SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287774

(21) Číslo prihlášky: **509-2003**
(22) Dátum podania prihlášky: **25. 10. 2001**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **5. 9. 2011**
Vestník ÚPV SR č.: **9/2011**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **100 53 275.6, 60/244 342**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **27. 10. 2000, 30. 10. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE, US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 8. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **8/2004**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **17. 8. 2011**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP01/12376**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/34747**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2011.01):

C07D 471/00
A61P 11/00
A61K 31/00

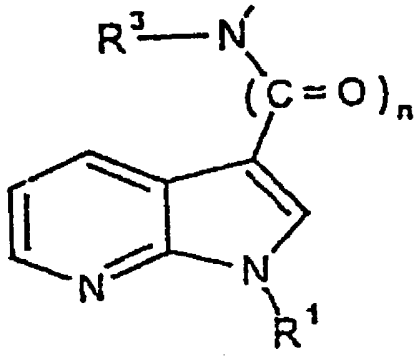
(73) Majiteľ: **Biotie Therapies GmbH, Radebeul, DE;**

(72) Pôvodca: **Höfgen Norbert, Ottendorf - Okrilla, DE;**
Egerland Ute, Radebeul, DE;
Kronbach Thomas, Radebeul, DE;
Marx Degenhard, Radolfzell, DE;
Szelenyi Stefan, Schwaig, DE;
Kuss Hildegard, Dresden, DE;
Polymeropoulos Emmanuel, Frankfurt am Main, DE;

(74) Zástupca: **Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **7-Azaindoly, ich použitie ako inhibítorov fosfodiesterázy 4 a spôsob ich výroby**

(57) Anotácia:
Opísané sú substituované 7-azaindoly všeobecného vzorca (I), spôsoby ich syntézy, farmaceutické prostriedky s ich obsahom, ich použitie ako inhibítorov fosfodiesterázy 4 ako aktívnych zložiek na výrobu liečiva na liečenie chorôb, ktoré môžu byť ovplyvnené inhibíciou aktivity fosfodiesterázy 4 v imunokompetentných bunkách, ako sú makrofágy a lymfocyty.

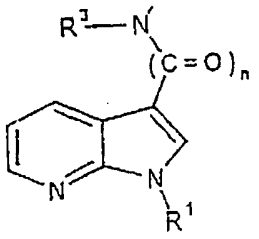


(1)

SK 287774 B6

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka substituovaných 7-azaindolov všeobecného vzorca (1)



(1),

spôsobov ich syntézy, farmaceutických prostriedkov s ich obsahom, rovnako ako farmaceutického použitia týchto zlúčenín, ktoré sú inhibítormi fosfodiesterázy 4, ako aktívnych zložiek na liečenie chorôb, ktoré môžu byť ovplyvnené inhibíciou aktivity fosfodiesterázy 4 v imunokompetentných bunkách (ako sú makrofágy a lymfocyty) zlúčeninami podľa tohto vynálezu.

Doterajší stav techniky

Aktivácia receptorov bunkovej membrány transmitermi vedie k aktivácii systému „druhého posla". Adenylátcykláza syntetizuje aktívny cyklický AMP (cAMP) alebo cyklický GMP (cGMP) z AMP a GMP. To vedie napríklad k relaxácii buniek hladkej svaloviny alebo k inhibícii uvoľňovania alebo syntézy mediátora v bunkách zápalu. „Druhý posol" cAMP a cGMP sa rozkladá fosfodiesterázami (PDE). V súčasnosti je známych 11 rodín enzýmov PDE (PDE 1 až PDE 11), ktoré sa odlišujú v dôsledku svojej substrátovej specificity (cAMP, cGMP alebo oba) a závislosti od iných substrátov (ako je kalmodulín). Tieto izoenzýmy majú v tele rôzne funkcie a v jednotlivých typoch buniek sú rozdielne exprimované (Beavo, J. A., Conti, M. a Heaslip, R. J., Multiple cyclic nucleotide phosphodiesterases. Mol. Pharmacol., 46, 399 až 405 (1994), Hall, I. P., Isoenzyme selective phosphodiesterase inhibitors: potential clinical uses, Br. J. Clin. Pharmacol., 35, 1 až 7 (1993)). Inhibícia rôznych izoenzýmov PDE vedie k akumulácii cAMP a/alebo cGMP v bunkách, čo sa dá terapeuticky využiť (Torphy, T. J., Livi, G. P., Christensen, S. B., Novel Phosphodiesterase Inhibitors for the Therapy of Asthma, Drug News and Perspectives, 6, 203 až 214(1993)).

V bunkách dôležitých pre alergické zápaly (lymfocyty, mastocyty, eozinofilné granulocyty, makrofágy) je prevažným izoenzýmom PDE typ 4 (Torphy, J. T. a Undem, B. J., Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for the treatment of asthma. Thorax, 46, 512 až 523 (1991)). Inhibícia PDE 4 vhodnými inhibítormi sa teda pokladá za dôležitý začiatok liečenia mnohých alergicky navodených chorôb (Schudt, Ch., Dent, G. a Rabe, K., Phosphodiesterase Inhibitors, Academic Press, London (1996)).

Dôležitou vlastnosťou inhibítorov fosfodiesterázy 4 je inhibícia uvoľňovania faktoru nekrózy tumoru α (tumor necrosis factor α) (TNFα) z buniek zápalu. TNFα je dôležitým prozápalovým cytokínom, ktorý ovplyvňuje rad biologických procesov. TNFα sa uvoľňuje napríklad z aktivovaných makrofágov, aktivovaných T lymfocytov, mastocytov, bazofilov, fibroblastov, endoteliálnych buniek a astrocytov v mozgu. Sám má aktivujúci účinok na neutrofily, eozinofily, fibroblasty a endoteliálne bunky, v dôsledku čoho sa uvoľňujú rôzne mediátory poškodzujúce tkanivo. V monocytoch, makrofágoch a T lymfocytoch navodzuje TNFα zvýšenú tvorbu ďalších prozápalových cytokínov, ako sú GM-CSF (granulocy-macrophage colony-stimulating factor) alebo interleukín-8. V dôsledku svojho zápal uľahčujúceho a katabolického účinku má TNFα ústrednú úlohu v mnohých chorobách, ako sú zápaly dýchacích ciest, zápaly kĺbov, endotoxický šok, odmietnutie tkaniva, AIDS a mnohé ďalšie imunologické choroby. Inhibítory fosfodiesterázy 4 sú teda tiež vhodné na liečenie takých chorôb, ktoré sú spojené s TNFα.

Chronické obštrukčné pľúcne choroby (COPD) sú v populácii rozšírené a tiež majú veľkú ekonomickú dôležitosť. Napríklad choroby COPD sú zodpovedné približne za 10 až 15 % nákladov všetkých chorôb v rozvinutých krajinách a okolo 25 % všetkých úmrtí v USA možno prisúdiť tejto príčine (Norman, P.: COPD: New developments and therapeutic opportunities. Drug New Perspect., 11, 7, 431 až 437 (1998)); v čase úmrtia je však väčšina pacientov staršia ako 55 rokov (Nolte, D.: Chronic Bronchitis - a National Disease of multifactorial Origin. Atemw. - Lungenkrkh., 20, 5, 260 až 267 (1994)). Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) odhaduje, že v priebehu nasledujúcich 20 rokov bude COPD treťou najčastejšou príčinou smrti.

Syndróm chronických, obštrukčných pľúcnych chorôb (COPD) spája rôzne syndrómy chronických bronchitíd so symptómami produktívneho kašľa a progresívneho a ireverzibilného zhoršenia pľúcnych funkcií (obzvlášť je postihnutá expirácia). Priebeh choroby je epizodický a často je komplikovaný bakteriálnymi infekciami (Rennard, S. I.: COPD: Overview of definitions, Epidemiology, and factors influencing its development. Chest, 113, 4, Suppl., 235S až 241S (1998)). V priebehu choroby sa trvalo znižujú pľúcne funkcie,

pľúca sú stále viac emfyzematické a dychová nedostatočnosť pacientov je zreteľná. Táto choroba jasne zhoršuje kvalitu života pacientov (krátky dych, nízka tolerancia k cvičeniu) a významne skracuje očakávanú dĺžku života. Okrem faktorov životného prostredia sú hlavnými rizikovými faktormi fajčenie (Kummer, F.: Asthma and COPD, Atemw. - Lungenkrkh., 20, 5, 299 až 302 (1994); Rennard, S. I.: COPD: Overview of definitions, Epidemiology, and factors influencing its development. Chest, 113, 4, Suppl., 235S až 241S (1998)), pričom muži sú teda postihnutí častejšie ako ženy. Tento obrázok sa v budúcnosti zmení v dôsledku zmeny správania a zvýšeného počtu žien fajčiarok.

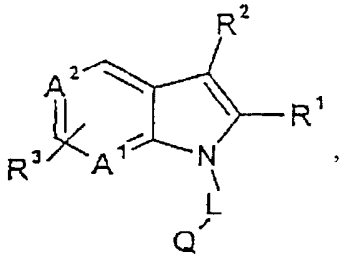
Súčasná liečba sa zameriava len na zmierňovanie symptómov bez zasahovania do príčin progresie choroby. Používanie dlhšie pôsobiacich agonistov beta2 receptorov (ako je salmeterol), v možnej kombinácii s antagonistami muskarínových receptorov (ako je ipratropium) zlepšuje pľúcne funkcie dilatáciou bronchov a používa sa rutinne (Norman, P.: COPD: New developments and therapeutic opportunities, Drug News Perspect., 11,7, 431 až 437 (1998)). Bakteriálne infekcie, ktoré sa musia liečiť antibiotikami, majú veľkú úlohu v epizódach COPD (Wilson, R.: The role of infections in COPD, Chest, 113, 4, Suppl., 242S až 248S (1998), Grossman, R. F.: The value of antibiotics and the outcomes of antibiotic therapy in exacerbations of COPD, Chest 113, 4, Suppl., 249S až 255S (1998)). Liečenie tejto choroby je stále neuspokojujúce, najmä s ohľadom na pokračujúce zhoršovanie pľúcnych funkcií. Nové liečebné prístupy, ktoré postihujú mediátory zápalu, proteázy alebo adhézne molekuly, môžu byť veľmi sľubné (Barnes, P. J.: Chronic obstructive disease: new opportunities for drug development, TiPS, 10, 19, 415 až 423 (1998)).

Nezávisle od bakteriálnych infekcií, ktoré chorobu komplikujú, v bronchoch sa nachádza chronický zápal, ktorému dominujú neutrofilné granulocyty. Medzi inými sa mediátory a enzýmy, uvoľňované neutrofilnými granulocytmi, pokladajú za zodpovedné za štrukturálne zmeny pozorované v dýchacom trakte (emfyzém). Inhibícia aktivity neutrofilných granulocytov je teda racionálnym východiskom na prevenciu alebo spomalenie progresie COPD (zhoršenie parametrov pľúcnych funkcií). Dôležitým stimulom na aktiváciu granulocytov je prozápalový cytokín TNFα (tumor necrosis factor). Je napríklad známe, že TNFα stimuluje tvorbu voľných kyslíkových radikálov v neutrofilných granulocytoch (Jersmann, H. P. A., Rathjen, D. A. a Ferrante, A.: Enhancement of LPS-induced neutrophil oxygen radical production by TNFα, Infection and Immunity, 4, 1744 až 1747 (1998)). Inhibítory PDE 4 môžu inhibovať veľmi účinne uvoľňovanie TNFα z mnohých buniek, a teda potláčať aktivitu neutrofilných granulocytov. Nešpecifický inhibítor PDE, pentoxifylín, je schopný inhibovať tvorbu kyslíkových radikálov rovnako ako fagocytárnu schopnosť neutrofilných granulocytov (Wenisch, C., Zedtwitz-Liebenstein, K., Parschalk, B. a Graninger, W.: Effect of pentoxifylline in vitro on neutrophil reactive oxygen production and phagocytic ability, assessed by flow cytometry, Clin. Drug Invest., 13, 2, 99 až 104 (1997)).

Je známych už niekoľko rôznych inhibítorov PDE 4. Prevažne sú nimi deriváty xantínu, analógy rolipramu alebo deriváty nitrachazonu (prehľad v Karlsson, J. A. a Aldos, D., Fosfodiesterase 4 inhibitors of the treatment of asthma, Exp. Opin. Ther. Patents, 7, 989 až 1003 (1997)). Doteraz nebolo možné priviesť žiadnu z týchto zlúčenín do štádia klinického použitia. Zaznamenalo sa, že známe inhibítory PDE 4 majú rovnako rôzne vedľajšie účinky, ako sú nauzea a zvracanie; doteraz nebolo možné ich zodpovedajúcim spôsobom potlačiť. Z toho dôvodu je nevyhnutné získať nové inhibítory PDE 4 s lepším terapeutickým rozpätím.

Použitie 7-azaindolov na vývoj nových aktívnych zložiek pre rôzne indikácie bolo doteraz opísané len v relatívne málo prípadoch.

V japonskom patente JP 10120681 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.) sa nárokujú 5- a 7-azaindoly všeobecného vzorca



v ktorom

R^1 môže predstavovať atóm vodíka alebo krátke alkylové skupiny,

R^2 môže predstavovať atóm vodíka, halogénu, krátke alkylové skupiny, cykloalkylové skupiny, alkylkarbonylové skupiny alebo alkanoylové skupiny,

R^3 predstavuje alkanoylové skupiny, chránené skupiny karboxylovej kyseliny, kyanoskupinu alebo substituované karbamoylové skupiny,

L predstavuje krátky alkylénový mostík,

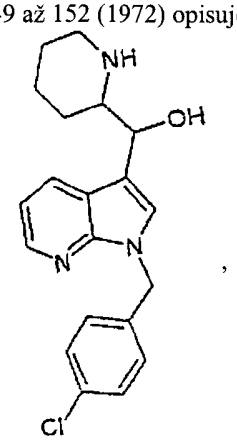
Q predstavuje substituované aromatické a heterocyklické skupiny a z

A^1 a A^2 jeden predstavuje atóm dusíka a druhý skupinu CH.

Tieto zlúčeniny sa odlišujú od zlúčenín podľa tohto vynálezu, najmä pokiaľ ide o substituenty R^2 a R^3 a čiastočne pokiaľ ide o substituenty R^1 a A^2. Opísané zlúčeniny sa nárokujú ako inhibítory fosfodiesterázy špecifickej pre cGMP (PDE 5). V prihláške sú uvedené ako oblasti rôzne srdcové obehové choroby, bronchitída, astma, rinitída, impotencia, komplikácie diabetes a glaukóm.

Syntézu rôznych 3-aminoalkyl-4-azaindolov a 3-aminoalkyl-7-azaindolov opísali Yakhontov, L. N., Liberman, S. S., Krasnokutskaya, D. M. a koľ, v Khim.-Farm. Zh., 8, 11, 5 až 9 (1974). Pre 3-(2-aminoetyl)-7-azaindoly je opísaný depresívny alebo antidepresívny účinok. Účinok znižujúci krvný tlak je zaznamenaný pri 3-aminometyl-7-azaindoloch.

Verbiscar, A. J. v J. Med. Chem., 15, 2, 149 až 152 (1972) opisuje zlúčeninu všeobecného vzorca



,

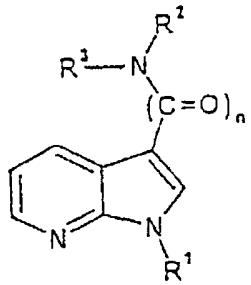
pri ktorej sa zistil antimalarický účinok.

V US patente č. 650 223 (Sterling Drug Inc.) je opísaná syntéza rôznych 2-(imidazolin-2-yl)alkyl-7-azaindolov alebo 3-(imidazolin-2-yl)alkyl-7-azaindolov zo zodpovedajúcich 2- alebo 3-kyanoalkyl-7-azaindolov, pričom sa nárokuje použitie týchto zlúčenín ako vazokonstriktorov.

7-Azaindoly neboli doteraz známe ako inhibítory PDE 4.

Podstata vynálezu

Tento vynález sa týka substituovaných 7-azaindolov všeobecného vzorca (1)



(1),

v ktorom

n môže byť 1 alebo 2 a

R^1 predstavuje

- lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovanú raz alebo viackrát skupinou -OH, skupinou -SH, skupinou $-NH_2$, -NH-alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinou -N(alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka)$_2$, -NH-arylovou skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka, skupinou -N(arylová skupina so 6 až 14 atómami uhlíka)$_2$, skupinou -N(alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka) (arylová skupina so 6 až 14 atómami uhlíka), skupinou $-NO_2$, skupinou -CN, -F, -Cl, -Br, - I, -O-alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, -O-arylovou skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka, -S-alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, -S-arylovou skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka, skupinou $-SO_3H$, $-SO_2$alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, $-SO_2$arylovou skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka, $-OSO_2$alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, $-OSO_2$arylovou skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka, skupinou -COOH, -(CO)alkylovou skupinou s 1 až 5 atómami uhlíka, s mono-, bi- alebo tricyklickými, nasýtenými alebo mononenasýtenými alebo multinenasýtenými karbocyklickými zlúčeninami s 3 až 14 členmi

kruhu, s mono-, bi- alebo tricyklickými nasýtenými alebo mononenasýtenými alebo multinenasýtenými heterocyklickými skupinami s 5 až 15 členmi kruhu a 1 až 6 heteroatómami, ktorými sú výhodne atóm dusíka, kyslíka a síry, arylové skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka a karbocyklické a heterocyklické substituenty, môžu byť naopak monosubstituované alebo multisubstituované substituentom R^4,

- alkenylovú skupinu s 2 až 10 atómami uhlíka, mononenasýtenú alebo multinenasýtenú, lineárnu alebo rozvetvenú, prípadne monosubstituovanú alebo multisubstituovanú skupinou -OH, skupinou -SH, skupinou $-NH_2$, -NH-alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinou -N(alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka)$_2$, -NH-arylovou skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka, skupinou -N(arylová skupina so 6 až 14 atómami uhlíka)$_2$, skupinou -N(alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka) (arylová skupina so 6 až 14 atómami uhlíka), skupinou $-NO_2$, skupinou -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, -O-arylovou skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka, -S-alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, -S-arylovou skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka, skupinou $-SO_3H$, $-SO_2$alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, $-SO_2$arylovou skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka, $-OSO_2$alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, $-OSO_2$arylovou skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka, skupinou -COOH, -(CO)alkylovou skupinou s 1 až 5 atómami uhlíka, s mono-, bi- alebo tricyklickými, nasýtenými alebo mononenasýtenými alebo multinenasýtenými karbocyklickými zlúčeninami s 3 až 14 členmi kruhu, s mono-, bi- alebo tricyklickými nasýtenými alebo mononenasýtenými alebo multinenasýtenými heterocyklickými skupinami s 5 až 15 členmi kruhu a 1 až 6 heteroatómami, ktorými sú výhodne atóm dusíka, kyslíka a síry, arylové skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka a karbocyklické a heterocyklické substituenty, môžu byť naopak monosubstituované alebo multisubstituované substituentom R^4,

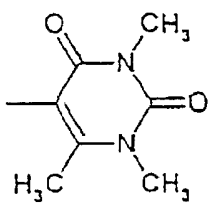
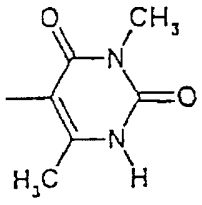
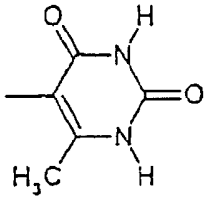
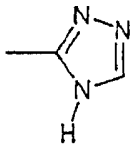
R^2 a R^3 môžu byť zhodné alebo rozdielne, len jedna z týchto dvoch predstavuje atóm vodíka a ďalej R^2 a R^3 môžu predstavovať

- alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, prípadne monosubstituovanú alebo multisubstituovanú skupinou -OH, skupinou -SH, skupinou $-NH_2$, -NH-alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, -N(alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka)$_2$, skupinou $-NO_2$, skupinou -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, -S-alkylfenylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, pyridylovou skupinou,
- fenylovú skupinu,

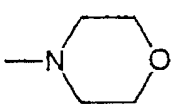
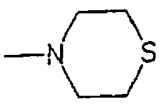
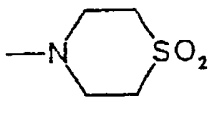
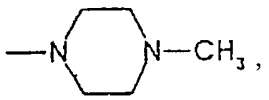
prípadne monosubstituovanú alebo multisubstituovanú skupinou -OH, skupinou -SH, skupinou $-NH_2$, -N-alkylovou skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka, -N(alkylovou skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka)$_2$, skupinou $-NO_2$, skupinou -CN, skupinou -COOH, -COO-alkylovou skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka, -F, -Cl, -Br, -O-alkylovou skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka, -S-alkylovou skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka,

- pyridylovú skupinu,

prípadne monosubstituovanú alebo multisubstituovanú skupinou $-NO_2$, skupinou -CN, skupinou -COOH, -COO-alkylovou skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka, -Cl, -Br, -O-alkylovou skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka, -S-alkylovou skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka, rovnako ako skupinami

Spolu skupina $-NR^2R^3$ môže predstavovať

kde R^4 predstavuje

atóm vodíka, skupinu -OH, skupinu -SH, skupinu $-NH_2$, -NH-alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, -N(alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka)$_2$, -NH-arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, -N(arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka)$_2$, -N(alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka) (arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka), -NHCO-alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu $-NO_2$, skupinu -CN, skupinou -COOH, -COO-alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, -(CO)alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, -(CS)alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, -F, -Cl, -Br, -I, -O-alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, -O-arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, -S-alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, -S-

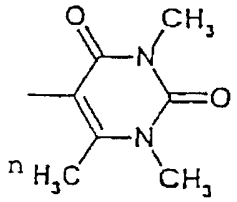
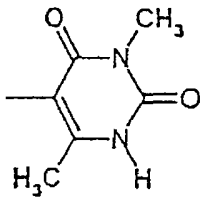
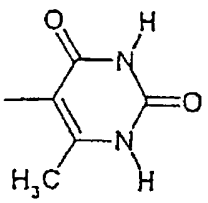
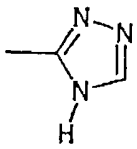
-arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, -SO-alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, -SO_2alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka.

V 7-azaindoloch podľa tohto vynálezu všeobecného vzorca (1) zvyšok R^1 je výhodne alkylový zvyšok s 1 až 10 atómami uhlíka. Takýto zvyšok môže byť lineárny, rozvetvený alebo cyklický, pričom výhodne je lineárny. Obzvlášť výhodné sú alkylové zvyšky, ktoré majú 1 až 6 atómov uhlíka, ešte výhodnejšie sú zvyšky, ktoré majú 1 až 4 atómy uhlíka. V ďalšom výhodnom vyhotovení R^1 je alkenylový zvyšok s 2 až 10 atómami uhlíka, výhodne s 2 až 6 atómami uhlíka, pričom najvýhodnejší je alkenylový zvyšok s 2 až 4 atómami uhlíka. Alkenylový zvyšok môže byť mono- alebo multinenasýtený, napríklad dinenasýtený alebo trojito nenasýtený. Alkenylový zvyšok môže byť lineárnym, rozvetveným alebo cyklickým uhľovodíkovým zvyškom. Obzvlášť výhodné sú zvyšky R^1, kde alkylový alebo alkenylový zvyšok je mono- alebo multi- substituovaný, napríklad disubstituovaný, trisubstituovaný, tetrasubstituovaný alebo pentasubstituovaný. V obzvlášť výhodnom vyhotovení zvyšok R^1 je substituovaným alkylovým zvyškom s 1 atómom uhlíka (t. j. metylom). Medzi uvedenými substituentmi alkylovej alebo alkenylovej skupiny zvyšku R^1 sú obzvlášť výhodne substituenty -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -alkoxyskupina s 1 až 4 atómami uhlíka. Ďalej sú výhodné substituenty, kde prípadne prítomný alkylový zvyšok má 1 až 4 atómy uhlíka a prípadne prítomný arylový zvyšok má 6 až 10 atómov uhlíka. Medzi karbocyklami je výhodný fenylový zvyšok, obzvlášť substituovaný fenylový zvyšok, ktorý je výhodne substituovaný -F, -Cl, -Br, -I, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo hydroxyskupinou. Medzi heterocyklami sú výhodné tie, ktoré majú aspoň jeden heteroatóm zvolený z atómu dusíka, kyslíka alebo síry. Obzvlášť výhodnými medzi heterocyklami sú pyridylový zvyšok rovnako ako izoxazolový zvyšok, obzvlášť 3,5-dimetylizooxazolový zvyšok. Príkladom kondenzovaného karboxylového substituentu je naftylový zvyšok.

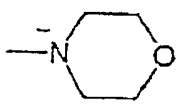
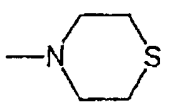
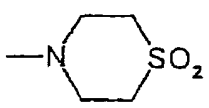
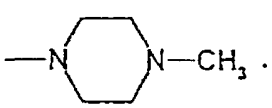
V obzvlášť výhodnom vyhotovení R^1 je skupina zahrnujúca cyklický uhľovodíkový zvyšok, ako je cyklopropylmetyl, lineárny uhľovodík, ako je n-hexyl, lineárny uhľovodík substituovaný alkoxy-zvyškom, ako je 2-metoxety, rozvetvený uhľovodíkový zvyšok, ako je izobutyl, nenasýtený uhľovodíkový zvyšok, ako je 2-metylpropen-3-yl alebo uhľovodíkový zvyšok obsahujúci aromatickú skupinu, pričom tento zvyšok prípadne môže byť substituovaný, ako je 4-fluórbenzyl, 3-metoxybenzyl, 4-metoxybenzyl, 4-chlórbenzyl, 4-metylbenzyl, 3-hydroxybenzyl alebo 4-hydroxybenzyl, skupina obsahujúca heteroaromatický uhľovodík, ako je 4-pyridylmetyl alebo 3,5-dimetylizoxazol-4-metyl alebo skupina obsahujúca kondenzovaný aromatický uhľovodík, ako je 1-naftylmetyl.

Vo výhodnom vyhotovení substituenty na atóme dusíka, R^2 a R^3 môžu byť prípadne substituované alkylovým zvyškom s 1 až 5 atómami uhlíka, výhodne alkylovým zvyškom s 1 až 3 atómami uhlíka, a obzvlášť výhodne alkylovým zvyškom s 1 atómom uhlíka (t. j. metyl).

Jeden zo zvyškov R^2 a/alebo R^3 výhodne predstavuje zvyšok zahrnujúci heteroaromatický uhľovodík, ako je 4-pyridylmetyl, kde uvedený heteroaromatický uhľovodík môže byť ďalej substituovaný, výhodne atómom halogénu, ako je 3,5-dichlór-4-pyridyl. V ďalšom výhodnom vyhotovení R^2 a/alebo R^3 je morfolínový zvyšok. Ďalej výhodné sú zvyšky R^2 a R^3 obsahujúce aromatický uhľovodík, ktorý je výhodne substituovaný, obzvlášť atómom halogénu alebo karboxyskupinou, ako je 2,6-dichlórfenyl, 4-karboxyfenyl, 4 etoxykarbonylfenyl, 3,4-dimetoxyfenyl. V ďalšom výhodnom vyhotovení oba R^2 a R^3 sú metoxyetyl. V ďalšom výhodnom vyhotovení R^2 alebo R^3 predstavuje zvyšok

alebo skupina $-NR^2R^3$ spolu predstavuje

Ďalej sa tento vynález týka fyziologicky znášaných solí zlúčenín všeobecného vzorca (1).

Fyziologicky znášané soli sa získajú bežným spôsobom neutralizáciou báz anorganickými alebo organickými kyselinami alebo neutralizáciou kyselín anorganickými alebo organickými bázami. Ako anorganické kyseliny prichádzajú do úvahy chlorovodíková kyselina, sírová kyselina, fosforečná kyselina alebo bromo-

vodíková kyselina, ako organické kyseliny napríklad karboxylová, sulfo- alebo sulfónová kyselina, ako je octová kyselina, vínna kyselina, mliečna kyselina, propiónová kyselina, glykolová kyselina, malónová kyselina, maleínová kyselina, fumárová kyselina, trieslová kyselina, jantárová kyselina, algínová kyselina, benzoová kyselina, 2-fenoxybenzoová kyselina, 2-acetoxybenzoová kyselina, škoricová kyselina, mandľová kyselina, citrónová kyselina, jablčná kyselina, salicylová kyselina, 3-aminosalicylová kyselina, askorbová kyselina, embonová kyselina, nikotínová kyselina, izonikotínová kyselina, šťaveľová kyselina, aminokyseliny, metánsulfónová kyselina, etánsulfónová kyselina, 2-hydroxyetánsulfónová kyselina, etán-1,2-disulfónová kyselina, benzénsulfónová kyselina, 4-metylbenzénsulfónová kyselina alebo naftalén-2-sulfónová kyselina. Ako anorganické bázy prichádzajú do úvahy napríklad hydroxid sodný, hydroxid draselný, amoniak, a, ako organické bázy, amíny, výhodne terciárne amíny, ako je trimetylamín, trietylamín, pyridín, N,N-dimetylanilín, chinolín, izochinolín, α-pikolín, β-pikolín, γ-pikolín, chinaldín alebo pyrimidín.

Navyše fyziologicky znášané soli zlúčenín všeobecného vzorca (1) možno získať konverziou derivátov, ktoré obsahujú terciárne aminoskupiny, známym spôsobom pomocou kvarternizačných činidiel na zodpovedajúce kvartérne amóniové soli. Ako kvarternizačné činidlá prichádzajú do úvahy alkylhalogenidy, ako je napríklad metyljodid, etylbromid a n-propylchlorid, ale tiež aralkylhalogenidy, ako je benzylchlorid alebo 2-fenetylbromid.

Ďalej zo zlúčenín všeobecného vzorca (1), ktoré majú asymetrický atóm uhlíka, sa tento vynález týka D formy, L formy a D, L zmesí, a, v prípade niekoľkých asymetrických atómov uhlíka, diastereoizomérnych foriem. Tieto zlúčeniny všeobecného vzorca (1), ktoré obsahujú asymetrické atómy uhlíka a zvyčajne sa získajú ako racemáty, sa môžu rozdeliť na opticky aktívne izoméry známym spôsobom, napríklad pomocou opticky aktívnej kyseliny. Je však tiež možné použiť opticky aktívnu východiskovú látku na samom začiatku, potom sa ako konečný produkt získa zodpovedajúcim spôsobom opticky aktívna alebo diastereoizomérna zlúčenina.

Pri zlúčeninách podľa tohto vynálezu sa zistili farmakologicky dôležité vlastnosti, ktoré sa môžu terapeuticky využiť.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú inhibítormi uvoľňovania TNFα.

Tieto zlúčeniny sa teda môžu použiť na inhibíciu uvoľňovania TNFα.

Predmetom tohto vynálezu teda je, že zlúčeniny všeobecného vzorca (1) a ich soli, rovnako ako farmaceutické prostriedky s obsahom týchto zlúčenín alebo ich solí, sa môžu použiť na liečenie chorôb, pri ktorých je užitočná inhibícia TNFα.

Tieto choroby zahrnujú napríklad zápal kĺbov vrátane artritídy a reumatoidnej artritídy, rovnako ako ďalšie artritické ochorenia, ako je reumatoidná spondylitída a osteoartritída. Ďalšími možnosťami použitia je liečenie pacientov, ktorí sú postihnutí osteoporózou, sepsou, septickým šokom, gramnegatívnou sepsou, syndrómom toxického šoku, syndrómom dychovej tiesne, astmou alebo inými chronickými pľúcnymi chorobami, chorobami resorpcie kosti alebo reakciami odmietnutia transplantátu alebo ďalšími autoimunitnými chorobami, ako je lupus erythematosus, roztrúsená skleróza, glomerulonefritída a uveitída, inzulín dependentný diabetes mellitus a chronická demyelinizácia.

Navyše sa môžu zlúčeniny podľa tohto vynálezu použiť na liečenie infekcií, ako sú vírusové infekcie a parazitárne infekcie, napríklad na liečenie malárie, leishmaniázy, infekciou indukovanej horúčky, infekciou indukovanej bolesti svalov, AIDS a kachexie.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú inhibítormi fosfodiesterázy 4.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu teda použiť na inhibíciu fosfodiesterázy 4.

Teda predmetom tohto vynálezu je, že zlúčeniny všeobecného vzorca (1) a ich soli, rovnako ako farmaceutické prostriedky s obsahom týchto zlúčenín alebo ich solí, sa môžu použiť na liečenie chorôb, pri ktorých je užitočná inhibícia fosfodiesterázy 4.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa teda môžu použiť ako bronchodilatátory a na profylaxiu astmy. Zlúčeniny všeobecného vzorca (1) sú ďalej inhibítormi akumulácie eozinofilov rovnako ako ich aktivity. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu teda tiež použiť v prípade chorôb, pri ktorých majú úlohu eozinofily. Tieto choroby zahrnujú napríklad zápalové choroby dýchacích ciest, ako je bronchiálna astma, alergická rinitída, alergická konjunktivitída, atopická dermatitída, ekzém, alergická angiitída, zápaly spôsobené eozinofilmi, ako je eozinofilná fasciitída, eozinofilná pneumónia a syndróm PIE (pulmonal infiltration with eosinophilia), žihľavka, ulceratívna kolitída, Crohnova choroba a proliferatívne kožné choroby, ako je psoriáza a keratóza.

Predmetom tohto vynálezu je, že zlúčeniny všeobecného vzorca (1) a ich soli môžu inhibovať uvoľňovanie TNFα *in vitro* rovnako ako pľúcna neutrofilná infiltrácia indukovanej LPS u krýs *in vivo*. Celok týchto zistených farmakologicky dôležitých vlastností potvrdzuje, že tieto zlúčeniny všeobecného vzorca (1) a ich soli, rovnako ako farmaceutické prostriedky, ktoré tieto zlúčeniny alebo ich soli obsahujú, sa môžu použiť terapeuticky na liečenie chronických obštrukčných pľúcnych chorôb.

Ďalej zlúčeniny podľa tohto vynálezu majú neuroprotektívne vlastnosti a môžu sa použiť na liečenie chorôb, pri ktorých je neuroprotekcia užitočná. Takýmito chorobami sú napríklad senilná demencia (Alzheimerova choroba), strata pamäti, Parkinsonova choroba, depresia, mŕtvica a intermitentná klaudikácia.

Ďalšími možnými použitiami zlúčeniny podľa tohto vynálezu je profylaxia a liečenie chorôb prostaty, ako je benígna hyperplázia prostaty, polakisúria, noktúria rovnako ako liečenie inkontinencie, koliky navodené močovým kamienkom a mužských a ženských sexuálnych dysfunkcií.

Nakoniec zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa tiež môžu použiť na inhibíciu vývoja závislosti od liečiv pri opakovanom užívaní analgetík, ako je morfín, rovnako ako pri znižovaní vývoja tolerancie pri opakovanom používaní týchto analgetík.

Na prípravu liečivých prostriedkov sa použije účinná dávka zlúčenín podľa tohto vynálezu alebo ich solí spolu s bežnými pomocnými látkami, nosičmi a prísadami.

Dávka aktívnej zložky sa môže odlišovať v závislosti od cesty podania, veku, hmotnosti pacienta, povahy a závažnosti liečených chorôb a podobných faktorov.

Denná dávka sa môže podávať v jedinej dávke, ktorá sa vezme naraz, alebo sa môže rozdeliť do dvoch alebo viacerých dávok za deň, a zvyčajne je v množstve až do 0,001 až 100 mg.

Výhodnými aplikačnými formami sú orálne, parenterálne, intravenózne, transdermálne, topické, inhalačné a intranazálne prostriedky.

Môžu sa použiť bežné farmaceutické formy prostriedkov, ako sú tablety, poťahované tablety, kapsuly, disperzibilné prášky, granuláty, vodné roztoky, vodné alebo olejové suspenzie, sirup, šťavy alebo kvapky.

Tuhé formy liečivých prostriedkov môžu obsahovať inertné zložky a nosiče, ako je uhličitan vápenatý, fosforečnan vápenatý, fosforečnan sodný, laktóza, škrob, manitol, algináty, želatíny, arabská guma, stearát horečnatý alebo hlinitý, metylcelulóza, mastenec, vysoko disperzný oxid kremičitý, silikónový olej, mastné kyseliny s vyššou molekulovou hmotnosťou (ako je kyselina stearová), želatíny, agar agar, rastlinné alebo živočíšne tuky a oleje a tuhé polyméry s vysokou molekulovou hmotnosťou (ako je polyetylénglykol); prostriedky vhodné na orálne podanie môžu prípadne obsahovať ďalšie príchute a/alebo sladidlá.

Kvapalné formy liečivých prostriedkov sa môžu sterilizovať a/alebo môžu prípadne obsahovať pomocné látky, ako sú konzervačné činidlá, stabilizátory, zvlhčovadlá, penetranty, emulgátory, rozvoľňovadlá, solubilizátory, soli, cukry alebo cukrové alkoholy na riadenie osmotického tlaku alebo k pufrovacím účelom a/alebo regulátory viskozity.

Takýmito prísadami sú napríklad tartrátové a citrátové pufre, etanol, komplexačné činidlá (ako je etyléndiamíntetraoctová kyselina a jej netoxické soli). Na riadenie viskozity prichádzajú do úvahy polyméry s vysokou molekulovou hmotnosťou, ako je kvapalný polyetylénoxid, mikrokryštalická celulóza, ako sú karboxymetylcelulózy, polyvinylpyrolidóny, dextrány alebo želatíny. Tuhými nosičovými materiálmi sú napríklad škrob, laktóza, manitol, metylcelulóza, mastenec, vysoko disperzné oxidy kremičité, mastné kyseliny s vyššou molekulovou hmotnosťou (ako je kyselina stearová), želatíny, agar agar, fosforečnan vápenatý, stearát horečnatý, živočíšne a rastlinné tuky a tuhé polyméry s vyššou molekulovou hmotnosťou, ako je polyetylénglykol.

Olejové suspenzie na parenterálnu alebo topickú aplikáciu môžu obsahovať rastlinné, syntetické alebo polosyntetické oleje, ako sú kvapalné estery mastných kyselín s v každom prípade 8 až 22 atómami uhlíka v reťazcoch mastnej kyseliny, ako je kyselina palmitová, laurová, tridecylová, margarová, stearová, arašidová, myristová, behénová, pentadecylová, linoleová, elaidová, brasidová, eruková alebo olejová, esterifikované alkoholy s 1 až 6 atómami uhlíka s 1 až 3 hydroxyskupinami v molekule, ako je metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol alebo ich izoméry, glykol alebo glycerol. Takýmito estermi mastných kyselín sú napríklad bežné komerčné miglyoly, izopropyl-myristát, izopropyl-palmitát, izopropyl-stearát, PEG 6-kaprová kyselina, kaprylové/kaprové estery nasýtených alifatických alkoholov, polyoxyetylénglyceroltrioleát, etyl-oleát, estery mastných voskov, ako je syntetický tuk z kačacej chvostovej žľazy, izopropylestery mastných kyselín kokosového oleja, oleyl-oleát, decyl-oleát, etyl-laktát, dibutyl-ftalát, diizopropyl-adipát, estery mastných kyselín polyolov atď. Rovnako vhodné sú silikónové oleje rôznych viskozít alebo alifatické alkoholy, ako je izotridecylalkohol, 2-oktyldodekanol, cetyl-stearylalkohol alebo oleylalkohol, mastné kyseliny, ako je kyselina olejová. Ďalej sa môžu použiť rastlinné oleje, ako je ricínový olej, mandľový olej, olivový olej, sezamový olej, bavlníkový olej, arašidový olej alebo sójový olej.

Ako rozpúšťadlá pripadajú do úvahy gélujúce činidlá a solubilizátory, voda alebo rozpúšťadlá miešateľné s vodou. Do úvahy prichádzajú napríklad alkoholy, ako je etanol alebo izopropanol, benzylalkohol, 2-oktyldodekanol, polyetylénglykoly, ftaláty, adipáty, propylénglykol, glycerín, dipropylénglykol, tripropylénglykol, vosky, metylcelosolv, celosolv, estery, morfolíny, dioxán, dimetylsulfoxid, dimetylformamid, tetrahydrofurán, cyklohexanón atď.

Ako činidlá vytvárajúce film sa môžu použiť étery celulózy, ktoré sa môžu rozpustiť alebo napučať vo vode rovnako ako v organických rozpúšťadlách, ako je hydroxypropyl-metylcelulóza, metylcelulóza, etylcelulóza alebo rozpustné škroby.

Zmiešané formy medzi gél vytvárajúcimi a film vytvárajúcimi činidlami sú tiež možné. Predovšetkým sa tu používajú iónové makromolekuly, ako je nátriumkarboxymetylcelulóza, kyselina polyakrylová, kyselina polymetakrylová a ich soli, nátriumamylopektínsemiglykolát, kyselina algínová alebo propylénglykolalginát ako sodná soľ, arabská guma, xantánová guma, guma guar guar alebo karagénová guma.

Ako ďalšie pomocné formulačné látky sa môžu použiť nasledujúce: glycerín, parafín s rôznymi viskozitami, trietanolamín, kolagén, alantoín, kyselina novantizolová. Tiež môže byť potrebné na prípravu požadovaných prostriedkov použiť surfaktanty, emulgátory alebo zvlhčovadlá, ako sú laurylsíran sodný, sulfáty éterov alifatických alkoholov, dinátrium-N-lauryl-betaimino-dipropionát, polyetoxylovaný ricínový olej alebo sorbitan-monooleát, sorbitan-monostearát, polysorbáty (ako je Tween), cetylalkohol, lecitín, glycerínmonostearát, polyoxyetylénstearát, alkylfenolpolyglykoléter, cetyltrimetylamóniumchlorid alebo monoalkyl- alebo dialkylpolyglykoléterové ortofosforečné monoetanolamínové soli; stabilizátory, ako je montmorilonit alebo koloidný oxid kremičitý na stabilizáciu emulzií alebo na prevenciu rozkladu aktívnych látok, ako sú antioxidanty, napríklad tokoferoly alebo butylhydroxyanizol alebo konzervačné činidlá, ako sú estery kyseliny p-hydroxybenzoovej.

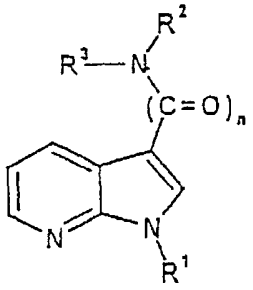
Prostriedky na parenterálne podanie môžu tiež existovať vo formách oddelených dávkových jednotiek, ako sú ampuly alebo fľaštičky. Výhodne sa použijú roztoky aktívnej zložky, najmä vodné roztoky a predovšetkým izotonické roztoky, môžu sa však tiež použiť suspenzie. Injekčné formy sa môžu pripraviť ako hotové prostriedky alebo sa môžu pripraviť priamo pred použitím zmiešaním aktívnej zlúčeniny, ako je lyofylizát, prípadne s ďalšími nosičovými látkami, s požadovaným rozpúšťadlom alebo suspenzačným činidlom.

Intranazálne prostriedky môžu existovať vo vodných alebo olejových roztokoch alebo vodných alebo olejových suspenziách. Môžu tiež existovať ako lyofylizáty, ktoré sa pripravia s vhodnými rozpúšťadlami alebo suspenzačnými činidlami pred použitím.

Výroba, plnenie do nádob a uzatváranie prostriedkov prebieha za bežných antimikrobiálnych a aseptických podmienok.

Tento vynález sa ďalej týka spôsobu prípravy zlúčenín podľa tohto vynálezu.

Podľa tohto vynálezu sa zlúčeniny všeobecného vzorca (1)



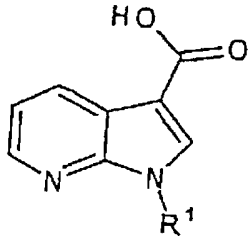
(1),

v ktorom

R^1, R^2 a R^3 majú významy uvedené skôr a

n je 1,

sa syntetizujú tak, že 7-azaindol-3-karboxylové kyseliny všeobecného vzorca (2)

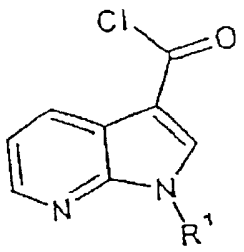


(2),

v ktorom

R^1 má zhodný význam,

prevedú známym spôsobom pomocou chloridov kyseliny, výhodne pomocou tionylchloridu alebo oxalylchloridu, spočiatku na analogické chloridy 7-azaindol-3-karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (3)

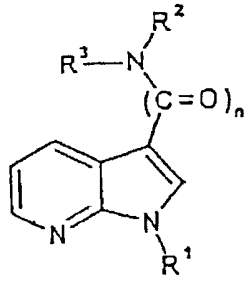


(3)

Následne sa izolované chloridy 7-azaindol-3-karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (3) prevedú reakciou s primárnym alebo sekundárnym amínom na zlúčeniny podľa tohto vynálezu všeobecného vzorca (1), v ktorom R^1, R^2 a R^3 majú významy uvedené skôr a n = 1. Reakcia prebieha výhodne za prítomnosti pomocnej bázy. Ako pomocná báza sa dá použiť prebytok amínu použitého ako reagens, terciárny amín, výhodne pyridín alebo trietylamín, rovnako ako anorganické bázy, výhodne hydroxidy alkalických kovov alebo hydridy alkalických kovov.

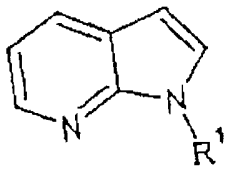
Podľa tohto vynálezu sa tiež pripravujú zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I), kde n = 2, spôsobom, ktorý spočíva v tom, že sa 7-azaindoly prevedú pomocou chloridov kyseliny šťaveľovej na analogické chloridy 7-azaindol-3-karboxylovej kyseliny a následne na zlúčeniny so všeobecným vzorcom (1), v ktorom n = 2, reakciou s primárnymi alebo sekundárnymi amínmi.

Podľa tohto vynálezu sa zlúčeniny všeobecného vzorca (1)



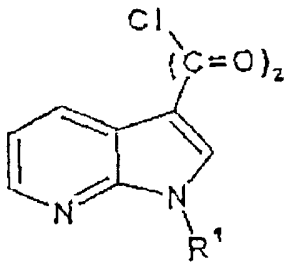
(1),

v ktorom
R^1, R^2 a R^3 majú významy uvedené skôr a
n = 2,
syntetizujú tak, že 7-azaindoly všeobecného vzorca (4)



4

v ktorom
R^1 má zhodný význam,
sa prevedú známym spôsobom acyláciou pomocou oxalylchloridu, spočiatku na analogické chloridy 7-azaindol-3-ylglyoxylovej kyseliny všeobecného vzorca (5)



5,

následne sa z chloridov 7-azaindol-3-ylglyoxylovej kyseliny všeobecného vzorca (5) vytvoria zlúčeniny podľa tohto vynálezu všeobecného vzorca (1), v ktorom R^1, R^2 a R^3 majú významy uvedené skôr a n = 2, reakciou s primárnym alebo sekundárnym amínom. Reakcia prebieha výhodne za prítomnosti pomocnej bázy. Ako pomocná báza sa dá použiť prebytok amínu použitého ako reagens, terciárny amín, výhodne pyridín alebo trietylamín, rovnako ako anorganické bázy, výhodne hydroxidy alkalických kovov alebo hydridy alkalických kovov.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklady spôsobov syntézy zlúčenín podľa tohto vynálezu všeobecného vzorca (1), kde n = 1.

Príklad 1

Amid kyseliny N-(4-pyridylmetyl)-1-cyklopropylmetyl-7-azaindol-3-karboxylovej

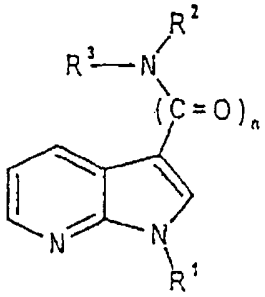
1-Cyklopropylmetyl-7-azaindol-3-karboxylová kyselina (1,87 g, 8,6 mmol) sa suspenduje v 15 ml dichlórmetánu. Za chladenia vodou sa pridá 1,8 ml oxalylchloridu (17,4 mmol). Reakčná zmes sa 8 hodín mieša, v priebehu tejto doby vykryštalizuje chlorid 1-cyklopropylmetyl-7-azaindol-3-karboxylovej kyseliny. Ten sa izoluje a rozpustí sa v 18 ml tetrahydrofuránu (THF).

Hydrid sodný (60 %, 1,14 g) sa suspenduje v 21 ml THF. Za miešania pri teplote okolo 10 °C sa po kvapkách pridá roztok 4-aminometylpyridínu (0,93 g, 8,6 mmol) v 21 ml THF. Asi po 15 minútach sa predtým pripravený roztok chloridu 1-cyklopropylmetyl-7-azaindol-3-karboxylovej kyseliny po kvapkách pridá do reakčnej zmesi. Následne sa celá zmes zahrieva na teplotu spätného toku 3 hodiny. Po ochladení sa reakčná zmes zmieša s 36 ml etylacetátu a 36 ml vody. Fáza sa oddelí a organická fáza sa premyje vodou. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a odparok sa rekryštalizuje z etanolu.

Výťažok: 1,3 g (50 % teoretický výťažok).

Teplota topenia: 187 až 189 °C.

S využitím uvedeného spôsobu syntézy možno syntetizovať mnohé ďalšie zlúčeniny všeobecného vzorca (1), kde n = 1, z ktorých sú nasledujúce uvedené ako príklad.



(1)

Príklad	R^1	$-NR^2R^3$	n	Teplota topenia (°C)
1	cyklopropylmetyl-	4-pyridylmetylamino-	1	187 až 189 etanol
2	izobutyl-	3,5-dichlór-4-pyridylamino-	1	168 až 170 etanol
3	n-hexyl-	3,5-dichlór-4-pyridylamino-	1	136 až 137 metanol
4	cyklopropylmetyl-	3,5-dichlór-4-pyridylamino-	1	186 až 187 etanol
5	4-fluórbenzyl-	4-pyridylmetylamino-	1	189 až 191 etanol
6	4-fluórbenzyl-	3,5-dichlór-4-pyridylamino-	1	232 až 233 etanol
7	4-metoxybenzyl-	3,5-dichlór-4-pyridylamino-	1	193 až 195 etanol
8	4-chlórbenzyl-	4-pyridylamino-	1	192 až 194 etanol
9	4-fluórbenzyl-	morfolino-	1	182 až 184 etanol
10	2-metylpropén-3-yl-	2,6-dichlórfenylamino-	1	171 až 174 etanol
11	4-pyridylmetyl	3,5-dichlór-4-pyridylamino-	1	190 až 192 etanol

Príklady spôsobov syntézy zlúčenín podľa tohto vynálezu všeobecného vzorca (1), kde n = 2.

Príklad 12

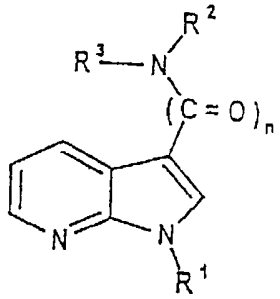
Amid kyseliny N-(3,5-dichlórpyridín-4-yl)-[1-(3-metoxybenzyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej

1-(3-Metoxybenzyl)-7-azaindol (3,57 g, 15 mmol) sa rozpustí v 50 ml terc-butylmetyléteru. Po kvapkách sa za miešania pri teplote 0 °C pridáva roztok oxalylchloridu (1,54 ml, 18 mmol) v 10 ml terc-butylmetyléteru. Následne sa táto zmes 2 hodiny zahrieva na teplotu spätného toku, načo sa rozpúšťadlo oddestiluje vo vákuu. Výsledný chlorid 1-(3-metoxybenzyl)-7-azaindol-3-ylglyoxylovej kyseliny sa získa ako tuhý odparok, ktorý sa suspenduje v 50 ml tetrahydrofuránu (THF).

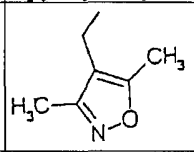
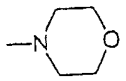
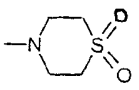
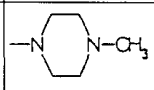
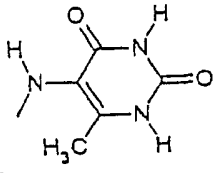
K suspenzii 2 g hydridu sodného v 20 ml tetrahydrofuránu sa po kvapkách pri teplote -5 °C pridá 4-amino-3,5-dichlórpyridín (2,4 g, 15 mmol) v 30 ml tetrahydrofuránu. Zmes sa potom 1 hodinu uchováva pri teplote 20 °C za miešania. Následne sa po kvapkách pridá predtým pripravená suspenzia chloridu kyseliny 1-(3-metoxybenzyl)-7-azaindol-3-ylglyoxylovej pri teplote asi 0 °C. Nakoniec sa reakčná zmes 4 hodiny zahrieva na teplotu spätného toku, načo sa rozpúšťadlo odparí vo vákuu. Odparok sa mieša s 50 ml etylacetátu a 50 ml vody. Fáza sa oddelí a organická fáza sa premyje vodou. Rozpúšťadlo sa oddestiluje vo vákuu a odparok sa rekryštalizuje z izopropanolu.

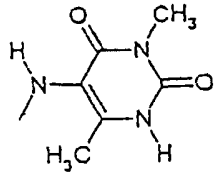
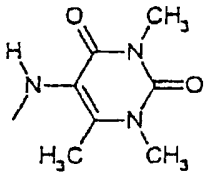
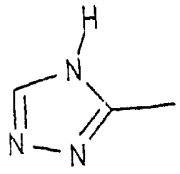
Výťažok: 3,5 g (51,5 % teoretický výťažok).
Teplota topenia: 165 až 167 °C.

S využitím uvedeného spôsobu syntézy možno syntetizovať mnohé ďalšie zlúčeniny všeobecného vzorca (1), kde n = 2, z ktorých sú nasledujúce uvedené ako príklad.



(1)

Príklad	R^1	NR^2R^3	n	Teplota topenia (°C)
12	3-metoxy-benzyl-	3,5-dichlór-4-pyridylamino-	2	165 až 167 izopropanol
13	4-fluórbenzyl-	4-pyridylamino- x HCl	2	275 až 278 dimetylformamid
14	4-fluórbenzyl-	3,5-dichlór-4-pyridylamino-	2	201 až 202 etanol
15	4-chlórbenzyl-	4-pyridylamino- x HCl	2	280 až 283 (rozklad) dimetylformamid
16	4-chlórbenzyl-	3,5-dichlór-4-pyridylamino-	2	205 až 207 etanol
17	4-metoxy-benzyl-	3,5-dichlór-4-pyridylamino-	2	165 až 167 etanol
18	4-chlórbenzyl-	2,6-dichlórfenylamino-	2	166 až 168 etanol
19	4-fluórbenzyl-	4-karboxyfenylamino-	2	279 až 282 izopropanol
20	4-fluórbenzyl-	4-etoxykarbonylfenyl-amino-	2	209 až 211 etanol
21	4-fluórbenzyl-	3,4-dimetoxyfenylamino-	2	173 až 176 etanol
22	4-metylbenzyl-	3,5-dichlór-4-pyridylamino-	2	176 až 178 etanol
23	4-hydroxy-benzyl-	3,5-dichlór-4-pyridylamino-	2	140 až 142 etanol
24	3-hydroxy-benzyl-	3,5-dichlór-4-pyridylamino-	2	241 až 244 etanol
25	cyklopropylmetyl-	3,5-dichlór-4-pyridylamino-	2	215 až 218 etanol
26	n-hexyl-	3,5-dichlór-4-pyridylamino-	2	165 až 167 etanol
27	izobutyl-	3,5-dichlór-4-pyridylamino-	2	152 až 154 metanol
28	metyl-propén-yl-	3,5-dichlór-4-pyridylamino-	2	114 až 116 metanol
29	2-metoxyetyl-	3,5-dichlór-4-pyridylamino-	2	166 až 168 metanol
30	1-naftylmetyl-	3,5-dichlór-4-pyridylamino-	2	181 až 183 etanol
31	4-pyridylmetyl-	3,5-dichlór-4-pyridylamino-	2	199 až 201 etanol
32		3,5-dichlór-4-pyridylamino-	2	196 až 198 etanol
33	4-fluórbenzyl-	-N(C_2H_4-OCH_3)2	2	63 až 66 metanol
34	4-fluórbenzyl		2	184 až 185 etanol
35	4-fluórbenzyl		2	188 až 191 etanol
36	4-fluórbenzyl-		2	179 až 181 metanol
37	4-fluórbenzyl		2	297 až 300 (rozklad) dimetylformamid

Príklad	R^1	NR^2R^3	n	Teplota topenia (°C)
38	4-fluórbenzyl-		2	310 až 313 dimetylformamid
39	4-fluórbenzyl-		2	160 až 162 acetón
40	4-fluórbenzyl-		2	312 až 315 (rozklad) dimetylformamid

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú silné inhibítory fosfodiesterázy 4 a uvoľňovania TNFα. Terapeutický potenciál sa potvrdzuje *in vivo* napríklad inhibíciou astmatickej reakcie neskorej fázy (eozinofília), rovnako ako účinkom na alergénom indukovanú vaskulárnu permeabilitu aktívne senzitivizovaných krýs kmeňa Brown Norway.

Inhibícia fosfodiesterázy

Aktivita fosfodiesterázy 4 sa určí v enzýmových prostriedkoch z polymorfonukleárnych lymfocytov (PMNL), pričom aktivita PDE 2, 3 a 5 sa stanoví pomocou PDE z ľudských trombocytov. Ľudská krv sa antikoaguluje s použitím citrátu. Odstreďovaním pri 700 x g počas 20 minút pri teplote miestnosti sa plazma bohatá na trombocyty v supernatante oddelí od erytrocytov a leukocytov. Trombocyty sa lyzujú ultrazvukom a využijú sa v stanovení PDE 3 a PDE 5. Na stanovenie aktivity PDE 2 sa cytosolová trombocytová frakcia vyčistí na stĺpci aniónomeniča pomocou gradientov chloridu sodného a získa sa pík PDE 2 na stanovenie. PMNL na stanovenie PDE 4 sa izolujú následnou dextránovou sedimentáciou nasledovanou gradientovým odstreďovaním pomocou Ficoll-Paque. Po dvojitom premytí buniek sa stále obsiahnuté erytrocyty lyzujú počas 6 minút pri teplote 4 °C pridaním 10 ml hypotonického pufra (155 mM chloridu amónneho, 10 mM hydrogenuhličitanu sodného, 0,1 mM EDTA, pH = 7,4). PNML, ktoré sú stále intaktné, sa dvakrát premyjú PBS a lyzujú sa ultrazvukom. Supernatant z jednohodinového odstreďovania pri teplote 4 °C pri 48 000 x g obsahuje cytosolovú frakciu PDE 4 a použije sa na meranie PDE 4.

Aktivita fosfodiesterázy sa stanoví podľa metódy, ktorú opísal Thompson a kol. (Thompson, W. J., Appleman, M. M., Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme. Adv. Cykl. Nucl. Res., 10, 69 až 92 (1979)) s istými modifikáciami.

Reakčné zmesi obsahujú 50 mM Tris HCl (pH 7,4), 5 mM chloridu horečnatého, inhibítory v rôznych koncentráciách, zodpovedajúci enzýmový prípravok a ďalšie zložky nevyhnutné na stanovenie individuálnych izoenzýmov (pozri ďalej). Reakcia sa začne pridaním substrátu 0,5 μM [^{3}H]-cAMP alebo [^{3}H]-cGMP (okolo 6 000 CPM na test). Konečný objem je 100 ml. Testované látky sa zmiešajú ako materské roztoky v DMSO. Koncentrácia DMSO v reakčnej zmesi je 1 % objemovo. Pri tejto koncentrácii DMSO sa aktivita PDE neovplyvňuje. Po začatí reakcie pridaním substrátu sa vzorky inkubujú pri teplote 37 °C 30 minút. Reakcia sa zastaví zahrievaním skúmaviek na teplotu 110 °C počas 2 minút. Vzorky zostávajú na ľade ďalších 10 minút. Po pridaní 30 μl 5'-nukleotidázy (1 mg/ml zo suspenzie hadieho jedu z *Crotalus adamanteus*) sa vykonáva inkubácia pri teplote 37 °C počas 10 minút. Reakcia vo vzorkách sa zastaví na ľade, pridá sa v každom prípade 400 μl zmesi Dowex, voda, etanol (1 + 1 + 1) a vzorky sa dobre premiešajú a inkubujú sa znova na ľade počas 15 minút. Reakčné nádoby sa 20 minút odstreďujú pri 3 000 x g. Alikvóty supernatantu (200 μl) sa prenesú priamo do scintilačných nádob. Po pridaní 3 ml scintilátora sa vzorky merajú v beta čítači.

Na stanovenie aktivity PDE 4, 3 a 2 sa ako substrát použije [^{3}H]-cAMP a [^{3}H]-cGMP sa použije ako substrát na stanovenie aktivity PDE 5. Enzymatické aktivity, ktoré sú v každom prípade nešpecifické, sa stanovia v prítomnosti 100 μM rolipramu kvôli určeniu PDE 4 a v prítomnosti 100 μM IBMX na stanovenie PDE 3 a 5 a odpočítajú sa od testovaných hodnôt. Inkubačné formulácie stanovenia PDE 3 obsahujú 10 μM rolipramu

na inhibíciu možných kontaminácií PDE 4. PDE 2 sa testuje pomocou stanovenia SPA firmy Amersham Company. Stanovenie sa vykonáva za prítomnosti aktivátora PDE 2 (5 nM cGMP).

Pre zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa stanovia hodnoty IC_{50} v rozmedzí od 10^{-9} do 10^{-5} M, pokiaľ ide o inhibíciu fosfodiesterázy 4. Selektivita proti PDE typom 2, 3 a 5 dosahuje faktor 100 až 10 000.

Výsledky inhibície PDE 4 pre zvolené príklady sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke.

Príklad	Inhibícia PDE 4 IC_{50} (μmol/liter)
1	0,710
2	1,400
12	0,005
13	0,058
14	0,004
15	0,031
16	0,002
17	0,008
18	0,031
22	0,002
23	0,001
24	0,003
25	0,004
26	0,021
27	0,002
28	0,003
32	0,113
37	0,987

Inhibícia uvoľňovania TNFα z buniek nosových polypov

Vykonávanie experimentu zodpovedá spôsobu, ktorý opísali Campbell, A. M. a Bousquet, J. (Anti-allergic activity of H_1-blockers, Int. Arch. Allergy Immunol., 101, 308 až 310 (1993)). Nosové polypy predstavujú východiskový materiál (materiál od pacientov, ktorí podstúpili chirurgický zákrok).

Tkanivo sa premyje RPMI 1640 a následne sa trávi proteázou (2,0 mg/ml), kolagenázou (1,5 mg/ml), hyaluronidázou (0,75 mg/ml) a DNAázou (0,05 mg/ml) počas 2 hodín pri teplote 37 °C (1 g tkaniva a 4 ml RPI 1640 s enzýmami). Získané bunky, čo je zmes epitelových buniek, monocytov, makrofágov, lymfocytov, fibroblastov a granulocytov, sa prefiltrujú a premyjú opakovaným odstreďovaním v kultivačnom roztoku a pasívne sa senzitivizujú pridaním ľudského IgE a bunková suspenzia sa upraví na koncentráciu 2 milióny buniek/ml v RPMI 1640 (doplnenom o antibiotiká, 10 % fetálne teľacie sérum, 2 nM glutamínu a 25 mM Hepes). Táto suspenzia sa rozprestrie na šesťjamkové kultivačné dosky (1 ml/jamka). Bunky sa preinkubujú 30 minút s testovanými látkami v rôznych konečných koncentráciách a následne sa stimulujú k uvoľneniu TNFα pridaním protilátky proti IgE (7,2 μg/ml). Maximálne uvoľnenie do kultivačného média prebehne asi po 18 hodinách. Počas tohto času sa bunky inkubujú pri teplote 37 °C a pri 5 % obsahu oxidu uhličitého. Kultivačné médium (supernatant) sa obnoví odstredením (5 minút pri frekvencii otáčania 4 000 za minútu) a uchováva sa pri teplote -70 °C do stanovenia cytokínu. TNFα v supernatante sa stanoví pomocou tzv. sendvičových metód ELISA (základný materiál od firmy Pharmingen), s ktorých pomocou sa dajú stanoviť koncentrácie cytokínu v rozmedzí od 30 do 1 000 pg/ml.

Bunky, ktoré sa nestimulovali pomocou protilátky proti IgE, vytvárajú len veľmi málo TNFα, na druhej strane stimulované bunky secernujú veľké množstvá TNFα, ktoré sa môžu znížiť napríklad inhibítormi PDE 4 ako funkcia dávky. Z percenta inhibície (uvoľňovanie TNFα bunkami stimulovanými pomocou protilátky proti IgE = 100 %) testovanými látkami pri rôznych koncentráciách sa vypočíta hodnota IC_{50} (koncentrácia, pri ktorej je inhibícia 50 %.

Pre zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa stanovia hodnoty IC_{50} v rozmedzí od 10^{-7} do 10^{-5} M.

Výsledky inhibície uvoľňovania TNFα pre zvolené príklady sú zhrnuté v nasledujúce tabuľke.

Príklad	Inhibícia uvoľňovania TNFα	
	Koncentrácia	Inhibícia (%)
14	0,3 μmol/liter	92
16	1,0 μmol/liter	90
17	1,0 μmol/liter	91
27	1,0 μmol/liter	91

Inhibícia eozinofílie neskorej fázy 48 hodín po inhalačnom ovalbumínovom podnete s použitím aktívne senzitivizovaných krýs kmeňa Norway Brown

Inhibícia eozinofilnej infiltrácie pľúc látkami podľa tohto vynálezu sa testuje na samcoch krýs kmeňa Norway Brown (200 až 250 g), ktoré sa aktívne senzitivizovali proti ovalbumínu (OVA). Krysy sa senzitivizujú subkutánnymi injekciami suspenzie 10 ng OVA spolu s 20 mg hydroxidu hlinitého ako pomocnej látky v 0,5 ml fyziologického roztoku chloridu sodného na zviera v dňoch 1, 14 a 21. Ďalej zvieratá v rovnaký čas dostanú očkovacie riedenie Bordetella pertussis injikované v dávke 0,25 ml i. p. na zviera. 28. deň experimentu sa zvieratá jednotlivo umiestnia do otvorených 1-litrových plexisklových škatúľ, ktoré sú napojené na hlavonosné expozičné zariadenie. Zvieratá sa vystavia pôsobeniu aerosólu 1,0 % ovalbumínovej suspenzii (alergénový podnet). Ovalbumínový aerosól sa vytvára nebulizérom (Bird Micronebulizer, Palm Springs, CA, USA), ktorý sa poháňa stlačeným vzduchom (0,2 MPa). Čas expozície je 1 hodina, normálne kontroly sú nebulizované tiež počas 1 hodiny s aerosólom 0,9 % roztoku chloridu sodného.

48 hodín po alergénovom podnete sa pozoruje masívna migrácia eozinofilných granulocytov do pľúc zvierat. V tomto čase sa zvieratá anestetizujú pomocou prebytku etyluretánu (1,5 g/kg telesnej hmotnosti i. p.) a vykoná sa bronchoalveolárna laváž (BAL) pomocou 3 x 4 ml Hanksovho vyváženého roztoku. Celkový počet buniek a počet eozinofilných granulocytov zliatej kvapaliny BAL sa následne stanoví pomocou automatického prístroja na diferenciáciu buniek (Bayer Diagnostics Technicon H1E). Pre každé zviera sa spočitajú eozinofily (EOS) v BAL v miliónoch/zviera: EOS/μl x BAL výťažok (ml) = EOS/zviera.

Pre každý test sa vykonajú 2 kontrolné skupiny (nebulizácia fyziologického roztoku chloridu sodného a nebulizácia roztoku OVA).

Percento inhibície eozinofílie experimentálnej skupiny ošetrenej látkou sa vypočíta podľa nasledujúceho vzorca

$$[((OVAC - SC) - (OVAD - SC)) / (OVAC - SC)] \times 100\ \% = \%\ \text{inhibície}$$

(SC = vehikulom ošetrená kontrolná skupina stimulovaná 0,9 % roztokom chloridu sodného, OVAC = vehikulom ošetrená kontrolná skupina stimulovaná 1 % suspenziou ovalbumínu, OVAD = látkou ošetrená experimentálna skupina stimulovaná 1 % suspenziou ovalbumínu).

Testované látky sa aplikujú i. p. alebo orálne ako suspenzia v 10 % polyetylénglykole 300 a 0,5 % 5-hydroxyetylcelulóze 2 hodiny pred alergénovým podnetom. Kontrolné skupiny sa ošetria vehikulom v súlade s aplikačnou formou testovanej látky.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu inhibujú eozinofíliu neskorej fázy po i. p. aplikácii 10 mg/kg o 30 až 100 % a po orálnej aplikácii 30 mg/kg o 30 až 75 %.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú obzvlášť vhodné na výrobu liečiv na liečenie chorôb, ktoré sú spojené s pôsobením eozinofilov.

Výsledky inhibície eozinofílie pre zvolené príklady sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke.

Príklad	Inhibícia eozinofílie	
	Dávka/podanie	Inhibícia (%)
14	10 mg/kg i. p. 10 mg/kg p. o.	62 59
16	10 mg/kg i. p. 10 mg/kg p. o.	100 70
17	10 mg/kg i. p. 10 mg/kg p. o.	75 32
27	10 mg/kg i. p. 10 mg/kg p. o.	50 70

Inhibícia lipopolysacharidom (LPS) indukovanej pľúcnej neutrofílie u krýs kmeňa Lewis

Inhibícia neutrofilnej infiltrácie pľúc látkami podľa tohto vynálezu sa testuje na samcoch krýs kmeňa Lewis (250 až 300 g). V deň experimentu sa zvieratá jednotlivo umiestnia do otvorených 1-litrových plexisklových škatúľ, ktoré sú napojené na hlavonosné expozičné zariadenie. Zvieratá sa vystavia pôsobeniu aerosólu lipopolysacharidovej suspenzie (100 μg LPS/ml 0,1 % roztoku hydroxylamínu) v PBS (podnet LPS). Aerosól LPS/hydroxylamín sa nebulizuje nebulizérom (Bird Micronebulizer, Palm Springs, CA, USA), ktorý sa poháňa stlačeným vzduchom (0,2 MPa). Čas expozície je 40 minút, normálne kontroly sú nebulizované tiež počas 40 minút s aerosólom 0,1 % roztoku hydroxylamínu v PBS.

6 hodín po podnete LPS sa pozoruje maximálna masívna migrácia neutrofilných granulocytov do pľúc zvierat. V tomto čase sa zvieratá anestetizujú pomocou prebytku etyluretánu (1,5 g/kg telesnej hmotnosti i. p.) a vykoná sa bronchoalveolárna laváž (BAL) pomocou 3 x 4 ml Hanksovho vyváženého roztoku. Celkový počet buniek a počet neutrofilných granulocytov zliatej kvapaliny BAL sa následne stanoví pomocou auto-

matického prístroja na diferenciáciu buniek (Bayer Diagnostics Technicon H1E). Pre každé zviera sa spočítajú neutrofily (NEUTRO) v BAL v miliónoch/zviera

EOS/µl x BAL výťažok (ml) = NEUTRO/zviera.

Pre každý test sa vykonajú 2 kontrolné skupiny (nebulizácia 0,1 % roztoku hydroxylamínu v PBS a nebulizácia 100 µg LPS/ml 0,1 % roztoku hydroxylamínu v PBS).

Percento inhibície neutrofílie experimentálnej skupiny ošetrenej látkou sa vypočíta podľa nasledujúceho vzorca

[((LPSC - SC) - (LPSD - SC)) / (LPSC - SC)] x 100 % = % inhibície

(SC = vehikulom ošetrená kontrolná skupina stimulovaná 0,1 % roztokom hydroxylamínu, LPSC = vehikulom ošetrená kontrolná skupina stimulovaná LPS (100 µg LPS/ml 0,1 % roztoku hydroxylamínu), LPSD = = látkou ošetrená experimentálna skupina stimulovaná LPS (100 µg LPS/ml 0,1 % roztoku hydroxylamínu).

Testované látky sa aplikujú orálne ako suspenzie v 10 % polyetylénglykole 300 a 0,5 % 5-hydroxyetylcelulóze 2 hodiny pred podnetom LPS. Kontrolné skupiny sa ošetria vehikulom v súlade s aplikačnou formou testovanej látky.

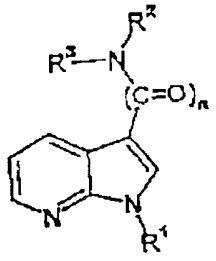
Zlúčeniny podľa tohto vynálezu inhibujú neutrofíliu po orálnej aplikácii 1 mg/kg o 40 až 90 % a sú teda obzvlášť vhodné na výrobu liečiv na liečenie chorôb, ktoré sú spojené s pôsobením neutrofilov.

Výsledky inhibície neutrofílie pre zvolené príklady sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke.

Príklad	Inhibícia eozinofílie	
	Dávka/podanie	Inhibícia (%)
14	1 mg/kg p. o.	80
22	1 mg/kg p. o.	64
27	1 mg/kg p. o.	52

PATENTOVÉ NÁROKY

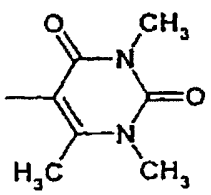
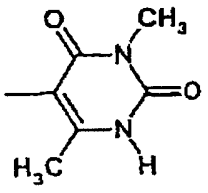
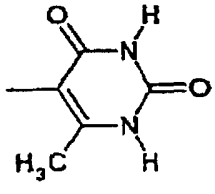
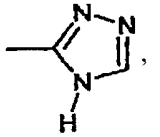
1. 7-Azaindoly všeobecného vzorca (1)



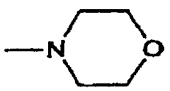
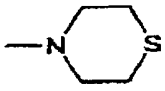
1 ,

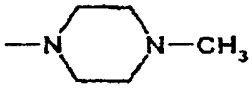
v ktorom
n môže byť 1 alebo 2 a
R^1 predstavuje
lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, nesubstituovanú alebo substituovanú raz alebo viackrát skupinou -OH, skupinou -SH, skupinou $-NH_2$, -NH-alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinou -N(alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka)$_2$, -NH-arylovou skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka, skupinou -N(arylová skupina so 6 až 14 atómami uhlíka)$_2$, skupinou -N(alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka) (arylová skupina so 6 až 14 atómami uhlíka), skupinou $-NO_2$, skupinou -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, -O-arylovou skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka, -S-alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, -S-arylovou skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka, skupinou $-SO_3H$, $-SO_2$alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, $-SO_2$arylovou skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka, $-OSO_2$alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, $-OSO_2$arylovou skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka, skupinou -COOH, -(CO)alkylovou skupinou s 1 až 5 atómami uhlíka, s mono-, bi- alebo tricyklickými, nasýtenými alebo mononenasýtenými alebo multinenasýtenými karbocyklickými zlúčeninami s 3 až 14 členmi kruhu, s mono-, bi- alebo tricyklickými nasýtenými alebo mononenasýtenými alebo multinenasýtenými heterocyklickými skupinami s 5 až 15 členmi kruhu a 1 až 6 heteroatómami, ktorými sú výhodne atóm dusíka, kyslíka a síry,

arylové skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka a karbocyklické a heterocyklické substituenty, môžu byť naopak nesubstituované alebo monosubstituované alebo multisubstituované substituentom R^4,
alkenylovú skupinu s 2 až 10 atómami uhlíka, mononenasýtenú alebo multinenasýtenú, lineárnu alebo rozvetvenú, nesubstituovanú alebo monosubstituovanú alebo multisubstituovanú skupinou -OH, skupinou -SH, skupinou $-NH_2$, -NH-alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinou -N(alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka)$_2$, -NH-arylovou skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka, skupinou -N(arylová skupina so 6 až 14 atómami uhlíka)$_2$, skupinou -N(alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka) (arylová skupina so 6 až 14 atómami uhlíka), skupinou $-NO_2$, skupinou -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, -O-arylovou skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka, -S-alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, -S-arylovou skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka, skupinou $-SO_3H$, $-SO_2$alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, $-SO_2$arylovou skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka,
$-OSO_2$alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, $-OSO_2$arylovou skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka, skupinou -COOH, -(CO)alkylovou skupinou s 1 až 5 atómami uhlíka, s mono-, bi- alebo tricyklickými, nasýtenými alebo mononenasýtenými alebo multinenasýtenými karbocyklickými zlúčeninami s 3 až 14 členmi kruhu, s mono-, bi- alebo tricyklickými nasýtenými alebo mononenasýtenými alebo multinenasýtenými heterocyklickými skupinami s 5 až 15 členmi kruhu a 1 až 6 heteroatómami, ktorými sú výhodne atóm dusíka, kyslíka a síry,
arylové skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka a karbocyklické a heterocyklické substituenty, môžu byť naopak nesubstituované alebo monosubstituované alebo multisubstituované substituentom R^4,
R^2 a R^3 môžu byť zhodné alebo rozdielne, len jedna z týchto dvoch predstavuje atóm vodíka a ďalej R^2 a R^3 môžu predstavovať
- alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka,
nesubstituovanú alebo monosubstituovanú alebo multisubstituovanú skupinou -OH, skupinou -SH, skupinou $-NH_2$, -NH-alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinou -N(alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka)$_2$, skupinou $-NO_2$, skupinou -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, -S-alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, -fenylovou, -pyridylovou skupinou,
- fenylovú skupinu,
nesubstituovanú alebo monosubstituovanú alebo multisubstituovanú skupinou -OH, skupinou -SH, skupinou $-NH_2$, -NH-alkylovou skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka, skupinou -N(alkylová skupina s 1 až 3 atómami uhlíka)$_2$, skupinou $-NO_2$, skupinou -CN, skupinou -COOH, -COO-alkylovou skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka, -F, -Cl, -Br, -O-alkylovou skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka, -S-alkylovou skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka,
- pyridylovú skupinu,
nesubstituovanú alebo monosubstituovanú alebo multisubstituovanú skupinou $-NO_2$, skupinou -CN, skupinou -COOH, -COO-alkylovou skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka, -Cl, -Br, -O-alkylovou skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka, -S-alkylovou skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka,
rovnako ako skupiny

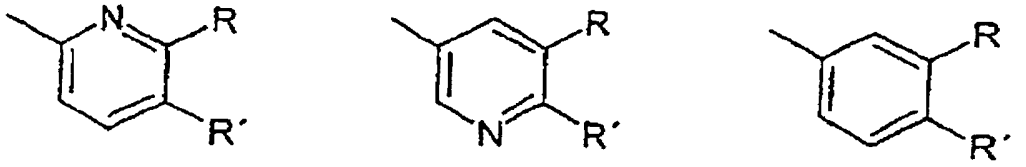
ďalej skupina $-NR^2R^4$ môže predstavovať spolu



a R^4 predstavuje
atóm vodíka, skupinu -OH, skupinu -SH, skupinu $-NH_2$, -NH-alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu
-N(alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka)$_2$, -NH-arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, skupinu -N(arylová skupina so 6 až 14 atómami uhlíka)$_2$, skupinu -N(alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka) (arylová skupina so 6 až 14 atómami uhlíka), -NHCO-alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu $-NO_2$, skupinu -CN, skupinu -COOH, -COO-alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, -(CO)alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
-(CS)alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, -F, -Cl, -Br, -I, -O-alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, -O-arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, -S-alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, -S-arylovú

skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, -SO-alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, $-SO_2$alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
za predpokladu, že pokiaľ n = 1, R^1, R^2 a R^3 nie sú súčasne
R^1 = alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka,
R^2 = atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka a
R^3 = skupina vzorca



kde R, R' sú nezávisle alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, prípadne monosubstituované alebo multisubstituovaná atómom halogénu, alkenylová skupina s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkoxyskupina s 3 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylalkoxyskupina s 3 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alkinylová skupina s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylová skupina s 3 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylalkylová skupina s 3 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkyltioskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyltioskupina s 3 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylalkyltioskupina s 3 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupina, atóm halogénu, nitroskupina, skupina vzorca $-CF_3$, $-C_2F_5$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2F$, formylová skupina, alkanoylová skupina s 2 až 6 atómami uhlíka, kyanoskupina, prípadne substituovaná fenylová skupina alebo tienylová skupina, skupina vzorca $-NR_2$", $-CONR_2$", -COOR" alebo
R + R' tvoria spolu 5-členný karbocyklus alebo heterocyklus a
R" = atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

2. Fyziologicky znášané soli zlúčenín všeobecného vzorca (1) podľa nároku 1, kde bázy sú neutralizované anorganickými alebo organickými kyselinami alebo kyseliny sú neutralizované anorganickými alebo organickými bázami alebo terciárne amíny sú kvarternizované na kvartérne amóniové soli.

3. Zlúčeniny všeobecného vzorca (1) podľa nárokov 1 alebo 2, s asymetrickým atómom uhlíka v D forme, L forme alebo vo forme D, L zmesí alebo, v prípade niekoľkých asymetrických atómov uhlíka, diastereoizomérnych foriem.

4. Zlúčenina všeobecného vzorca (1) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, kde n = 1, je zvolená z nasledujúcich zlúčenín
amid kyseliny N-(4-pyridylmetyl)-1-cyklopropylmetyl-7-azaindol-3-karboxylovej,
amid kyseliny N-(3,5-dichlórpyridin-4-yl)-1-izobutyl-7-azaindol-3-karboxylovej,
amid kyseliny N-(3,5-dichlórpyridin-4-yl)-1-hexyl-7-azaindol-3-karboxylovej,
amid kyseliny N-(3,5-dichlórpyridin-4-yl)-1-cyklopropyl-metyl-7-azaindol-3-karboxylovej,
amid kyseliny N-(4-pyridylmetyl)-1-(4-fluórbenzyl)-7-azaindol-3-karboxylovej,
amid kyseliny N-(3,5-dichlórpyridin-4-yl)-1-(4-fluórbenzyl)-7-azaindol-3-karboxylovej,
amid kyseliny N-(3,5-dichlórpyridin-4-yl)-1-(4-metoxybenzyl)-7-azaindol-3-karboxylovej,
amid kyseliny N-(4-pyridylmetyl)-1-(4-chlórbenzyl)-7-azaindol-3-karboxylovej,
morfolid kyseliny 1-(4-fluórbenzyl)-7-azaindol-3-karboxylovej,
amid kyseliny N-(2,6-dichlórfenyl)-1-(2-metylpropen-3-yl)-7-azaindol-3-karboxylovej a
amid kyseliny N-(3,5-dichlórpyridin-4-yl)-1-(4-pyridyl-metyl)-7-azaindol-3-karboxylovej.

5. Zlúčenina všeobecného vzorca (1) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, kde n = 2, je zvolená z nasledujúcich zlúčenín
amid kyseliny N-(3,5-dichlórpyridin-4-yl)-[1-(3-metoxybenzyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej,
hydrochlorid amidu kyseliny N-(4-pyridyl)-[1-(4-fluórbenzyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej,
amid kyseliny N-(3,5-dichlórpyridin-4-yl)-[1-(4-fluórbenzyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej,
hydrochlorid amidu kyseliny N-(4-pyridyl)-[1-(4-chlórbenzyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej,
amid kyseliny N-(3,5-dichlórpyridin-4-yl)-[1-(4-chlórbenzyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej,
amid kyseliny N-(3,5-dichlórpyridin-4-yl)-[1-(4-metoxybenzyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej,
amid kyseliny N-(2,6-dichlórfenyl)-[1-(4-chlórbenzyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej,
amid kyseliny N-(4-karboxyfenyl)-[1-(4-fluórbenzyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej,
amid kyseliny N-(4-etoxykarbonylfenyl)-[1-(4-fluórbenzyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej,
amid kyseliny N-(3,4-dimetoxyfenyl)-[1-(4-fluórbenzyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej,
amid kyseliny N-(3,5-dichlórpyridin-4-yl)-[1-(4-metylbenzyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej,
amid kyseliny N-(3,5-dichlórpyridin-4-yl)-[1-(4-hydroxybenzyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej,
amid kyseliny N-(3,5-dichlórpyridin-4-yl)-[1-(3-hydroxybenzyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej,

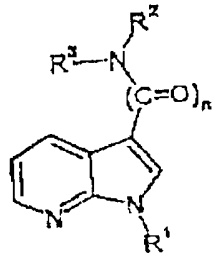
amid kyseliny N-(3,5-dichlórpyridin-4-yl)-(1-cyklopropylmetyl-7-azaindol-3-yl)glyoxylovej,
amid kyseliny N-(3,5-dichlórpyridin-4-yl)-(1-hexyl-7-azaindol-3-yl)glyoxylovej,
amid kyseliny N-(3,5-dichlórpyridin-4-yl)-(1-izobutyl-7-azaindol-3-yl)glyoxylovej,
N-(3,5-dichlórpyridin-4-yl)-[(1-(2-metylpropen-3-yl)-7-azaindol-3-yl)]glyoxylovej,
amid kyseliny N-(3,5-dichlórpyridin-4-yl)-[1-(2-metoxyetyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej,
amid kyseliny N-(3,5-dichlórpyridin-4-yl)-[1-(1-naftylmetyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej,
amid kyseliny N-(3,5-dichlórpyridin-4-yl)-[1-(4-pyridylmetyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej,
amid kyseliny N-(3,5-dichlórpyridin-4-yl)-[1-(3,5-dimetylizoxazol-4-ylmetyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej,
amid kyseliny N,N-bis(2-metoxyetyl)-[1-(4-fluórbenzyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej,
morfolid kyseliny [1-(4-fluórbenzyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej,
(S,S-dioxotiomorfolid) kyseliny [1-(4-fluórbenzyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej,
4-metylpiperazid kyseliny [1-(4-fluórbenzyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej,
amid kyseliny N-(6-metyluracil-5-yl)-[1-(4-fluórbenzyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej,
amid kyseliny N-(3,6-dimetyluracil-5-yl)-[1-(4-fluórbenzyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej,
amid kyseliny N-(1,3,6-trimetyluracil-5-yl)-[1-(4-fluórbenzyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej a
amid kyseliny N-(1,2,4-4H-triazol-3-yl)-[1-(4-fluórbenzyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylovej.

6. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (1) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, kde n = 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že 7-azaindol-3-karboxylové kyseliny sa prevedú pomocou chloridov kyseliny na analogické chloridy 7-azaindol-3-karboxylovej kyseliny a následne, reakciou s primárnymi alebo sekundárnymi amínmi, na zlúčeniny všeobecného vzorca (1), v ktorom n = 1.

7. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (1) podľa nároku 6, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že sa použije tionylchlorid alebo oxalylchlorid ako chlorid kyseliny na syntézu chloridov 7-azaindol-3-karboxylovej kyseliny.

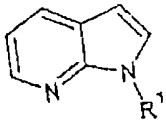
8. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (1) spôsobom podľa nároku 6 alebo 7, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že sa chloridy 7-azaindol-3-karboxylovej kyseliny nechajú reagovať s primárnymi alebo sekundárnymi amínmi za prítomnosti pomocnej bázy, výhodne za prítomnosti prebytku amínu použitého ako reagens, terciárneho amínu, ako je pyridín alebo trietylamín, rovnako ako anorganických báz, výhodne hydroxidov alkalických kovov alebo hydridov alkalických kovov.

9. Spôsob prípravy zlúčenín podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3 a 5,



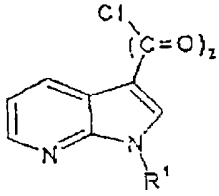
1

všeobecného vzorca (1), kde n = 2 a R^1, R^2 a R^3 majú význam definovaný v nárokoch 1 až 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že 7-azaindoly všeobecného vzorca (4)



4

sa prevedú na analogické chloridy 7-azaindol-3-ylglyoxylovej kyseliny so všeobecným vzorcom (5),



5

pomocou chloridu kyseliny šťaveľovej a následne na zlúčeniny so všeobecným vzorcom (1), v ktorom n = 2, reakciou s primárnymi alebo sekundárnymi amínmi.

10. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (1) podľa nároku 9, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že sa chloridy 7-azaindol-3-karboxylovej kyseliny nechajú reagovať s primárnymi alebo sekundár-

nymi amínmi za prítomnosti pomocnej bázy, výhodne za prítomnosti prebytku amínu použitého ako reagens, terciárneho amínu, ako je pyridín alebo trietylamín, rovnako ako anorganických báz, výhodne hydroxidov alkalických kovov alebo hydridov alkalických kovov.

11. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca (1) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5 ako terapeuticky aktívnych zložiek na výrobu liečivých prostriedkov na liečenie chorôb, pri ktorých je inhibícia TNFα terapeuticky užitočná.

12. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca (1) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5 ako terapeuticky aktívnych zložiek na výrobu liečivých prostriedkov na liečenie chorôb, pri ktorých je inhibícia fosfodiesterázy 4 terapeuticky užitočná.

13. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca (1) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5 ako terapeuticky aktívnych zložiek na výrobu liečivých prostriedkov na liečenie chorôb, ktoré sú spojené s účinkom eozinofilov.

14. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca (1) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5 ako terapeuticky aktívnych zložiek na výrobu liečivých prostriedkov na liečenie chorôb, ktoré sú spojené s účinkom neutrofilov.

15. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca (1) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5 ako terapeuticky aktívnych zložiek na výrobu liečivých prostriedkov na liečenie a/alebo prevenciu chorôb, pri ktorých je inhibícia TNFα užitočná, najmä zápalov kĺbov, artritídy, reumatoidnej artritídy, artritických ochorení, reumatoidnej spondylitídy, osteoartritídy, osteoporózy, sepsy, septického šoku, gramnegatívnej sepsy, syndrómu toxického šoku, syndrómu dychovej tiesne, astmy, chronických pľúcnych chorôb, chorôb resorpcie kostí, reakcie odmietnutia transplantátu, autoimunitnej choroby, lupus erythematosus, roztrúsenej sklerózy, glomerulonefritídy, uveitídy, inzulín dependentného diabetes mellitus, chronickej demyelinizácie, vírusových infekcií, parazitárnych infekcií, malárie, leishmaniázy, infekciou indukovanej horúčky, infekciou indukovanej bolesti svalov, AIDS, kachexie, chorôb, ktoré sa môžu liečiť inhibíciou fosfodiesterázy 4, astmy, chorôb, pri ktorých majú úlohu eozinofily, bronchiálnej astmy, alergickej rinitídy, alergickej konjunktivitídy, atopickej dermatitídy, ekzému, alergickej angiitídy, zápalov spôsobených eozinofilmi, eozinofilnej fasciitídy, eozinofilnej pneumonie, syndrómu PIE, žihľavky, ulceratívnej kolitídy, Crohnovej choroby, proliferatívnych kožných chorôb, psoriázy, keratózy, chronických obštrukčných pľúcnych chorôb, chorôb, ktoré sa môžu liečiť neuroprotekciou, senilnej demencie, Alzheimerovej choroby, straty pamäti, Parkinsonovej choroby, depresie, mŕtvice, intermitentnej klaudikácie, chorôb prostaty, benígnej hyperplázie prostaty, polakisúrie, noktúrie, inkontinencie, kolík, kolík navodených močovým kamienkom, samčej alebo samičej sexuálnej dysfunkcie, rovnako ako bronchodilatátory, na inhibíciu vývoja závislosti od liečiv, rovnako ako pri znižovaní vývoja tolerancie.

16. Liečivé prostriedky, **vyznačujúce sa tým,** že obsahujú jednu alebo viacero zlúčenín podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5 spolu s bežnými fyziologicky znášanými nosičmi a/alebo riedidlami alebo pomocnými látkami.

17. Spôsob výroby liečivého prostriedku podľa nároku 16, **vyznačujúci sa tým,** že jedna alebo viacero zlúčenín podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5 sa spolu s bežnými fyziologicky znášanými nosičmi a/alebo riedidlami alebo inými pomocnými látkami spracuje do farmaceutických prostriedkov a/alebo sa prevedie na terapeuticky použiteľnú formu.

18. Zlúčenina všeobecného vzorca (1) podľa niektorého z nárokov 1 až 3, ktorou je amid N-(3,5-dichlórpyridin-4-yl)-[(1-(4-fluórbenzyl)-7-azaindol-3-yl)] glyoxylovej kyseliny.

Koniec dokumentu