Желаната група от фракции се събира и разтворителят се изпарява, при което се получават 268 g от 1,1-диметилетил В-[2-[3-[2,3-дихидро-1Н-инден-2-ил)окси]-4-метоксифенил]-пропил]-карбамат (интермедиат 32).

в) Смес от интермедиат 32 (0,67 mol) в HCl (670 ml; 6N) и метанол (2700 ml) се варят на обратен хладник при разбъркване 90 min. Разтворителят се изпарява и остатъкът се екстрахира с CH_2Cl_2 . Органичният разтвор се промива с вода (1000 ml) и с наситен разтвор на NaHCO_3 . Органичният слой се отделя, суши

се, филтрува се и разтворителят се изпарява, при което се получават 158 g (99%) от (В)-3-[2,3-дихидро-1Н-инден-2-ил)окси]-4-метокси- β -метилбензен-етанаминамин (интермедиат 33).

Интермедиат 33 по-нататък се подлага на реакция съгласно процедурата, описана в пример А.2.б до А.2.г, при което се получава (В)-N"-циан-N-[2-[3-[2,3-дихидро-1Н-инден-2-ил)окси]-4-метоксифенил]пропил]-N'-(2,2-диметокси-етил)-гуанидин (интермедиат 26).

Б. Получаване на съединения с формула (I)

Пример Б. 1.

Смес от интермедиат 22 (0,0068 mol) и диметил цианкарбонимид-дитионат (0,0068 mol) в етанол (20 ml) се вари на обратен хладник при разбъркване за 2 дни. Разтворителят се изпарява и остатъкът първоначално се пречиства чрез хроматография на къса отворена колона върху силикагел (елуент: CH_2Cl_2 ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 96/4 и 90/10), а след това двукратно с HPLC (1 елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10 и 2 елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 96/4). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява, при което се получава 0,3 g (13%) от ($\pm$)-[1-[2-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-пропил]-2-имидазолидинилиден]-цианамид (съединение 1).

Пример Б. 2.

Прибавя се на капки 0,5 N HCl (0,0162 mol) към разбъркван и охлажда в ледена баня разтвор на интермедиат 12 (0,0108 mol) и 1,4-диоксан (20 ml). Реакционната смес се разбърква 2 дни при СТ. (1,4-диоксан може евентуално да бъде заместен с ТХФ и реакционната смес може да се вари на обратен хладник 1 h вместо разбъркване 2 дни при СТ). Реакционната смес се обработва с вода, алкализира се с разреден разтвор на NaOH, след което се екстрахира с етилацетат. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография на отворена колона върху силикагел (елуент: CH_2Cl_2 /2-пропанон 96/4; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 96/4), след това двукратно с HPLC върху силикагел (1 елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 94/6 и 2 елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява, при което се получава 0,64 g (15%) от ($\pm$)-[1-[2-[4-(дифлуорметокси)-3-[тетрахидро-3-фурил)окси]фенил]пропил]-1,3-дихидро-2Н-имидазол-2-илиден]-цианамид

(съединение 2; т.т. 67,8°C).

Пример Б. 3.

а) Съединение 7 (0,00644 mol) се разделя на енантиомерите си чрез хирална колонна хроматография върху Chiralpak AD (20 μ m, 250 g, 5 cm; поток: 60 ml/min; елуент: хексан/етанол/метанол 80/15/5). Събират се две желани групи от фракции. Разтворителят на първата (А)-група фракции се изпарява. Остатъкът се разбърква в ДИПЕ, филтрува се, измива се с ДИПЕ и се суши. Остатъкът се пречиства допълнително чрез колонна хроматография върху Kromasil силикагел (200 g, 5 μ m, елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0, 30 min 90/10). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разбърква с ДИПЕ, филтрува се, промива се с ДИПЕ, след което се суши, при което се получава 0,39 g (50%) от (+)-(А)-[1-[2-[3-[(2,3-дихидро-1Н-инден-2-ил)окси]-4-метокси-фенил]-пропил]-1Н-имидазол-2-ил]-цианамид; $[\alpha]_D^{20} = +95,46^\circ$ (с = 0,1% в CH_3OH) (съединение 16).

Разтворителят от втората (В)-група фракции се изпарява. Остатъкът се разбърква с ДИПЕ, филтрува се, измива се с ДИПЕ, след което се суши. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху Kromasil силикагел (200 g, 5 μ m, елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0, след 30 min 90/10). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разбърква с ДИПЕ, филтрува се, промива се с ДИПЕ, след което се суши, при което се получава 0,5 g (90%) от (-)-(В)-[1-[2-[3-[(2,3-дихидро-1Н-инден-2-ил)окси]-4-метокси-фенил]-пропил]-1Н-имидазол-2-ил]-цианамид; $[\alpha]_D^{20} = -109,04^\circ$ (с = 0,1% в CH_3OH) (съединение 17).

б) Смес от съединение 17 (0,0026 mol) в ДМФ (40 ml) се разбърква при 0°C. Прибавя се натриев хидрид (0,0028 mol; 60%) и сместа се разбърква 30 min при 0°C и 30 min при СТ.

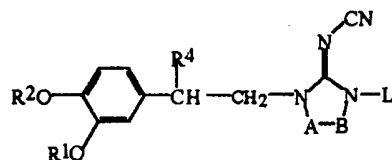
Прибавя се на капки разтвор на бромметил-бензен (0,0028 mol) в ДМФ (10 ml) и получената реакционна смес се разбърква 3 h при стайна температура. Разтворителят се изпарява, добавя се толуен и се изпарява азеотропно на ротационен изпарител. Остатъкът се екстрахира с CH_2Cl_2 и се добавя вода. Органичният слой се отделя, суши се и се филтрува, след което разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху къса колона със силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява, при което се получава 0,7 g (63%) от (В)-[1-[2-[3-[(2,3-дихидро-1Н-инден-2-ил)окси]-4-метокси-фенил]-пропил]-3-фенилметил-1Н-имидазол-2-ил]-цианамид (съединение 23).

Пример Б. 4.

Прибавя се HCl (0,0268 mol; 0,5 N) към разтвор на интермедиат 28 (0,0179 mol) в ТХФ (250 ml) при разбъркване и охлаждане в ледена баня. Реакционната смес се разбърква и се вари на обратен хладник 1,5 h, след което се охлажда на ледена баня. Сместа се разпределя между вода и етилацетат и след това се алкализира с твърд Na_2CO_3 . Органичният слой се отделя, суши се и се филтрува, след което разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху къса отворена колона със силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3, после 95/5). Желаната група чисти фракции се събира. Разтворителят се изпарява и остатъкът се кристализира из CH_3CN , филтрува се и се суши, при което се получава (35%) от ($\pm$)-[1-[2-[3-[(2,3-дихидро-1Н-инден-2-ил)окси]-4-метоксифенил]-2-хидроксиетил]-1,3-дихидро-2Н-имидазол-2-илидин]-цианамид (съединение 21).

На таблица 1 са показани съединенията от формула (I), които са получени съгласно един от описаните примери.

Таблица 1



Съед. No	Пример No	R ¹	R ²	R ⁴	L	-A-B-	Физ. св. т.т., °C
1	Б.1	циклопентил	CH ₃	CH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -	(E+Z)
2	Б.2	3-тетрагидрофуранил	CHF ₂	CH ₃	H	-CH=CH-	67,8°C
3	Б.2	циклопентил	CH ₃	CH ₃	H	-CH=CH-	101,3°C
4	Б.2	циклопентил	CHF ₂	CH ₃	H	-CH=CH-	133°C
5	Б.2	циклопентил	CHF ₂	H	H	-CH=CH-	158,9°C
6	Б.2	циклопропилметил	CHF ₂	CH ₃	H	-CH=CH-	течност
7	Б.2		CH ₃	CH ₃	H	-CH=CH-	87,5°C
8	Б.2	циклопропилметил	CH ₃	CH ₃	H	-CH=CH-	66,2°C
9	Б.2	фенилпентил	CH ₃	CH ₃	H	-CH=CH-	-
10	Б.2	3-тетрагидрофуранил	CH ₃	CH ₃	H	-CH=CH-	73,4°C
11	Б.2	фенилпентил	CHF ₂	CH ₃	H	-CH=CH-	-
12	Б.3	циклопентил	CH ₃	CH ₃	H	-CH=CH-	(A)
13	Б.3	циклопентил	CH ₃	CH ₃	H	-CH=CH-	(B)
14	Б.3	циклопропилметил	CH ₃	CH ₃	H	-CH=CH-	(A)
15	Б.3	циклопропилметил	CH ₃	CH ₃	H	-CH=CH-	(B)
16	Б.3		CH ₃	CH ₃	H	-CH=CH-	(A)
17	Б.2 или Б.3		CH ₃	CH ₃	H	-CH=CH-	(B); 138,7°C
18	Б.3	фенилпентил	CH ₃	CH ₃	H	-CH=CH-	(A)
19	Б.3	фенилпентил	CH ₃	CH ₃	H	-CH=CH-	(B)
20	Б.2		CH ₃	H	H	-CH=CH-	-
21	Б.4		CH ₃	OH	H	-CH=CH-	179,9°C

Съед. No	Пример No	R ¹	R ²	R ⁴	L	-A-B-	Физ.св. т.т., °C
22	Б.2		CH ₃	CH ₃	H	-CH=CH-	115,3°C
23	Б.36		CH ₃	CH ₃	фенил- метил	-CH=CH-	(В)
24	Б.36		CH ₃	CH ₃	C(=O)- OC ₂ H ₅	-CH=CH-	(В)
25	Б.36		CH ₃	CH ₃	ди- фенил- метил	-CH=CH-	(В)
26	Б.2		CH ₃	H	H	-CH=CH-	-

В. Фармакологични примери

Пример В. 1: Инхибиране на рекомбинантна човешка моноклеарна лимфоцитна (MNL) фосфодиестераза тип IV В, продуцирана в клетки на насекоми с бакуловирусен вектор.

Облекчаващият и/или лечебен ефект от съединенията от изобретението върху алергични и атопични заболявания се оценява чрез in vitro тестова система за откриване на инхибиращ ефект върху рекомбинантната човешка MNL фосфодиестераза тип IV В.

Седемдесет и два часа след инфектиране с рекомбинантен бакуловирус клетките от насекоми се събират и се таблетират при 500 g за 5 min. Клетките се дезинтегрират в 10 ml буфер, състоящ се от 20 mM Tris, 10 mM EGTA, 2 mM Na₂EDTA, 1% Triton-100, 1 mM Na₃VO₄, 10 mM NaF, 2 µg/ml левпептин, пепстатин и апротинин, 0,3 µg/ml бензамидин и 100 µg/ml TPCK pH 7,5. След 5 min върху лед, солубилизираните клетки се центрофугират при 4000 об./min за 15 min при 4°C. Получената течна фракция се филтрува през 0,45 µm филтър (Millipore) и се поставя в TBS-буфер (50 mM Tris, 150 mM NaCl pH 7,4).

Съдържащата фосфодиестераза (PDE) тип IV В течна фракция след това се зарежда върху 5 ml anti-FLAG-M₂ афинитетна гелколона, активирана предварително с 5 ml 100 mM глицин pH 3,5 и еквилибрирана с 20 ml 50 mM Tris, 150 mM NaCl pH 7,4. След промиване на колоната с еквилибриращ буфер, PDE IV се елуира във фракции от 1,5 ml, съдържащи

37,5 µl 1M Tris pH 8. Фракциите се диализират една нощ срещу 20 mM Tris, 2 mM Na₂EDTA и 400 mM NaCl pH 7,5 и се тестват за PDE IV-активност. Идентифицирането се извършва върху SDS PAGE и Western Blot (anti-FLAG-M₂). Активните фракции се събират, въвеждат се в 10% глицерол и се съхраняват при -70°C.

Инкубационната смес (pH 8) (200 µl) съдържа 20 mM Tris, 10 mM магнезиев сулфат, 0,8 mM ³H-с-AMP (310 mCi/mmol) и фосфодиестеразата тип IV в количество, зависещо от ензимната активност. Концентрацията на протеин се избира така, че да показва линейно повишаване на фосфодиестеразната активност по време на инкубационния период от максимум 10 min при 37°C, когато се хидролизират по-малко от 10% от първоначалния субстрат.

Когато се изпитва ефектът на различни съединения върху фосфодиестеразната активност, средата без сAMP се инкубира със съединение(я) или негов носител (DMSO - 1% крайна концентрация) за 5 min. Ензимната реакция се започва чрез прибавянето на ³H-с-AMP и се спира 10 min по-късно след прехвърлянето на микротитровата плоча на водна баня при 100°C за 5 min. След охлаждане до стайна температура се добавя алкална фосфатаза (0,25 µg/ml) и сместа се инкубира 20 min при 37°C. След това 100 µl от сместа се нанася върху GF-B филтър-микротитърна плоча (Millipore), заредена с 300 µl DEAE-Sephadex-A25 суспензия. Плочата се измива трикратно

с 75 μ l 20 mM Tris pH 7,5 и филтратите се събират за броене на Packard Top Count сцинтилационен брояч.

Инхибиращият ефект на съединенията от изобретението върху рекомбинантната човешка MNL фосфодиестераза PDE IV B се измерва

Таблица 2

Съед. No	IC ₅₀ (в 10 ⁻⁸ M)
1	33,0
2	10,0
3	3,00
4	1,53
5	2,66
6	2,24
7	1,90
8	5,65
9	3,61
10	19,6

при различни концентрации на тези съединения. Стойностите на IC₅₀ (изразени в M) се изчисляват графично от така получените стойности на инхибиране и са представени на таблица 2.

Съед. No	IC ₅₀ (в 10 ⁻⁸ M)
11	3,27
12	2,19
13	2,22
14	2,72
15	3,35
16	1,80
17	3,00
18	4,09
19	3,75
20	7,65

Г. Примери за състави

Следващите състави са примери за фармацевтични състави, подходящи за цялостно или повърхностно приложение върху животни и хора съгласно изобретението.

“Активна съставка” (АС), използвана при тези примери, се отнася до съединение с формула (I) или негова фармацевтично приемлива присъединителна сол.

Пример Г. 1: Покрити с филм таблетки

Приготвяне на вътрешността на таблетите

Смес от 100 g от АС, 570 g лактоза и 200 g нишесте се смесват добре и след това се овлажняват с разтвор на 5 g натриев додецилсулфат и 10 g поливинил-пиролидон в около 200 ml вода. Влажната прахообразна смес се пресява, суши се и отново се пресява. След това се добавя 100 g микрокристална целулоза и 15 g хидрогенирано растително масло. Всичко това се смесва добре и се пресова в таблетки, при което се получават 10 000 таблетки, всяка от които съдържа 10 mg от активната съставка.

Покриване

Към разтвор на 10 g метилцелулоза в 75 ml денатуриран етанол се прибавя разтвор на 5 g етилцелулоза в 150 ml дихлорметан. След

25

това се добавят 75 ml дихлорметан и 2,5 ml 1,2,3-пропантриол. Стопява се 10 g полиетиленгликол и се разтваря в 75 ml дихлорметан. Този разтвор се добавя към предишния и след това се добавят 2,5 g магнезиев октадеканат, 5 g поливинилпиролидон и 30 ml концентрирана цветна суспензия, след което всичко това се хомогенизира. С така получената смес се покрива вътрешността на таблетките с апарат за покритие.

30

35

Пример Г. 2: 2% крем за външно приложение

40

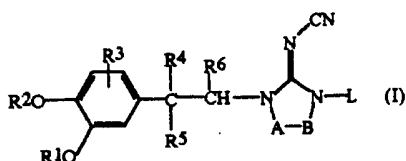
Към разтвор на 200 mg хидроксипропил- β -циклодекстрин в пречистена вода се добавят 20 mg от АС при разбъркване. Добавя се солна киселина до пълното разтваряне, а след това се добавя натриев хидроксид до pH 6,0. Прибавят се 50 mg глицерол и 35 mg полисорбат 60 при разбъркване и сместа се нагрява до 70°C. Получената смес се прибавя към смес от 100 mg минерално масло, 20 mg стеарилов алкохол, 20 mg цетилов алкохол, 20 mg глицерол моностеарат и 15 mg сорбат 60 при температура 70°C и бавно разбъркване. След охлаждане под 25°C се добавя пречистена вода до 1 g и сместа се разбърква до хомогенизиране.

45

50

Патентни претенции

1. 2-цианиминоимидазолови производни с обща формула



техни N-оксидни форми, фармацевтично приемливи присъединителни соли с киселина или база, или техни стереохимично изомерни форми, в която формула всеки от R¹ и R² независимо един от друг е водород; C₁₋₆ алкил; дифлуорметил; трифлуорметил; C₃₋₆ циклоалкил; наситен 5-, 6- или 7-членен хетероцикъл, съдържащ един или два хетероатома, избрани от кислород, сяра или азот; инданил; 6,7-дихидро-5Н-циклопентапиридинил; бицикло [2.2.1]-2-хептенил; бицикло [2.2.1]хептанил; C₁₋₆ алкилсулфонил; арилсулфонил; C₁₋₁₀ алкил, заместен с един или два заместителя, всеки от които е независимо избран от арил, пиридинил, тиенил, фуранил, инданил, 6,7-дихидро-5Н-циклопентапиридинил, C₃₋₇ циклоалкил, наситен 5-, 6- или 7-членен хетероцикъл, съдържащ един или два хетероатома, избрани от кислород, сяра или азот;

R³ е водород, халоген или C₁₋₆ алкилокси;

R⁴ е водород; халоген; C₁₋₆ алкил; трифлуорметил; C₃₋₆ циклоалкил; карбоксил; C₁₋₄ алкилоксикарбонил; C₃₋₆ циклоалкиламинокарбонил; арил; Het¹; C₁₋₆ алкил, заместен с циано-, amino-, хидрокси-, C₁₋₄ алкилкарбониламиногрупа, арил или Het¹; или:

R⁴ е радикал с формула:

-O-R⁷ (a-1); или

-NH-R⁸ (a-2);

като R⁷ е водород; C₁₋₆ алкил; C₁₋₆ алкил, заместен с хидрокси, карбоксил, C₁₋₄ алкилоксикарбонил, amino, моно- или ди-(C₁₋₄ алкил)-амино, Het¹ или арил;

R⁸ е водород; C₁₋₆ алкил; C₁₋₄ алкилкарбонил; C₁₋₆ алкил, заместен с хидрокси, карбоксил, C₁₋₄ алкилоксикарбонил, amino, моно- или ди-(C₁₋₄ алкил)-амино, Het¹ или арил;

R⁵ е водород, халоген, хидрокси, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ алкилокси; или R⁴ и R⁵ взети заедно могат да образуват двувалентен радикал с формула:

-(CH₂)_n - (b-1)

-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂- (b-2)

-CH₂-CH₂-N(R⁹)-CH₂-CH₂- (b-3), или

-CH₂-CH=CH-CH₂- (b-4);

5 като n има стойност 2, 3, 4 или 5;

R⁹ е водород, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкилсулфонил или p-толуенсулфонил;

R⁶ е водород или C₁₋₄ алкил; или

R⁴ и R⁶ взети заедно могат да образуват

10 двувалентен радикал с формула

-(CH₂)_m -, като m има стойност 1, 2, 3 или 4.

-A-B- е двувалентен радикал с формулата:

-CR¹⁰=CR¹¹- (v-1); или

15 -CR¹⁰-CR¹¹- (v-2);

като всеки от R¹⁰ и R¹¹ независимо един от друг е водород или C₁₋₄ алкил; и

L е водород; C₁₋₆ алкил; C₁₋₆ алкилкарбонил; C₁₋₆ алкилоксикарбонил; C₁₋₆ алкил, заместен с един или два заместителя, избрани от група, състояща се от хидрокси, C₁₋₄ алкилокси, C₁₋₄ алкилоксикарбонил; моно- и ди-(C₁₋₄ алкил)-амино, арил и Het²; C₃₋₆ алкенил; C₃₋₆ алкенил, заместен с арил; пиперидинил; пиперидинил, заместен с C₁₋₄ алкил или с арил-C₁₋₄ алкил; C₁₋₆ алкилсулфонил или арилсулфонил; арил е фенил или заместен фенил с един, два или три заместителя, избрани от халоген, хидрокси, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкилокси, C₃₋₆ циклоалкил, трифлуорметил, amino, нитро, карбоксил, C₁₋₄ алкилоксикарбонил и C₁₋₄ алкилкарбониламино;

Het¹ е пиридинил; пиридинил, заместен с C₁₋₄ алкил; фуранил; фуранил, заместен с C₁₋₄ алкил; тиенил; тиенил заместен с C₁₋₄ алкилкарбониламино; хидрокси-пиридинил; хидрокси-пиридинил, заместен с C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкил; тиазолил; тиазолил, заместен с C₁₋₄ алкил; оксазолил; оксазолил, заместен с C₁₋₄ алкил; изохинолинил; изохинолинил, заместен с C₁₋₄ алкил; хинолинонил; хинолинонил, заместен с C₁₋₄ алкил; морфолинил; пиперидинил; пиперидинил, заместен с C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкилоксикарбонил или арил-C₁₋₄ алкил; пиперазинил; пиперазинил, заместен с C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкилоксикарбонил или арил-C₁₋₄ алкил;

и

Het² е морфолинил; пиперидинил; пиперидинил, заместен с C₁₋₄ алкил или арил-C₁₋₄ алкил; пиперазинил; пиперазинил, заместен с

C₁₋₄ алкил или арил-C₁₋₄ алкил; пиридинил; пиридинил, заместен с C₁₋₄ алкил; фуранил; фуранил, заместен с C₁₋₄ алкил; тиенил или тиенил, заместен с C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкилкарбониламино.

2. Производни съгласно претенция 1, при които всеки от R¹ и R² независимо един от друг е водород; C₁₋₆ алкил; дифлуорметил, трифлуорметил; C₃₋₆ циклоалкил; наситен 5-, 6- или 7-членен хетероцикъл, съдържащ един или два хетероатома, избрани от кислород, сяра или азот; инданил; бицикло[2.2.1]-2-хептенил; бицикло[2.2.1]хептанил; C₁₋₆ алкилсулфонил; арилсулфонил; C₁₋₁₀ алкил, заместен с един или два заместителя, всеки от които е независимо избран от арил, пиридинил, тиенил, фуранил, C₃₋₇ циклоалкил, наситен 5-, 6- или 7-членен хетероцикъл, съдържащ един или два хетероатома, избрани от кислород, сяра или азот.

3. Производни съгласно претенция 1, при които всеки от R¹ и R² независимо един от друг е C₁₋₆ алкил; C₃₋₆ циклоалкил; дифлуорметил, наситен 5-, 6- или 7-членен хетероцикъл, съдържащ един или два хетероатома, избрани от кислород, сяра или азот; инданил; или C₁₋₁₀ алкил, заместен с арил, инданил, 6,7-дихидро-5Н-циклопентапиридинил или C₃₋₆ циклоалкил.

4. Производни съгласно която и да е претенция от 1 до 3, при които R⁴ е C₁₋₆ алкил.

5. Производни съгласно която и да е претенция от 1 до 4, при които R¹ е циклопентил, тетраhydroфуранил, циклопропилметил, 5-фенилпентил, 6,7-дихидро-5Н-циклопента[b]пиридинил или инданил; R² е метил или дифлуорметил; R³, R⁵, R⁶, R¹⁰ R¹¹ и L са водород.

6. Производни съгласно претенция 1, като съединението е [1-[2-[4-(дифлуорметокси)-3-[(тетраhydro-3-фуранил)окси]-фенил]пропил]-1,3-дихидро-2Н-имидазол-2-илиден]цианамид, и

[1-[2-[4-(метокси)-3-[1,3-дихидро-2Н-инден-2-ил)окси]фенил]пропил]-1,3-дихидро-2Н-имидазол-2-илиден]цианамид; техен N-оксид, тяхна стереохимично изомерна форма или тяхна фармацевтично приемлива присъединителна сол.

7. Състав, характеризиращ се с това, че съдържа фармацевтично приемлив носител и терапевтично ефективно количество от съединение съгласно която и да е претенция от 1 до 6 като активен компонент.

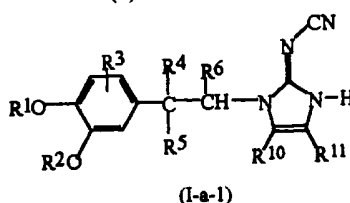
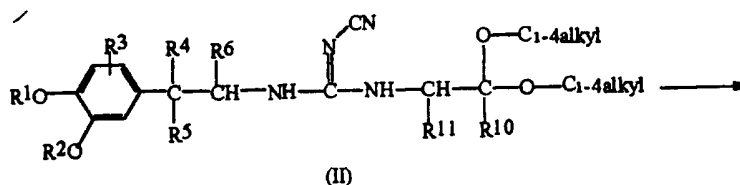
8. Метод за получаване на състав съгласно претенция 7, характеризиращ се с това, че фармацевтично приемлив носител се смесва с терапевтично ефективно количество от съединение съгласно която и да е претенция от 1 до 6.

9. Съединение съгласно която и да е претенция от 1 до 6 като лекарство средство.

10. Използване на съединение съгласно която и да е претенция от 1 до 6 при производството на медикамент, полезен за лечение на atopични или астматични заболявания.

11. Метод за получаване на съединение съгласно претенция 1 характеризиращ се с това, че включва следните етапи:

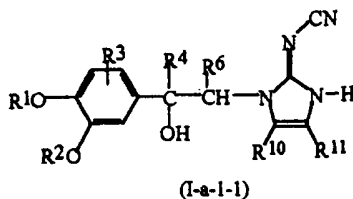
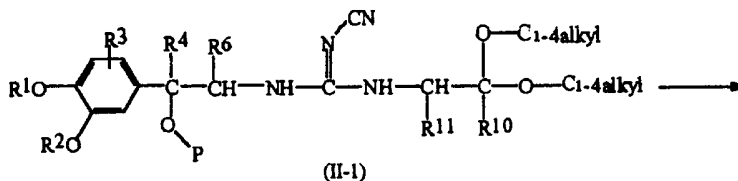
а) циклизация на интермедиат с формула (II) или на негово функционално производно, като R¹ до R⁶, R¹⁰ и R¹¹ са дефинирани, както в претенция 1,



в инертен спрямо реакцията разтворител и в присъствие на подходяща киселина, като по този начин се получава съединение с формула (I-a-1);

б) циклизация на интермедиат с форму-

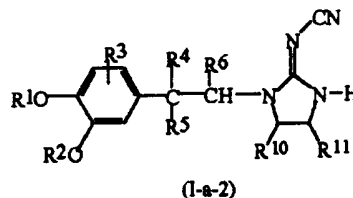
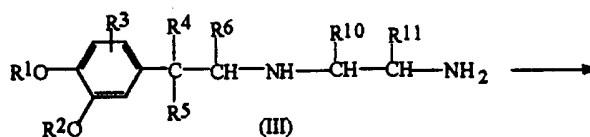
ла (II-1), като R¹ до R⁴, R⁶, R¹⁰ и R¹¹ са дефинирани, както в претенция 1, а Р е водород или защитна триметил-силилова група или тяхно функционално производно



в инертен спрямо реакцията разтворител и в присъствие на подходяща киселина, като по този начин се получава съединение с формула (I-a-1-1);

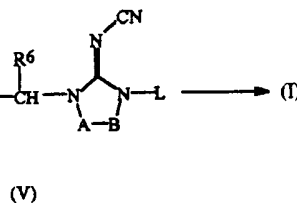
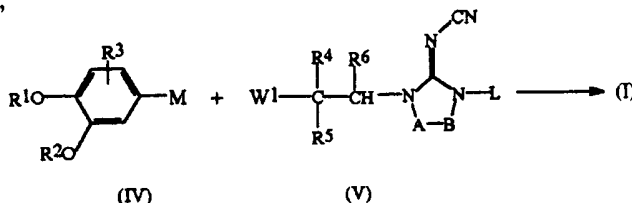
в) циклизация на интермедиат с формула (III) или негово функционално производно, като R^1 до R^6 , R^{10} и R^{11} са дефинирани,

15 както в претенция 1



в инертен спрямо реакцията разтворител и в присъствие на диметил цианкарбонимидо-дитионат или дифенил N-цианкарбонимидат, като по този начин се получава съединение с формула (I-a-2);

г) реакция на органометален интермедиат с формула IV, като R^1 до R^3 са дефинирани, както в претенция 1, и M е подходящ метален йон или металокомплексен йон



в инертен спрямо реакцията разтворител с подходящо производно на 2-цианиминоимидазол с формула (V), като R^5 до R^6 , L и A-B- са дефинирани, както в претенция 1, и W^1 е реакционноспособна напускаща група;

и при желание превръщане на съединенията с формула (I) едно в друго чрез познати на науката трансформации и по-нататък, при желание, превръщане на съединенията с формула (I) в терапевтично активна нетоксична присъединителна сол на киселина чрез

40 обработка с киселина или в терапевтично активна нетоксична присъединителна сол на база чрез обработка с база; или обратно, превръщане на присъединителната сол с киселина в свободната база чрез обработка с алкално средство, или превръщане на присъединителната сол с база в свободната киселина чрез обработка с киселина; и получаване при желание на техни стереохимично изомерни форми

45 или на техни N-оксидни форми.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Б.Божков

Редактор: В.Алтаванова

Пор. № 42342

Тираж: 40 MB