

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.12.2001**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **31.01.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/265486**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č. 7/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/IB2001/002728**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/060898**

(21) Číslo dokumentu:

2003-1903

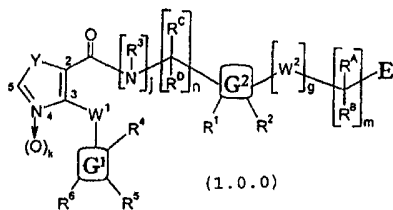
(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
C 07 D 417/12
C 07 D 277/56
A 61 K 31/427
A 61 K 31/357
A 61 P 11/00
A 61 P 29/00

- (71) Přihlašovatel:
PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US
- (72) Původce:
Marfat Anthony, Groton, CT, US
McKechney Michael William, Fairport, NY, US
- (74) Zástupce:
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Amidové deriváty thiazolyl-, oxazolyl-, pyrrolyl-
a imidazolyl karboxylových kyselin užitečné
jako inhibitory isozymů PDE4**

- (57) Anotace:
Sloučeniny užitečné jako inhibitory PDE4 při léčení chorob regulovaných aktivací a degranulací eosinofilů, zejména asthma, chronické bronchitis, chronické plicní obstrukční nemoci a zánětů. Sloučeniny obecného vzorce I.O.O_x, kde W¹ představuje skupinu -O-; -S(=O)_t- nebo skupinu -N(R³)_j-; W² představuje -O- nebo -S(=O)_t; Y představuje skupinu -O-, -S(=O) nebo -[N-(O)_k]-, a G¹ představuje nasycený nebo nenasycený kruhový systém, v němž jeden atom uhlíku může být nahrazen heteroatomem zvoleným z N, O a S; G² představuje nasycený nebo nenasycený uhlíkatý kruhový systém, v němž jeden atom uhlíku může být nahrazen heteroatomem zvoleným z N, O a S.



24.05.04

1

~~24.05.04~~

ap e

PV 2003-1903

01-1366-03-Ma

Amidové deriváty thiazolyl-, oxazolyl-, pyrrolyl- a imidazolyl-karboxylových kyselin užitečné jako inhibitory isozymů PDE4

Oblast techniky

Vynález se týká amidových derivátů, které jsou užitečné jako inhibitory isozymů PDE4.

Dosavadní stav techniky

1.0 Související ještě nevyřízené přihlášky

V mezinárodní patentové přihlášce PCT/IB98/00315, která byla podána 10. března 1998 a zveřejněna jako WO 98/45268 15. října 1998 a jí odpovídající US přihlášce, podané rovněž 10. března 1998, nárokuje prioritu z přihlášky 60/043403, podané 4. dubna 1997 (nyní opuštěné), jsou popsány nikotinamidové deriváty s biologickou aktivitou selektivních inhibitorů isozymu PDE4D, které jsou tudíž užitečné při léčení zánětlivých, respiračních a alergických chorob a stavů. V těchto přihláškách však není uvedeno nic, co by mohlo odborníka v tomto oboru vést k předpokladu, že nové sloučeniny podle tohoto vynálezu budou vykazovat tak vysokou inhibiční selektivitu pro isozymy PDE4D.

V ještě nevyřízené přihlášce 09/345 185, která byla podána 30. června 1999, nárokuje prioritu z přihlášky 60/105 120, podané 21. října 1998, jsou popsány sloučeniny a způsoby pro výrobu N-substituovaných derivátů nikotinamidu. Tyto sloučeniny a způsoby se však liší od sloučenin a způsobů podle tohoto vynálezu.

Ve stejný den jako tato přihláška byly pod naším číslem PC11712, PC11848, PC11893, PC11895, PC11896 a PC11897, které se týkají jiných tříd nikotinamidových derivátů užitečných jako inhibitory izozymů PDE4. Tyto dokumenty jsou zde citovány náhradou za přenesení jejich popisu do tohoto textu.

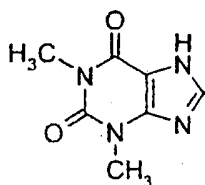
2.0 Obecný kontext vynálezu

3',5'-cyklický nukleotid fosfodiesterasy (PDE) zahrnují rozsáhlou třídu enzymů, které se dělí na alespoň 11 různých rodin, které se navzájem liší strukturně, biochemicky a farmakologicky. Enzymy v rámci jedné rodiny jsou obecně označovány jako isoenzymy, či isozymy. Tuto třídu tvoří celkem více než 15 genových produktů, a k další diversitě vede různé sestřihové a postranslační zpracování těchto genových produktů. Vynález se týká čtyř genových produktů ze čtvrté rodiny fosfodiesteras, tj. PDE4A, PDE4B, PDE4C a PDE4D. Tyto enzymy jsou souhrnně označovány jako isoformy či podtypy rodiny isozymů PDE4. V dalším textu bude provedena podrobnější diskuse organizace genomu, molekulární struktury, enzymatické aktivity, sestřihu, transkripční regulace a fosforylace, distribuce a exprese a selektivní inhibice podtypů isozymu PDE4.

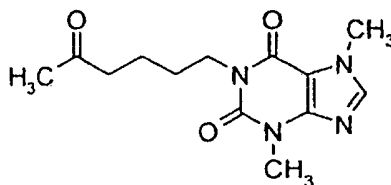
PDE4 jsou charakterizovány selektivní, vysoce afinitní hydrolytickou degradací druhého posla, cyklického nukleosidu, kterým je adenosin 3',5'-cyklický monofosfát (cAMP) a citlivostí na inhibici rolipramem. V posledních letech byla vyvinuta řada selektivních inhibitorů PDE, a pozitivní farmakologické účinky na bázi této inhibice byly prokázány na různých modelech. Viz například Torphy et al., Environ. Health Perspect. 102 Suppl. 10, 79 až 84, 1994; Duplantier et al., J. Med. Chem. 39, 120 až 125, 1996; Schneider et al., Pharmacol. Biochem. Behav. 50, 211 až 217, 1995; Banner a Page, Br. J. Pharmacol. 114, 93 až 98, 1995; Barnette et al., J. Pharmacol.

Exp. Ther. 274, 674 až 679, 1995; Writht et al., "Differential in vivo and in vitro bronchorelaxant activities CP-80633, a selective phosphodiesterase 4 inhibitor", Can. J. Physiol. Pharmacol. 75, 1001 až 1008, 1997; Manabe et al. "Anti-inflammatory and bronchodilator properties of KF 19514, a phosphodiesterase 4 and 1 inhibitor", Eur. J. Pharmacol. 332, 97 až 107, 1997; and Ukita et al., "Novel, potent and selective phosphodiesterase-4 inhibitors as antiasthmatic agents: synthesis and biological activities of a series of 1-pyridyl-naphthalene derivatives", J. Med. Chem. 42, 1088 až 1099, 1999. Zájem o vývoj dalších selektivních inhibitorů PDE4 v tomto oboru tedy nadále přetrvává.

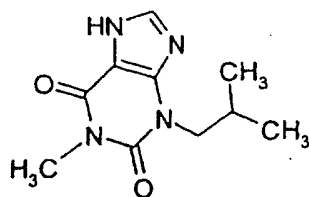
Vynález se také týká použití selektivních inhibitorů PDE4 při zlepšeném terapeutickém léčení řady zánětlivých, respiračních a alergických chorob a stavů, ale zejména asthma; chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), včetně chronické bronchitis, emfyzému a bronchiektasie; chronické rhinitis; a chronické sinusitis. Až dosud se však při léčení asthma a jiných obstrukčních chorob dýchacích cest jako léčiva první volby používá neselektivního inhibitoru PDE, teofylinu, a také pentoxifylinu a IBMX, které lze znázornit následujícími vzorci 0.0.1, 0.0.2 a 0.0.3.



Teofylin
(0.0.1)



Pentoxifylin
(0.0.2)



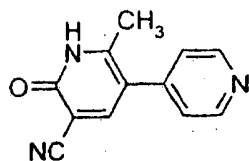
IBMX

(0.0.3)

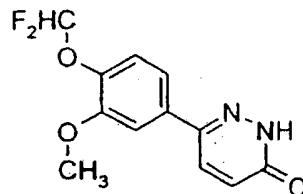
Teofylin, který má PDE jako jeden ze svých biochemických cílů, kromě dobře popsané bronchodilatační účinnosti, ovlivňuje vaskulaturu pacientů se zvýšeným tlakem v plicních tepnách, potlačuje odpověď zánětových buněk a indukuje apoptosu eosinofilů. Nežádoucí účinky teofylinu, nejčastěji srdeční dysrytmie a nausea, které jsou rovněž zprostředkovány inhibicí PDE, však vedly k hledání selektivnějších inhibitorů PDE, které by byly schopné jak potlačit funkce buněk imunitního systému in vitro, tak alergický zánět plic in vivo, současně se zlepšeným profilem vedlejších účinků. V dýchacích cestách pacientů, kteří trpí astmatem a jinými obstrukčními chorobami dýchacích cest, je jako cíl pro vývoj léčiv z izozymů PDE nejdůležitější PDE4, vzhledem ke své distribuci v hladkém svalstvu dýchacích cest a zánětových buňkách. V tomto oboru bylo dosud vyvinuto několik inhibitorů PDE4, které mají mít zlepšený terapeutický index, co se týče vedlejších účinků výše uvedených neselektivních xanthinů na kardiovaskulární, gastrointestinální a centrální nervový systém.

Obstrukce a zánět dýchacích cest jsou příznaky asthma i CHOPN. Zatímco průduškové astma je převážně charakterizováno eosinofilním zánětem, zdá se, že v patogenezi CHOPN hlavní roli hrají neutrofily. Fosfodiesterasy, které se účastní relaxace hladkého svalstva a nalézají se jak v eosinofilech, tak neutrofilech, tedy pravděpodobně tvoří podstatný prvek progresu obou těchto chorob. K fosfodiesterasám patří PDE3 i

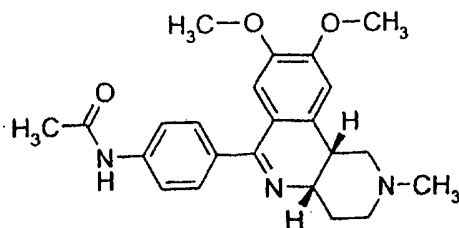
PDE4, a byly vyvinuty bronchodilatační inhibitory, které jsou selektivními inhibitory PDE3 a duálními selektivními inhibitory PDE3/4. Jako příklady je možno uvést milrinon, selektivní inhibitor PDE3, a zardaverin a benafentrin, duální selektivní inhibitory PDE3/4. Lze je znázornit vzorci 0.0.4, 0.0.5 a 0.0.6.



Milrinon
(0.0.4)

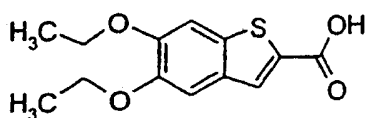


Zardaverin
(0.0.5)

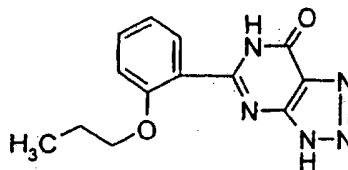


Benafentrin
(0.0.6)

Benafentrin však působí bronchodilatačně pouze při inha-
lačním podání a bronchodilatační účinek zardaverinu je pouze
mírný a krátkodobý. Milrinon, kardiotonické činidlo, indukuje
krátkodobou bronchodilataci a dosahuje nízkého stupně ochrany
proti indukované bronchokonstrikci při výrazných vedlejších
účincích, jako je například tachykardie a hypotenze. Neuspoko-
jivých výsledků bylo také dosaženo se slabě selektivním
inhibitorem PDE4, tibenelastem a selektivním inhibitorem PDE5,
zaprinastem, které lze znázornit vzorci 0.0.7 a 0.0.8



Tibenelast
(0.0.7)

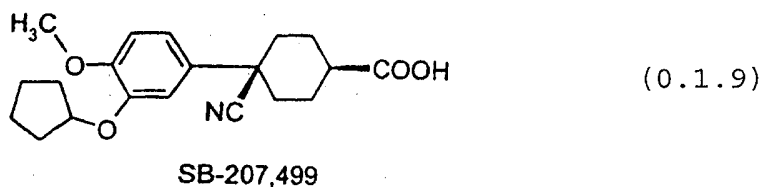


Zaprinast
(0.0.8)

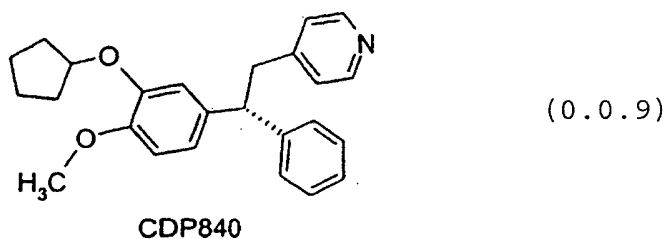
Relativně většího úspěchu bylo v tomto oboru dosaženo v souvislosti s vývojem selektivních inhibitorů PDE4.

Inhibitory PDE4 in vivo snižují influx eosinofilů do plic živočichů provokovaných alergenem, přičemž také snižují bronchokonstrikci a zvýšenou responsivitu průdušek, k nimž dochází po provokaci alergenem. Inhibitory PDE4 také potlačují aktivitu imunitních buněk, jako T-lymfocytů $CD4^+$, monocytů, žírných buněk a bazofilů; zmenšují otok plic; inhibují excitační nonadrenergickou noncholinergickou neurotransmisi (eNANC); potencují inhibiční nonadrenergickou noncholinergickou neurotransmisi (iNANC); snižují mitogenezi hladkého svalstva dýchacích cest a indukují bronchodilataci. Inhibitory PDE4 také potlačují aktivitu řady zánětových buněk související s patofyziologií CHOPN, jako monocytů/makrofágů, T-lymfocytů $CD8^+$ a neutrofilů. Inhibitory PDE4 také snižují mitogenezi hladkého svalstva vaskulatury a potenciálně interferují se schopností buněk epithelu dýchacích cest generovat prozánětlivé mediátory. Uvolňováním neutrálních proteas a kyselých hydrolas ze svých granúl a generováním reaktivních kyslíkatých látek se neutrofily podílejí na destrukci tkáně spojené s chronickým zánětem, a dále se účastní na patologii stavů, jako je emfyzém.

Jako dosud vyvinuté inhibitory PDE4, které poskytují terapeutické výhody, je možno uvést SB-207 499, označený jako Ariflo[®], který lze znázornit následujícím vzorcem 0.1.9

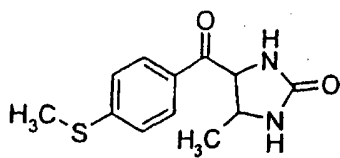


Perorálním podáváním SB-207 499 v dávkách 5, 10 a 15 mg dvakrát za den se ve dvou týdnech studie na velkém počtu pacientů dosáhlo výrazného zvýšení nejnižších hodnot FEV₁ (objemu vzduchu vydechnutého usilovným výdechem za 1 sekundu) oproti placebo. Jiný účinný selektivní inhibitor CDP840 po 9,5 dnech perorálního podávání v dávkách 15 a 30 mg skupině pacientů s průduškovým astmatem vykázal potlačení pozdních reakcí na inhalovaný alergen. CDP840 lze znázornit vzorcem 0.0.9

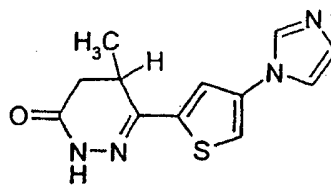


Fosfodiesterasy byly také zkoumány jako potenciální léčiva pro léčení obstrukční choroby plic, včetně CHOPN. Při rozsáhlé studii SB-207 499 skupina pacientů s CHOPN, kterým byla tato sloučenina podávána v dávce 15 mg dvakrát za den, prodělala progresivní zlepšení v nejnižších hodnotách FEV₁, přičemž maximální střední odchylky při srovnání s placebem (160 ml) se dosáhlo 6. týden, což představovalo 11% zlepšení. Viz Compton et al., "The efficacy of Ariflo (SB207499), a second generation, oral PDE4 inhibitor, in patients with COPD", Am. J. Respir. Crit. Care Med. 159, 1999. U pacientů s těžkou CHOPN

byla pozorována plicní hypertenze; snížení tlaku v plicnici se dosáhlo perorálním podáváním selektivních inhibitorů PDE3, milrinonu a enoximonu. Ukázalo se také, že enoximon snižuje odpor dýchacích cest u pacientů hospitalizovaných s dekompenzovanou CHOPN. Viz Leeman et al., Chest 91, 662 až 666, 1987. Za použití selektivní inhibice PDE3 motapizonen a selektivní inhibice PDE5 zaprinastem bylo doloženo, že kombinovaná inhibice PDE3 a 5 vyvolává relaxaci kroužků plicnice, které ve značné míře odpovídají profilu PDE izozymů v hladkém svalstvu plicnice. Viz Rabe et al., Am. J. Physiol. 266 (LCMP 10): L 536 až L 534, 1994. Strukturu milrinonu a zaprinastu znázorňují výše uvedené vzorce 0.0.4 a 0.0.8. Strukturu enoximonu a motapizonu lze znázornit pomocí vzorců 0.0.10 a 0.0.11

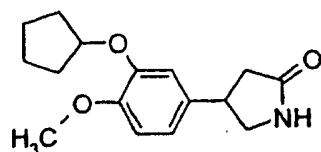


Enoximon
(0.0.10)



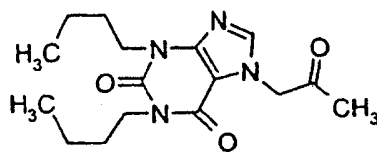
Motapizon
(0.0.11)

Jako základu pro profilování a selekci inhibitorů pro další zkoušení bylo použito účinků inhibitorů PDE4 na odpovědi různých zánětových buněk. Jako tyto účinky lze uvést zvýšení cAMP a inhibici produkce hyperoxidu, degranulace, chemotaxe a uvolňování faktoru nekrosy nádorů alfa (TNF α) u eosinofilů, neutrofilů a monocytů. Inhibitory PDE4 mohou vyvolávat emesi, tj. nauseu a zvracení, které jsou považovány za nežádoucí účinek. Tento nežádoucí účinek se stal zjevným, když byly inhibitory PDE4 nejprve zkoumány pro CNS indikace, jako depresi, kdy při klinických zkouškách bylo použito rolipramu a denbufylinu. Rolipram a denbufylin lze znázornit následujícími vzorci 0.0.12 a 0.0.13.



Rolipram

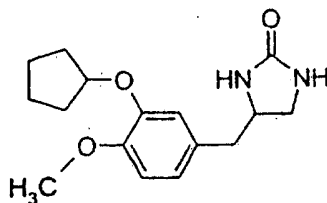
(0.0.12)



Denbufylin

(0.0.13)

Mechanismus či mechanismy, jejichž prostřednictvím inhibitory PDE4 mohou potenciálně indukovat emesi nejsou známy, ale studie inhibitoru PDE4 Ro-20-1724 naznačuje, že nausea a zvracení jsou alespoň zčásti zprostředkovány emesními centry v mozku. Nežádoucí gastrointestinální účinky mohou být vyvolány místním působením; například rolipram je velmi účinným stimulatorem sekrece kyseliny z buněk žaludeční stěny, a výsledný nadbytek kyseliny místním drážděním může vyvolávat gastrointestinální poruchy. Ro-20-1724 lze znázornit vzorcem 0.0.14.



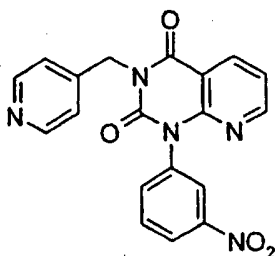
(0.0.14)

Ro-20-1724

Ve snaze minimalizovat nebo eliminovat výše uvedené nežádoucí účinky, které jsou někdy spojeny s inhibitory PDE4, byly vyvinuty inhibitory, které nepenetrují centrální nervový systém a podávání inhibitorů PDE4 inhalačně, a nikoliv perorálně.

Co se týče podtypů PDE4 A, B, C a D, bylo zjištěno, že PDE4C je obvykle méně citlivý na všechny inhibitory, zatímco u podtypů A, B, a D dosud neexistuje jasný důkaz specifity inhibitoru, která je definována jako desetinásobný rozdíl v

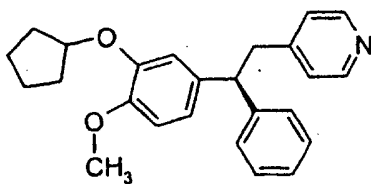
hodnotách IC_{50} Ačkoliv je většina inhibitorů, zejména RS-25 344, účinnějších proti PDE4D, selektivity nedosahuje. RS-25 344 lze znázornit vzorcem 0.0.15



(0.0.15)

RS-25,344

Na druhou stranu, existuje stereoselektivní účinek na zvýšení cAMP u různých typů buněk, který byl prokázán při zkoumání CDP840, vzorce 0.0.9 uvedeného výše, a jeho méně aktivního enantiomeru CT-1731, který odpovídá vzorci 0.0.16



(0.0.16)

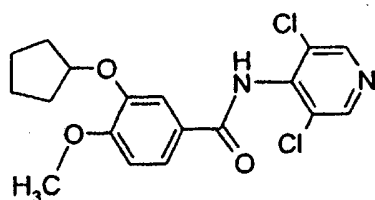
CT-1731

Po určitou dobu bylo známo, že rolipram je schopen interagovat s vazebným místem s vysokou afinitou na mozkových membránách. Později se potvrdilo, že toto vazebné místo rolipramu s vysokou afinitou (S_r), které se liší od katalytického místa (S_c), se vyskytuje ve zkrácené rekombinantní PDE4A a rekombinantní PDE4B o plné délce. Ještě později bylo S_r identifikováno na všech čtyřech podtypech PDE4. Viz Hughes et al., Drug Discovery Today 2(3), 89 až 101, 1997. Přítomnost S_r silně ovlivňuje schopnost některých inhibitorů, jako rolipramu a RS-25 344, inhibovat katalytickou aktivitu izozymů PDE4.

Vliv zbytků na vazbu inhibitoru je také výrazný. Ukázalo se, že substituce jediné aminokyseliny (alanin za asparagin) v

katalytické oblasti PDE4B je pro inhibici rolipramem kritická, a zdá se, že jde o účinek na celou třídu, jelikož příbuzné inhibitory RP-73 401 a Ro-201724 také postrádají účinnost na mutantní enzym. Role vazby inhibitorů k S_c a S_r , co se týče zvýšení cAMP a inhibice odpovědi buněk, však dosud není zcela objasněna.

Bylo zjištěno, že RP-73 401 při zkouškách na morčatech je aktivní při (1) inhibici plicní eosinofilie indukované antigenem a eosinofilní peroxidasy (EPO) [Banner, K. H., "The effect of selective phosphodiesterase inhibitors in comparison with other anti-asthma drugs on allergen-induced eosinophilia in guinea-pig airways", *Pulm. Pharmacol.* 8, 37 až 42, 1995]; (2) u antigenem indukované eosinofilie, v bronchoalveolární laváži (BAL) [Raeburn et al., "Anti-inflammatory and bronchodilator properties of RP73401, a novel and selective phosphodiesterase type IV inhibitor", *Br. J. Pharmacol.* 113, 1423 až 1431, 1994]; (3) eosinofilie dýchacích cest indukované antigenem a hyperreaktivitě dýchacích cest (AHR) indukované aktivačním faktorem destiček (PAF) a ozonem [Karlsson et al., "Antiinflammatory effects of the novel phosphodiesterase IV inhibitor RP73401", *Int. Arch. Allergy Immunol.* 107, 425 až 426, 1995] a (4) pleurální eosinofilii indukované IL-5. Vývoj RP-73 401, piklamilastu, byl přerušen. Piklamilast lze znázornit vzorcem 0.0.17

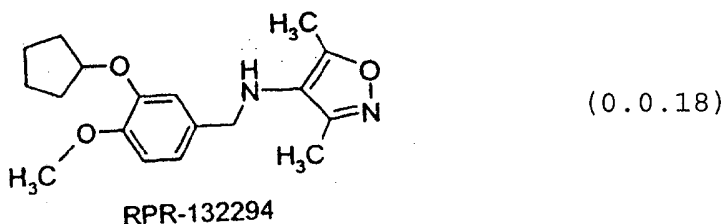


(0.0.17)

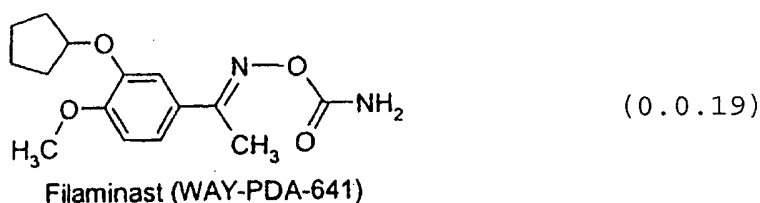
Piklamilast (RP-73 401)

Při zkouškách na potkaních se ukázalo, že příbuzné řady sloučenin, jejichž představiteli jsou RPR-132294 a RPR-132703,

jsou aktivní při inhibici bronchospasmu indukovaného antigenem [Escott et al., "Pharmacological profiling of phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitors and analysis of the therapeutic ratio in rats and dogs", Br. J. Pharmacol. 132 (Proc. Suppl) 40P, 1988; a Thuraiaratnam et al., "Biological activity and side effect profile of RPR-132294 and RPR-132703 - novel PDE4 inhibitors", XV. EFMC Int. Symp. Med. Chem., 1998. Strukturu RPR-132294 lze názornit vzorcem 0.0.18

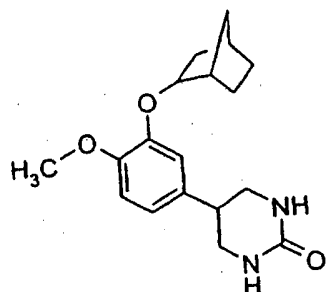


Další sloučeninou, jejíž vývoj byl přerušen, je WAY-PDA-641, filaminast, o němž se při zkouškách na psech ukázalo, že je aktivní při inhibici bronchokonstrikce indukované seratoninem. Filaminast lze znázornit vzorcem 0.0.19

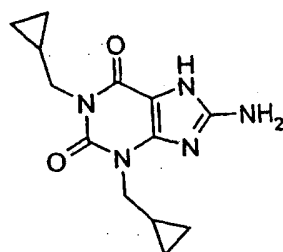


Vznikl názor, že inhibitory PDE4, které mají vysokou afinitu v S_r místě, mohou korelovat s emesí a zvýšenou sekrecí žaludeční kyseliny. RS-23 544, RP-73 401 a CP 80633 vyvolávají emesi a mají vysokou afinitu v S_r místě. CDP840 a SB-207 499 mají v S_r místě srovnatelně nízkou afinitu, ale CDP840 má významně vyšší účinnost na S_c místě než SB-207 499. Bylo prokázáno, že CDP840 dosahuje významné inhibice odpovědi pozdní fáze při léčení asthma bez nežádoucích účinků, nauzey a bolesti hlavy. Dalším inhibitorem PDE4, u něhož byly zjištěny nežádoucí účinky, nauzea a zvracení, je BRL-61 063, který je

také označován jako cipamfylin, který je popsán níže. Vývoj CDP840 byl přerušen, zatímco vývoj CP-80 633 trvá. CP-80 633 a BRL-61 063 lze znázornit vzorci 0.0.20 a 0.1.12

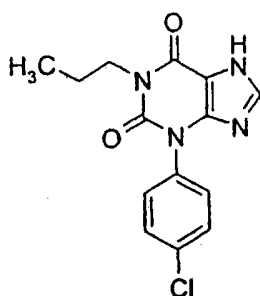


Atizoram (CP-80 633)
(0.0.20)



Cipamfylin (BRL-61 063)
(0.1.12)

Další sloučeninou, která je ve vývoji, je LAS-31025, arofylin, u něhož se při zkouškách na morčatech zjistila aktivita při inhibici bronchokonstrikce indukované antigenem [Beleta, B. J., "Characterization of LAS31025: a new selective PDE IV inhibitor for bronchial asthma", Third Int. Conf. On Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase: From Genes to Therapies, Glasgow, UK, 1996, Abstrakt 73]. LAS-31025, arofylin, lze znázornit vzorcem 0.0.21



(0.0.21)

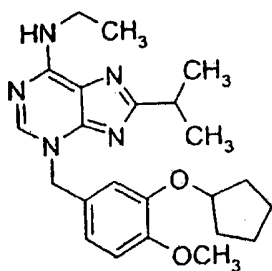
Arofylin (LAS-31025)

Do stádia vývoje se dostala řada inhibitorů PDE4. Například u V-11294A byly při randomizované dvojité slepé studii kontrolované placebem stanoveny účinky na uvolňování TNF

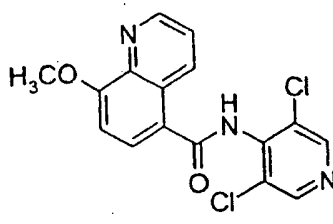
stimulované LPS ex vivo a proliferaci lymfocytů indukovanou PHA. Zjistilo se, že perorální dávka 300 mg je účinná při snižování hladiny TNF a proliferace lymfocytů [Landells et al., "Oral administration of the phosphodiesterase (PDE) 4 inhibitor, V11294A inhibits ex-vivo agonist-induced cell activation", Eur. Resp. J. 12 (suppl. 28), 262s, 1998; a Gale et al., "Pharmacodynamic-pharmacokinetic (PD/PK) profile of the phosphodiesterase (PDE) 4 inhibitor, V11294A, in human volunteers", Am. J. Respir. Crit. Care Med. 159, A611, 1999.

Při randomizované zkoušce kontrolované placebem fáze I byla zdravým dobrovolníkům podávána sloučenina DD4418 [Montana et al., "Activity of D4418, a novel phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, effects in cellular and animal models of asthma and early clinical studies", Am. J. Respir. Crit. Care Med. 159 A108, 199]. D4418 je mírný inhibitor PDE4 s IC_{50} 200nM. Je dobře perorálně absorbován; při 200mg dávce se dosahuje plas-mové C_{max} 1,4 μ g/ml. D4418 byl vzhledem ke svému mírnému účinku z vývoje stažen a byl v předklinickém vývoji nahrazen látkou D4396.

V-11294A a D4418 lze znázornit vzorci (0.0.22) a (0.0.23)



V-11294A
(0.0.22)

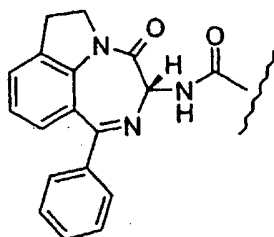


D4418

(0.0.23)

Další sloučenina, CI-1018, byla zkoušena na 54 subjektech, a při dávce 400 mg nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky [Pruniaux et al., "The novel phosphodiesterase inhibitor

CI-1018 inhibits antigen-induced lung eosinophilia in sensitized brown-norway rats - comparison with rolipram", Inflammation S-04-6, 1999]. U CI-1018 byla prokázána dobrá perorální biolo-gická dostupnost (57% u potkanů) a dobrá perorální účinnost s ED_{50} 5 mg/kg u stejného druhu. CI-1018 je relativně slabým inhibitorem PDE4 s IC_{50} 1,1 μ M u buněk U937. CI-1018 byl také identifikován jako látka PD-168787, nebo látka svou blízce příbuznou strukturou související s PD-168787, u níž se při zkouškách na potkanech ukázalo, že je aktivní při inhibici eosinofilie indukované antigenem [Pascal et al., "Synthesis and structure-activity relationships of 4-oxo-1-phenyl-3,4,5,6,7-tetrahydro-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]-indolines: novel PDE4 inhibitors", 215. ACS, Dallas, USA, MEDI 50, 1998]. Dedukované struktury CI-1018 a PD-168787 náleží do třídy diazepinonů, jejíž jádro lze názornit vzorcem (0.0.24)

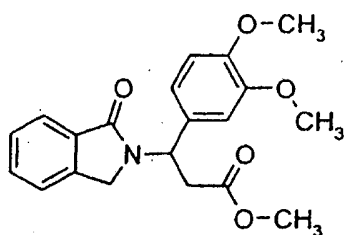


(0.0.24)

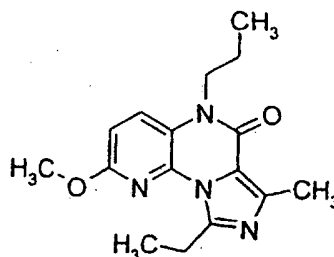
Výše uvedené sloučeniny byly také zkoušeny na zvířecích modelech, které ukazují jejich PDE4 inhibiční aktivitu. Například při zkouškách na morčatech se zjistilo, že V-11294A je aktivní při inhibici bronchokonstrikce indukované antigenem [Cavalla et al., "Activity of V11294A, a novel phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in cellular and animal models of asthma", Amer. J. Respir. Crit. Care Med., 155 A660, 1997]. Při zkouškách na morčatech se zjistilo, že D4418 je aktivní při inhibici bronchokonstrikce v časně a pozdní fázi, indukované antigenem a BAL eosinofilie [Montana et al., tamtéž]. Zjistilo se, že CI-1018 je při zkouškách na potkanech aktivní při inhibici eosinofilie indukované antigenem [Burnouf et al.,

"Pharmacology of the novel phosphodiesterase Type 4 inhibitor, CI-1018", 215. ACS Nat. Meeting, MEDI 006, 1998.

Jako jiné sloučeniny, které se dostaly do stádia vývoje, je možno uvést CDC-3052, D-22888, YM-58997 a roflumilast, které lze znázornit vzorci 0.0.27, 0.0.28, 0.0.29 a 0.0.30.

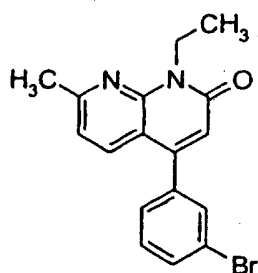


CDC-3052
(0.0.27)

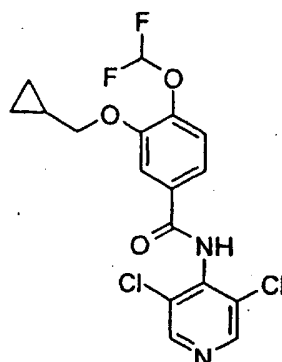


D-22888

(0.0.28)



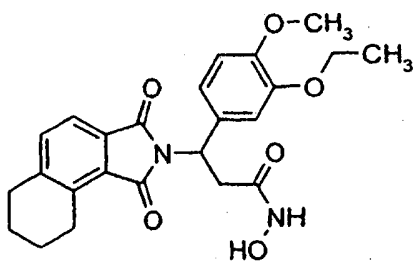
YM-58977
(0.0.29)



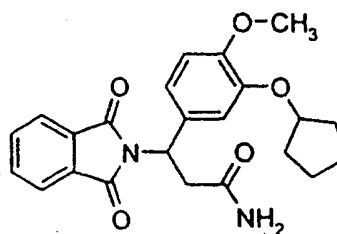
Roflumilast

(0.0.30)

CDC-3052 byl z vývoje stažen, ale byl nahrazen velmi silnými inhibitory PDE4, jako je sloučenina vzorce 0.0.31 a protizánětlivou sloučeninou CDC-801 vzorce 0.0.32.



(0.0.31)

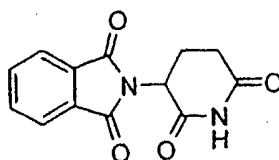


CDC-801

(0.0.32)

Uvádí se, že sloučenina vzorce 0.0.32 jako inhibitor PDE4 vykazuje hodnoty IC_{50} 42pM a jako inhibitor produkce TNF 130nM [Muller et al., "N-Phthaloyl beta-arylbeta-amino derivatives: Potent TNF-alpha and PDE4 inhibitors", 217. American Chemical Society, Annheim, Německo, MEDI 200, 1999; a Muller et al., "Thalidomide analogs a inhibice PDE4", Bioorg. Med. Chem. Letts. 8, 2669 až 2674, 1988].

CDC-801 náleží do řady sloučenin založených na thalidomidu, a byla primárně vyvinuta za účelem zlepšení TNF α inhibiční aktivity thalidomidu při léčení autoimunitních chorob. Thalidomid je možno znázornit vzorcem 0.0.33



(0.0.33)

Thalidomid

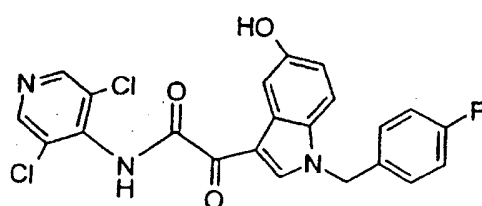
CDC-801 byla také zkoumána z hlediska léčení Crohnovy choroby, chronické granulomatosní zánětlivé choroby neznámé etiologie, která obvykle postihuje terminální ileum a je spojena se zjizvením a ztenčováním střevní stěny, což často vede k intestinální obstrukci a tvorbě fisur a abscesů. Crohnova choroba má vysokou míru rekurence po léčení.

YM-58997 vykazuje proti PDE4 hodnotu IC_{50} 1,2nM [Takayama et al., "Synthetic studies on selective Type IV phosphodiesterase (PDE IV) inhibitors", 214. American Chemical Society, Las Vegas, USA, MEDI 245, 1997. YM-58997 má strukturu 1,8-naftyridin-2-onu, jako YM-976.

Roflumilast byl podroben zkouškám jak pro léčení CHOPN, tak asthma, a při standardních zkouškách na morčatech vykázal

hodnotu IC_{50} 3,5nM. Také bylo popsáno použití roflumilastu a povrchově aktivního činidla při léčení syndromu respirační tísně u dospělých (ARDS).

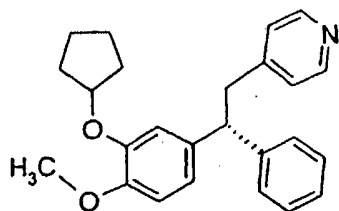
Ukázalo se, že AWD-12 281, který je nyní označován jako loteprednol, je aktivní při modelové zkoušce alergické rhinitis na potkanech, jak je popsáno dále v části, která se týká alergické rhinitis a použití inhibitorů PDE4 pro její léčení. AWD-12 281 lze znázornit vzorcem 0.0.34



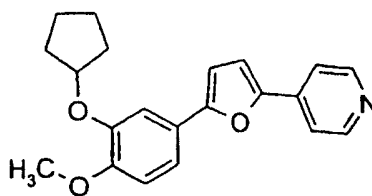
(0.0.34)

Loteprednol (AWD-12,281)

O sloučeninách, které jsou strukturně příbuzné CDP840 výše uvedeného vzorce 0.0.9, jako je L-826 141, se uvádí, že jsou aktivní při modelové zkoušce bronchitis na potkanech [Gordon et al., "Anti-inflammatory effects of a PDE4 inhibitor in rat model of chronic bronchitis", Am. J. Respir, Crit. Care Med. 159 A33, 1999. Další taková sloučenina je strukturně příbuzná sloučeninám popsaným v Perrier et al., "Substituted furans as inhibitors of the PDE4 enzyme", Bioorg. Med. Chem. Letts. 9, 343 až 326, 1999 a je znázorněna vzorcem 0.0.35

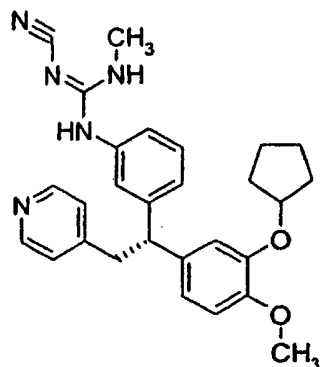


CDP840
(0.0.9)

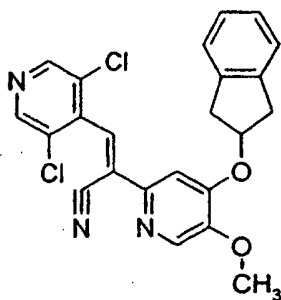


(0.0.35)

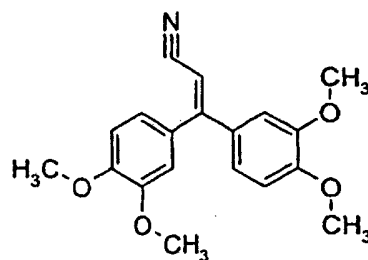
Jinými sloučeniny, o nichž bylo zjištěno, že jsou velmi silnými inhibitory PDE4, jsou sloučeniny vzorců 0.0.36, 0.0.37 a 0.0.38



(0.0.36)

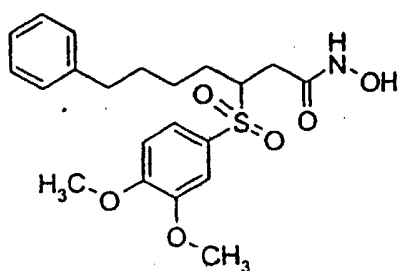


(0.0.37)

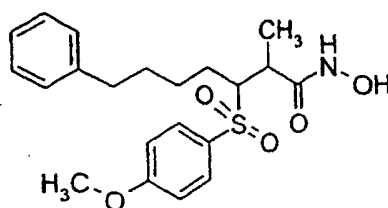


(0.0.38)

Byly vytvořeny sloučeniny, které v rámci jediné molekuly kombinují aktivitu inhibitoru PDE4 a inhibitoru matriční metaloproteasy (MMP) [Groneberg et al., "Dual inhibition of phosphodiesterase 4 and matrix metalloproteinases by an (arylsulfonyl)hydroxamic acid template", J. Med. Chem. 42(4), 541 až 544, 1999. Jako dva příklady takových sloučenin lze uvést sloučeniny vzorce (0.0.39) a (0.0.40)



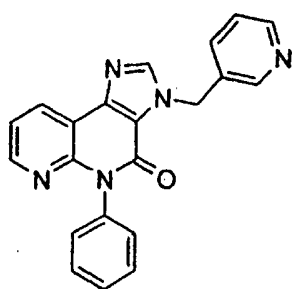
(0.0.39)



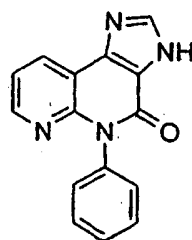
(0.0.40)

Při stanovení PDE4 u makrofágů morčete sloučenina vzorce 0.1.36 vykázala hodnotu IC_{50} 1nM a sloučenina vzorce 0.1.37 30nM.

Zjistilo se, že sloučeniny označované jako KF 19514 a KF 17625 jsou při zkouškách na morčatech aktivní při inhibici bronchokonstrikce indukované histaminem a antigenem, plicní eosinofilie indukované PAF a BAL eosinofilie indukované antigenem, AHR indukované acetylcholinem (ACh), BAL eosinofilie a neutrofilie a AHR, které byly indukovány PAF, bronchospasmu indukovaného antigenem, a anafylaktické bronchokonstrikce [Fujimura et al., "Bronchoprotective effects of KF-19514 and cilostazol in guinea-pigs in vivo", Eur. J. Pharmacol. 327, 57 až 63, 1997; Manabe et al., tamtéž, Manabe et al., "KF 19514, a phosphodiesterase 4 and 1 inhibitor, inhibits PAF induced lung inflammatory responses by inhaled administration in guinea-pigs", Int. Arch. Allergy Immunol. 114, 389 až 399, 1997; Suzuki et al., "New bronchodilators. 3. Imidazo[4,5-c][1,8]naphthyridin-4(5H)ones", J. Med. Chem. 35, 4866 až 4874, 1992; Matsuura et al., "Substituted 1,8-naphthyridin-2(1H)-ones as selective phosphodiesterase IV inhibitors", Biol. Pharm. Bull. 17(4), 498 až 503, 1994; a Manabe et al., "Pharmacological properties of a new bronchodilator, KF 17625", Jpn. J. Pharmacol. 58 (suppl. 1), 238P, 1992. KF 19514 a KF 17625 lze znázornit vzorci 0.0.41 a 0.0.42



KF19514
(0.0.41)

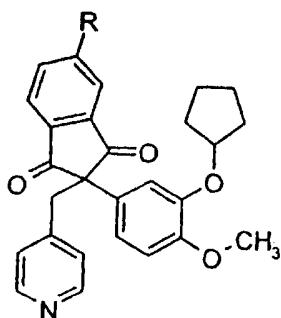


KF17625

(0.0.42)

Vysoká inhibiční účinnost a nepřítomnost emese u řady indandionů napovídá, že hypotéza, která dává do souvislosti vedlejší účiny, jako emesi, s poměrem afinity pro PDE4 enzym k afinitě k vazebnému místu rolipramu s vysokou afinitou

(HARBS), je chybná. Takové indandiony lze znázornit vzorci 0.0.43 a 0.0.44



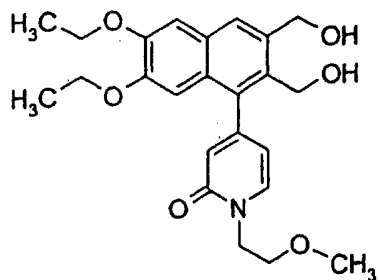
(0.0.43)

(0.0.44)

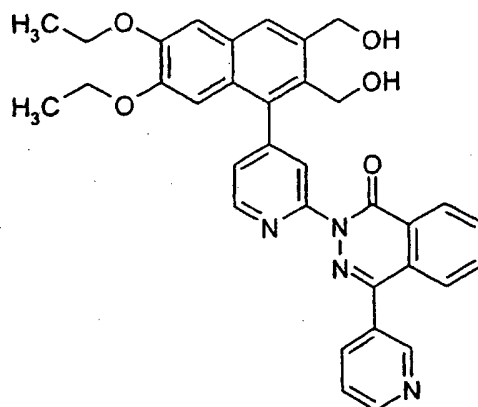
R = benzyloxy (0.0.43)

R = [1,4']piperidiny-1'-karbonyloxy (0.0.44)

Dosud vyvinuté inhibitory PDE4 svou chemickou strukturou spadají do značného počtu různých tříd sloučenin. Takové třídy jsou tak rozdílné, jako fenanthridiny a naftyridiny. Jednu třídu inhibitorů PDE4 představují ligandy, jako T-440, o nichž se ukázalo, že jsou aktivní při inhibici bronchokonstrikce v časně fázi indukované antigenem, histaminem, LTD₄, U-46619, Ach, neurokininem A a endothelinem-1; bronchokonstrikce v časně i pozdní fázi a BAL eosinofilie indukované alergenem; a AHR a poškození epitelu dýchacích cest indukované ozonem. Optimalizace inhibiční účinnosti na PDE4 u takových sloučenin, vedla k vyvinutí T-2585, jednoho z nejsilnějších dosud popsaných inhibitorů PDE4, jehož hodnota IC₅₀ proti PDE4 z plic morčete je 0,13nM. T-440 a T-2585 lze znázornit vzorci 0.0.45 a 0.0.46



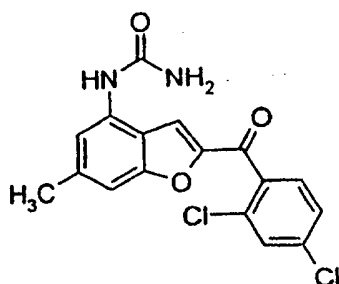
T-440
(0.0.45)



T-2585

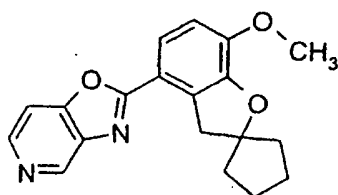
(0.0.46)

Jinou třídu inhibitorů PDE4 tvoří benzofurany a benzo-thiofeny. Konkrétně bylo použito furanového a chromanového kruhu, jako náhrady cyklopentyletheru rolipramového farmakoforu. Jako příklad takových inhibitorů lze uvést sloučeninu, která je zřejmě strukturně příbuzná BAY 19-8004 a kterou lze znázornit vzorcem 0.0.47



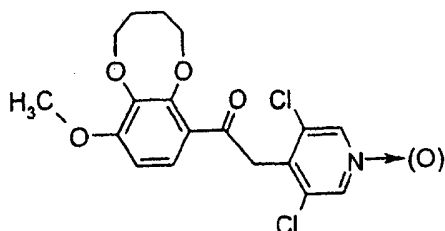
(0.0.47)

Další sloučeninu benzofuranového typu, u níž se uvádí hodnota IC_{50} 2,5 nM, lze znázornit vzorcem 0.0.48



(0.0.48)

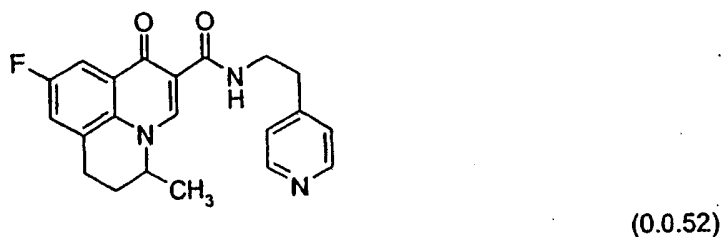
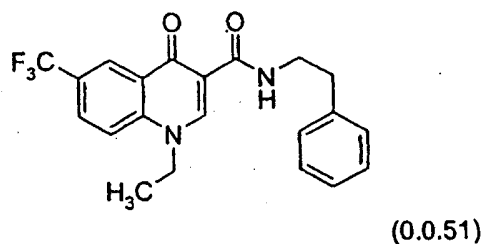
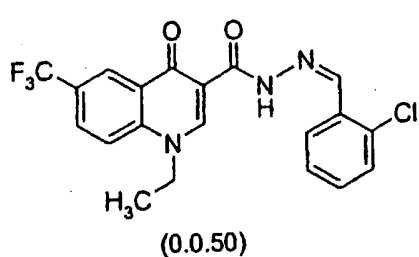
Sloučenina s příbuznou strukturou, která však není benzofuran, je charakteristická anelovaným dioxicinovým kruhem. Uvádí se, že dosahuje téměř úplné inhibice psí tracheální PDE4 při 100nM. Tuto sloučeninu lze znázornit vzorcem 0.0.49



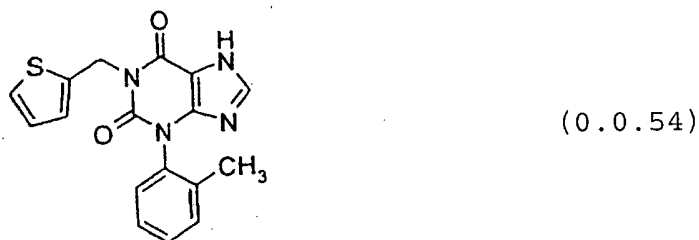
(0.0.49)

Další třídu struktur inhibitorů PDE4 představují chinoliny a chinolony, které slouží jako náhrada za katecholový zbytek

rolipramu. Tuto sloučeninu a dvě sloučeniny s příbuznou strukturou lze znázornit vzorci 0.0.50, 0.0.51 a 0.0.52

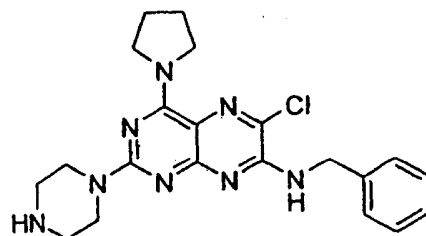


Další třídu chemických sloučenin, k nimž náleží dosud popsané inhibitory PDE4, představují puriny, xanthiny a pteridiny. Sloučenina V-11294A vzorce 0.0.22 popsaná výše je purinem. V dosavadním stavu techniky je popsán inhibitor PDE4, který je xanthinovou sloučeninou, tedy sloučeninou z třídy do níž náleží teofylin [Montana et al., "PDE4 inhibitors, new xanthine analogues", Bioorg. Mec. Chem. Letts. 8, 2925 až 2930, 1998. Tuto xanthinovou sloučeninu lze znázornit vzorcem 0.0.54



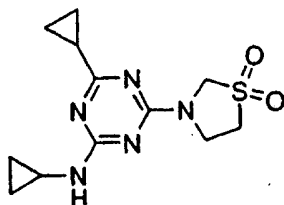
Prokázalo se, že silný inhibitor PDE4 z třídy pteridinových sloučenin, má hodnotu IC_{50} proti PDE4 pocházející z nádorových buněk 16nM a že inhibuje růst nádorových buněk v mikromolárních koncentracích [Merz et al., "Synthesis of Benzylamino-6-chloro-2-piperazino-4-pyrrolidinopteridine and novel

derivatives free of positional isomers. Potent Inhibitors of cAMP-specific phosphodiesterase and of malignant tumor cell growth", J. Med. Chem. 41(24), 4733 až 4743, 1998. Pteridinový inhibitor PDE4 lze znázornit vzorcem 0.0.55

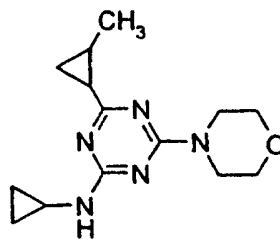


(0.0.55)

Další třídu chemických sloučenin, do níž patří inhibitory PDE4 podle dosavadního stavu techniky, představují triaziny. Dva takové triaziny byly popsány jako látky, které vykazují bronchodilatační aktivitu a jsou silnými relaxačními činidly při modelové zkoušce na průdušnici morčat. Tyto sloučeniny, které lze znázornit vzorci 0.0.56 a 0.0.57, jsou také středně silnými inhibitory PDE4 s hodnotami IC_{50} 150 a 140nM.



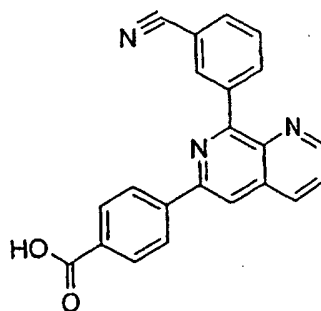
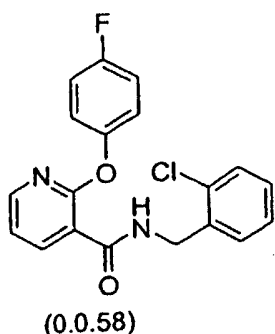
(0.0.56)



(0.0.57)

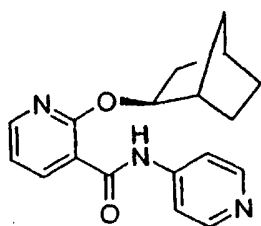
Triazinem, o němž se předpokládá, že je strukturně blízký sloučeninám vzorce 0.0.56 a 0.0.57, je UCB-29936, u něhož se prokázala aktivita při modelové zkoušce septického šoku u myší [Danhaive et al., "UCB29936, a selective phosphodiesterase Type IV inhibitor: therapeutic potential in endotoxic shock", Am. J. Respir. Crit. Care Med. 159, A661, 1999].

Také byla vyvinuta snaha zlepšit selektivitu inhibitorů PDE4 k podtypům A až D popsaným výše. V současné době jsou známy čtyři isoformy (podtypy) izozymu PDE4, zahrnující sedm variant sestřihu, které jsou rovněž popsány výše. mRNA isoformy PDE4D je exprimována zánětovými buňkami, jako neutrofily a eosinofily, a předpokládá se, že za použití D-selektivních inhibitorů PDE4 se dosáhne dobré klinické účinnosti při snížených vedlejších účincích. Jako sloučenina vykazující selektivitu při inhibici isoformy PDE4D byla popsána nikotinamidová sloučenina [WO 98/45268]. Jako selektivní inhibitor PDE4D je také uváděn naftyridinový derivát [WO 98/18796]. Tyto sloučeniny lze znázornit vzorci 0.0.58 a 0.0.59

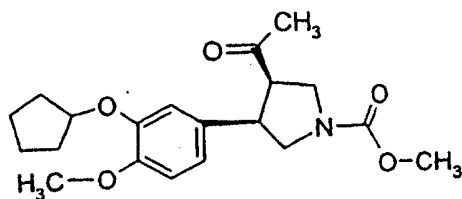


(0.0.59)

Z dosavadního stavu techniky je známa další nikotinamidová sloučenina, která může být užitečná při léčení chorob CNS, jako roztroušené sklerozy [GB-2327675]; a derivát rolipramu, který byl popsán jako inhibitor PDE4 se stejnou afinitou ke katalytickému místu a místu HARB na lidské PDE4B2B [Tian et al., "Dual Inhibition of human Type 4 phosphodiesterase isostate by (R,R) - (+/-) -methyl-3-acetyl-4-[3-(cyclopentyl)-4-methoxyphenyl]-3-methyl-1-pyrrolidine carboxylate", Biochemistry 37(19) 6894 až 6904, 1998. Tento derivát nikotinamidu a derivát rolipramu lze znázornit vzorci 0.0.60 a 0.0.61



(0.0.60)

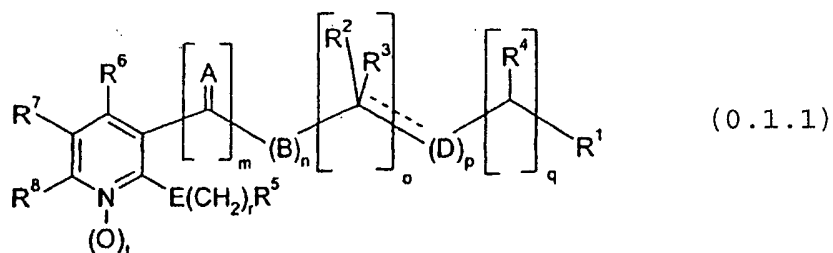


(0.0.61)

Další základní informace o selektivních isozymech PDE4 lze nalézt v odborných publikacích, například Norman, "PDE4 inhibitors 1999", Exp. Opin. Ther. Patents 9(8), 1101 až 1118, 1999 (Ashley Publications Ltd.) a Dyke a Montana, "The therapeutic potential of PDE4 inhibitors", Exp. Opin. Invest. Drugs 8(9), 1301 až 1325, 1999 (Ashley Publications Ltd.).

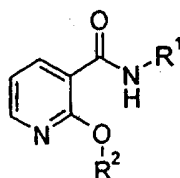
3.0 Popis dosavadního stavu techniky

Ve WO 98/45268 (Marfat et al.), zveřejněné 15. října 1998, jsou popsány nikotinamidové deriváty s aktivitou selektivních inhibitorů isozymu PDE4. Tyto selektivní inhibitory lze znázornit obecným vzorcem 0.1.1



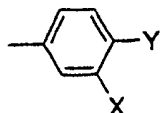
(0.1.1)

V US 4 861 891 (Saccomano et al.), vydaném 29. srpna 1989, jsou popsány nikotinamidové sloučeniny s funkcí inhibitorů c-AMP fosfodiesteras nezávislých na vápníku, které jsou užitečné jako antidepresiva, obecného vzorce 0.1.2



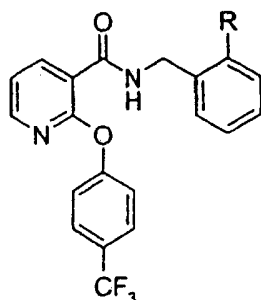
(0.1.2)

Nikotinamidové jádro typických sloučenin popsaných v tomto patentu je vázáno přímo ke skupině R^1 , která je definována jako 1-piperidylskupina, 1-(3-indolyl)ethylskupina, alkylskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylskupina, 1-(1-fenylethyl)skupina nebo benzylskupina popřípadě monosubstituovaná methylskupinou, methoxyskupinou, chlorem nebo fluorem. Substituent R^2 představuje bicyklo[2.2.1]hept-2-ylskupinu nebo skupinu vzorce



kde Y představuje vodík, fluor nebo chlor; a X představuje vodík, fluor, chlor nebo skupinu OCH_3 , CF_3 , CN , $COOH$, $-C(=O)-$ alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, $NH(CH_3)C(=O)-$ (methylkarbamoyl) nebo $N(CH_3)_2C(=O)-$ (dimethylkarbamoyl).

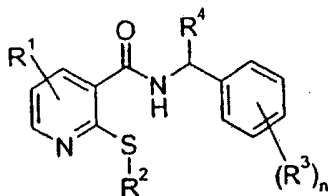
V US 4 692 185 (Michaely et al.) jsou popsány herbicidy, jako sloučeniny vzorce 0.1.3



(0.1.3)

kde R představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogen.

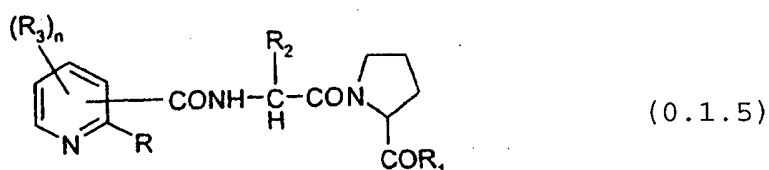
V EP 550 900 (Jeschke et al.) jsou popsány herbicidy a nematocidy k aplikaci na rostliny obecného vzorce 0.1.4



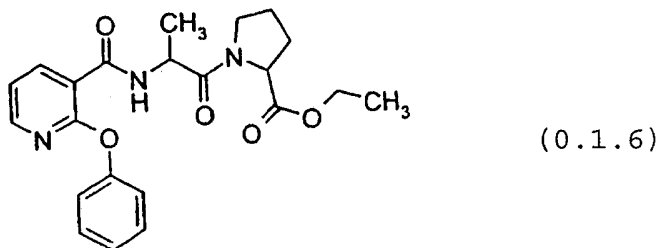
(0.1.4)

kde n představuje číslo 0 až 3; R^1 je zvolen z různých skupin, ale obvykle představuje vodík, 6- CH_3 nebo 5-Cl; R^2 představuje alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, cykloalkyl-, aryl nebo aralkylskupinu; R_1 a R_2 představuje halogen, CN, NO_2 alkyl-, halogenalkyl-, halogenalkoxy-, alkylthio-, halogenalkylthio-, alkylsulfonyl-, halogenalkylsulfonyl-, aryl-, aryloxy- nebo arylthioskupinu; a R^4 představuje alkylskupinu.

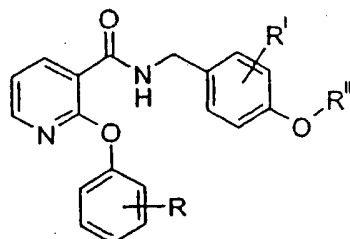
V EP 500 989 (Mollner et al.) jsou popsány inhibitory ACE obecného vzorce 0.1.5



kde n představuje číslo 0 až 3; R představuje skupinu OH, SH, COOH, NH_2 , halogen, OR_4 , SR_4 , COOR_4 , NHR_4 nebo $\text{N(R}_4)_2$, kde R_4 představuje nižší alkylskupinu, popřípadě substituovanou arylskupinu nebo acylskupinu; R_1 představuje hydroxyskupinu, nižší alkoxyskupinu, popřípadě substituovanou aryl-nižší alkoxyskupinu, aryloxyskupinu nebo disubstituovanou aminoskupinu; R_2 představuje nižší alkylskupinu nebo amino-nižší alkylskupinu; a R_1 a R_2 představuje halogen, NO_2 , nižší alkylskupinu, halogen-nižší alkylskupinu, aryl-nižší alkylskupinu nebo arylskupinu. Jako konkrétní provedení jsou zde popsány sloučeniny, jako je sloučenina vzorce 0.1.6



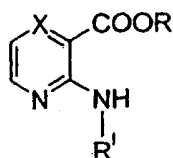
Ve FR 2 140 772 (Aries) jsou popsány sloučeniny obecného vzorce 0.1.7



(0.1.7)

kde R představuje 1 nebo 2 substituenty zvolené ze souboru sestávajícího z nižší alkylskupiny, trihalogenmethylyskupiny, alkoxy skupiny a halogenu; R^I představuje vodík nebo alkylskupinu; a R^{II} představuje vodík nebo alkylskupinu, které jsou údajně užitečné jako analgetika, trankvilizéry, antipyretika, protizánětlivá činidla a antirheumatika.

V JP 07 304 775 (Otsuka et al.) jsou popsány naftiridinové a pyridopyrazinové deriváty s protizánětlivým, imunomodulačním, analgetickým, antipyretickým, antialergickým a antidepresivním účinkem, a také meziprodukty obecného vzorce 0.1.8



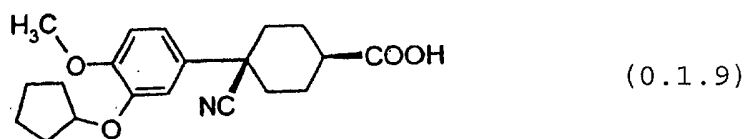
(0.1.8)

kde X může představovat skupinu CH, a R a R^I představuje vždy nižší alkylskupinu.

Pokud jde o výše uvedené patenty a zveřejněné patentové přihlášky, je zřejmé, že inhibice izozymů PDE4 se týká pouze přihláška WO 98/45268 (Marfat et al.). Stav techniky také obsahuje informace o sloučeninách, které se svou chemickou strukturou naprosto nepodobají sloučeninám obecného vzorce 1.0.0 podle vynálezu, ale na druhé straně vykazují podobnou biologickou aktivitu jako sloučeniny obecného vzorce 1.0.0.

Reprezentativní příklady patentů a zveřejněných patentových přihlášek, které takové informace obsahují, jsou uvedeny dále.

US patenty 5 552 438, 5 602 157 a 5 614 540 (vše Christensen), které mají stejné datum priority 2. dubna 1992, se týkají terapeutického činidla označovaného jako Ariflo[®], což je sloučenina vzorce 0.1.9



Ariflo (R)

cis-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-
cyklohexan-1-karboxylová kyselina.

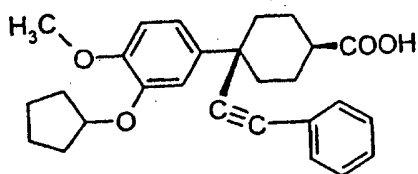
Sloučenina vzorce 0.1.9 spadá do rozsahu US patentu č. 5 552 438, v němž je popsána třída sloučenin obecného vzorce 0.1.10



kde R_1 představuje skupinu $-(CR_4R_5)_rR_6$, kde r představuje číslo 0, R_6 představuje cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, X představuje skupinu YR_2 , kde Y představuje kyslík a R_2 představuje skupinu $-CH_3$, X_2 představuje kyslík, X_3 představuje vodík a X_4 představuje zbytek parciálního vzorce (0.1.10.1)



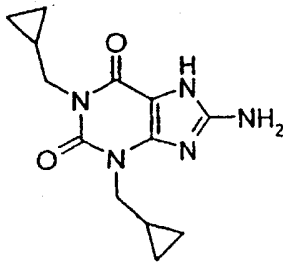
kde X_3 představuje vodík, s představuje číslo 0, R_1 a R_2 představuje kyanoskupinu a Z představuje skupinu $C(O)OR_{14}$, kde R_{14} představuje vodík. US patenty 5 602 157 a US 5 614 540 se od US 5 552 438, a také vzájemně, liší definicí skupiny R_3 , kterou je v případě sloučeniny Ariflo[®] kyanoskupina. Jako přednostní solná forma sloučeniny Ariflo[®] se uvádí tris(hydroxymethyl)-amoniummethanová sůl vzorce 0.1.11



(0.1.11)

Ve WO 99/18793 (Webb et al.) je popsán způsob výroby sloučeniny Ariflo[®] a příbuzných sloučenin. WO 95/00139 (Barnette et al.) nárokuje sloučeninu s poměrem IC_{50} asi 0,1 nebo vyšším, pokud jde o poměr hodnoty IC_{50} katalytické formy PDEIV, která váže rolipram s vysokou afinitou, k hodnotě IC_{50} formy, která váže rolipram s nízkou afinitou. Rozsah WO 95/00139 je však v závislém nároku zúžen na sloučeninu, o níž před 21. červnem 1993 nebylo známo, že je inhibitorem PDE4.

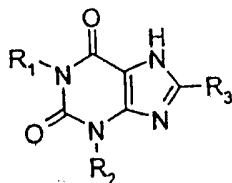
Ve WO 99/20625 (Eggleston) jsou popsány krystalické polymorfní formy cipamfylinu pro léčení chorob zprostředkovaných PDE₄ a TNF vzorce 0.1.12



(0.1.12)

Cipamfylin

Ve WO 99/20280 (Griswold et al.) je popsán způsob léčení pruritu, při němž se podává účinné množství inhibitoru PDE4, například sloučeniny vzorce 0.1.13



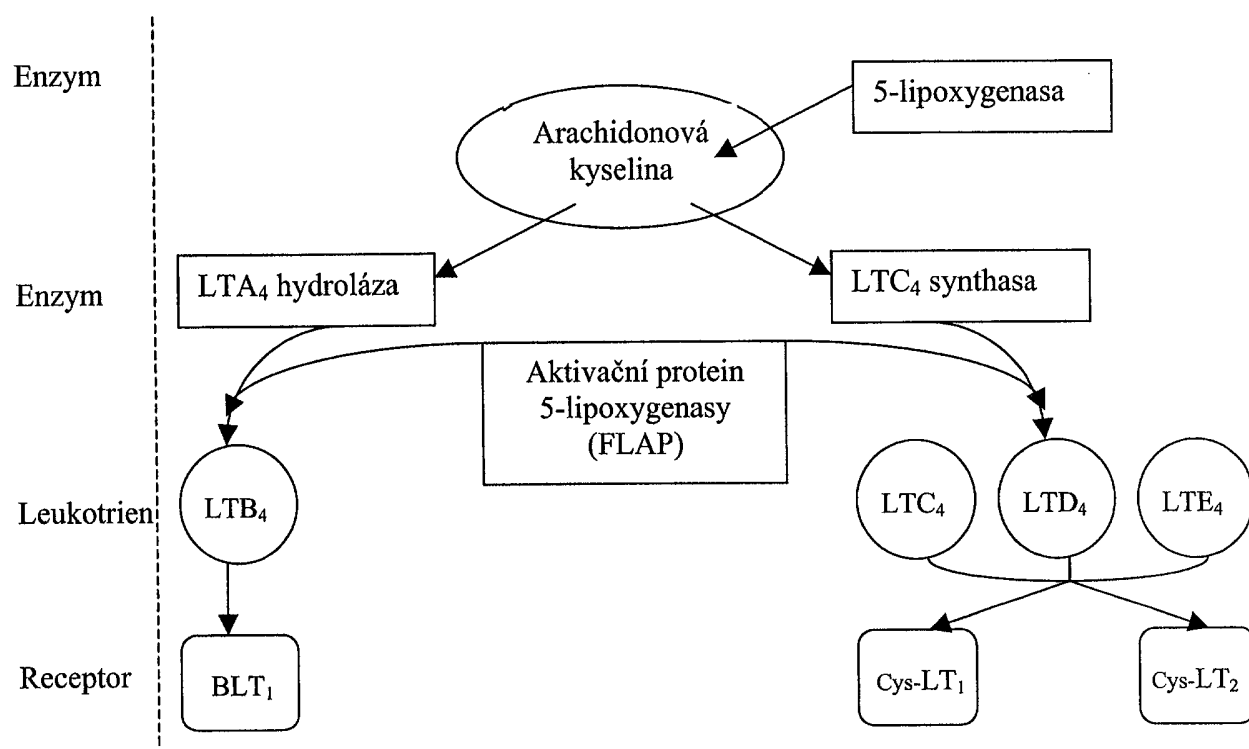
(0.1.13)

V US 5 922 557 (Pon) je popsána buněčná linie CHO-K1, která stabilně exprimuje vysoké hladiny cAMP specifického PDE4A enzymu o plné délce s nízkou Km, kterého se dále používá při zkoušení účinných inhibitorů enzymu PDE4 a porovnávání řádu síly jejich účinku při zvyšování cAMP v preparátu z celých buněk s jejich schopností inhibovat aktivitu fosfodiesterasy v preparátu z rozbitých buněk. Dále se zde uvádí zjištění, že inhibiční stanovení s rozpustným enzymem popsané v dosavadním stavu techniky, neodráží chování inhibitorů in vivo. V tomto dokumentu je dále popsáno zlepšené stanovení s rozpustným enzymem na celých buňkách, které odráží chování inhibitorů při působení in vivo. Dále se zde uvádí, že existují alespoň čtyři různé isoformy či podtypy PDE4 a že se ukázalo, že každý podtyp dává vznik řadě sestřihových variant, které samy o sobě mohou mít různou lokalizaci v buňce a afinitu pro inhibitory.

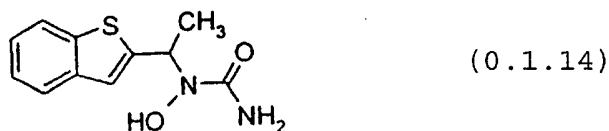
Vzhledem k výše uvedeným patentům a zveřejněným patentovým přihláškám je zřejmé, že v nich popsané sloučeniny vykazují stejnou biologickou aktivitu jako sloučeniny obecného vzorce 1.0.0. Odborníkovi však bude současně jasné, že sloučeniny popsané v dosavadním stavu techniky se svou chemickou strukturou liší nejen navzájem, ale že se nepodobají ani novým sloučeninám podle tohoto vynálezu. Dosavadní stav techniky dále obsahuje informace o sloučeninách, které se svou chemickou strukturou nepodobají sloučeninám obecného vzorce 1.0.0, a

nadto nevykazují PDE4 inhibiční aktivitu podobnou aktivitě sloučenin obecného vzorce 1.0.0. Takové sloučeniny podle dosavadního stavu techniky však často vykazují podobnou terapeutickou užitečnost jako sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, tj. užitečnost při léčení zánětlivých, respiračních a alergických chorob a stavů. Zejména to platí pro určité inhibitory enzymů a antagonisty receptorů tzv. leukotrienové dráhy, zvláště co se týče leukotrienů LTB_4 a LTD_4 . Reprezentační patenty a zveřejněné patentové přihlášky, v nichž lze nalézt další informace tohoto typu, jsou uvedeny dále.

Arachidonová kyselina je metabolizována cyklooxygenasou-1 a 5-lipoxygenasou. 5-Lipoxygenasová dráha vede k produkci leukotrienů (LT), které se svým působením na agregaci, degranulaci a chemotaxi neutrofilů, vaskulární permeabilitu, kontraktilitu hladkého svalstva a na lymfocyty podílejí na zánětlivé odpovědi. Cysteinylové leukotrieny se uplatňují zejména při patogenezi asthma. Složky leukotrienové dráhy, které představují cíle pro terapeutickou intervenci jsou znázorněny v následujícím diagramu

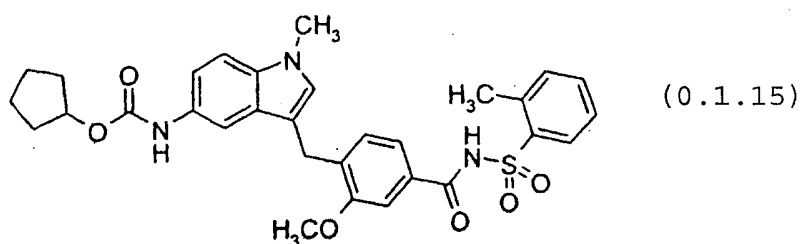


Činidla, která jsou schopna intervenovat v kterémkoliv stupni 5-lipoxygenasové dráhy, tedy představují terapeutickou možnost. Jako příklad takových činidel lze uvést inhibitor 5-lipoxygenasy, zileuton, terapeutické činidlo označované jako Zyflo[®], které lze znázornit vzorcem 0.1.14



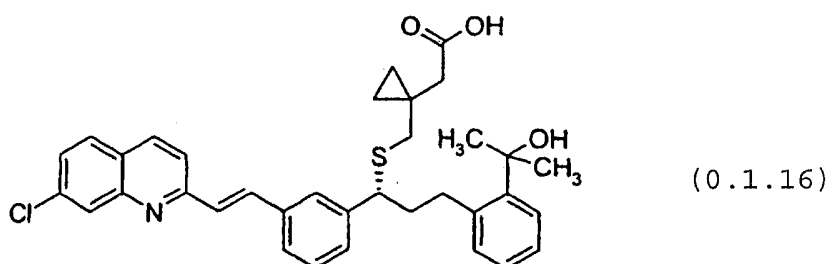
Zyflo[®], zileuton

Dalším takovým činidlem je antagonistu receptoru LTD₄, zafirlukast, terapeutické činidlo nazvané Accolate[®], které lze znázornit vzorcem 0.1.15



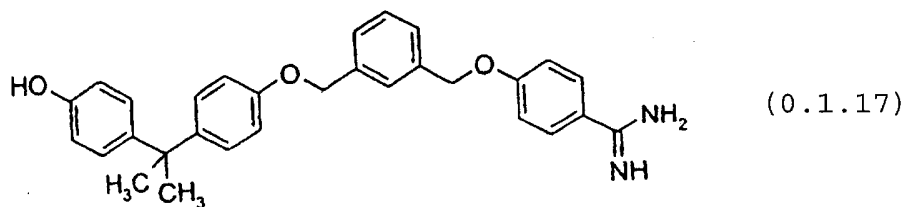
Accolate^(R), zafirlukast

Dalším takovým antagonistou receptoru LTD₄ je montelukast, terapeutické činidlo nazvané Singulair[®], které lze znázornit vzorcem 0.1.16



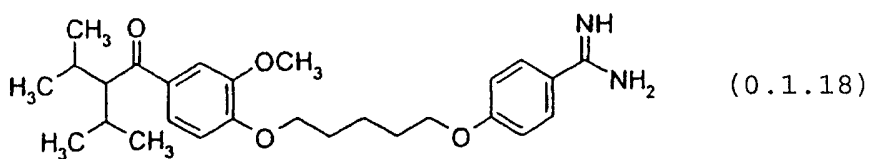
Singulair^(R), montelukast

Dalším typem výše uvedených terapeutických cílů je receptor LTB_4 a jako příklad antagonisty tohoto receptoru je možno uvést BIIL-260, terapeutické činidlo, které lze znázornit vzorcem 0.1.17



BIIL-260

Dalším příkladem terapeutického činidla, které je antagonistou receptoru LTB_4 , je CGS-25019c, které lze znázornit vzorcem 0.1.18



CGS-25019c

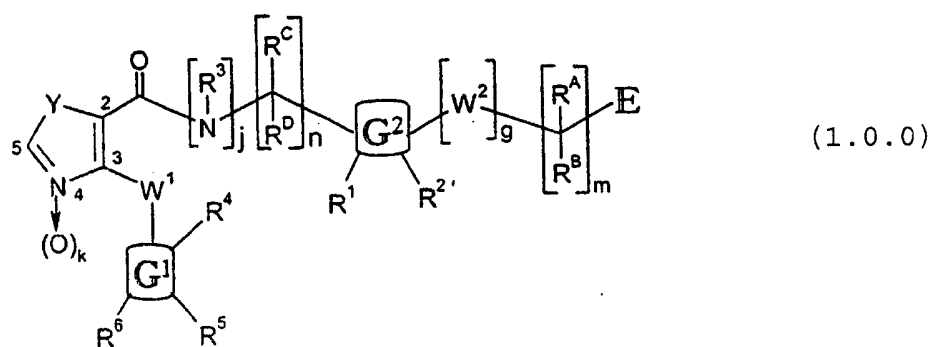
Ve výše popsaném dosavadním stavu techniky není uvedeno ani naznačeno nic, co by odborníka v tomto oboru mohlo vést k novým sloučeninám podle vynálezu nebo k předpokladu jejich PDE4 inhibiční aktivity, a výslednému zlepšení terapeutické užitečnosti a terapeutického indexu při léčení zánětlivých, respiračních a alergických chorob a stavů.

Podstata vynálezu

4.0 Shrnutí

Předmětem vynálezu jsou nové sloučeniny, které vykazují biologickou aktivitu inhibitorů isoenzymu fosfodiesterasy tzv. "typu 4" (isozymu PDE4). Podle jednoho provedení jsou sloučeniny podle vynálezu účinné jako neselektivní inhibitory isozymu PDE4. Podle jiného provedení nové sloučeniny podle vynálezu vykazují substrátovou specifitu, zejména vůči podtypu D isozymu PDE4. Nové sloučeniny podle vynálezu, které jsou neselektivními nebo D-selektivními inhibitory PDE4, jsou obvykle užitečné při léčení různých zánětlivých, alergických a respiračních chorob a stavů, a umožňují dosáhnout výrazného zlepšení při léčení obstrukčních respiračních chorob, zejména asthma a chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN).

Předmětem vynálezu tedy jsou sloučeniny obecného vzorce
1.0.0



kde

- g představuje číslo 0 nebo 1;
- j představuje číslo 0 nebo 1; přičemž když j představuje číslo 0, potom n musí představovat číslo 2;

- k představuje číslo 0 nebo 1;
- m představuje číslo 0, 1, 2 nebo 3;
- n představuje číslo 1 nebo 2;
- W¹ představuje skupinu -O-; -S(=O)_t-, kde t představuje číslo 0, 1 nebo 2; nebo skupinu -N(R³)-, kde R³ má dále uvedený význam;
- W² představuje skupinu -O-; -S(=O)_t-, kde t představuje číslo 0, 1 nebo 2; -N(R³)-, kde R³ má dále uvedený význam, nebo skupinu -CR²⁹R³⁰-;

kde

- R²⁹ a R³⁰ představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího z -H; -F; -CF₃; -(C₁-C₃)alkylskupiny; -(C₃-C₆) cykloalkylskupiny; fenylskupiny; benzylskupiny a pyridylskupiny; přičemž každý z alkylových, cykloalkylových, fenylových, benzylových a pyridylových zbytků je nezávisle substituován 0 až 3 substituenty R¹⁰, kde R¹⁰ má dále uvedený význam;
- Y představuje skupinu -S(=O)_t, kde t představuje číslo 0, 1 nebo 2; -O-; -[N⇒(O)_k]-, kde k představuje číslo 0 nebo 1; nebo -N(R³)-, R³ má dále uvedený význam; nebo -CH(R¹_a)-, kde R¹_a má dále uvedený význam;

kde

- R¹_a představuje člen zvolený ze souboru sestávajícího z -H; -F; -Cl; -CN; -NO₂; -(C₁-C₄) alkylskupiny; -(C₂-C₄)

alkynylskupiny; fluorované (C_1-C_3) alkylskupiny; fluoro-
vané (C_1-C_3) alkoxy skupiny; $-OR^{16}$ a $-C(=O)NR^{22}_aR^{22}_b$;

kde

--- R^{22}_a a R^{22}_b představuje každý nezávisle $-H$; $-CH_3$; $-CH_2CH_3$;
 $-CH_2CH_2CH_3$; $-CH_2(CH_3)_2$; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$; $-CH(CH_3)CH_2CH_3$;
 $-CH_2CH(CH_3)_2$; $-C(CH_3)_3$; cyklopropylskupinu; cyklobutyl-
skupinu nebo cyklopentylskupinu;

$-R^A$ a R^B představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru se-
stávajícího z $-H$; $-F$; $-CF_3$; $-(C_1-C_4)$ alkylskupiny; $-(C_3-C_7)$
cykloalkylskupiny; fenylskupiny; a benzylskupiny; přičemž
každý z cykloalkylových, fenylových a benzylových zbytků
je nezávisle substituován 0 až 3 substituenty R^{10} ;

kde

-- R^{10} představuje člen zvolený ze souboru sestávajícího z
fenylskupiny; pyridylskupiny; $-F$; $-Cl$; $-CF_3$; oxoskupiny
($=O$); $-OR^{16}$; $-NO_2$; $-CN$; $-C(=O)OR^{16}$; $-O-C(=O)R^{16}$;
 $-C(=O)NR^{16}R^{17}$; $-O-C(=O)NR^{16}R^{17}$; $-NR^{16}R^{17}$; $-NR^{16}C(=O)R^{17}$;
 $-NR^{16}C(=O)OR^{17}$; $-NR^{16}S(=O)_2R^{17}$ a $-S(=O)_2NR^{16}R^{17}$; přičemž
fenylskupina nebo pyridylskupina je substituována 0 až 3
zbytky R^{11} ;

kde

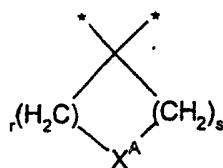
--- R^{11} představuje $-F$; $-Cl$; $-CF_3$; $-CN$; $-NO_2$; $-OH$; $-(C_1-C_3)$
alkoxy skupinu; $-(C_1-C_3)$ alkylskupinu; nebo $-NR^{16}R^{17}$;

a

---R¹⁶ a R¹⁷ představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího z -H; -(C₁-C₄) alkylskupiny; -(C₂-C₄) alkenylskupiny; -(C₃-C₆) cykloalkylskupiny; fenylyskupiny; benzylyskupiny; a pyridylskupiny; přičemž každá z uvedených alkylových, alkenylových, cykloalkylových, fenylových, benzylových a pyridylových skupin je substituována 0 až 3 substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z -F, -Cl, -CF₃, -CN a -(C₁-C₃) alkylskupiny;

nebo

-R^A a R^B jsou brány dohromady, ale jen v případě, že m představuje číslo 1, za vzniku spirocyklického zbytku vzorce 1.2.0



(1.2.0)

kde

--r a s představuje každý nezávisle číslo 0 až 4, přičemž součet r+s je alespoň 1, ale nejvýše 5;

a

--X^A je zvolen ze souboru sestávajícího z -CH₂-, -CH(R¹¹)- a C(R¹¹)₂-, kde R¹¹ je při každém svém výskytu volen nezávisle a má výše uvedený význam; -NR¹⁵-, kde R¹⁵ má dále uvedený význam: -O-; a -S(=O)_t-, kde t představuje číslo 0, 1 nebo 2;

a

spirocyklický zbytek parciálního vzorce (1.2.0) je substituován na kterémkoliv jednom či více ze svých atomů

uhlíku, které nejsou součástí zbytku X^A , 0 až 3 substituenty R^{14} , kde R^{14} má dále uvedený význam; na svém atomu dusíku 0 nebo 1 substituentem R^{15} , kde R^{15} má dále uvedený význam, a na svém atomu síry 0 nebo 2 atomy kyslíku;

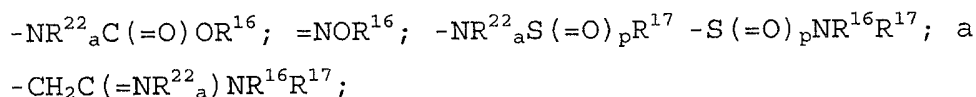
$-R^C$ a R^D mají stejný význam jako R^A a R^B s tím rozdílem, že jeden z nich musí představovat $-H$, a jsou voleny nezávisle na sobě i na R^A a R^B ;

$-R^1$ a R^2 , které se mohou jednotlivě nebo společně vyskytovat na kterémkoliv kruhu nebo kruzích zahrnujících význam zbytku G^2 , jak je definován dále, přičemž R^1 a R^2 představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího z $-H$; $-F$; $-Cl$; $-CN$; $-NO_2$; $-(C_1-C_4)$ alkylskupiny; $-(C_2-C_4)$ alkynylskupiny; fluorované (C_1-C_3) alkylskupiny; $-OR^{16}$; a $-C(=O)NR^{22}_aR^{22}_b$; kde R^{16} , R^{22}_a a R^{22}_b mají výše uvedený význam;

$-R^3$ představuje $-H$; $-(C_1-C_3)$ alkylskupinu; fenylskupinu; benzylskupinu; nebo skupinu $-OR^{16}$, kde R^{16} má výše uvedený význam;

$-R^4$, R^5 a R^6 , které se mohou jednotlivě nebo společně vyskytovat na kterémkoliv kruhu nebo kruzích zahrnujících význam zbytku G^1 , jak je definován dále, přičemž každý z R^4 , R^5 a R^6 představuje člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího ze

$-(a) -H$; $-F$; $-Cl$; $-(C_2-C_4)$ alkynylskupiny; $-R^{16}$; $-OR^{16}$; $-S(=O)_pR^{16}$; $-C(=O)R^{16}$; $-C(=O)OR^{16}$; $-OC(=O)R^{16}$; $-CN$; $-NO_2$; $-C(=O)NR^{16}R^{17}$; $-OC(=O)NR^{16}R^{17}$; $-NR^{22}_aC(=O)NR^{16}R^{17}$; $-NR^{22}_a-C(=NR^{12})NR^{16}R^{17}$; $-NR^{22}_aC(=NCN)NR^{16}R^{17}$; $-NR^{22}_aC(=N-NO_2)NR^{16}R^{17}$; $-C(=NR^{22}_a)NR^{16}R^{17}$; $-CH_2C(=NR^{22}_a)NR^{16}R^{17}$; $-OC(=NR^{22}_a)NR^{16}R^{17}$; $-OC(=N-NO_2)NR^{16}R^{17}$; $-NR^{16}R^{17}$; $-CH_2NR^{16}R^{17}$; $-NR^{22}_aC(=O)R^{16}$;



kde

--p představuje číslo 0, 1 nebo 2; a R^{22}_{a} , R^{16} a R^{17} mají výše uvedený význam;

- (b) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkylskupiny a $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkoxy skupiny v případě, že jeden nebo více z R^4 , R^5 a R^6 představuje skupinu $-\text{OR}^{16}$ uvedenou výše v odstavci (a) a R^{16} představuje $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkylskupinu; přičemž alkylskupina a alkoxy skupina je každá nezávisle substituována 0 až 3 substituenty $-\text{F}$ nebo $-\text{Cl}$; nebo 0 nebo 1 substituentem zvoleným z (C_1-C_2) alkoxykarbonylskupiny; (C_1-C_2) alkylkarbonylskupiny a (C_1-C_2) alkylkarbonyloxyskupiny;

a

- (c) arylového nebo heterocyklylového zbytku zvoleného ze souboru sestávajícího z fenyl-; benzyl-; furyl-; tetrahydrofuryl-; oxetanyl-; thienyl-; tetrahydrothienyl-; pyrrolyl-; pyrrolidinyl-; oxazolyl-; oxazolidinyl-; isoxazolyl-; isoxazolidinyl-; thiazolyl-; thiazolidinyl-; isothiazolyl-; isothiazolidinyl-; pyrazolyl-; pyrazolidinyl-; oxadiazolyl-; thiadiazolyl, imidazolyl-; imidazolidinyl-; pyridinyl-; pyrazinyl-; pyrimidinyl-; pyridazinyl-; piperidinyl-; piperazinyl-; triazolyl-; triazinyl-; tetrazolyl-; pyranyl-; azetidinyll-; morfolinyl-, para-thiazinyl-; indolyl-; indolinyl-; benzo[b]furyl-; 2,3-dihydrobenzofuryl-; 2-H-chromenyl-; chromanyl-; benzo-thienyl-; 1H-indazolyl-; benzimidazolyl-; benzoxazolyl-; benzisoxazolyl-; benzthiazolyl-; chinolyl-; isochinolyl-; ftalazinyl-; chinazolinyll-; chinoxalinyll-; a purinyl-

skupiny; přičemž arylový a heteroarylový zbytek je každý nezávisle substituován 0 až 2 substituenty R^{14} ;

kde

-- R^{14} představuje člen zvolený ze souboru sestávajícího z
- (C_1 - C_4) alkylskupiny; - (C_3 - C_7) cykloalkylskupiny; fenyl-
skupiny; benzylskupiny; pyridylskupiny a chinolylskupiny;
přičemž tato alkyl-, cykloalkyl-, fenyl-, benzyl-,
pyridyl- a chinolylskupina je substituována 0, 1 nebo 2
substituenty -F, -Cl, -CH₃, -OR¹⁶, -NO₂, -CN nebo -NR¹⁶R¹⁷;
a R^{14} dále sestává z -F; -Cl; -CF₃; oxoskupiny (=O); -OR¹⁶;
-NO₂; -CN; -C(=O)OR¹⁶; -O-C(=O)R¹⁶; -C(=O)NR¹⁶R¹⁷;
-O-C(=O)NR¹⁶R¹⁷; -NR¹⁶R¹⁷; -NR¹⁶C(=O)R¹⁷; -NR¹⁶C(=O)OR¹⁷;
-NR¹⁶S(=O)₂R¹⁷; nebo -S(=O)₂NR¹⁶R¹⁷; kde R^{16} a R^{17} mají výše
uvedený význam;

a dále kde

--- R^{15} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího z -H; -C(=O)R¹⁶; -OR¹⁶; -(C_1 - C_4) alkyl-OR¹⁶; -C(=O)OR¹⁶;
- (C_1 - C_2) alkyl-C(=O)OR¹⁶; -C(=O)NR¹⁶R¹⁷; -(C_1 - C_4) alkylskupiny;
- (C_2 - C_4) alkenylskupiny; - (CH₂)_u- (C_3 - C_7) cykloalkylskupiny, kde u představuje číslo 0, 1 nebo 2; fenylskupiny;
benzylskupiny; pyridylskupiny a chinolylskupiny; přičemž
alkyl-, alkenyl-, alkoxy-, cykloalkyl-, fenyl-, benzyl-,
pyridyl- nebo chinolylskupina je substituována 0 až 3
substituenty R^{12} ; kde R^{16} a R^{17} mají výše uvedený význam; a

kde

---- R^{12} představuje člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího z -F; -Cl; -CO₂R¹⁸; -OR¹⁶; -CN; -C(=O)NR¹⁸R¹⁹;
-NR¹⁸R¹⁹; -NR¹⁸C(=O)R¹⁹; -NR¹⁸C(=O)OR¹⁹; -NR¹⁸S(=O)_pR¹⁹;

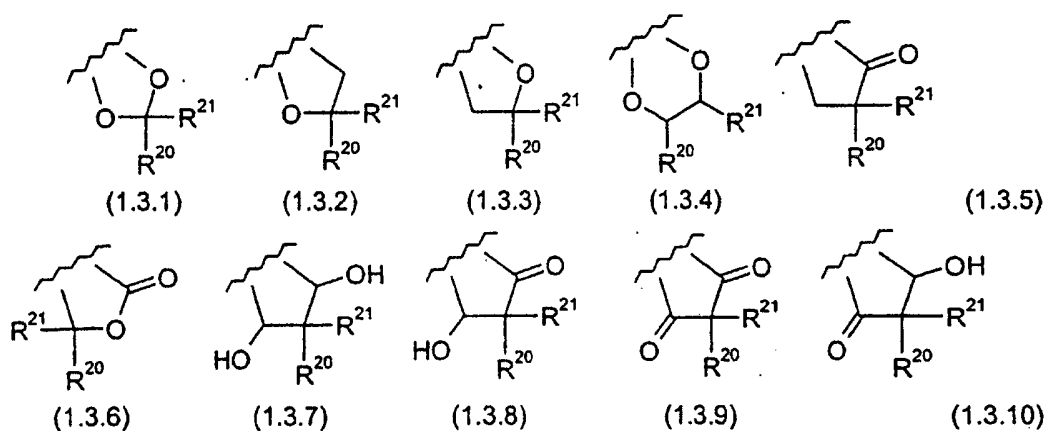
$-S(=O)_pNR^{18}R^{19}$, kde p představuje číslo 1 nebo 2; $-(C_1-C_4)$ alkylskupiny a $-(C_1-C_4)$ alkoxy skupiny v případě, že R^{12} má význam skupiny $-OR^{16}$ uvedený výše a R^{16} představuje $-(C_1-C_4)$ alkylskupinu; přičemž uvedená alkylová a alkoxylová skupina je každá nezávisle substituována 0 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z $-F$; $-Cl$; $-(C_1-C_2)$ alkoxykarbonylskupiny; $-(C_1-C_2)$ alkylkarbonylskupiny a $-(C_1-C_2)$ alkylkarbonyloxyskupiny; kde R^{16} má výše uvedený význam; a

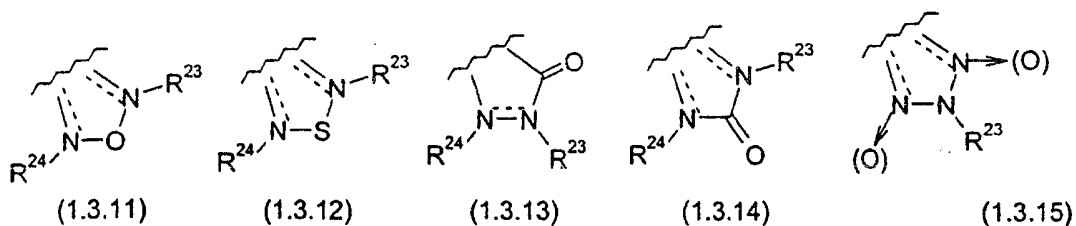
kde

----- R^{18} a R^{19} jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z $-H$; $-(C_1-C_4)$ alkylskupiny a fenylskupiny; přičemž alkylskupina a fenylskupina je substituována 0 až 3 substituenty $-F$ nebo $-Cl$;

nebo v případě, že G^1 představuje fenylskupinu,

-(d) R^5 a R^6 jsou brány dohromady za vzniku zbytku, kterým je člen zvolený ze souboru sestávajícího ze zbytků parciálního vzorce (1.3.1) až (1.3.15):





kde

--R²⁰ a R²¹ představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího z -H; -F; -Cl; -CH₃; -CH₂F; -CHF₂; -CF₃; -OCH₃; a -OCF₃;

--R²³ a R²⁴ představuje každý nezávisle -H; -CH₃, -OCH₃; -CH₂CH₃; -OCH₂CH₃; -CH₂CH₂CH₃; -CH₂(CH₃)₂; -CH₂CH₂CH₂CH₃; -CH(CH₃)CH₂CH₃; -CH₂CH(CH₃)₂; -C(CH₃)₃; nebo chybí, a v tomto případě přerušovaná čára představuje dvojnou vazbu;

-G¹ představuje zbytek, který zahrnuje nasycený nebo nenasyčený uhlíkatý kruhový systém, který je 3- až 7členný monocyklický, nebo 7- až 12členný anelovaný polycyklický, přičemž G¹ nepředstavuje přerušený nebo omezený biarylový zbytek jak je definován dále ve významu G²; přičemž popřípadě jeden uhlíkový atom tohoto uhlíkatého kruhového systému může být nahrazen heteroatomem zvoleným z dusíku, kyslíku a síry, a popřípadě druhý a dále popřípadě třetí uhlíkový atom tohoto systému může být nahrazen dusíkem;

přičemž

zbytek ve významu G¹ je substituován na kterémkoliv nebo kterýchkoliv ze svých kruhů substituenty R⁴, R⁵ a R⁶, které mají výše uvedený význam;

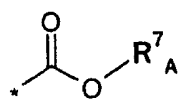
-G² představuje nasycený nebo nenasycený uhlíkatý kruhový systém, který je 3- až 7členný monocyklický, nebo 7- až 12členný anelovaný polycyklický, nebo 7- až 18členný přerušený nebo omezený biarylový zbytek, přičemž popřípadě jeden uhlíkový atom každého z těchto uhlíkatých kruhových systémů může být nahrazen heteroatomem zvoleným z dusíku, kyslíku a síry, a popřípadě druhý a dále popřípadě třetí uhlíkový atom tohoto systému může být nahrazen dusíkem;

přičemž

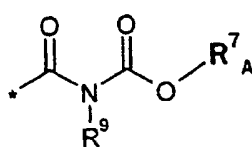
zbytek ve významu G² je substituován na kterémkoliv nebo kterýchkoliv ze svých kruhů substituenty R¹ a R², které mají výše uvedený význam;

-E představuje člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího ze

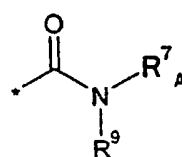
-(a) souboru sestávajícího zbytků parciálního vzorce 1.1.1 až 1.1.15



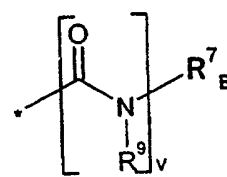
(1.1.1)



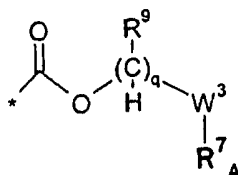
(1.1.2)



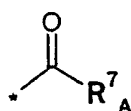
(1.1.3)



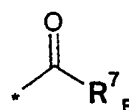
(1.1.4)



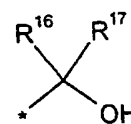
(1.1.5)



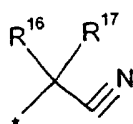
(1.1.6)



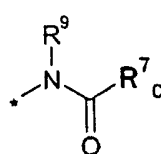
(1.1.7)



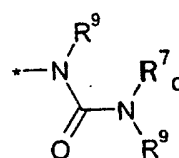
(1.1.8)



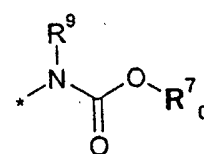
(1.1.9)



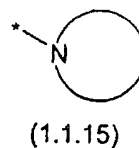
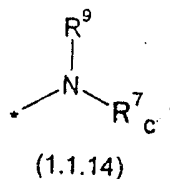
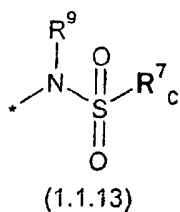
(1.1.10)



(1.1.11)



(1.1.12)



kde

R^{16} a R^{17} mají výše uvedený význam; a R^9 má dále uvedený význam;

* označuje místo připojení zbytku parciálního vzorce (1.1.1) až (1.1.15) ke zbývajícím částem obecného vzorce (1.0.0);

--q představuje číslo 1, 2 nebo 3, přičemž když q představuje číslo 2, potom R^9 alespoň v jednom případě představuje -H, a když q představuje číslo 3, potom R^9 alespoň ve dvou případech představuje -H;

--v představuje číslo 0 nebo 1;

---W³ představuje zbytek vzorce -O-; -N(R^9)-, kde R^9 má dále uvedený význam; nebo -OC(=O)-;

--R⁷_A představuje člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího z

--(1) -H;

--(2) -(C₁-C₆) alkylskupiny; -(C₂-C₆) alkenylskupiny a -(C₂-C₆) alkynylskupiny; přičemž tato alkyl-, alkenyl- a alkynylskupina je substituována 0 až 3 substituenty R^{10} , kde R^{10} má výše uvedený význam;

--(3) - $(\text{CH}_2)_u$ - $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cykloalkylskupiny, kde u představuje číslo 0, 1 nebo 2; a $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cykloalkylová část je substituována 0 až 3 substituenty R^{10} , kde R^{10} má výše uvedený význam;

a

--(4) fenylskupiny, benzylskupiny a pyridylskupiny, přičemž tato fenylskupina, benzylskupina a pyridylskupina je nezávisle substituována 0 až 3 substituenty R^{10} , kde R^{10} má výše uvedený význam;

-- R_B^7 představuje člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího ze

--(1) tetrazol-5-yl-; 1,2,4-triazol-3-yl-; 1,2,4-triazol-3-on-5-yl-; 1,2,3-triazol-5-yl-; imidazol-2-yl-; imidazol-4-yl-; imidazolidin-2-on-4-yl-; 1,3,4-oxadiazolyl-; 1,3,4-oxadiazol-2-on-5-yl-; 1,2,4-oxadiazol-3-yl-; 1,2,4-oxadiazol-5-on-3-yl-; 1,2,4-oxadiazol-5-yl-; 1,2,4-oxadiazol-3-on-5-yl-; 1,2,5-thiadiazolyl-; 1,3,4-thiadiazolyl-; morfolinyl-; parathiazinyl-; oxazolyl-; isoxazolyl-; thiazolyl-; isothiazolyl-; pyrrolyl-; pyrazolyl-; sukcinimidyl-; glutarimidyl-; pyrrolidonyl-; 2-piperidonyl-; 2-pyridonyl-; 4-pyridonyl-; pyridazin-3-onyl-; pyridyl-; pyrimidinyl-; pyrazinyl- a pyridazinylskupiny;

a

--(2) indolyl-; indolinyl-; isoindolinyl-; benzo[b]furyl-; 2,3-dihydrobenzofuryl-; 1,3-dihydroisobenzofuryl-; 2H-1-benzopyranyl-; 2-H-chromenyl-; chromanyl-; benzothienyl-; 1H-indazolyl-; benzimidazolyl-; benzoxazolyl-; benzisoxazolyl-; benzothiazolyl, benzotriazolyl-; benzotriazi-

nyl-; ftalazinyl, 1,8-naftyridinyl, chinolyl-; isochinolyl-; chinazolinyl-; chinoxalinylnyl-; pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl-; pyrimido[4,5-d]pyrimidinyl-; imidazo[1,2-a]pyridinyl-; pyridopyridinyl-; pteridinyl- a 1H-purinylskupiny;

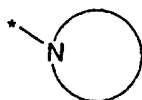
příčemž kterýkoliv zbytek uvedený výše v odstavci (1) nebo (2) je popřípadě substituován (i) na kterémkoliv nebo kterýchkoliv ze svých atomů uhlíku popřípadě substituentem R^{14} , kde R^{14} má výše uvedený význam; (ii) na kterémkoliv nebo kterýchkoliv ze svých atomů dusíku, které nepředstavují místo připojení tohoto zbytku, popřípadě substituentem R^{15} , kde R^{15} má výše uvedený význam, včetně všech jeho tautomerních forem; a (iii) na kterémkoliv svém atomu síry, který nepředstavuje místo připojení tohoto zbytku, 0, 1 nebo 2 atomy kyslíku;

-- R^9 představuje člen zvolený ze souboru sestávajícího z -H; -(C_1 - C_4) alkylskupiny; -(C_3 - C_7) cykloalkylskupiny; fenylskupiny; benzylskupiny; pyridylskupiny; -C(=O)OR¹⁶; -C(=O)R¹⁶; -OR¹⁶; -(C_1 - C_2) alkyl-OR¹⁶ a -(C_1 - C_2) alkyl-C(=O)OR¹⁶; kde R^{16} má výše uvedený význam;

-- R^7 představuje člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího z významů R^7_A a významů R^7_B uvedených výše;

a dále kde

zbytek parciálního vzorce 1.1.15



(1.1.15)

-- zahrnuje nasycený nebo nenasycený 4- až 8členný monocyklický, nebo 5- až 10členný anelovaný nebo otevřený bicyklický, karbocyklický kruhový systém, který obsahuje dusíkový heteroatom, který je znázorněn v parciálním vzorci 1.1.15; přičemž 1 až 3 z uhlíkových atomů tohoto karbocyklického kruhového systému mohou popřípadě být individuálně nahrazeny dusíkovým heteroatomem; nebo 1 uhlíkový atom tohoto systému může být popřípadě nahrazen heteroatomem kyslíku nebo heteroatomem síry; nebo 2 uhlíkové atomy tohoto systému mohou být popřípadě individuálně nahrazeny heteroatomem dusíku a heteroatomem kyslíku nebo heteroatomem dusíku a heteroatomem síry;

přičemž

jakýkoliv zbytek parciálního vzorce 1.1.15 uvedeného výše je popřípadě substituován (1) na kterémkoliv nebo na kterýchkoliv ze svých atomů uhlíku substituentem R^{14} , kde R^{14} má výše uvedený význam; (2) na kterémkoliv nebo na kterýchkoliv ze svých atomů uhlíku substituentem R^{15} , kde R^{15} má výše uvedený význam, včetně všech jeho tautomerních forem a popřípadě N-oxidových forem; nebo (3) na kterémkoliv svém atomu síry 0, 1 nebo 2 atomy kyslíku; a

E je dále zvolen ze souboru sestávajícího ze

- (b) zbytku zahrnujícího člen zvolený ze souboru sestávajícího z $-O-P(=O)(OH)_2$ (zbytku kyseliny fosforečné); $-PH(=O)OH$ (zbytku kyseliny fosfinové); $-P(=O)(OH)_2$ (zbytku kyseliny fosfonové); $-[P(=O)(OH)-O(C_1-C_4)\text{alkyl}]$ (alkylfosfonoskupiny); $-P(=O)(OH)-O(C_1-C_4)\text{alkyl}$ (alkylfosfinylskupiny); $-P(=O)(OH)NH_2$ (fosforamid skupiny); $-P(=O)(OH)-NH(C_1-C_4)\text{alkyl}$ a $-P(=O)(OH)NHR^{25}$ (substituované fosforamid skupiny); $-O-S(=O)_2OH$ (zbytku kyseliny sírové);

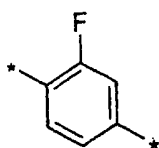
-S(=O)₂OH (zbytku sulfonové kyseliny); -S(=O)₂NHR²⁶ a
 -NHS(=O)₂R²⁶ (sulfonamidorskupiny), kde R²⁶ představuje
 -CH₃, -CF₃ nebo o-toluylskupinu; a acylsulfonamidorskupiny
 zvolené ze souboru sestávajícího z -C(=O)NHS(=O)₂R²⁵;
 -C(=O)NHS(=O)₂NH₂; -C(=O)NHS(=O)₂(C₁-C₄)alkyl; -C(=O)NHS-
 (=O)₂NH(C₁-C₄)alkyl; -C(=O)NHS(=O)₂N[(C₁-C₄)alkyl]₂;
 -S(=O)₂NHC(=O)(C₁-C₄)alkyl; -S(=O)₂NHC(=O)NH₂; -S(=O)₂NHC-
 (=O)NH(C₁-C₄)alkyl; -S(=O)₂NHC(=O)N[(C₁-C₄)alkyl]₂;
 -S(=O)₂NHC(=O)R²⁵; -S(=O)₂NHCN; -S(=O)₂NHC(=S)NH₂;
 -S(=O)₂NHC(=S)NH(C₁-C₄)alkyl; -S(=O)₂NHC(=S)N[(C₁-C₄)-
 alkyl]₂; a -S(=O)₂NHS(=O)₂R²⁵;

kde

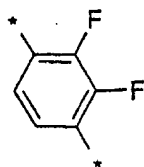
--R²⁵ představuje -H; -(C₁-C₄)alkylskupinu; fenylskupinu; nebo
 -OR¹⁸, kde R¹⁸ má výše uvedený význam;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

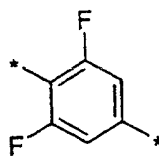
Předmětem vynálezu jsou zejména sloučeniny obecného vzorce
 1.0.0, uvedeného výše, kde skupina G² a substituenty R¹ a R²
 skupiny G² jsou zvoleny tak, že výsledná část sloučeniny
 obecného vzorce 1.0.0 představuje zbytek zvolený ze souboru
 sestávajícího ze zbytků parciálního vzorce 2.5.1 až 2.5.50



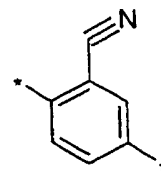
(2.5.1)



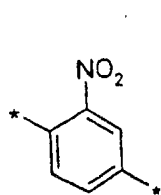
(2.5.2)



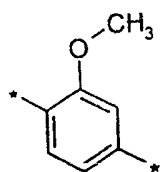
(2.5.3)



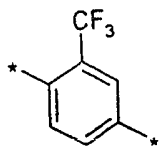
(2.5.4)



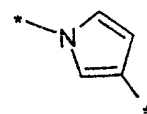
(2.5.5)



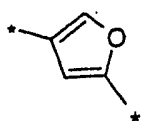
(2.5.6)



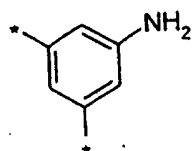
(2.5.7)



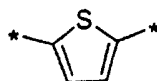
(2.5.8)



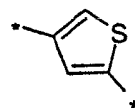
(2.5.9)



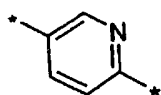
(2.5.10)



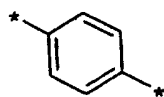
(2.5.11)



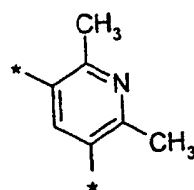
(2.5.12)



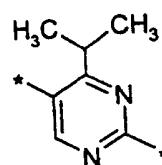
(2.5.13)



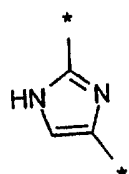
(2.5.14)



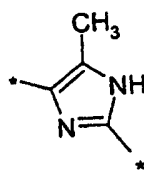
(2.5.15)



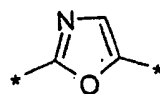
(2.5.16)



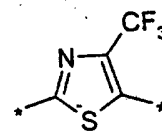
(2.5.17)



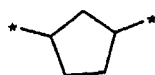
(2.5.18)



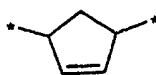
(2.5.19)



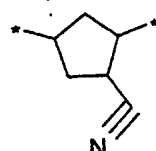
(2.5.20)



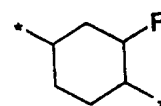
(2.5.21)



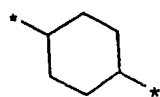
(2.5.22)



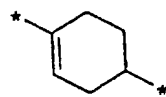
(2.5.23)



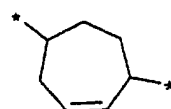
(2.5.24)



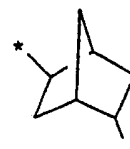
(2.5.25)



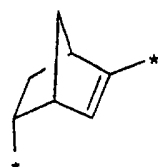
(2.5.26)



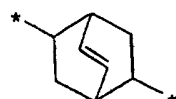
(2.5.27)



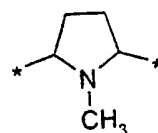
(2.5.28)



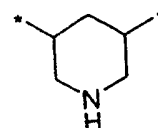
(2.5.29)



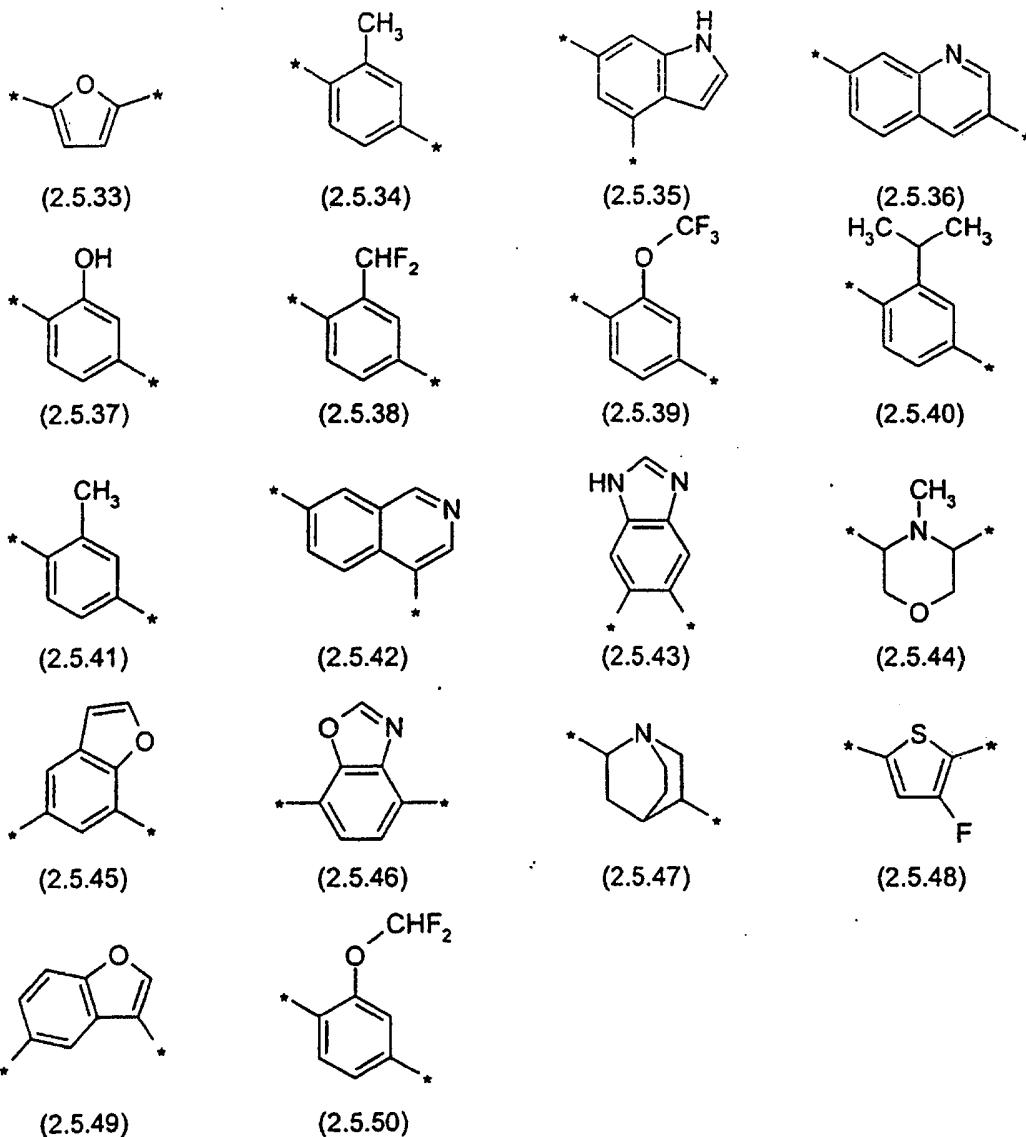
(2.5.30)



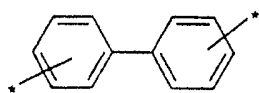
(2.5.31)



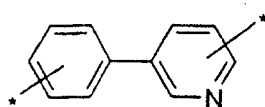
(2.5.32)



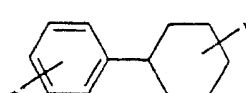
Předmětem vynálezu jsou zejména také sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, uvedeného výše, kde skupina G^2 představuje 7- až 18členný přerušený nebo omezený biarylový zbytek zahrnující člen zvolený ze souboru sestávajícího ze zbytků parciálních vzorců 1.2.1 až 1.2.32



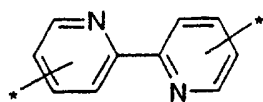
(1.2.1)



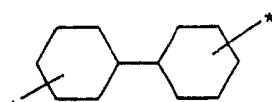
(1.2.2)



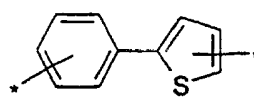
(1.2.3)



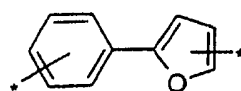
(1.2.4)



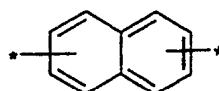
(1.2.5)



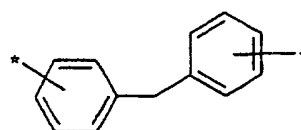
(1.2.6)



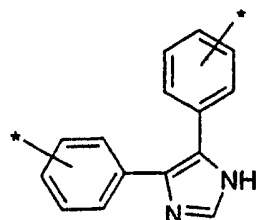
(1.2.7)



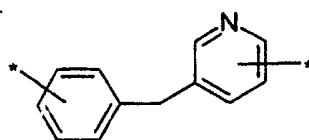
(1.2.8)



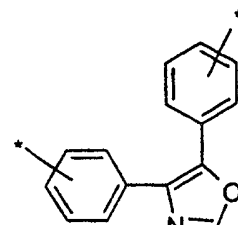
(1.2.9)



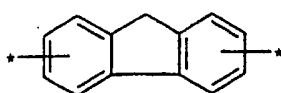
(1.2.10)



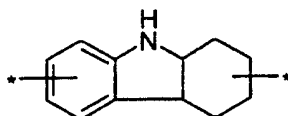
(1.2.11)



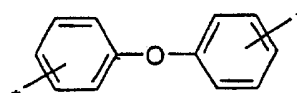
(1.2.12)



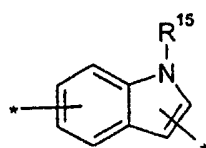
(1.2.13)



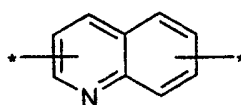
(1.2.14)



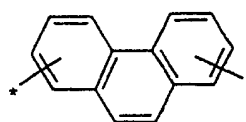
(1.2.15)



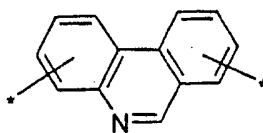
(1.2.16)



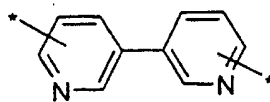
(1.2.17)



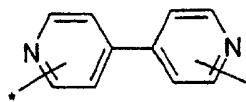
(1.2.18)



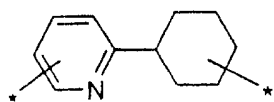
(1.2.19)



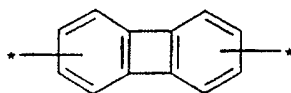
(1.2.20)



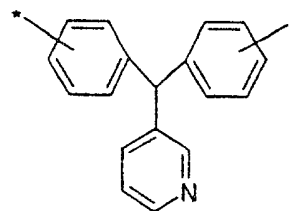
(1.2.21)



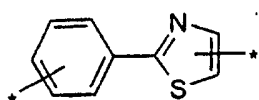
(1.2.22)



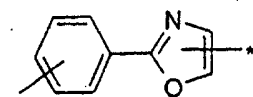
(1.2.23)



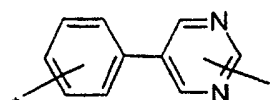
(1.2.24)



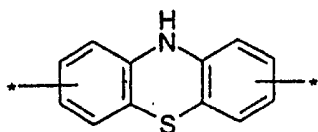
(1.2.25)



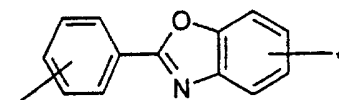
(1.2.26)



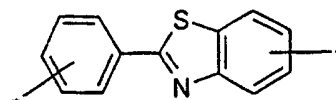
(1.2.27)



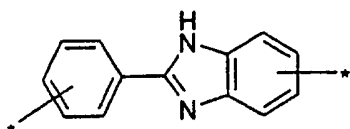
(1.2.28)



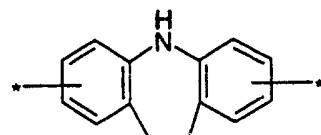
(1.2.29)



(1.2.30)



(1.2.31)



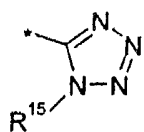
(1.2.32)

kde * označuje dvě místa připojení této skupiny G^2 ke zbývajícím složkám obecného vzorce 1.0.0.

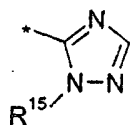
Předmětem vynálezu jsou zejména výše uvedené sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, kde terminální skupina E zahrnuje člen zvolený ze souboru sestávajícího ze zbytků parciálních vzorců 1.1.1 až 1.1.3, 1.1.5, 1.1.6 a 1.1.10 až 1.1.14, kde R_A^7 nebo R_C^7 přednostně představuje vodík, methylskupinu, trifluor-methylskupinu, isopropylskupinu, fenylskupinu, cyklopropylskupinu, cyklobutylskupinu, cyklopentylskupinu nebo cyklohexylskupinu.

Předmětem vynálezu jsou také sloučeniny obecného vzorce 1.0.0., kde E zahrnuje zbytky parciálního vzorce 1.1.4 a 1.1.10 až 1.1.14. Přednostním významem R_B^7 v parciálním vzorci 1.1.4, kde v představuje číslo 0 nebo 1, nebo R_C^7 v parciálním

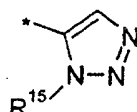
vzorci 1.1.10 až 1.1.14, je význam člena zvoleného ze souboru sestávajícího ze zbytků parciálního vzorce 1.4.1 až 1.4.32



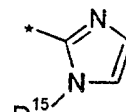
tetrazol-5-yl
(1.4.1)



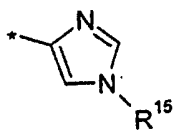
1,2,4-triazol-3-yl
(1.4.2)



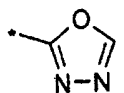
1,2,3-triazol-5-yl
(1.4.3)



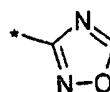
imidazol-2-yl
(1.4.4)



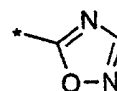
imidazol-4-yl
(1.4.5)



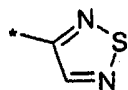
1,3,4-oxadiazolyl
(1.4.6)



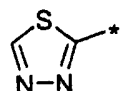
1,2,4-oxadiazol-3-yl
(1.4.7)



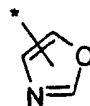
1,2,4-oxadiazol-5-yl
(1.4.8)



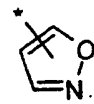
1,2,5-thiadiazol-2-yl
(1.4.9)



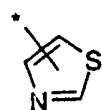
1,3,4-thiadiazolyl
(1.4.10)



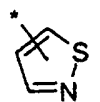
oxazolyl
(1.4.11)



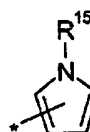
isoxazolyl
(1.4.12)



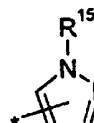
thiazolyl
(1.4.13)



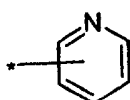
isothiazolyl
(1.4.14)



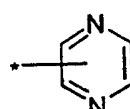
pyrrolyl
(1.4.15)



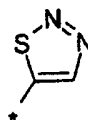
pyrazolyl
(1.4.16)



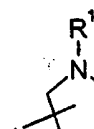
pyridyl
(1.4.17)



pyrazinyl
(1.4.18)



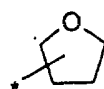
1,2,3-thiadiazol-5-yl
(1.4.19)



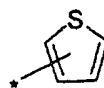
pyrrolidinyl
(1.4.20)



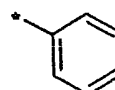
furanyl
(1.4.21)



tetrahydrofuranyl
(1.4.22)



thienyl
(1.4.23)

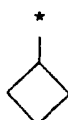


fenyl
(1.4.24)



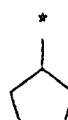
cyklopropyl

(1.4.25)



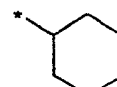
cyklobutyl

(1.4.26)



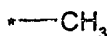
cyklopentyl

(1.4.27)



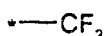
cyklohexyl

(1.4.28)



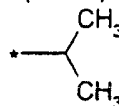
methyl

(1.4.29)



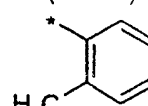
trifluormethyl

(1.4.30)



iso-propyl

(1.4.31)

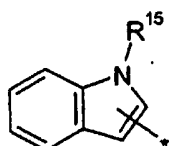


o-tolyl

(1.4.32)

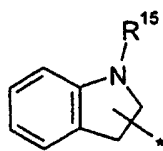
kde * označuje místo připojení ke zbývající části obecného vzorce 1.0.0, a kde každý atom uhlíku je popřípadě substituován substituentem R^{14} ; a R^{14} a R^{15} mají výše uvedený význam; včetně všech jejich tautomerních forem a popřípadě N-oxidových forem.

Předmětem vynálezu jsou dále také výše uvedené sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, kde terminální skupina E zahrnuje zbytek parciálního vzorce 1.1.4 a 1.1.10 až 1.1.14, přičemž R^7_B a R^7_C v těchto parciálních vzorcích 1.1.4 a 1.1.10 až 1.1.14 představuje každý nezávisle člen zvolený ze souboru sestávajícího ze zbytků parciálního vzorce 1.5.1 až 1.5.29



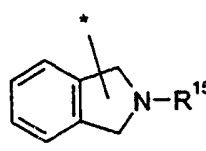
indolyl

(1.5.1)



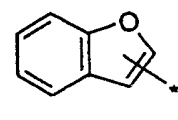
indolyl

(1.5.2)



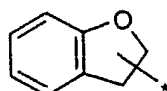
isoindolyl

(1.5.3)



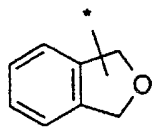
benzo[b]furanyl

(1.5.4)



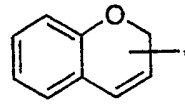
2,3-dihydrobenzofuranyl

(1.5.5)



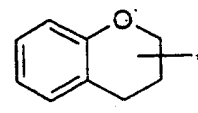
1,3-dihydroisobenzofuranyl; phthalanyl

(1.5.6)



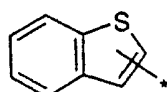
2H-1-benzopyranyl

(1.5.7)



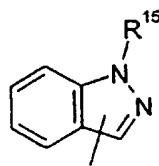
chromanyl

(1.5.8)



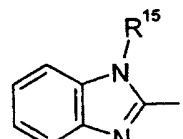
benzothieryl

(1.5.9)



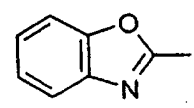
1H-indazolyl

(1.5.10)



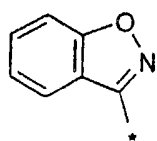
benzimidazolyl

(1.5.11)

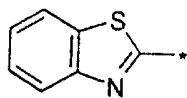


benzoxazolyl

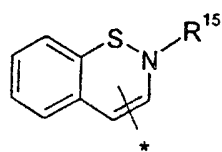
(1.5.12)



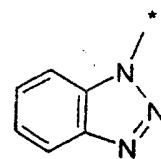
benzisoxazolyl
(1.5.13)



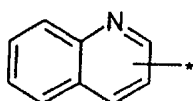
benzothiazolyl
(1.5.14)



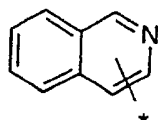
2H-1,2-benzothiazinyl
(1.5.15)



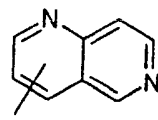
benzotriazolyl
(1.5.16)



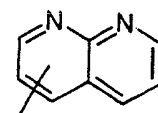
chinolinyl
(1.5.17)



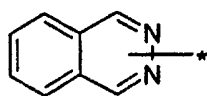
isochinolinyl
(1.5.18)



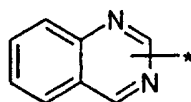
1,6-naftyridinyl
(1.5.19)



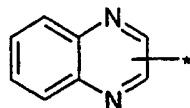
1,8-naftyridinyl
(1.5.20)



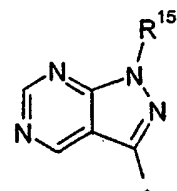
ftalazinyl
(1.5.21)



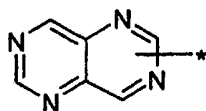
chinazolinyl
(1.5.22)



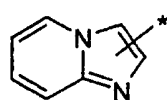
chinoxalinyl
(1.5.23)



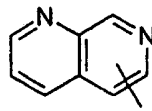
1H-pyrazolo[3,4-d]-
pyrimidinyl
(1.5.24)



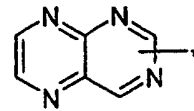
pyrimido[5,4-d]-
pyrimidinyl
(1.5.25)



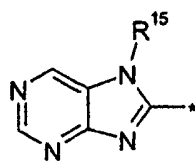
imidazo-[1,2-a]-
pyridinyl
(1.5.26)



1,7-naftyridinyl
(1.5.27)



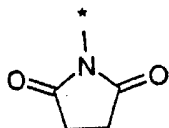
pteridinyl
(1.5.28)



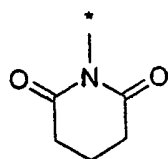
1H-purinyl
(1.5.29)

kde * označuje místo připojení ke zbývajícím částem obecného vzorce 1.0.0, a kde každý atom uhlíku je popřípadě substitován substituentem R^{14} ; a R^{14} a R^{15} mají výše uvedený význam; včetně všech jejich tautomerních forem a popřípadě N-oxidových forem.

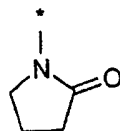
Předmětem vynálezu jsou také sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, kde terminální skupina E představuje zbytek parciálního vzorce 1.1.15, v němž počet a poloha uhlíkových atomů, jejich náhrada jedním nebo více heteroatomy a rovněž substituce jednoho nebo více těchto atomů uhlíku substituentem R^{14} , kde R^{14} představuje oxoskupinu ($=O$), jsou takové, že E zahrnuje člen zvolený ze souboru sestávajícího ze zbytků parciálního vzorce 1.7.1 až 1.7.46



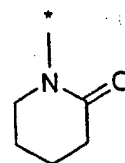
sukcinimid-1-yl
(1.7.1)



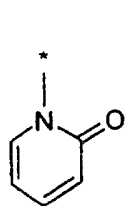
glutarimid-1-yl
(1.7.2)



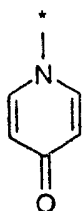
pyrrolidin-2-on-1-yl
(1.7.3)



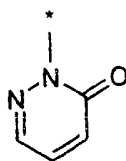
piperid-2-on-1-yl
(1.7.4)



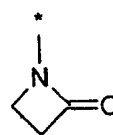
pyrid-2-on-1-yl
(1.7.5)



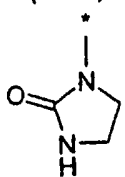
pyrid-4-on-1-yl
(1.7.6)



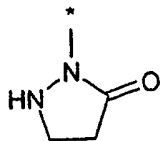
pyridazin-3-on-2-yl
(1.7.7)



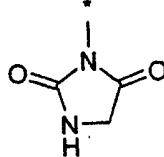
azetidin-2-on-1-yl
(1.7.8)



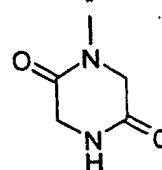
imidazolidin-2-on-1-yl
(1.7.9)



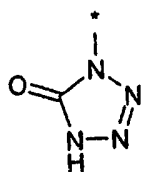
pyrazol-5-on-1-yl
(1.7.10)



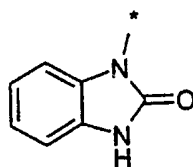
imidazolidin-2,4-dion-1-yl
(1.7.11)



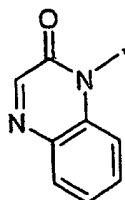
piperazin-2,5-dion-1-yl
(1.7.12)



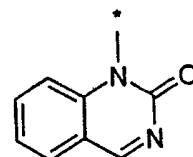
4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl
(1.7.13)



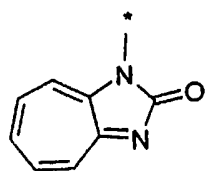
benzimidazolin-2-on-1-yl
(1.7.14)



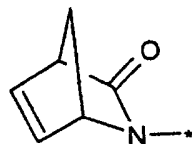
1H-chinoxalin-2-on-1-yl
(1.7.15)



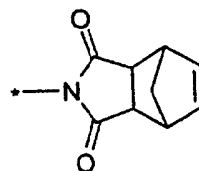
1H-chinazolin-2-on-1-yl
(1.7.16)



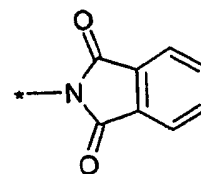
1H-cykloheptimidazol-2-on-1-yl
(1.7.17)



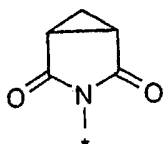
2-azabicyklo[2,2,1]-hept-5-en-3-on-1-yl
(1.7.18)



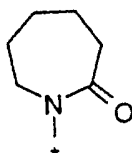
norborn-5-en-2,3-dikarboximid-1-yl
(1.7.19)



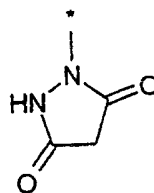
ftalimid-1-yl;
1H-isoindol-1,3(2H)-dion-1-yl
(1.7.20)



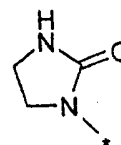
3-azabicyklo[3,1,0]-hexan-2,4-dion-3-yl
(1.7.21)



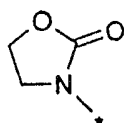
2H-azepin-2-on-1-yl
(1.7.22)



pyrazolidin-3,5-dion-1-yl
(1.7.23)

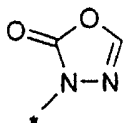
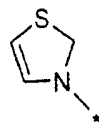


imidazolidin-2-on-1-yl
(1.7.24)



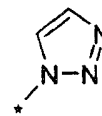
oxazolidin-2-on-1-yl

(1.7.25)

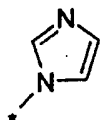
1,3,4-oxadiazol-
2(3*H*)-on-3-yl
(1.7.26)

thiazol-3-yl

(1.7.27)

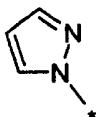
1*H*-1,2,3-triazol-1-yl

(1.7.28)



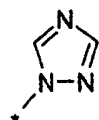
imidazol-1-yl

(1.7.29)



pyrazol-1-yl

(1.7.30)

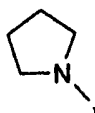
1*H*-1,2,4-triazol-1-yl

(1.7.31)



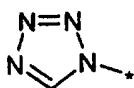
azetidin-1-yl

(1.7.32)



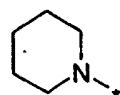
pyrrolidin-1-yl

(1.7.33)



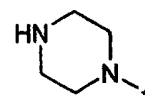
tetrazol-1-yl

(1.7.34)



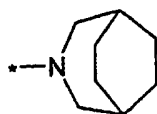
piperidin-1-yl

(1.7.35)

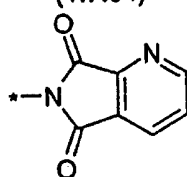


piperazin-1-yl

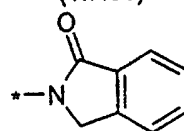
(1.7.36)

3-azabicyclo[3.2.2]-
non-3-yl

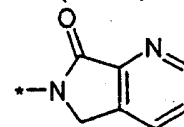
(1.7.37)

pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-
5,7-dion-6-yl

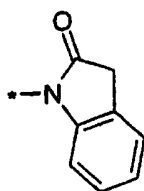
(1.7.38)

2,3-dihydro-*iso*-indol-
1-on-2-yl

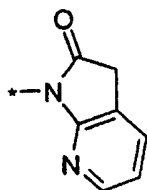
(1.7.39)

pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-
7-on-6-yl

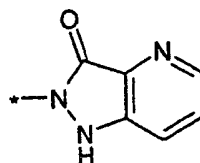
(1.7.40)

1,3-dihydro-indol-2-
on-1-yl

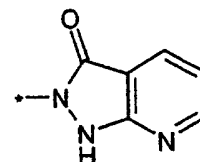
(1.7.41)

pyrrolo[4,5-*b*]pyridin-
3-on-2-yl

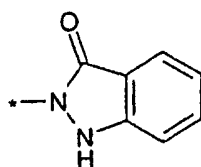
(1.7.42)

1*H*-pyrazolo[4,5-*e*]-
pyridin-7-on-2-yl

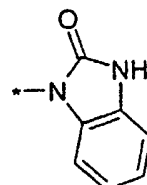
(1.7.43)

1*H*-pyrazolo[4,5-*b*]-
pyridin-4-on-2-yl

(1.7.44)

1*H*-indazol-3-on-2-yl

(1.7.45)

1*H*-benzimidazol-2-
on-3-yl

(1.7.46)

Kterýkoliv zbytek, který je členem zvoleným ze souboru sestávajícího ze zbytků parciálních vzorců 1.7.1 až 1.7.46, znázorněných výše, je popřípadě substituován (1) na kterémkoliv nebo kterýchkoliv ze svých atomů uhlíku substituentem R^{14} , kde R^{14} má výše uvedený význam; (2) na kterémkoliv nebo kterýchkoliv ze svých atomů dusíku substituentem R^{15} , kde R^{15} má výše uvedený význam, včetně všech jeho tautomerních forem a popřípadě N-oxidových forem; nebo (3) na kterémkoliv atomu síry 0, 1 nebo 2 atomy kyslíku.

Dále je předmětem vynálezu způsob léčení subjektu, který trpí chorobou nebo stavem zprostředkovaným enzymem PDE4, zejména jeho podtypem D, v rámci jeho úlohy regulovat aktivaci a degranulaci lidských eosinofilů, jehož podstata spočívá v tom, že se subjektu, který takové léčení potřebuje, podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, uvedeného výše. Podobně je předmětem vynálezu farmaceutická kompozice pro použití při léčení, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce 1.0.0, uvedeného výše, spolu s farmaceuticky vhodným nosičem.

Předmětem vynálezu jsou inhibitory isozymu PDE4, zejména podtypu D, zahrnující sloučeninu obecného vzorce 1.0.0, uvedeného výše, která je užitečná při léčení nebo prevenci jedné nebo více chorob, poruch a stavů zvolených ze souboru sestávajícího z

- asthma jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či asthma zvoleného ze souboru sestávajícího z atopického asthma; neatopického asthma; alergického asthma; atopického průduškového asthma zprostředkovaného IgE; průduškového asthma; esenciálního asthma; pravého asthma; asthma z vnitřních příčin vyvolaného patofyziologickými poruchami; asthma z vnějších příčin; esenciálního asthma s neznámou nebo nejasnou příčinou;

neatopického asthma; bronchitického asthma; emfyzemoidního asthma; námahového asthma; profesionálního asthma; infekčního asthma vyvolaného bakteriálními, fungálními, protozoálními a virovými infekcemi; nealergického asthma; počínajícího asthma a syndromu sípavosti u dětí;

- chronické nebo akutní bronchokonstrikce; chronické bronchitis; obstrukce malých cest dýchacích; a emfyzému;

- obstrukčních nebo zánětlivých chorob dýchacích cest jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či obstrukční nebo zánětlivé choroby dýchacích cest, která je zvolena ze souboru sestávajícího z asthma; pneumokoniosy; chronické eosinofilní pneumonie; chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN); CHOPN, která zahrnuje chronickou bronchitis, plicní emfyzém nebo dušnost, které jsou s ní spojeny; CHOPN, která je charakteristická nevratnou, progresivní obstrukcí dýchacích cest; syndromu dechové tísně u dospělých (ARDS) a exacerpace hyperreaktivity dýchacích cest následkem léčení jiným léčivem;

- pneumokoniosy jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či pneumokoniosy zvolené ze souboru sestávajícího z aluminiosy či choroby pracovníků přicházejících do styku s bauxitem; anthrakosy či uhlokopské choroby; asbestosy či asthma montérů vytápění; chalikosy či choroby brusičů skla; ptilosy vyvolané inhalací prachu ze pštrosího peří; siderosy vyvolané inhalací částeczek železa; silikosy či choroby brusičů kamene; bysinosy či asthmatu z bavlněného prachu a mastkové pneumokoniosy;

- bronchitis jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či bronchitis zvolené ze souboru sestávajícího z akutní bronchitis; akutní laryngotracheální bronchitis; arašídové bronchitis; katarální bronchitis; kruposní bronchitis; suché

bronchitis; infekční asthmatické bronchitis; produktivní bronchitis; stafylokokové nebo streptokokové bronchitis; a vesikulární bronchitis;

- bronchiektasie jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či bronchiektasie, která je zvolena z cylindrické bronchiektasie; vakovité bronchiektasie; fusiformní bronchiektasie; kapilární bronchiektasie; cystické bronchiektasie; suché bronchiektasie; a folikulární bronchiektasie;

- sezónní alergické rhinitis; a celoroční alergické rhinitis; a sinusitis jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či sinusitis, která je zvolena ze souboru sestávajícího z hnisavé sinusitis a nehnisavé sinusitis; akutní a chronické sinusitis; ethmoidální sinusitis, frontální sinusitis, maxilární sinusitis a sfenoidní sinusitis;

- rheumatoidní arthrititis jakéhokoliv typu, etiologie a patogeneze; či rheumatoidní arthrititis zvolené ze souboru sestávajícího z akutní arthrititis; akutní dnové arthrititis; chronické zánětlivé arthrititis; degenerativní arthrititis; infekční arthrititis; Lymeské arthrititis; proliferační arthrititis; psoriatické arthrititis; a vertebrální arthrititis;

- dny a horečky a bolesti spojené se zánětem;

- chorob souvisejících s eosinofily jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či chorob souvisejících s eosinofily zvolených ze souboru sestávajícího z eosinofilie; plicní infiltrační eosinofilie; Löfflerova syndromu; chronické eosinofilní pneumonie; tropické plicní eosinofilie; bronchopneumonické aspergilosy; aspergilomu; granulomů obsahujících eosinofily; alergické granulomatosní angiitis či Churg-

-Straussova syndromu; nodosní polyarteritis (PAN); a systemic-ké nekrotizující vaskulitis;

- atopické dermatitis; či alergické dermatitis; či alergického nebo atopického ekzému;

- kopřivky jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či kopřivky, která je zvolena ze souboru sestávajícího z kopřivky na imunitním základě; kopřivky zprostředkované komplementem; kopřivky indukované urtikagenními látkami; kopřivky indukované fyzikálními faktory; kopřivky indukované stresem; idiopatické kopřivky; akutní kopřivky; chronické kopřivky; angioedému; cholinergické kopřivky; chladové kopřivky v autosomálně dominantní formě nebo v získané formě; kontaktní kopřivky; Quinckeho edému a papulosní kopřivky;

- konjunktivitis jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či konjunktivitis zvolené ze souboru sestávajícího z fotochemické konjunktivitis; akutní katarální konjunktivitis; akutní infekční konjunktivitis; alergické konjunktivitis; atopické konjunktivitis; chronické katarální konjunktivitis; hnisavé konjunktivitis; a jarní konjunktivitis;

- uveitis jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či uveitis zvolené ze souboru sestávajícího ze zánětu celé uvey nebo její části; uveitis anterior; iritis; cyklitis; iridocyklitis; granulomatosní uveitis; negranulomatosní uveitis; fakoantigenní uveitis; uveitis posterior; choroiditis a chorioretinitis;

- psoriasis;

- roztroušené sklerosy jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či roztroušené sklerosy zvolené ze souboru sestávajícího z primární progresivní roztroušené sklerosy; a relabující remitentní roztroušené sklerosy;

- autoimunitních/zánětlivých chorob jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či autoimunitních/zánětlivých chorob zvolených ze souboru sestávajícího z autoimunitních hematologických poruch; hemolytické anémie; aplastické anémie; prosté anémie z nedostatku erythrocytů; idiopatické trombocytopenické purpury; systemického lupus erythematosus; polychondritis; sklerodermy; Wegnerovy granulomatosy; dermatomyositis; chronické aktivní hepatitis; myasthenie gravis; Stevens-Johnsonova syndromu; idiopatické sprue; autoimunitní zánětlivé choroby střev; ulcerosní kolitis; Crohnovy choroby; endokrinní oftalmopatie; Graveho choroby; sarkoidosy; alveolitis; chronické hypersenzitivní pneumonitis; primární biliární cirhosis; juvenilního diabetes či diabetes mellitus typu I; uveitis anterior; granulomatosní uveitis či uveitis posterior; keratokonjunktivitis sicca; epidemické keratokonjunktivitis; difusní intersticiální plicní fibrosy nebo intersticiální plicní fibrosy; idiopatické plicní fibrosy; cystické fibrosy; psoriatické arthrititis; glomerulonefritis popřípadě doprovázené nefrotickým syndromem; akutní glomerulonefritis; idiopatického nefrotického syndromu; nefropatie s minimálními změnami; zánětlivých/hyperproliferálních chorob kůže; psoriasis; atopické dermatitis; kontaktní dermatitis; alergické kontaktní dermatitis; benigního familiárního pemfigu; pemfigu erythematosus; pemfigu foliaceus a pemfigu vulgaris;

- prevence odmítnutí aloštěpu po transplantaci orgánu;

- zánětlivé choroby střev (IBD) jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či zánětlivé choroby střev zvolené ze souboru sestávajícího z ulcerosní kolitis (UC); kolagenové kolitis; kolitis polyposa; transmurální kolitis a Crohnovy choroby (CD);

- septického šoku jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či septického šoku zvoleného ze souboru sestávajícího ze selhání ledvin; akutního selhání ledvin; kachexie; malarické kachexie; hypofyzální kachexie; uremické kachexie; srdeční kachexie; kachexie suprarenalis či Addisonovy choroby; kachexie u nádorových onemocnění; a kachexie následkem infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti;

- poškození jater;

- plicní hypertenze; a plicní hypertenze indukované hypoxií;

- chorob s úbytkem kostní hmoty; primární osteoporosy a sekundární osteoporosy;

- poruch centrálního nervového systému jakéhokoliv typu, etiologie a patogeneze; či poruchy centrálního nervového systému zvolené ze souboru sestávajícího z deprese; Parkinsonovy choroby; poruch učení a paměti; tardivních dyskineze; závislosti na drogách; arteriosklerotické demence a demencí doprovázejících Huntingtonovu choreu; Wilsonovu chorobu, paralyse agitans a atrofie thalamu;

- infekcí, zejména infekcí viry, při nichž viry u svého hostitele zvyšují produkci $\text{TNF-}\alpha$, nebo viry, které jsou citlivé na pozitivní regulaci $\text{TNF-}\alpha$ u svého hostitele, takže se poruší jejich replikace nebo jiná životní aktivita, jako

jsou viry zvolené ze souboru sestávajícího z HIV-1, HIV-2 a HIV-3; cytomegaloviru, CMV; chřipkových virů; adenovirů, Herpes virů, jako *Herpes zoster* a *Herpes simplex*;

- kvasinkových a fungálních infekcí, kde kvasinky a plísně jsou citlivé na pozitivní regulaci prostřednictvím TNF- α nebo u svého hostitele zvyšují produkci TNF- α , například fungální meningitis; zejména je-li podávána spolu s jinými léčivy pro léčení systemických kvasinkových nebo fungálních infekcí, jejichž neomezujícími příklady jsou polymixiny, například Polymycin B; imidazoly, například klotrimazol, ekonazol, mikonazol a ketokonazol; triazoly, například flukonazol a itranazol; a afmotericiny, například Amfotericin B a liposomální Amfotericin B;

- ischemického-reperfusního poškození; autoimunitní diabetes; retinální autoimunita; chronické lymfocytové leukémie; infekcí HIV; lupus erythematosus; chorob ledvin a močodů; poruch urogenitálního a gastrointestinálního traktu; a chorob prostaty.

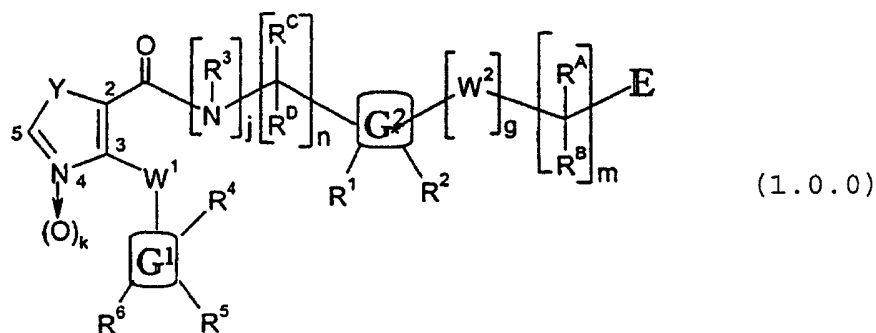
Sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 jsou zejména užitečné při léčení (1) zánětlivých chorob a stavů zvolených ze souboru zahrnujícího kloubní zánět, rheumatoidní arthritida, rheumatoidní spondylitida, osteoarthritis, zánětlivou chorobu střev, ulcerózní kolitida, chronickou glomerulonefritida, dermatitida a Crohnovu chorobu; (2) respiračních chorob a stavů zvolených ze souboru zahrnujícího asthma, syndrom akutní respirační tísně; chronickou zánětlivou plicní nemoc; bronchitida; chronickou obstrukční chorobu dýchacích cest; a silikózu; (3) infekčních chorob a stavů zvolených ze souboru zahrnujícího sepsi, septický šok, endotoxický šok, gram-negativní sepsi, syndrom toxického šoku, horečku a myalgii vyvolanou bakteriální, virovou nebo fungální infekcí, a chřipku; (4) imunitních

chorob a stavů zvolených ze souboru zahrnujícího autoimunitní diabetes; systemický lupus erythematosus; reakci graft-versus-host; odmítnutí aloštěpu; roztroušenou sklerosu; psoriasis a alergickou rhinitis; a (5) jiných chorob a stavů, jako jsou choroby spojené s resorpcí kostí; reperfusní poškození; sekundární kachexie po infekci nebo malignitě; sekundární kachexie při syndromu získané liské imunitní nedostatečnosti (AIDS), infekci virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV) nebo syndromu souvisejícímu s AIDS (ARC), tvorba keloidů; tvorba jizvové tkáně; diabetes mellitus typu 1 a leukémie.

Následuje podrobnější popis vynálezu

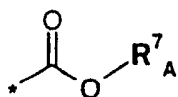
5.0 Sloučeniny

Předmětem vynálezu jsou nové sloučeniny, které odpovídají obecnému vzorci 1.0.0

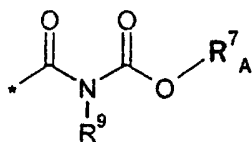


Nejširší rozsah sloučenin podle vynálezu je popsán výše v části 4.0. Další popis těchto sloučenin se týká řady různých typů a skupin jejich provedení, a také konkrétních provedení, které je charakterizují a slouží jako příklady sloučenin obecného vzorce 1.0.0. V dalším textu jsou také popsána přednostní a výhodnější provedení těchto sloučenin, jejichž uvedení však rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

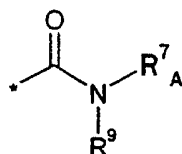
Terminální zbytek E, jehož význam je podrobně definován výše, může být nezávisle zvolen ze souboru sestávajícího ze zbytků vzorce 1.1.1 až 1.1.15



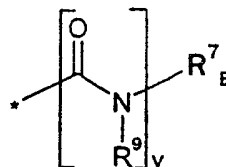
(1.1.1)



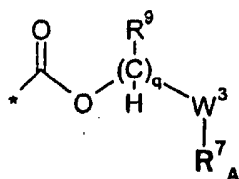
(1.1.2)



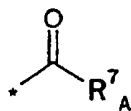
(1.1.3)



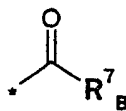
(1.1.4)



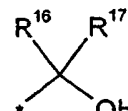
(1.1.5)



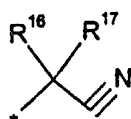
(1.1.6)



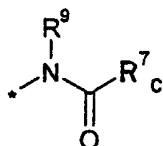
(1.1.7)



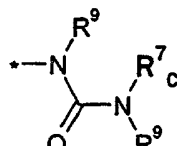
(1.1.8)



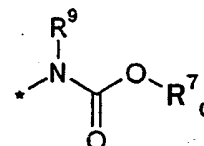
(1.1.9)



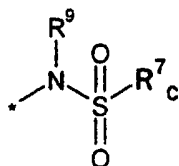
(1.1.10)



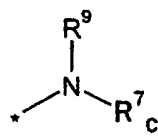
(1.1.11)



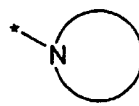
(1.1.12)



(1.1.13)



(1.1.14)



(1.1.15)

Substituenty R^7_A , R^7_B , a R^7_C a také substituenty R^9 , R^{16} a R^{17} ve výše jmenovaných parciálních vzorcích a substituenty těchto substituentů, tj. R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} , R^{15} , R^{18} a R^{19} , jsou definovány výše a poskytují jasné vytyčení zamýšleného rozsahu sloučenin podle vynálezu. Konkrétní provedení v rámci tohoto rozsahu zahrnuje konkrétní významy substituentů R^7_A , R^7_B , R^7_C a R^9 a jiných, které tvoří součást obecného vzorce 1.0.0. Jako taková provedení lze uvést provedení popsaná v následujících odstavcích (i) až (vi), ale nejen je.

V následujících odstavcích jsou definovány některé pojmy a výrazy, které se vyskytují v podrobnějším popisu vynálezu. Tyto definice odborníku v tomto oboru usnadní posuzování rozsahu tohoto vynálezu.

Pod pojmy " $-(C_1-C_3)$ alkyl", " $-(C_1-C_4)$ alkyl" a " $-(C_1-C_6)$ alkyl" se rozumějí tyto alifatické skupiny jak s rozvětveným, tak přímým řetězcem. Do rozsahu výše uvedených pojmů tedy kromě konformací s přímým řetězcem, jako je methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl a n-hexyl, spadají také skupiny s rozvětveným řetězcem, jako isopropyl, isobutyl, sek-butyl, terc-butyl, isopentyl (2-methylbutyl), 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 1-ethylpropyl a 1-ethylbutyl. Význam výše uvedených pojmů se vztahuje na tyto výrazy bez ohledu na to, zda jsou nebo nejsou substituovány. Do rozsahu pojmu "fluorovaný (C_1-C_3) alkyl" tedy spadají různé fluorované n-propylové a isopropylové alifatické skupiny.

V obecném vzorci 1.0.0 a jiných vzorcích a příslušných parciálních vzorcích, v nichž je jedna nebo více složek obsahujících atom dusíku označena jako $[N \Rightarrow (O)]$, tyto vzorce zahrnují případnou N-oxidovou formu těchto dusíkových atomů. V případě více než jedné N-oxidové formy, jsou tyto formy voleny navzájem nezávisle. Tyto N-oxidové formy také mohou být uvedeny jako " $[N \Rightarrow (O)_u]$ ", kde u představuje číslo 0 nebo 1.

Definice G^1 i G^2 zahrnuje nasycený nebo nenasycený uhlíkatý kruhový systém, který je 3- až 7členný monocyklický, nebo 7- až 12členný anelovaný polycyklický, přičemž popřípadě jeden uhlíkový atom tohoto uhlíkatého kruhového systému může být nahrazen heteroatomem zvoleným z dusíku, kyslíku a síry, a popřípadě druhý a dále popřípadě třetí uhlíkový atom tohoto systému může být nahrazen dusíkem. Tato definice je

formulována tak, aby zahrnovala za prvé uhlíkatý kruhový systém se dvěma nebo více kruhy, zejména bicyklický a tricyklický, zvláště bicyklický, jehož kruhy jsou anelované, tzn. že je přítomen alespoň jeden pár koncových atomů můstku. Tyto polycyklické kruhové systémy mohou být nasycené nebo nenasyčené. Za druhé je tato definice formulována tak, aby zahrnovala uhlíkatý kruhový systém se dvěma nebo více kruhy, v němž jsou kruhy přerušené, tj. jsou navzájem spojeny jednoduchou nebo dvojnou kovalentní vazbou a nejsou přítomny žádné koncové atomy můstku. Tyto polycyklické kruhové systémy také mohou být nasycené nebo nenasyčené.

Pokud se týče situace, kdy byl zvolen uhlíkatý kruhový systém, který je přerušený, jako protiklad systému, který je anelovaný, je třeba poznamenat, že zbytek G^1 takový přerušený uhlíkatý kruhový systém nemůže představovat. Oproti tomu je v takové situaci třeba, aby zbytek G^2 byl přerušený. Dále je uvedeno, že zbytek G^2 musí představovat buď uhlíkatý kruhový systém, který je přerušený, nebo "omezený biarylový" uhlíkatý kruhový systém. Tyto dva základní požadavky tedy byly spojeny ve výrazu "přerušený nebo omezený biaryl", do jehož rozsahu tudíž spadají přerušené kruhové systémy nebo anelované polycyklické kruhové systémy definované bezprostředně výše, v nichž (1) koncové uhlíkové atomy můstku jsou spojeny vazbou, tj. že mezi těmito koncovými uhlíkovými atomy můstku nejsou žádné další atomy uhlíku a (2) heteroatomy, pokud jsou přítomny, jsou obsaženy pouze v tricyklickém nebo vyšším polycyklickém anelovaném kruhovém systému.

Dále je však třeba zdůraznit, že zbytek G^2 může představovat uhlíkatý kruhový systém definovaný výše, kterým není přerušený ani omezený biaryl. G^2 tedy může být nasycený nebo nenasyčený mono- nebo polycyklický a popřípadě obsahuje heteroatomy, jak je uvedeno výše. G^2 tudíž představuje

například fenylskupinu, cyklohexylskupinu nebo pyridylskupinu. G^1 má rovněž tento význam.

Jako typy omezených biarylových a přerušených kruhových systémů, které mohou tvořit význam G^2 , ale nemohou tvořit význam G^1 , je tedy možno mj. jmenovat následující systémy, za jejichž názvy jsou v závorkách uvedena číselná označení parciálních vzorců, pod kterými jsou uváděny v tomto textu: bifenyl (1.2.1); 3-fenylpyridin (1.2.2); cyklohexylbenzen (1.2.3); [2,2']bipyridinyl (1.2.4); bicyklohexyl (1.2.5); 2-fenylthiofen (1.2.6); 2-fenylfuran (1.2.7); naftalen (1.2.8); difenylmethan (1.2.9); 4,5-difenyl-1H-imidazol (1.2.10); 3-benzylpyridin (1.2.11); 4,5-difenyloxazol (1.2.12); fluoren (1.2.13); 9H-karbazol (1.2.14); fenylether (1.2.15); 1H-indol (1.2.16); chinolin (1.2.17); fenanthren (1.2.18); fenanthridin (1.2.19); [3,3']bipyridinyl (1.2.20); [4,4']bipyridinyl (1.2.21); 2-cyklohexylpyridin (1.2.22); bifenylen (1.2.23); 3-benzhydrylpyridin (1.2.24); 2-fenylthiazol (1.2.25); 2-fenyloxazol (1.2.26); 5-fenylpyrimidin (1.2.27); 10H-fenothiazin (1.2.28); 2-fenylbenzooxazol (1.2.29); 2-fenylbenzothiazol (1.2.30); 2-fenyl-1H-benzoimidazol (1.2.31); a 10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin (1.2.32).

Například naftylový zbytek, uváděný pro další ilustraci, je omezeným biarylovým zbytkem definovaným výše, jelikož se jedná o anelovaný bicyklický systém s vazbou mezi koncovými uhlíkovými atomy můstku, který neobsahuje žádný heteroatom. Oproti tomu chinolylový zbytek, který i když je také anelovaným bicyklickým systémem s vazbou mezi koncovými uhlíkovými atomy můstku, není omezeným biarylovým zbytkem definovaným výše, jelikož také obsahuje dusíkový heteroatom, a definice omezeného biarylového zbytku vyžaduje, aby anelovaný systém, který obsahuje heteroatom, byl tricyklický nebo vyšší polyklický. Bifenylový zbytek tedy představuje příklad přeruš-

ného kruhového systému, který může být ve významu G^2 , ale nikoliv G^1 .

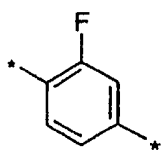
Pod pojmem "nasycený nebo nenasycený uhlíkatý kruhový systém, který je ... 7- až 12členný anelovaný nebo přerušený polycyklický" se rozumí takové nasycené anelované bicyklické a tricyklické uhlíkaté kruhové systémy, jako norbornan, bicyklo-[2,2,2]oktyl, bicyklo[3,2,1]oktyl, bicyklo[3,3,0]oktyl, bicyklo[3,3,1]nonyl, cyklodecyl a adamantanyl. Do rozsahu tohoto pojmu také spadají mononenasycené bi- a tricyklické uhlíkaté kruhové systémy, jako norbornenyl, bicyklo[2,2,2]okt-5-enyl a bicyklo[2,2,2]okt-7-enyl; a také takové aromatické bicyklické a tricyklické uhlíkaté kruhové systémy, jako naftylen a bifenylen. Do rozsahu tohoto pojmu také spadají takové aromatické přerušené bicyklické uhlíkaté kruhové systémy, jako bifenylen.

Uhlíkaté kruhové systémy, které spadají do rozsahu výše uvedeného výrazu, také zahrnují zbytky, v nichž popřípadě jeden uhlíkový může být nahrazen heteroatomem zvoleným z dusíku, kyslíku a síry, a v případě, že je zvolen dusík, popřípadě druhý atom uhlíku tohoto systému může být nahrazen heteroatomem zvoleným z dusíku, kyslíku a síry. Jako výsledné zbytky je možno uvést pyrrolyl-; pyrrolidinyl-; furyl-; thienyl-; pyridyl-; pyrimidinyl-; piperidinyl-; piperazinyl-; imidazolyl-; imidazolidinyl-; oxazolyl-; isoxazolyl-; thiazolyl-; indolyl-; chinolyl-; isochinolyl-; benzimidazolyl-; benzoxazolyl-; morfolinyl-; chinuklidinyl- a azabicyklo-[3,3,0]oktylskupinu. Tyto významy může mít jak zbytek G^1 , tak zbytek G^2 .

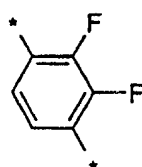
Jako přednostní sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 lze uvést sloučeniny, kde G^2 zahrnuje zejména člen zvolený ze souboru sestávajícího z fenyl-; pyrrolyl-; pyrrolidinyl-; furyl-;

thienyl-; pyridyl-; pyrimidinyl-; piperidinyl-; piperazinyl-; imidazolyl-; imidazolidinyl-; oxazolyl-; isoxazolyl-; thiazolyl-; indolyl-; chinolyl-; isochinolyl-; benzimidazolyl-; benzoxazolyl-; morfolinyl-; chinuklidinyl-; a azabicyklo-[3,3,0]oktylskupiny; monocyklického -(C₃-C₇)cykloalkylového zbytku; monocyklického -(C₅-C₇)cykloalkenylového zbytku, který představuje člen zvolený ze souboru sestávajícího z cyklopen-tenyl-, cyklohexenyl- a cykloheptenylskupiny; a bicyklického -(C₇-C₁₀)cykloalkylového a -(C₇-C₁₀)cykloalkenylového zbytku, který představuje člen zvolený ze souboru sestávajícího z norbornan-yl-, norbornenyl-, bicyklo[2,2,2]-oktyl-, bicyklo[3,2,1]oktyl-, bicyklo[3,3,0]oktyl-, bicyklo-[2,2,2]okt-5-enyl-, bicyklo[2,2,2]okt-7-enyl-, bicyklo[3,3,1]nonan-yl-, cyklodecyl- a adamantan-ylskupiny.

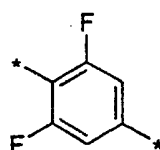
Jako další přednostní provedení sloučenin obecného vzorce 1.0.0 lze uvést provedení, kde konkrétně G² a substituenty R¹ a R² jsou zvoleny tak, že tato část pravostranného zakončení sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 odpovídá obecným vzorcům 2.5.1 až 2.5.50



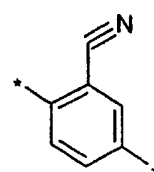
(2.5.1)



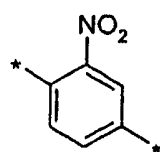
(2.5.2)



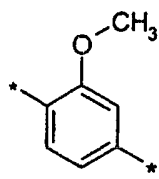
(2.5.3)



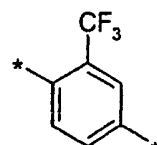
(2.5.4)



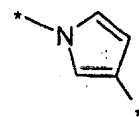
(2.5.5)



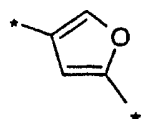
(2.5.6)



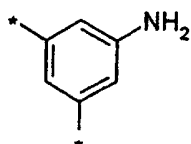
(2.5.7)



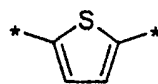
(2.5.8)



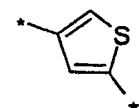
(2.5.9)



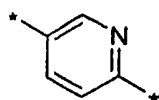
(2.5.10)



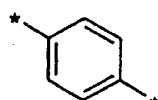
(2.5.11)



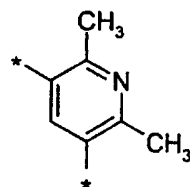
(2.5.12)



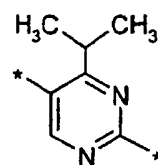
(2.5.13)



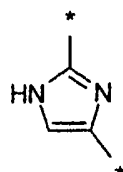
(2.5.14)



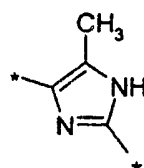
(2.5.15)



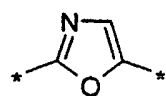
(2.5.16)



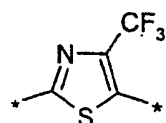
(2.5.17)



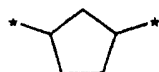
(2.5.18)



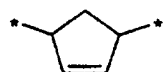
(2.5.19)



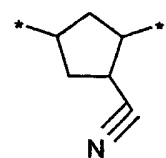
(2.5.20)



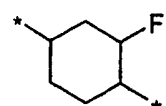
(2.5.21)



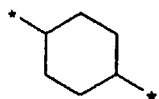
(2.5.22)



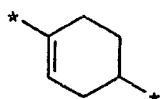
(2.5.23)



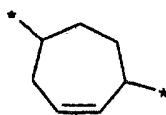
(2.5.24)



(2.5.25)



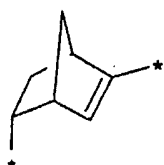
(2.5.26)



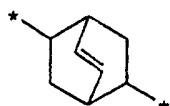
(2.5.27)



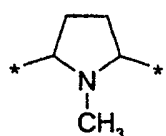
(2.5.28)



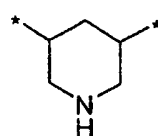
(2.5.29)



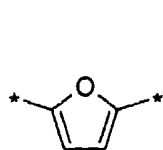
(2.5.30)



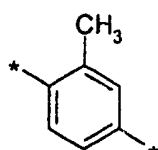
(2.5.31)



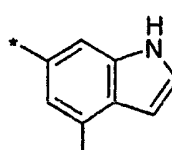
(2.5.32)



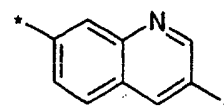
(2.5.33)



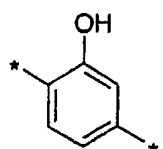
(2.5.34)



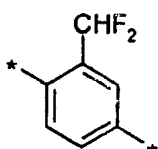
(2.5.35)



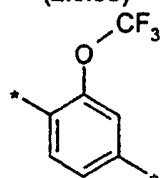
(2.5.36)



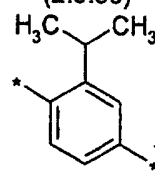
(2.5.37)



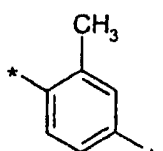
(2.5.38)



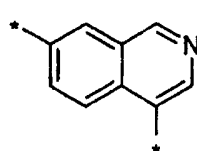
(2.5.39)



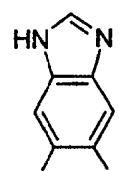
(2.5.40)



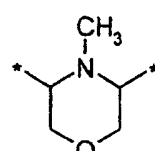
(2.5.41)



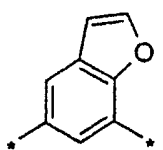
(2.5.42)



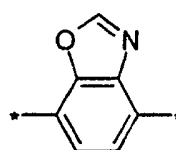
(2.5.43)



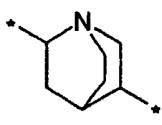
(2.5.44)



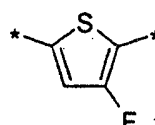
(2.5.45)



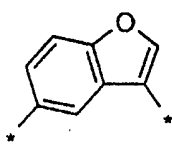
(2.5.46)



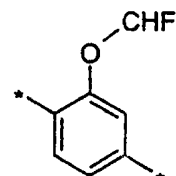
(2.5.47)



(2.5.48)



(2.5.49)



(2.5.50)

Jiná přednostní provedení sloučenin obecného vzorce 1.0.0 jsou popsána v následujících odstavcích, v nichž jsou uvedeny přednostní významy různých substituentů a složek sloučenin obecného vzorce 1.0.0.

(i) Jako provedení tohoto vynálezu lze uvést sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, kde Y představuje -S-, -O-, -NH- nebo -

CH_2 ; $\diamond\diamond G^1$ představuje fenylskupinu nebo pyridylskupinu; $\diamond\diamond G^2$ představuje fenylskupinu, cyklopentylskupinu, cyklohexylskupinu, pyridylskupinu, oxadiazolylskupinu, thiadiazolylskupinu, bifenylskupinu, 3-fenylpyridin, cyklohexylbenzen, [2,2']bipyridinylskupinu nebo bicyklohexylskupinu; $\diamond\diamond j$ představuje číslo 1; $\diamond\diamond m$ představuje číslo 0 nebo 1; $\diamond\diamond n$ představuje číslo 1; $\diamond\diamond E$ představuje zbytek zvolený ze souboru zbytků parciálních vzorců 1.1.1 až 1.1.3, 1.1.5, 1.1.6 a 1.1.10 až 1.1.14, kde R_A^7 představuje (a) -H; (b) skupinu $-\text{CH}_3$, která je substituována 0 až 3 substituenty R^{10} , kde R^{10} představuje -F; nebo (c) skupinu $-\text{CH}_3$ substituovanou 0 nebo 1 substituentem R^{10} , kde R^{10} představuje skupinu $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{16}$, kde R^{16} představuje skupinu $-\text{CH}_3$ nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, nebo R^{10} představuje $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ nebo $-\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{17}$, kde R^{16} a R^{17} představují -H nebo $-\text{CH}_3$; (d) cyklopropylskupinu, cyklobutylskupinu, cyklopentylskupinu nebo cyklohexylskupinu; nebo (e) fenylskupinu, benzylskupinu nebo pyridylskupinu substituovanou 0 až 2 substituenty R^{10} , kde R^{10} představuje -F, -Cl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{16}$ nebo $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, kde R^{16} a R^{17} představuje -H, $-\text{CH}_3$ nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; $\diamond\diamond R^9$ představuje -H nebo skupinu $-\text{CH}_3$; $\diamond\diamond W^1$ představuje skupinu -O-; $\diamond\diamond g$ představuje číslo 1 a W^2 představuje skupinu -O- nebo $-\text{CR}^{29}\text{R}^{30}-$, kde R^{29} i R^{30} představuje -H, nebo g představuje číslo 0, a W^2 tedy chybí; $\diamond\diamond R^A$ a R^B představuje každý nezávisle -H nebo $-\text{CH}_3$; nebo R^A a R^B jsou brány dohromady za vzniku $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$

cykloalkylového spirocyklického zbytku; $\diamond\diamond$ jeden z R^C a R^D představuje -H a druhý představuje -H nebo -CH₃; $\diamond\diamond$ každý z R^1 a R^2 představuje -H, -F nebo -OCH₃; $\diamond\diamond R^3$ představuje -H nebo -CH₃; a $\diamond\diamond R^4$, R^5 a R^6 představují -H, -F, -Cl, -OCH₃, -CN; -NO₂ nebo -C(=O)R³ nebo -C(=O)OR³, kde R^3 představuje skupinu -CH₃; nebo R^5 a R^6 jsou brány dohromady za vzniku zbytku parciálního vzorce 1.3.1, 1.3.2, 1.3.3, 1.3.4, 1.3.11, 1.3.12 nebo 1.3.15.

(ii) Z provedení typu popsaného v bezprostředně předcházejícím odstavci se přednost dává provedením, kde Y představuje -S- nebo -CH₂-; E představuje zbytek parciálního vzorce 1.1.1, 1.1.3, 1.1.6 nebo 1.1.10; R^9 představuje -H; g představuje číslo 0 a W^2 chybí; R^A i R^B představuje -H; R^C i R^D představuje -H; R^3 představuje -H; R^4 představuje -H; R^5 představuje -H, -F, -Cl, -CN, -OCH₃, -C(=O)CH₃ nebo -NO₂; R^6 představuje -H, přičemž R^5 a R^6 oba současně nepředstavují -H, nebo dále představuje -F; nebo R^5 a R^6 jsou brány dohromady za vzniku zbytku parciálního vzorce (1.3.1), kde každý z R^{23} a R^{24} představuje -H nebo -CH₃ nebo parciálního vzorce 1.3.11, 1.3.12 nebo 1.3.15, kde R^{23} a R^{24} chybí nebo představuje -H nebo -CH₃.

(iii) Jako další provedení vynálezu je možno uvést sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, kde Y představuje -S-, -O-, -NH- nebo -CH₂-; G^1 představuje fenylskupinu nebo pyridylskupinu; $\diamond\diamond G^2$ představuje fenylskupinu, cyklopentylskupinu, cyklohexylskupinu, pyridylskupinu, oxadiazolylskupinu, thiadiazolylskupinu, bifenylskupinu, 3-fenylpyridin, cyklohexylbenzen, [2,2']bipyridinylskupinu nebo bicyklohexylskupinu; j představuje číslo 1; $\diamond\diamond m$ představuje číslo 0 nebo 1; $\diamond\diamond n$ představuje číslo 1; $\diamond\diamond E$ představuje zbytek zvolený ze souboru zbytků

parciálního vzorce 1.1.4, kde R^7_B představuje tetrazol-5-yl-, 1,2,4-triazol-3-yl-, 1,2,4-tri-azol-3-on-5-yl-, imidazol-2-yl-, imidazol-4-yl-, 1,3,4-oxadiazolyl-, 1,2,4-oxadiazol-3-yl-, 1,2,4-oxadiazol-5-yl-, oxazolyl-, isoxazolyl-, pyrrolyl-, pyrazolyl-, sukcinimidyl-, pyrrolidonyl-, thiazolyl-, isothiazolyl-, 1,2,3-thiadiazolyl-, 1,3,4-thiadiazolyl-, pyridyl-, pyrazinyl-, furyl-, tetrahydrofuryl-, thienyl-, indolyl-, 2,3-dihydrobenzofuryl-, benzothienyl-, 1H-indazolyl-, benzimidazolyl-, benzoxazolyl-, benzotriazolyl-, chinolyl-, isochinolyl-, chinazolinyl-, chinoxalinyll-, 1,6-naftyridinyl- nebo 1,8-naftyridinylskupinu, z nichž každá je nezávisle substituována 0 nebo 1 substituentem R^{14} , kde R^{14} představuje $-CH_3$, $-OR^{16}$, kde R^{16} představuje $-H$ nebo $-CH_3$, oxo ($=O$), $-C(=O)OR^{16}$, kde R^{16} představuje $-H$ nebo $-CH_3$, $\diamond\diamond R^9$ představuje $-H$ nebo $-CH_3$; $\diamond\diamond W^1$ představuje $-O-$; $\diamond\diamond g$ představuje číslo 1 a W^2 představuje $-O-$ nebo $-CR^{29}R^{30}-$, kde R^{29} i R^{30} představuje $-H$, nebo g představuje číslo 0, a W^2 tedy chybí; $\diamond\diamond R^A$ a R^B představuje každý nezávisle $-H$ nebo $-CH_3$; nebo R^A a R^B jsou brány dohromady za vzniku $-(C_3-C_7)$ cykloalkylového spirocyklického zbytku; $\diamond\diamond$ jeden z R^C a R^D představuje $-H$ a druhý představuje $-H$ nebo $-CH_3$; $\diamond\diamond R^1$ a R^2 představuje $-H$, $-F$ nebo $-OCH_3$; $\diamond\diamond R^3$ představuje $-H$ nebo $-CH_3$; a $\diamond\diamond R^4$, R^5 a R^6 představuje $-H$, $-F$, $-Cl$, $-OCH_3$, $-CN$; $-NO_2$ nebo $-C(=O)R^3$ nebo $-C(=O)OR^3$, kde R^3 představuje $-CH_3$; nebo R^5 a R^6 jsou brány dohromady za vzniku zbytku parciálního vzorce 1.3.1, 1.3.2, 1.3.3, 1.3.4, 1.3.11, 1.3.12 nebo 1.3.15.

(iv) Z provedení typu popsaného v bezprostředně předcházejícím odstavci se přednost dává provedením, kde Y představuje $-S-$ nebo $-CH_2-$; R^9 představuje $-H$; g představuje číslo 0 a W^2 chybí; R^A i R^B představuje $-H$; R^C i R^D představuje $-H$; R^3 představuje $-H$; R^4 představuje $-H$; R^5 představuje $-H$, $-F$, $-Cl$,

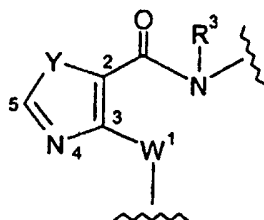
-CN, -OCH₃, -C(=O)CH₃ nebo -NO₂; R⁶ představuje -H, přičemž však R⁵ a R⁶ nepředstavují oba současně -H, nebo dále představuje -F; nebo R⁵ a R⁶ jsou brány dohromady za vzniku zbytku parciálního vzorce 1.3.1, kde každý z R²³ a R²⁴ představuje -H nebo -CH₃, nebo parciálního vzorce 1.3.11, 1.3.12 nebo 1.3.15, kde R²³ a R²⁴ chybí nebo představuje -H nebo -CH₃.

(v) Jako další provedení vynálezu je možno uvést sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, kde Y představuje -S-, -O-, -NH- nebo -CH₂-; G¹ představuje fenylskupinu nebo pyridylskupinu; ◇◇ G² představuje fenyl, cyklopentyl, cyklohexyl, pyridyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, bifenyl, 3-fenylpyridin, cyklohexylbenzen, [2,2']bipyridinyl nebo bicyklohexyl; ◇◇ j představuje číslo 1; ◇◇ m představuje číslo 0 nebo 1; ◇◇ n představuje číslo 1; ◇◇ E představuje zbytek parciálního vzorce (1.1.15), který zahrnuje ftalimid-1-yl-, sukcinimid-1-yl-, pyrrolid-2-on-1-yl-, glutarimid-1-yl-, piperid-2-on-1-yl-, pyrid-2-on-1-yl-, imidazolidin-2,4-dion-1-yl-, 4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl-, benzimidazolin-2-on-1-yl-, norborn-5-en-2,3-dikarboximid-1-yl-, imidazolidin-2-on-1-yl-, thiazolidin-3-yl-, 1H-1,2,3-triazol-1-yl-, 1H-1,2,4-triazol-1-yl-, pyrrolidin-1-yl-, tetrazol-1-yl-, piperidin-1-yl-, piperazin-1-yl-, 1H-pyrazolo[4,5-e]pyridin-7-on-2-yl-, 1H-indazol-3-on-2-yl-, 1H-benzimidazol-2-on-3-yl- nebo pyrrolo[3,4-b]pyridin-5,7-dion-6-ylskupinu; ◇◇ W¹ představuje -O-; ◇◇ g představuje číslo 1 a W² představuje -O- nebo -CR²⁹R³⁰-, kde R²⁹ i R³⁰ představuje -H, nebo g představuje číslo 0, a W² tedy chybí; ◇◇ R^A a R^B představuje každý nezávisle -H nebo -CH₃; nebo R^A a R^B jsou brány dohromady za vzniku -(C₃-C₇) cykloalkylového spirocyklického zbytku; ◇◇ jeden z R^C a R^D představuje -H a druhý představuje -H nebo -CH₃; ◇◇ R¹ a R² představuje -H, -F nebo -OCH₃; ◇◇ R³ představuje -H nebo -CH₃; a ◇◇ každý z R⁴, R⁵ a R⁶

představuje -H, -F, -Cl, -OCH₃, -CN, -NO₂ nebo -C(=O)R³ nebo -C(=O)OR³, kde R³ představuje -CH₃; nebo R⁵ a R⁶ jsou brány dohromady za vzniku zbytku parciálního vzorce 1.3.1, 1.3.2, 1.3.3, 1.3.4, 1.3.11, 1.3.12 nebo 1.3.15, přičemž v parciálních vzorcích 1.3.11 a 1.3.12 R²³ i R²⁴ chybí.

(vi) Z provedení typu popsaného v bezprostředně předcházejícím odstavci se přednost dává provedením, kde Y představuje -S- nebo -CH₂-; R⁹ představuje -H; g představuje číslo 0 a W² chybí; R^A i R^B představuje -H; R^C i R^D představuje -H; R³ představuje -H; R⁴ i R⁵ představuje -H, a R⁶ představuje -F; nebo R⁵ a R⁶ jsou brány dohromady za vzniku zbytku parciálního vzorce 1.3.1 nebo 1.3.11.

Ústředním jádrem sloučenin obecného vzorce 1.0.0 je thiazolyl-, oxazolyl-, pyrrolyl- nebo imidazolyl-amidové jádro parciálního vzorce 1.0.1



(1.0.1)

Toto ústřední jádro je dále upřesněno definováním zbytku Y jako -S(=O)_t-, kde t představuje číslo 0, 1 nebo 2; -O-; -[N⇒(O)_k]- nebo -N(R³)-, kde k představuje číslo 0 nebo 1 a R³ má význam uvedený v tomto textu; nebo -CH(R^{1_a})-, kde R^{1_a} má význam uvedený v tomto textu, přičemž symbol ⇒(O) vyjadřuje, že dusíkový heteroatom je ve formě N-oxidu, když k představuje číslo 1. Na základě toho se tato část ústředního jádra stává thiazolylovým, oxazolylovým, pyrrolylovým nebo imidazolylovým zbytkem.

Jak již bylo uvedeno výše, v případě heterocyklylových zbytků obsahující dusík uvedených v definici R^7_B a R^7_C , popřípadě jeden nebo více z takových zbytků obsahujících dusíkové heteroatomy může být ve formě N-oxidu. Atomy dusíku obsažené v heterocyklylových skupinách definujících R^7_B a R^7_C mohou být popřípadě ve formě N-oxidů, přičemž na existenci těchto N-oxidů se rovněž vztahují úvahy uvedené výše.

Pokud Y představuje skupinu $-S(=O)_t$, kde t představuje číslo 0, 1 nebo 2, sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou thiazolylamidy, které mohou být ve formě sulfinylových nebo sulfonylových derivátů. Přednost se však dává provedení, kde t představuje číslo 0 a thiazolylamidové deriváty jsou přednostním významem zbytku Y ve sloučeninách obecného vzorce 1.0.0.

V případě, že Y představuje skupinu $-O-$, jsou sloučeniny podle tohoto vynálezu oxazolylamidy, což jsou sloučeniny, kterým se po thiazolylamidech dává nejvyšší přednost.

V případě, že Y představuje skupinu $-CH(R^1_a)-$, jsou sloučeniny podle tohoto vynálezu pyrrolylamidy, což jsou sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, kterým se po thiazolylamidech a oxazolylamidech dává nejvyšší přednost. Substituent R^1_a je nezávisle zvolen z ostatních substituentů, které tvoří sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, ale přednostně představuje $-H$, $-F$, $-CH_3$ nebo $-OCH_3$.

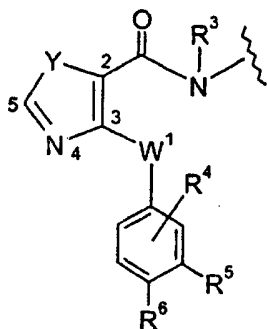
V případě, že Y představuje skupinu $-[N\Rightarrow(O)_k]-$, jsou sloučeniny podle vynálezu imidazolylamidy. V přednostním provedení k představuje číslo 0. Imidazolyamidům se nedává taková přednost jako thiazolyamidům, oxazolyamidům a pyrrolylamidům obecného vzorce 1.0.0, popsaným výše.

Kromě -H je skupina R^1_a ve zbytku vzorce $-\text{CH}(R^1_a)-$ definována jako člen zvolený ze souboru sestávajícího z -F; -Cl; -CN; -NO₂; -(C₁-C₄) alkylskupiny; -(C₂-C₄) alkynylskupiny; fluorované (C₁-C₃) alkylskupiny; fluorované (C₁-C₃) alkoxy skupiny; -OR¹⁶; a $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}_a\text{R}^{12}_b$; kde R^{12}_a a R^{12}_b představuje každý nezávisle -H; -CH₃; -CH₂CH₃; -CH₂CH₂CH₃; -CH₂(CH₃)₂; -CH₂CH₂CH₂CH₃; -CH(CH₃)CH₂CH₃; -CH₂CH(CH₃)₂; -C(CH₃)₃; cyklopropylskupinu; cyklobutylskupinu nebo cyklopentylskupinu.

Substituent R^1_a ve zbytku $-\text{CH}(R^1_a)-$ přednostně představuje -H; -F; -Cl; -CH₃; -OCH₃ nebo -(C₂-C₄)alkynylskupinu; výhodněji -F nebo -H.

5.1 Spojovací skupina (W^1) a zbytek G^1 substituovaný substituenty R^4 , R^5 a R^6

Pro thiazolylové amidové jádro a jemu podobná amidová jádra sloučenin obecného vzorce 1.0.0, kde Y představuje -S- atd., je charakteristická spojovací skupina vázaná v poloze C-3 thiazolylového nebo podobného kruhu, jejímž prostřednictvím je ústřední jádro připojeno ke kruhu zbytku G^1 . V přednostních provedeních G^1 představuje fenylový kruh, který je v poloze para substituován zbytkem R^6 , v poloze meta substituován zbytkem R^5 nebo je ve kterékoliv ze zbývajících poloh substituován zbytkem R^4 , což vede ke zbytku parciálního vzorce 1.0.3



(1.0.3)

kde W^1 představuje $-O-$; $-S(=O)_t-$, kde t představuje číslo 0, 1 nebo 2; nebo $-N(R^3)-$, kde R^3 představuje $-H$; $-(C_1-C_3)$ alkylskupinu; fenylskupinu; benzylskupinu; nebo $-OR^{16}$, kde R^{16} má výše uvedený význam.

V jiných provedeních tohoto vynálezu W^1 představuje skupinu $-S(=O)_t-$, kde t představuje číslo 0, 1 nebo 2; přičemž přednost se dává významu $-S-$, čímž dojde ke vzniku thioetherové spojovací skupiny. V případě, že je atom síry thioetherové spojovací skupiny oxygenovaný, vzniká sulfinylová nebo sulfonylová spojovací skupina. V ještě dalších provedeních, kde W^1 představuje skupinu $-N(R^3)-$, vzniká spojovací aminová skupina, přednostně skupina $-NH-$. Atom dusíku však může být substituován, a v tomto případě se jako substituentu dává přednost skupině $-CH_3$.

Významy substituentů R^4 , R^5 a R^6 jsou voleny ze stejných definičních souborů, ale volba je vždy nezávislá. R^5 a R^6 také mohou představovat $-H$. Pokud tedy zbytek G^1 představuje fenylový kruh, potom tento kruh může být substituován v poloze para substituentem R^6 , v poloze meta substituentem R^5 nebo v poloze ortho substituentem R^4 , nebo může být substituován ve všech třech polohách nebo v polohách v jakékoliv kombinaci. Větší přednost se však dává sloučenám obecného vzorce 1.0.0 s výše uvedenými substituenty v poloze para a/nebo meta, a nikoliv v poloze ortho.

Když má zbytek G^1 přednostní význam fenylového kruhu, R^5 a R^6 také mohou být brány dohromady za vzniku členu zvoleného ze souboru sestávajícího ze zbytků dále uvedených parciálních vzorců. Některé z těchto významů R^5 a R^6 braných dohromady rovněž spoluvytváří přednostní provedení sloučenin obecného vzorce 1.0.0.

R^5 a R^6 mohou představovat -H; tzn. že substituent bude přítomen v jedné nebo obou polohách obsazených zbytky R^5 a R^6 . Kromě -H mohou R^5 a R^6 mj. představovat -F; -Cl; -CN; -NO₂; -C(=O) R^{16} ; -OR¹⁶; -C(=O)OR¹⁶ nebo -NR¹⁶ R^{17} . Přednost se dává provedení, v němž R^5 představuje -H a R^6 představuje -F. V jiném přednostním provedení tohoto vynálezu R^5 a R^6 rovněž mohou představovat -OR¹⁶, kde R^{16} představuje vodík; (C₁-C₄) alkylskupinu nebo (C₃-C₆) cykloalkylskupinu; přičemž tato alkyl- a cykloalkylskupina je substituována 0 až 3 substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z -F a -Cl. V jiných přednostních provedeních R^{16} představuje methylskupinu; difluormethylskupinu; ethylskupinu nebo cyklopentylskupinu.

Farmaceutickým chemikům bude zřejmé, že volba substituentů z výše popsaných souborů ovlivní účinek, který takové substituenty mají na fyzikálně-chemické vlastnosti celé výsledné molekuly. Stav techniky umožňuje na základě výše popsané volby substituentů snadno a rychle syntetizovat velký počet velmi podobných sloučenin a následně výsledné molekuly zkoušet na relativní účinnost rychlými in vitro zkouškami. Kombinatorická chemická syntéza a zkušební postupy, které jsou v současné době dostupné, dokonce ještě výrazně zvýšily počet kombinací substituentů, které lze rychle hodnotit. Informace získané za použití těchto metod umožňují učinit úspěšnou prognózu o určitých preferencích ohledně různých provedení vynálezu. Taková přednostní provedení jsou podrobně popsána dále.

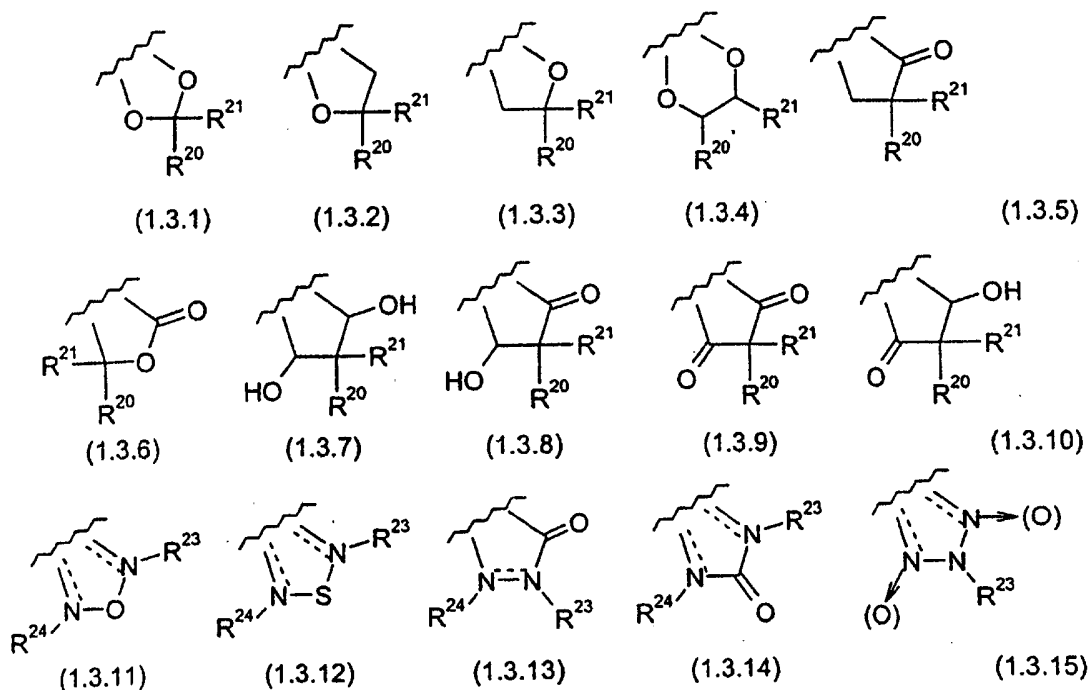
Jako přednostní lze dále uvést provedení, kde R^5 i R^6 představuje -F; kde R^5 představuje -H a R^6 představuje -F; a kde R^6 představuje -H a R^5 představuje -F; -OR¹⁶, například -OCH₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃; -CN; -COOH; -COOCH₃; -CONH₂; -OCOCH₃; nebo NH₂. Největší přednost se dává provedením, kde R^5 představuje -H a R^6 představuje -F; R^5 představuje -CN a R^6

představuje $-H$; a kde R^5 představuje $-NO_2$, $-CN$, $-OCH_3$ nebo $-C(=O)CH_3$, a R^6 představuje $-H$.

R^5 a R^6 také mohou být zvoleny ze souboru sestávajícího ze substituentů zahrnujících $-(C_1-C_4)$ alkylskupinu a $-(C_1-C_4)$ alkoxy-skupinu, přičemž tato alkylskupina a alkoxy-skupiny je substituována 0 až 3 substituenty $-F$ nebo $-Cl$; nebo 0 nebo 1 (C_1-C_2) alkoxykarbonylovým substituentem; (C_1-C_2) alkylkarbonylovým substituentem nebo (C_1-C_2) alkylkarbonyloxylovým substituentem.

5.2.0 G^1 představuje fenylskupinu a R^5 a R^6 jsou brány dohromady

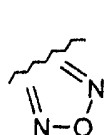
V provedeních, kde zbytek G^1 má přednostní význam fenyl-ového kruhu, mohou substituenty R^5 a R^6 být brány dohromady za vzniku zbytku, kterým je člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího ze zbytků parciálních vzorců 1.3.1 až 1.3.15



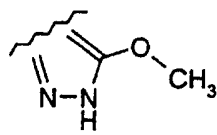
kde R^{20} a R^{21} představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího z $-H$; $-F$; $-Cl$; $-CH_3$; $-CH_2F$; $-CHF_2$; $-CF_3$; $-OCH_3$; a $-OCF_3$; a R^{23} a R^{24} představuje každý nezávisle $-H$; $-CH_3$; $-OCH_3$; $-CH_2CH_3$; $-OCH_2CH_3$; $-CH_2CH_2CH_3$; $-CH_2(CH_3)_2$; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$; $-CH(CH_3)CH_2CH_3$; $-CH_2CH(CH_3)_2$; $-C(CH_3)_3$; nebo chybí, a v tomto případě přerušovaná čára označuje dvojnou vazbu. V parciálním vzorci 1.3.15 jsou kruhové atomy dusíku znázorněny jako $-[N(\Rightarrow O)]-$, a tudíž zahrnují také případné N-oxidové formy těchto dusíkových atomů, které jsou voleny navzájem nezávisle. Tyto N-oxidové formy také mohou být označeny jako $-N(\Rightarrow O)_j-$, kde j představuje číslo 0 nebo 1, jako v obecném vzorci 1.0.0.

V případě, že zbytek G^1 má přednostní význam fenylového kruhu a R^5 a R^6 jsou brány dohromady za vzniku zbytku parciálního vzorce 1.3.1, a R^{20} i R^{21} představuje vodík, potom tento zbytek spolu s fenylskupinou, k níž je vázán, tvoří 1,3-benzodioxolovou skupinu. Podobně se struktura parciálního vzorce 1.3.2 podílí na 1,4-benzodioxanové skupině.

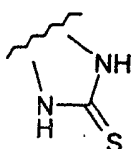
Když zbytek G^1 má přednostní význam fenylového kruhu a R^5 a R^6 jsou brány dohromady za vzniku zbytků parciálního vzorce 1.3.9 až 1.3.13 a R^{23} a R^{24} mají výše uvedený význam, vznikají benzofurazanové, benzothiofurazanové, triazolové a jiné podobné skupiny a jejich substituované deriváty, jako jsou zbytky parciálních vzorců 2.1.1 až 2.1.20



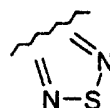
(2.1.1)



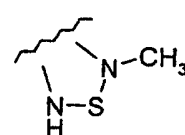
(2.1.2)



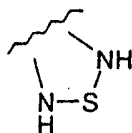
(2.1.3)



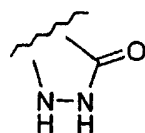
(2.1.4)



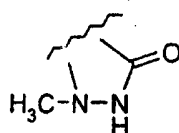
(2.1.5)



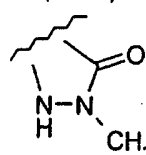
(2.1.6)



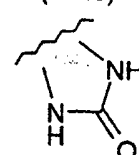
(2.1.7)



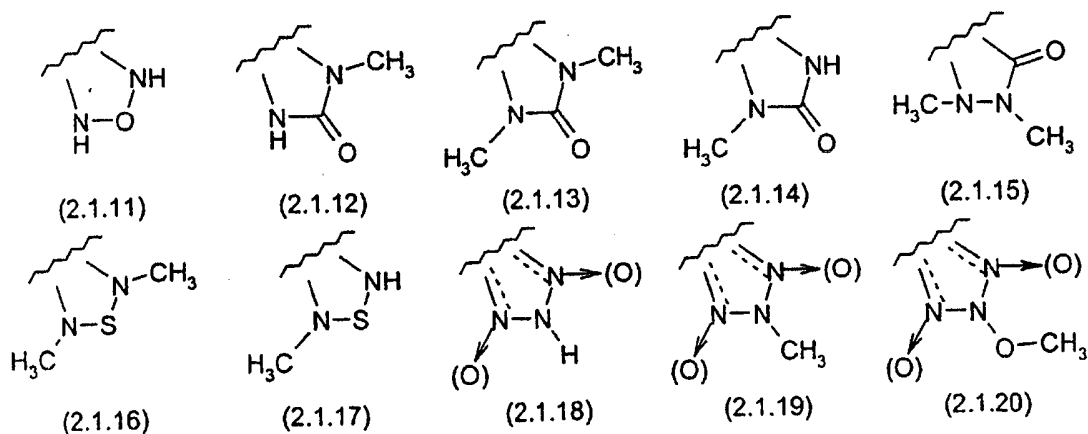
(2.1.8)



(2.1.9)



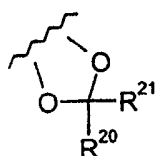
(2.1.10)



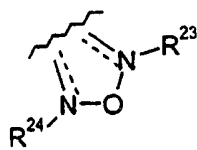
přičemž přerušovaná čára v parciálních vzorcích 2.1.18, 2.1.19 a 2.1.20 označuje dvojnou vazbu, pokud k odpovídajícímu dusíkovému atomu není připojen žádný atom kyslíku, a označuje jednoduchou vazbu, pokud k odpovídajícímu dusíkovému atomu je připojen atom kyslíku.

Odborníku v oboru přípravy organických molekul bude zřejmé, že sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, kde R^5 a R^6 jsou brány dohromady za vzniku zbytků parciálních vzorců 2.1.2, 2.1.3, 2.1.7, 2.1.8, 2.1.10, 2.1.12 a 2.1.14, se vyskytují v tautomerní formě, a každý z těchto zbytků parciálního vzorce 2.1.2, 2.1.3, 2.1.7, 2.1.8, 2.1.10, 2.1.12 a 2.1.14 má svůj tautomerní protějšek. Tyto tautomery souvisejí se změnou polohy vodíku a jedné nebo více π -vazeb. Odborník v tomto oboru bude v případě potřeby vždy schopen snadno rozlišit či stanovit, která tautomerní forma je přítomna nebo je nejstabilnější.

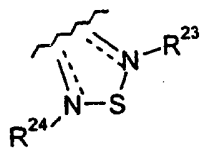
Přednostní provedení tohoto vynálezu vyplývají přímo z definice R^5 a R^6 braných dohromady za vzniku zbytku, který představuje člen zvolený ze souboru sestávajícího ze zbytků parciálních vzorců 1.3.1, 1.3.11, 1.3.12 a 1.3.15



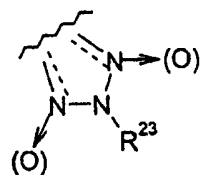
(1.3.1)



(1.3.11)

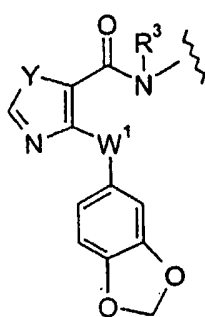


(1.3.12)

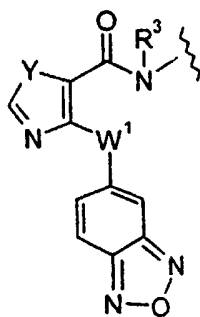


(1.3.15)

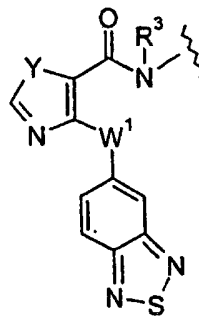
Dále tedy vznikají výsledné zbytky parciálních vzorců 1.0.15 až 1.0.18



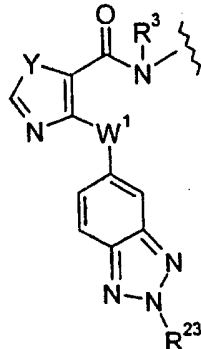
(1.0.15)



(1.0.16)



(1.0.17)



(1.0.18)

kde R^{23} představuje $-H$ nebo $-CH_3$; a W^1 představuje $-O-$; $-S(=O)_t-$, kde t představuje číslo 0, 1 nebo 2; nebo $-N(R^3)-$, kde R^3 má uvedený význam a přednostně představuje $-H$ nebo $-CH_3$. V přednostních sloučeninách obecného vzorce 1.0.0 W^1 představuje $-O-$, takže benzoanelovaný bicycklický heterocyklus je k výše popsanému ústřednímu jádru připojen prostřednictvím etherové spojovací skupiny.

V přednostních provedeních sloučenin obecného vzorce 1.0.0 R^{23} i R^{24} chybí s výjimkou sloučenin typu odpovídajícího parciálnímu vzorci 1.3.11, kde může chybět pouze jeden z R^{23} a R^{24} . Je zřejmé, že když R^{23} i R^{24} chybí, a přerušované čáry tedy označují dvojné vazby, potom fenylová část výsledných benzoanelovaných bicycklických heterocyklů nemůže obsahovat všechny dvojné vazby, které jsou v těchto parciálních vzorcích

zobrazeny, jelikož by to vedlo k nepřipustnému pětivaznému uhlíku ve fenylové části.

V případě, že R^{23} i R^{24} chybí, pro výsledné sloučeniny jsou charakteristické struktury odpovídající parciálním vzorcům 1.0.16 a 1.0.17 znázorněným výše.

V jiných provedeníh sloučenin obecného vzorce 1.0.0 substituenty R^{20} a R^{21} na benzoanelovaných bicyklických heterocyklech odpovídajících parciálnímu vzorci 1.3.1 představují -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ nebo -CF₃. R^{20} a R^{21} přednostně oba představují -H nebo -F, a v tomto případě je pro výsledné sloučeniny charakteristická struktura odpovídající parciálnímu vzorci 1.0.15 nebo její difluorovaný analog (není znázorněn). Substituenty R^{23} a R^{24} na benzoanelovaných bicyklických heterocyklech odpovídající parciálním vzorcům 1.3.9 až 1.3.13 představují každý nezávisle -H; -CH₃ nebo -OCH₃; nebo chybí, a v tomto případě přerušovaná čára označuje dvojnou vazbu. V případě, že R^{23} i R^{24} chybí, ve fenylové části benzoanelovaných bicyklických heterocyklů samozřejmě není přítomen žádný pětivazný atom uhlíku. Výsledné benzoanelované bicyklické heterocyklické struktury odpovídají výše uvedeným parciálním vzorcům 1.0.15 až 1.0.18.

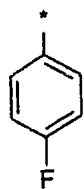
5.2.1 G¹ je odlišný od fenylskupiny

12členný anelovaný polycyklický; přičemž popřípadě jeden atom uhlíku tohoto uhlíkatého kruhového systému může být nahrazen heteroatomem zvoleným z dusíku, kyslíku a síry; popřípadě

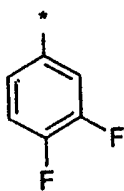
druhý atom uhlíku a popřípadě třetí atom uhlíku tohoto systému může být nahrazen dusíkem. Předmětem vynálezu jsou dále sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, kde G^1 zahrnuje zejména člen zvolený ze souboru sestávajícího z pyrrolyl-; pyrrolidinyl-; furyl-; thienyl-; pyridyl-; pyrimidinyl-; piperidinyl-; piperazinyl-; imidazolyl-; imidazolidinyl-; oxazolyl-; isoxazolyl-; morfolinyl-; thiazolyl-; indolyl-; chinolyl-; isochinolyl-; benzimidazolyl-; benzoxazolyl-; chinuklidinyl-; a azabicyklo[3,3,0]oktylskupiny; monocyklického $-(C_3-C_7)$ cykloalkylového zbytku; monocyklického $-(C_5-C_7)$ cykloalkenylového zbytku, který představuje člen zvolený ze souboru sestávajícího z cyklopentenyl-, cyklohexenyl- a cykloheptenylskupiny; a bicyklického $-(C_7-C_{10})$ cykloalkylového a $-(C_7-C_{10})$ cykloalkenylového zbytku, který představuje člen zvolený ze souboru sestávajícího z norbornan-yl-, norbornenyl-, bicyklo[2,2,2]-oktyl-, bicyklo[3,2,1]oktyl-, bicyklo[3,3,0]oktyl-, bicyklo[2,2,2]okt-5-enyl-, bicyklo[2,2,2]okt-7-enyl-, bicyklo[3,3,1]-nonan-yl-, cyklodecyl- a adamantan-ylskupiny.

5.2.2 Reprezentativní subgenerické zbytky G^1

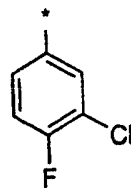
Dále jsou předmětem vynálezu zejména sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, kde konkrétně G^1 a substituenty R^4 , R^5 a R^6 jsou zvoleny tak, že levostranné zakončení sloučenin obecného vzorce 1.0.0 odpovídá parciálním vzorcům 2.0.1 až 2.0.72



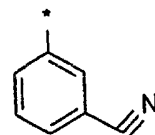
(2.0.1)



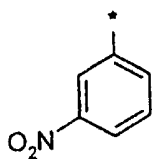
(2.0.2)



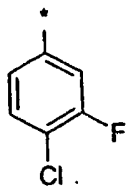
(2.0.3)



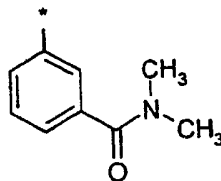
(2.0.4)



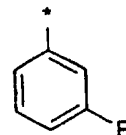
(2.0.5)



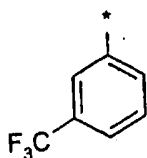
(2.0.6)



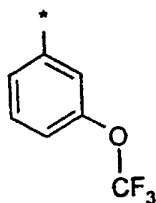
(2.0.7)



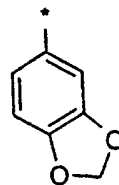
(2.0.8)



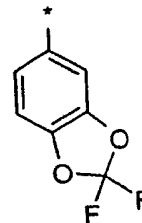
(2.0.9)



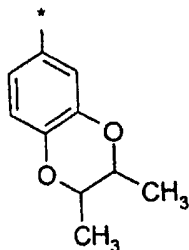
(2.0.10)



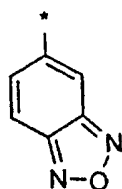
(2.0.11)



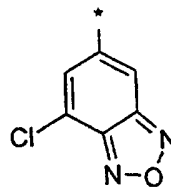
(2.0.12)



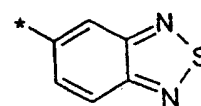
(2.0.13)



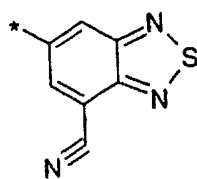
(2.0.14)



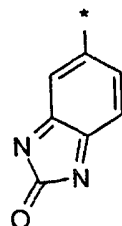
(2.0.15)



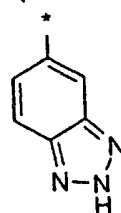
(2.0.16)



(2.0.17)



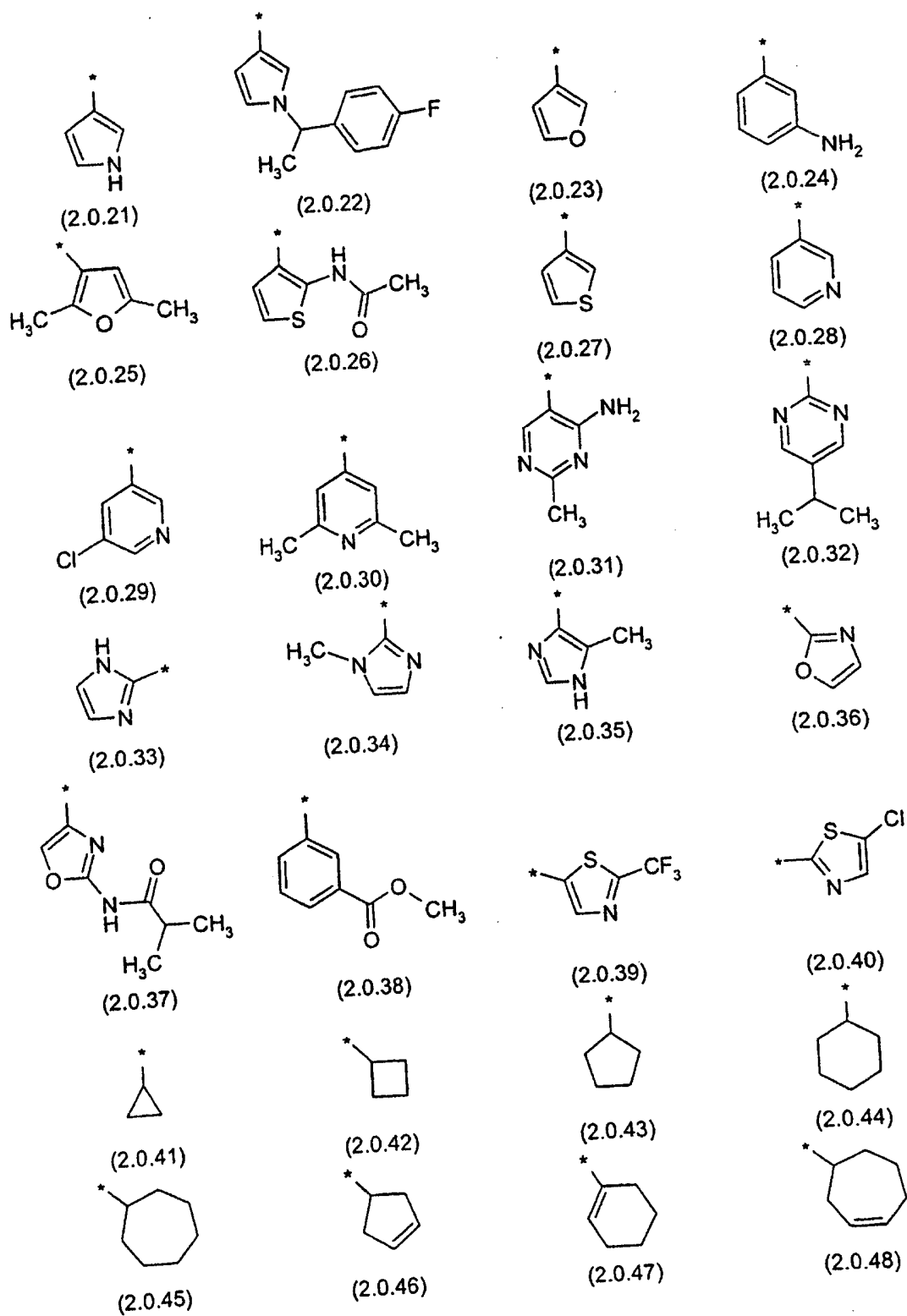
(2.0.18)

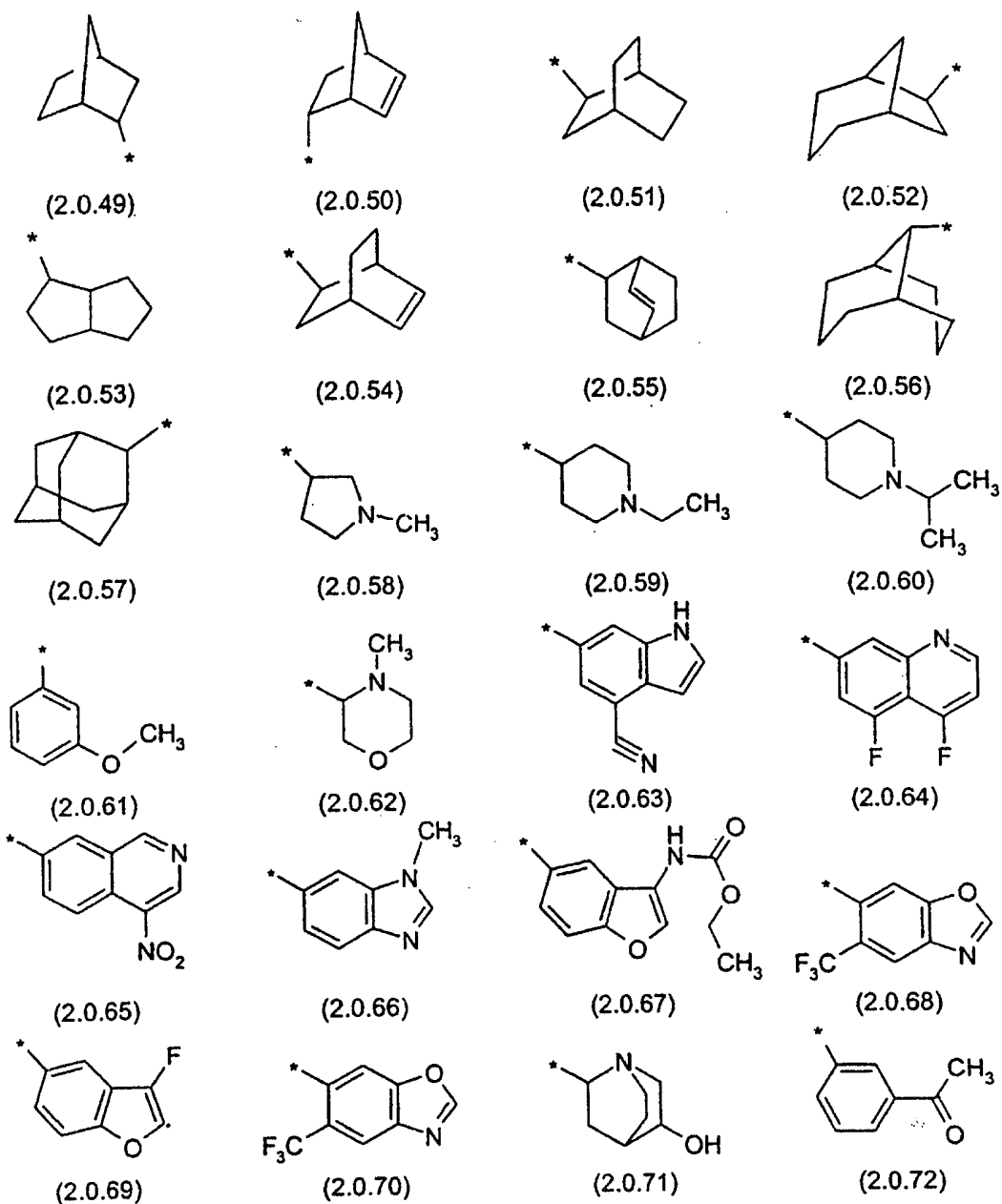


(2.0.19)



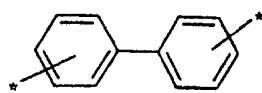
(2.0.20)



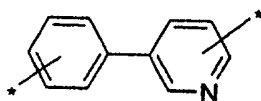
5.3.0 Zbytek G²

Zbytek G² je jedním z klíčových znaků sloučenin obecného vzorce 1.0.0. G² představuje přednostně fenylskupinu, ale může také představovat biarylovou skupinu. Do rozsahu pojmu "biaryl" však nespádají pouze tradiční biarylové skupiny, jako bifenylskupina, ale také jejich anelované varianty, varianty obsahující naftylovou skupinu, varianty obsahující heteroatomy a benzhydrylové varianty. Jako biarylové skupiny, které

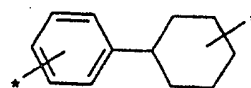
definují zbytek G^2 je tedy možno uvést bifenylyl (1.2.1); 3-fenylpyridin (1.2.2); cyklohexylbenzen (1.2.3); [2,2']bipyridinyl (1.2.4); bicyklohexyl (1.2.5); 2-fenylthiofen (1.2.6); 2-fenylfuran (1.2.7); naftalen (1.2.8); difenylmethan (1.2.9); 4,5-difenyl-1H-imidazol (1.2.10); 3-benzylpyridin (1.2.11); 4,5-difenyloxazol (1.2.12); fluoren (1.2.13); 9H-karbazol (1.2.14); fenylether (1.2.15); 1H-indol (1.2.16); chinolin (1.2.17); fenanthren (1.2.18); fenanthridin (1.2.19); [3,3']bipyridinyl (1.2.20); [4,4']bipyridinyl (1.2.21); 2-cyklohexylpyridin (1.2.22); bifenylen (1.2.23); 3-benzhydrylpyridin (1.2.24); 2-fenylthiazol (1.2.25); 2-fenyloxazol (1.2.26); 5-fenylpyrimidin (1.2.27); 10H-fenothiazin (1.2.28); 2-fenylbenzooxazol (1.2.29); 2-fenylbenzothiazol (1.2.30); 2-fenyl-1H-benzoimidazol (1.2.31) a 10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin (1.2.32). Čísla uvedená v závorkách za jednotlivými významy jsou číselným označením parciálních vzorů 1.2.1 až 1.2.32 těchto zbytků, které jsou uvedeny dále. Místa připojení na obou stranách biarylového zbytku byla znázorněna jako nespecifická, takže tyto parciální vzorce mohou zahrnovat varianty každého zbytku, které spadají do rozsahu tohoto vynálezu.



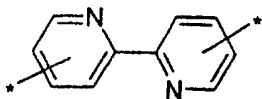
(1.2.1)



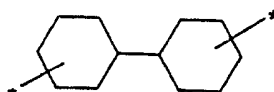
(1.2.2)



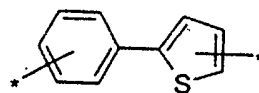
(1.2.3)



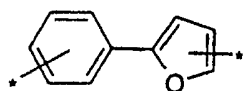
(1.2.4)



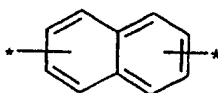
(1.2.5)



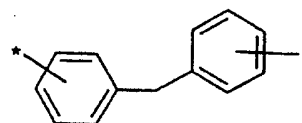
(1.2.6)



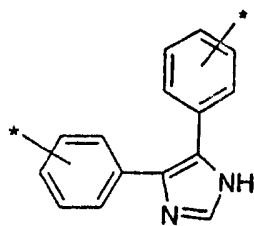
(1.2.7)



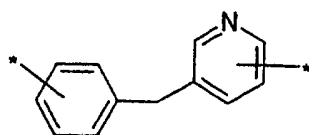
(1.2.8)



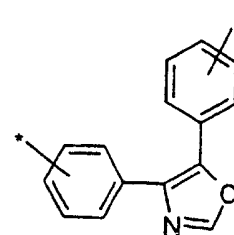
(1.2.9)



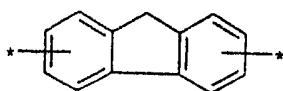
(1.2.10)



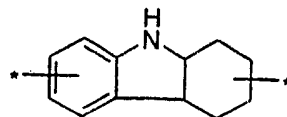
(1.2.11)



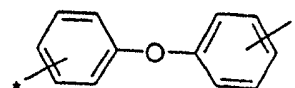
(1.2.12)



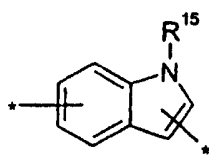
(1.2.13)



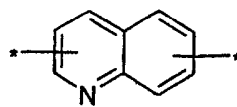
(1.2.14)



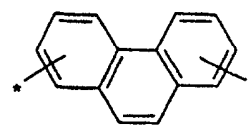
(1.2.15)



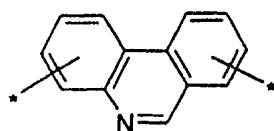
(1.2.16)



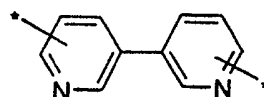
(1.2.17)



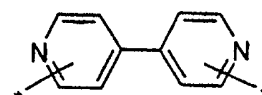
(1.2.18)



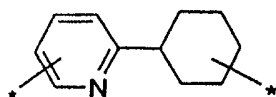
(1.2.19)



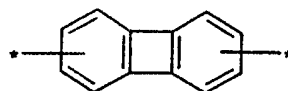
(1.2.20)



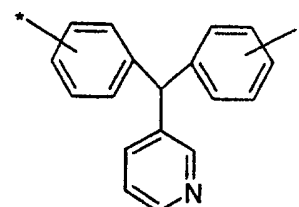
(1.2.21)



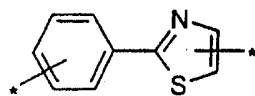
(1.2.22)



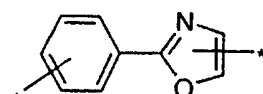
(1.2.23)



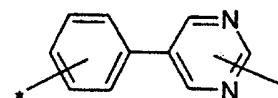
(1.2.24)



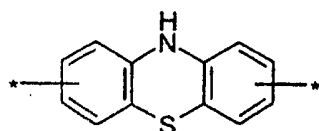
(1.2.25)



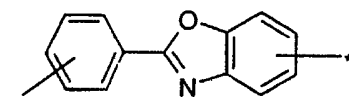
(1.2.26)



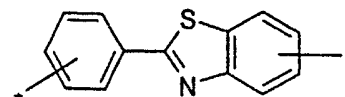
(1.2.27)



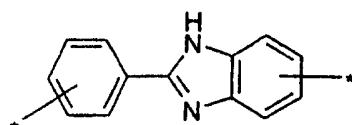
(1.2.28)



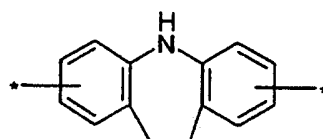
(1.2.29)



(1.2.30)



(1.2.31)

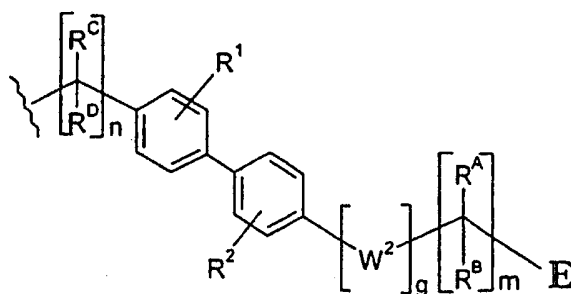


(1.2.32)

Skupiny parciálních vzorců 1.2.1 až 1.2.39, znázorněných výše, které definují zbytek G^2 jsou popřípadě substituovány substituenty R^1 a R^2 , přičemž R^1 a R^2 se mohou individuálně nebo společně vyskytovat na kterémkoliv kruhu nebo kterýchkoliv kruzích, které zahrnují zbytek nebo součást parciálního vzorce 1.2.1 až 1.2.39 definující G^2 . Každý z R^1 a R^2 představuje člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího z $-H$; $-F$; $-Cl$; $-R^{12}$; $-OR^{12}$; $-S(=O)_pR^{12}$; $-C(=O)OR^{12}$; $-OC(=O)R^{12}$; $=O$ (oxo); $-CN$; $-NO_2$; $-C(=O)N^{12}R^{13}$; $-OC(=O)NR^{15}R^{12}$; $-NR^{14}C(=O)NR^{15}R^{12}$; $-NR^{14}C(=NR^{14})NR^{15}R^{12}$; $-NR^{14}C(=NCN)NR^{15}R^{12}$; $-NR^{14}C(=N-NO_2)NR^{15}R^{12}$; $-C(=NR^{14})NR^{15}R^{12}$; $-OC(=NR^{14})NR^{15}R^{12}$; $-OC(=N-NO_2)NR^{15}R^{12}$; $-NR^{15}R^{12}$; $-CH_2NR^{15}R^{12}$; $-NR^{14}C(=O)R^{12}$; $-NR^{14}C(=O)OR^{12}$; $=NOR^{12}$; $-NR^{14}S(=O)_pR^{13}$ a $-S(=O)_pNR^{12}R^{13}$, kde R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} mají výše uvedený význam.

5.3.1 G^2 představuje bifenylskupinu substituovanou R^1 a R^2

Levá strana sloučenin obecného vzorce 1.0.0 obsahuje amidové jádro, které je prostřednictvím etherové, thioetherové nebo sulfonylové spojovací skupiny připojeno k substituované fenylskupině; oproti tomu pravá strana sloučenin obecného vzorce 1.0.0 zahrnuje provedení, kde G^2 představuje bifenylskupinu, která je substituována substituenty R^1 a R^2 . Přednostně je přítomen pouze jediný substituent R^1 nebo R^2 , a bifenylová skupina je substituována v poloze 4 zbytkem obsahujícím substituenty R^A , R^B a Z . Toto přednostní provedení pravé strany sloučenin obecného vzorce 1.0.0 je možno znázornit pomocí vzorce 1.0.4.

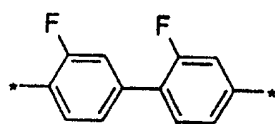


(1.0.4)

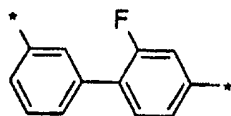
V případě, že R^1 a/nebo R^2 představuje $-H$, potom v přednostním provedení nebude v žádné poloze připojené ke zbytkům levé strany molekuly obecného vzorce 1.0.0 přítomen žádný substituent. Takovým provedením se však nedává taková přednost jako sloučeninám podle vynálezu, které obsahují substituent, zejména substituent v poloze 2 jedné nebo obou fenylových skupin bifenylového zbytku. V některých přednostních provedeních sloučenin podle vynálezu je význam R^1 a R^2 definován jako $-H$; $-Cl$; $-F$; chlorovaná a/nebo fluorovaná (C_1-C_3) alkylskupina; chlorovaná a/nebo fluorovaná (C_1-C_3) -alkoxyskupina; nebo (C_2-C_4) alkynylskupina.

V poloze, která je obsazena substituentem R^1 nebo R^2 , se dává přednost skupině halogenu, jelikož její přítomnost obvykle vede ke zlepšení inhibiční aktivity. Do rozsahu vynálezu spadají sloučeniny, kde R^1 nebo R^2 představuje malou lipofilní skupinu, jako $-Cl$ nebo $-F$; chlorovanou a/nebo fluorovanou (C_1-C_3) alkylskupinu; nebo chlorovanou a/nebo fluorovanou (C_1-C_3) alkoxyskupinu.

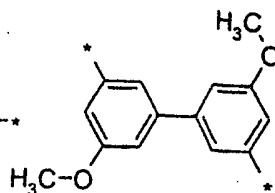
Jako provedení tohoto vynálezu, kde zbytek G^2 je substituován R^1 a popřípadě R^2 , je možno uvést zbytky parciálních vzorců 2.6.1 až 2.6.12



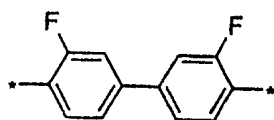
(2.6.1)



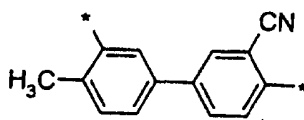
(2.6.2)



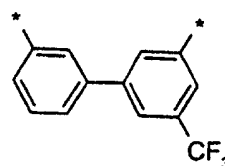
(2.6.3)



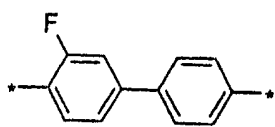
(2.6.4)



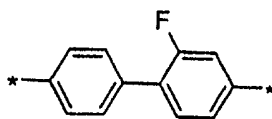
(2.6.5)



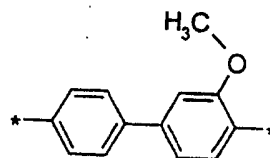
(2.6.6)



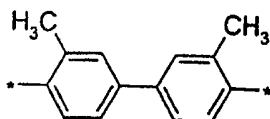
(2.6.7)



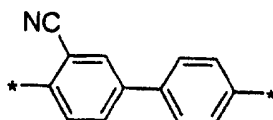
(2.6.8)



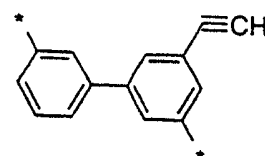
(2.6.9)



(2.6.10)



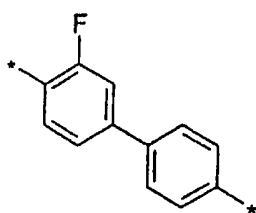
(2.6.11)



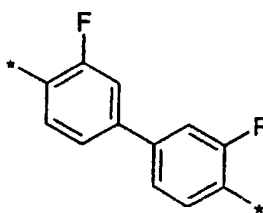
(2.6.12)

5.3.2 Konkrétní provedení G^2

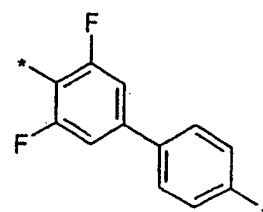
Co se týče zbytku G^2 a substituentů R^1 a R^2 je provedení tohoto vynálezu, kde G^2 představuje přednostní fenylskupinu, cyklohexylskupinu a pyridylskupinu a jiné skupiny, jako bifenyylskupinu, dále možno ilustrovat prostřednictvím pravostranného zakončení sloučenin obecného vzorce 1.0.0, které je zvoleno ze zbytků parciálního vzorce 3.0.1 až 3.0.74



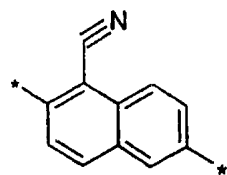
(3.0.1)



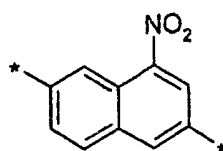
(3.0.2)



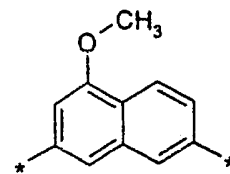
(3.0.3)



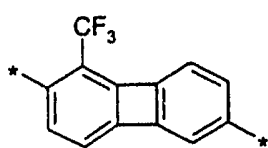
(3.0.4)



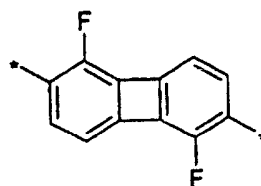
(3.0.5)



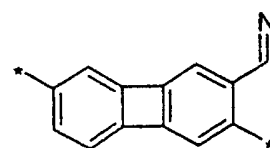
(3.0.6)



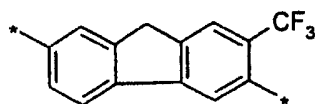
(3.0.7)



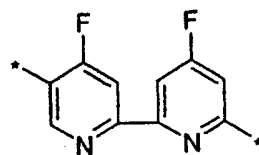
(3.0.8)



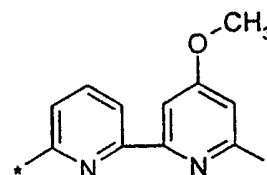
(3.0.9)



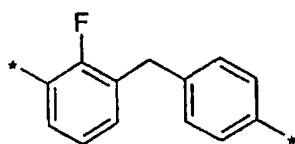
(3.0.10)



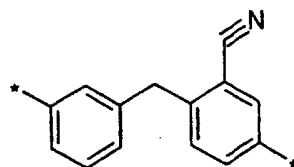
(3.0.11)



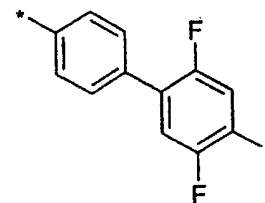
(3.0.12)



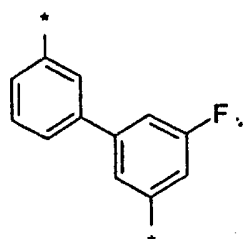
(3.0.13)



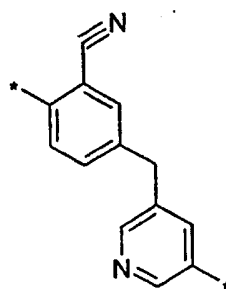
(3.0.14)



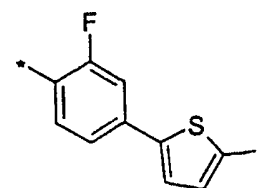
(3.0.15)



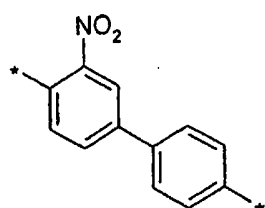
(3.0.16)



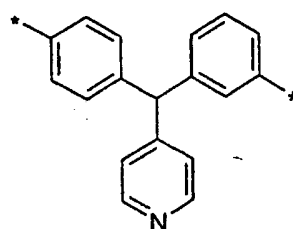
(3.0.17)



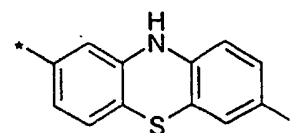
(3.0.18)



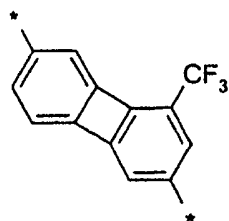
(3.0.19)



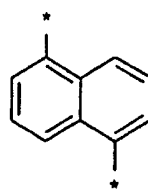
(3.0.20)



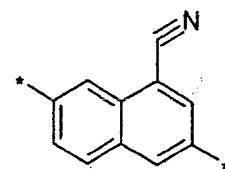
(3.0.21)



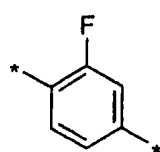
(3.0.22)



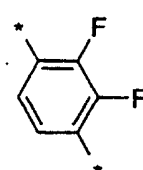
(3.0.23)



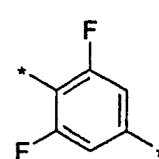
(3.0.24)



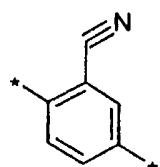
(3.0.25)



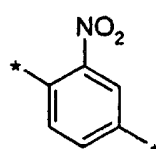
(3.0.26)



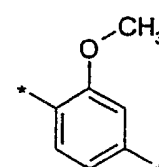
(3.0.27)



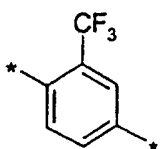
(3.0.28)



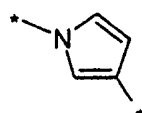
(3.0.29)



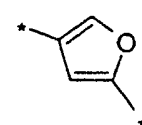
(3.0.30)



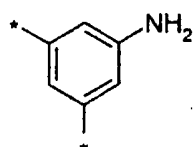
(3.0.31)



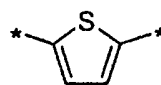
(3.0.32)



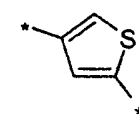
(3.0.33)



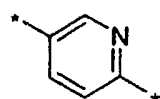
(3.0.34)



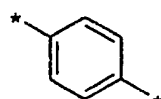
(3.0.35)



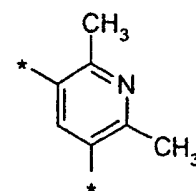
(3.0.36)



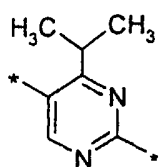
(3.0.37)



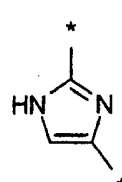
(3.0.38)



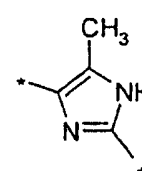
(3.0.39)



(3.0.40)



(3.0.41)

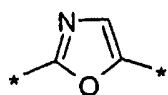


(3.0.42)

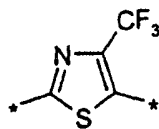
24.05.04

24.05.94

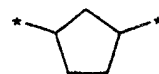
101a



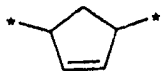
(3.0.43)



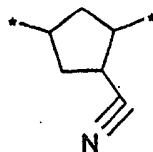
(3.0.44)



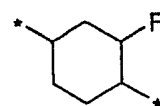
(3.0.45)



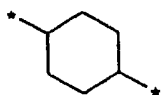
(3.0.46)



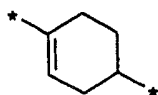
(3.0.47)



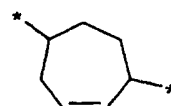
(3.0.48)



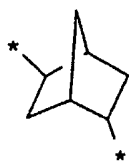
(3.0.49)



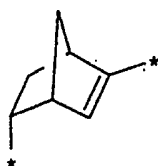
(3.0.50)



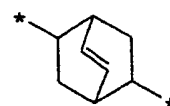
(3.0.51)



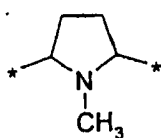
(3.0.52)



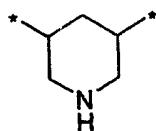
(3.0.53)



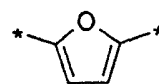
(3.0.54)



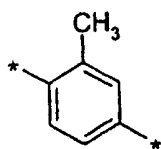
(3.0.55)



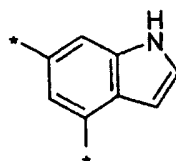
(3.0.56)



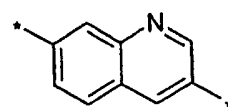
(3.0.57)



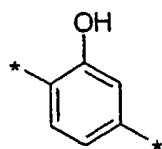
(3.0.58)



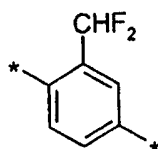
(3.0.59)



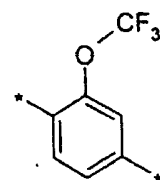
(3.0.60)



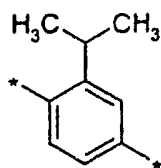
(3.0.61)



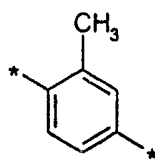
(3.0.62)



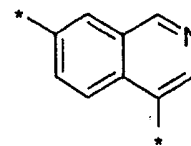
(3.0.63)



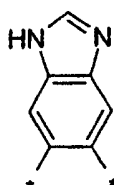
(3.0.64)



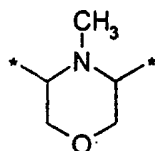
(3.0.65)



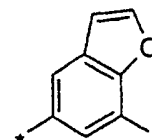
(3.0.66)



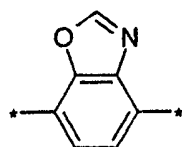
(3.0.67)



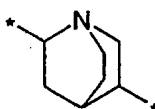
(3.0.68)



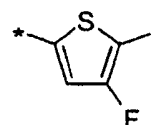
(3.0.69)



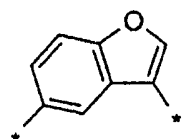
(3.0.70)



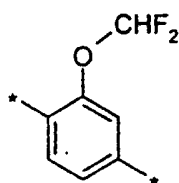
(3.0.71)



(3.0.72)



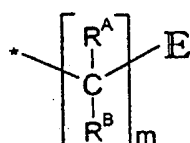
(3.0.73)



(3.0.74)

5.4.0 Substituenty R^A a R^B

Skupina parciálního vzorce 1.0.4, uvedeného výše, je v poloze 4 substituována zbytkem, který obsahuje substituenty E, R^A a R^B, a odpovídá parciálnímu vzorci 1.1.15



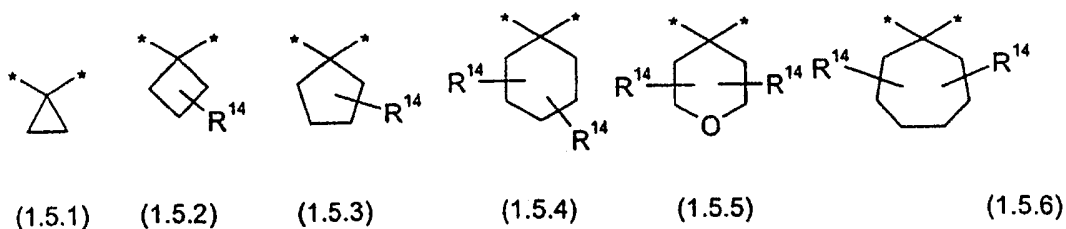
(1.1.15)

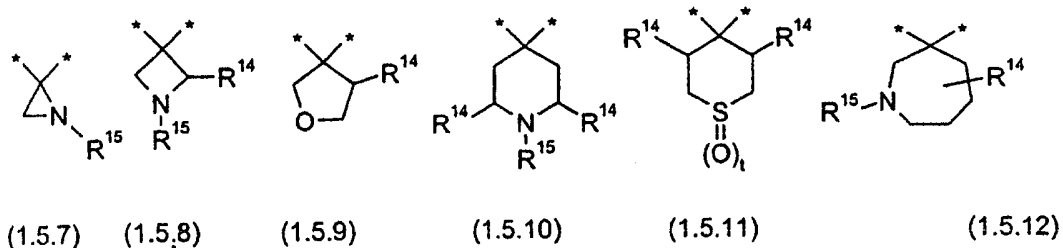
kde m představuje číslo 0, 1, 2 nebo 3. Ve výhodnějších provedeníh sloučenin podle vynálezu m představuje číslo 0 nebo 1. Když m představuje číslo 1, je přítomen zbytek vzorce $-[R^A-C-R^B]_m-$, přičemž každý ze substituentů R^A a R^B představuje člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího z $-H$ a (C_1-C_4) alkylskupiny.

V jiných přednostních provedeníh tohoto vynálezu R^A a R^B mohou být brány dohromady, avšak pouze v případě, že m představuje číslo 1, za vzniku spirocyklického zbytku vzorce 1.2.0



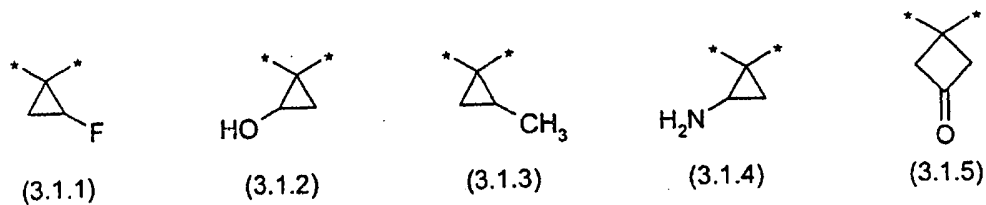
kde r a s představuje každý nezávisle číslo 0 až 4, přičemž však součet $r+s$ je alespoň 1, ale nejvýše 5; X^A představuje $-CH_2$, $-CHR^{11}$ nebo $-C(R^{11})_2-$, kde jsou významy R^{11} navzájem nezávislé a R^{12} má význam uvedený v tomto textu; $-NR^{15}-$, kde R^{15} má význam uvedený v tomto textu; $-O-$; nebo $-S(=O)_t$, kde t představuje číslo 0, 1 nebo 2; a spirocyklický kruh je substitován: na jednom nebo více ze svých atomů uhlíku 0 až 3 substituenty R^{14} , na svém atomu dusíku 0 nebo 1 substituentem R^{15} , a na svém atomu síry 0 nebo 2 atomy kyslíku. Takto jsou tedy tvořeny mj. zbytky parciálních vzorců 1.5.1 až 1.5.12

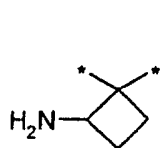




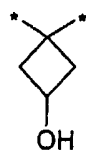
kde t představuje číslo 0, 1 nebo 2; a R^{14} a R^{15} mají význam uvedený v tomto textu.

Jako přednostní významy substituentu R^{14} lze uvést -F; -Cl; =O; -OH; -CH₃; -CH₂OH; -CH(CH₃)OH; -C(CH₃)₂OH; -OCH₃; -C(=O)OH; -C(=O)NH₂; -NH₂; -NHCH(CH₃)₂; -NHC(=O)CH₃; -NHC(=O)-OCH₂CH₃; -NHS(=O)₂CH₃; a -S(=O)₂NH₂, což vede ke zbytkům, jako jsou zbytky parciálních vzorců 3.1.1 až 3.1.34

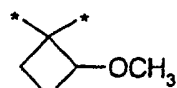




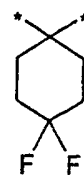
(3.1.6)



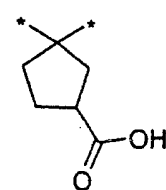
(3.1.7)



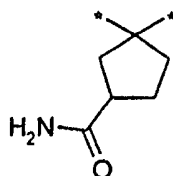
(3.1.8)



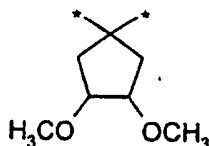
(3.1.9)



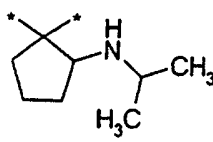
(3.1.10)



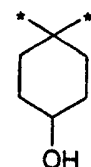
(3.1.11)



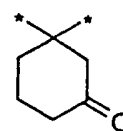
(3.1.12)



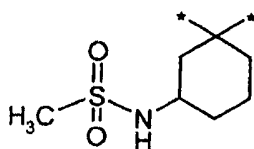
(3.1.13)



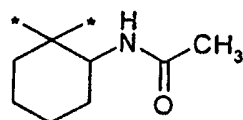
(3.1.14)



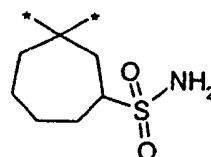
(3.1.15)



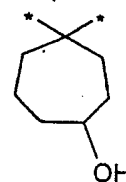
(3.1.16)



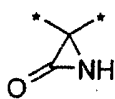
(3.1.17)



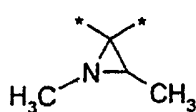
(3.1.18)



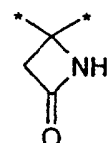
(3.1.19)



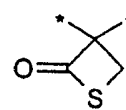
(3.1.20)



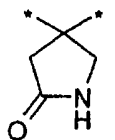
(3.1.21)



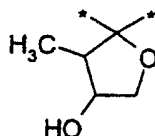
(3.1.22)



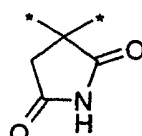
(3.1.23)



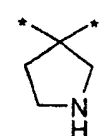
(3.1.24)



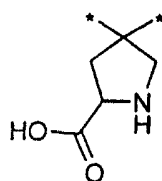
(3.1.25)



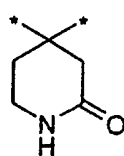
(3.1.26)



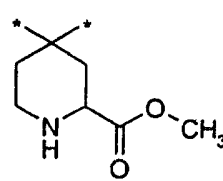
(3.1.27)



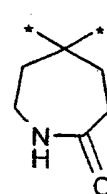
(3.1.28)



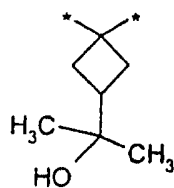
(3.1.29)



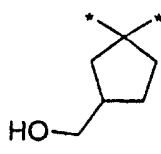
(3.1.30)



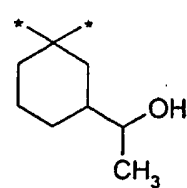
(3.1.31)



(3.1.32)



(3.1.33)



(3.1.34)

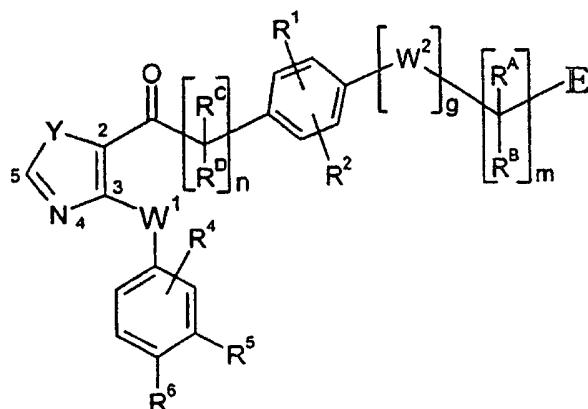
5.4.1 Substituenty R^C a R^D

Jak již bylo uvedeno, substituenty R^C a R^D mají stejný význam jako R^A a R^B , s tím rozdílem, že jeden z nich musí představovat -H. Tyto substituenty jsou voleny nezávisle, a to navzájem i vzhledem k R^A a R^B . Všechna konkrétní a přednostní provedení sloučenin obecného vzorce 1.0.0, která jsou popsána výše z hlediska substituentů R^A a R^B , jsou z převážné části také zvláštními a přednostními provedeními sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 z hlediska substituentů R^C a R^D .

5.5 Zbytek $-[N(R^3)]_j-$

Parametr j představuje číslo 0 nebo 1. V případě, že j představuje číslo 1, což je přednostní význam, je zbytek $-N(R^3)-$ přítomen, a sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 jsou v podstatě thiazolylamidy nebo podobnými amidy. Substituent dusíkového atomu R^3 je přednostně zvolen ze souboru sestávajícího z -H; $-(C_1-C_3)$ alkylskupiny a $-(C_1-C_3)$ alkoxyskupiny; a výhodněji představuje -H; $-CH_3$ nebo $-OCH_3$. V nejvýhodnějších provedeních sloučenin obecného vzorce 1.0.0 R^3 představuje -H.

Když G^1 představuje přednostní fenylskupinu; G^2 představuje přednostní fenyl-, cyklopentyl-, cyklohexyl-, pyridyl-, oxadiazolyl-, thiadiazolyl-, bifenyl-, 3-fenylpyridin, cyklohexylbenzen, [2,2']bipyridinyl nebo bicyklohexylskupinu, zejména fenyl-, cyklohexyl nebo bifenylskupinu, a j představuje číslo 0, což je význam, kterému se dává menší přednost než významu 1; skupina $-N(R^3)-$ chybí, a sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 ve své struktuře obsahují nikotinoylové zbytky, tj. jsou ketony. Tato ketonová struktura sloučenin obecného vzorce 1.0.0 odpovídá obecnému vzorci 1.0.7



(1.0.7)

kde všechny substituenty a jejich složky, tj. E; W^1 ; W^2 ; Y; g, k, m a n; R^1 , R^2 , R^4 , R^5 a R^6 ; a R^A , R^B , R^C a R^D ; mají převážně stejné konkrétní a přednostní významy, jaké jsou podrobně popsány výše v souvislosti s provedením, kdy j představuje číslo 1, a sloučeniny jsou thiazolylamidy a analogickými amidy.

5.6.0 E představuje zbytek parciálního vzorce 1.1.1 až 1.1.15

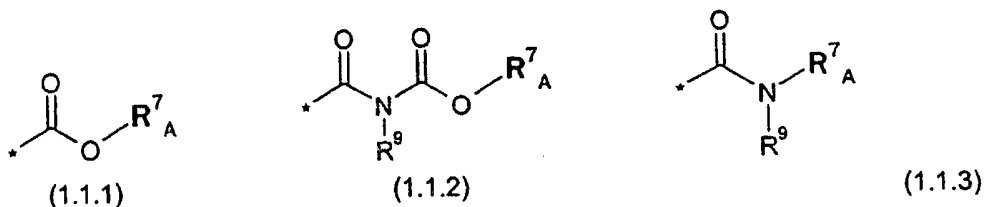
E představuje člen zvolený ze souboru zbytků, které jsou definovány parciálními vzorci 1.1.1 až 1.1.15, uvedenými výše. Zbytky parciálních v zorců 1.1.1 až 1.1.5, které definují skupinu E, jsou typicky, ale nikoliv nutně, skupinami kyselin, amidů a heterocyklovými skupinami, které působí jako mimetika kyselin a amidů, což však není vyčerpávající výčet těchto typů funkčních skupin. Zbytky parciálních vzorců 1.1.6 až 1.1.9, definující skupinu E, jsou typicky, ale nikoliv nutně, terciárními alkoholy a jejich mimetiky, zejména, ale nejen, analogickými acylovými a nitrilovými zbytky. Zbytky parciálních vzorců 1.1.10 až 1.1.15, definující skupinu E,

jsou typicky, ale nikoliv nutně, inverzními amidy a jejich mimetiky, což však není vyčerpávající výčet těchto typů funkčních skupin. Na pravé straně sloučenin obecného vzorce 1.0.0 je, jak je uvedeno výše, možno využít jiných zbytků. Tyto zbytky jsou bioisosterické, tj. umožňují za použití sloučenin obecného vzorce 1.0.0, které je obsahují, dosáhnout inhibice PDE4, která je v podstatě ekvivalentní inhibici, které se dosahuje za použití sloučenin s jinými zbytky, zejména zbytky kyseliny, amidu, alkoholu a inverzního amidu.

E tedy představuje člen zvolený ze souboru zbytků definovaných parciálními vzorci 1.1.1 až 1.1.15, přičemž tyto zbytky obsahují substituenty R^7_A , R^7_B a R^7_C a také R^8 , R^9 , R^{16} , a R^{17} , a v případě parciálního vzorce 1.1.15 je zbytek tvořen heterocyklickým kruhovým systémem obsahujícím dusík. Všechny zbytky parciálních vzorců 1.1.1 až 1.1.15 jsou připojeny ke zbývajícím částem molekuly obecného vzorce 1.0.0.

5.6.1 E představuje zbytek parciálního vzorce 1.1.1, 1.1.2 nebo 1.1.3

Dále jsou popsána provedení vynálezu, kde skupina E odpovídá parciálnímu vzorci 1.1.1, 1.1.2 nebo 1.1.3



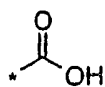
Jedním z řady přednostních významů E je zbytek parciálního vzorce 1.1.1, kde R^7_A představuje -H, což je přednostní význam tohoto substituentu. Když v obecném vzorci 1.0.0 R^7 představuje vodík a m představuje číslo 1, 2 nebo 3, vzniká jednoduchá

skupina karboxylové kyseliny $-\text{COOH}$, a skupina se stává skupinou nižší alkanové kyseliny.

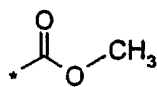
R^{10} je případným substituentem zbytků, které definují R^7_{A} , přičemž přítomny mohou být až tři takové substituenty. Jako význam R^{10} je možno uvést fenylskupinu nebo pyridylskupinu, z nichž každá je dále popřípadě substituována až třemi substituenty R^{11} , přičemž R^{11} představuje $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{alkoxyskupinu}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{alkylskupinu}$, nebo $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$. V přednostních provedeních, která zahrnují takovou substituci substituentem R^{11} , bude přítomen jeden substituent R^{11} nebo dva substituenty R^{11} ze souboru sestávajícího z $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$ a $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Přednost se dává absenci nebo přítomnosti jednoho takového substituentu R^{11} , který, je-li přítomen, představuje $-\text{F}$ nebo $-\text{Cl}$. Jako význam substituentu R^{10} je možno dále uvést $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, oxo ($=\text{O}$), $-\text{OR}^{16}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{NR}^{16}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{17}$ nebo $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$.

Jako sub-substituenty R^{16} a R^{17} lze uvést $-\text{H}$; $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkylskupinu, přednostně $-\text{CH}_3$; $-(\text{C}_2-\text{C}_4)$ alkenylskupinu; $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -cykloalkylskupinu, přednostně cyklopropylskupinu; fenylskupinu; benzylskupinu; nebo pyridylskupinu. Tyto alkylové, alkenylové, cykloalkylové, fenylové, benzylové nebo pyridylové skupiny jsou dále popřípadě substituovány až 3 substituenty $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ nebo $-\text{CN}$. Z výše uvedených dalších významů R^{10} se dává přednost provedení, v němž, když je substituent R^{10} přítomen, představuje pyridylskupinu, která je popřípadě substituována $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ nebo $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, kde každý z R^{16} a R^{17} představuje nezávisle $-\text{H}$ nebo $-\text{CH}_3$; nebo, když je substituent R^{10} přítomen, představuje $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{16}$ nebo $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, kde každý R^{16} a R^{17} představuje nezávisle $-\text{H}$ nebo $-\text{CH}_3$.

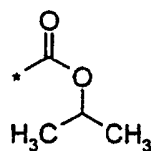
Jako tato a jiná přednostní provedení sloučenin obecného vzorce 1.0.0 obsahující zbytky parciálního vzorce 1.1.1 založená na přednostních významech R_A^7 popsaných výše lze mj. uvést skupiny parciálních vzorců 3.5.1 až 3.5.15



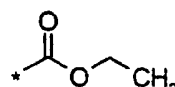
(3.5.1)



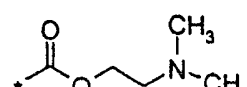
(3.5.2)



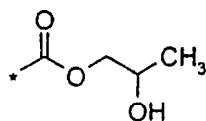
(3.5.3)



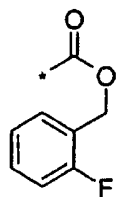
(3.5.4)



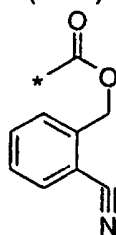
(3.5.5)



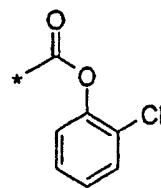
(3.5.6)



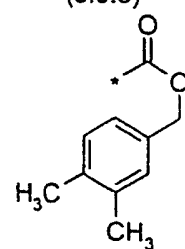
(3.5.7)



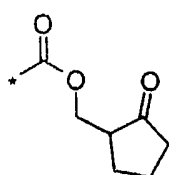
(3.5.8)



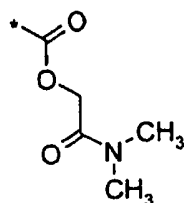
(3.5.9)



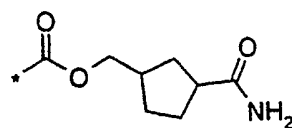
(3.5.10)



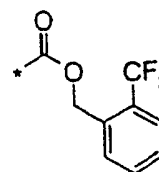
(3.5.11)



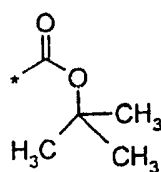
(3.5.12)



(3.5.13)



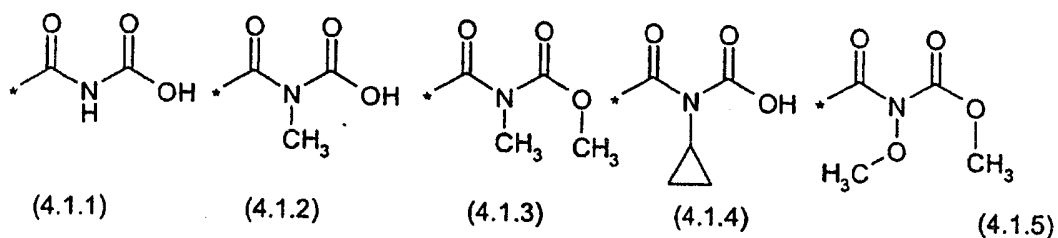
(3.5.14)



(3.5.15)

Skupina E odpovídá parciálnímu vzorci 1.1.2, v níž je atom dusíku substituován zbytkem R^9 , přičemž R^9 představuje -H; -(C₁-C₄)alkylskupinu; -(C₃-C₇)cykloalkylskupinu; fenylskupinu; benzylskupinu; -C(=O)OR¹⁶; -C(=O)R¹⁶; -OR¹⁶; -(C₁-C₂)alkyl-OR¹⁶; nebo -(C₁-C₂)alkyl-C(=O)OR¹⁶; kde R¹⁶ představuje -H nebo -(C₁-C₄)alkylskupinu. R¹⁶ přednostně představuje -H nebo -CH₃.

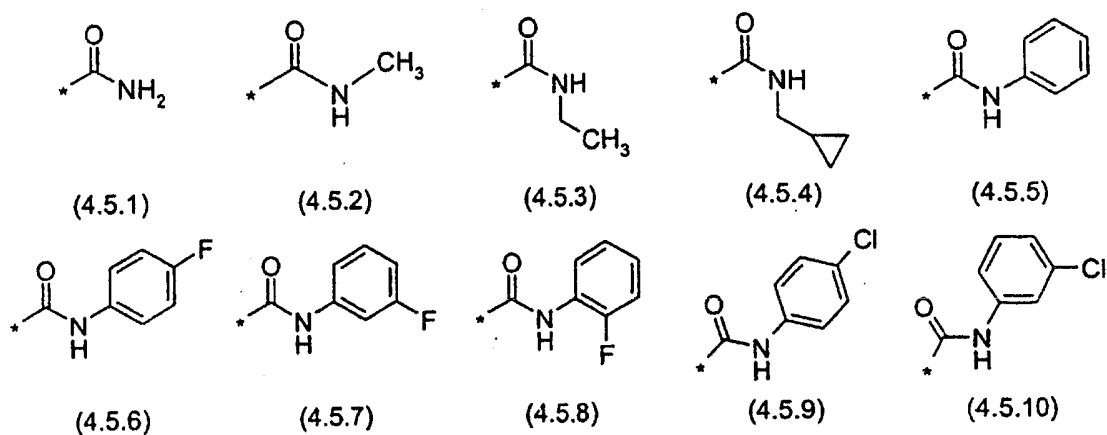
Provedení vynálezu, kde skupina E představuje zbytek parciálního vzorce 1.1.2 lze znázornit pomocí parciálních vzorců 4.1.1 až 4.1.5

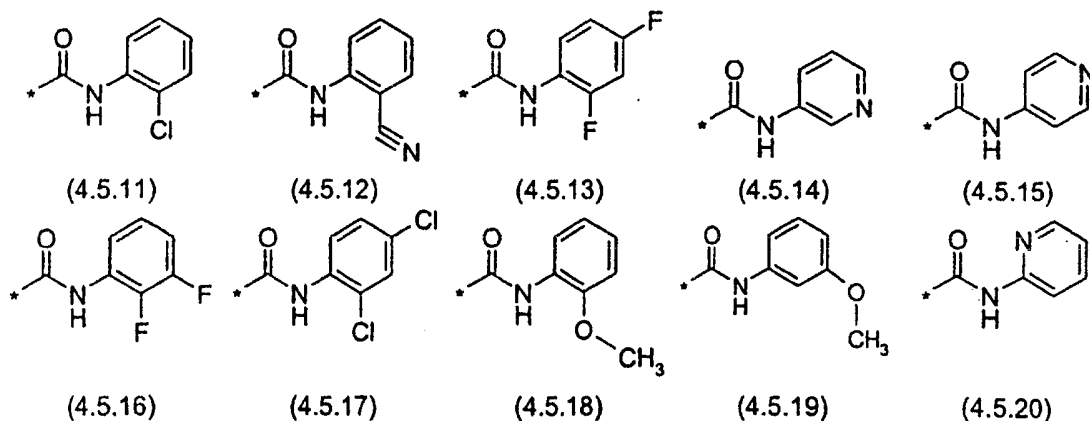


Provedení vynálezu, kde E představuje amidovou skupinu lze znázornit pomocí parciálního vzorce 1.1.3



Jako tato a jiná přednostní provedení sloučenin obecného vzorce 1.0.0, které obsahují zbytky parciálního vzorce 1.1.3, založená na významech R^7_A a R^9 popsaných výše, je mj. možno uvést skupiny parciálního vzorce 4.5.1 až 4.5.20





5.6.2 E představuje zbytek parciálního vzorce 1.1.4

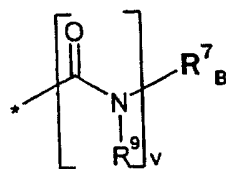
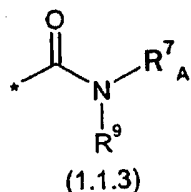
K přednostním provedením vynálezu se také řadí sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, kde terminální zbytek E spadá do rozsahu parciálního vzorce 1.1.4



kde R^7_B představuje monocyklický nebo bicyklický heterocyklyl, který je členem zvoleným ze souboru sestávajícího z tetrazol-5-yl-; 1,2,4-triazol-3-yl-; 1,2,4-triazol-3-on-5-yl-; 1,2,3-triazol-5-yl-; imidazol-2-yl-; imidazol-4-yl-; imidazolidin-2-on-4-yl-; 1,2,4-oxadiazol-3-yl-; 1,2,4-oxadiazol-5-on-3-yl-; 1,2,4-oxadiazol-5-yl-; 1,2,4-oxadiazol-3-on-5-yl-; 1,3,4-oxadiazolyl-; 1,3,4-oxadiazol-2-on-5-yl-; oxazolyl-; isoxazolyl-; pyrrolyl-; pyrazolyl-; sukcinimidyl-; glutarimidyl-; pyrrolidonyl-; 2-piperidonyl-; 2-pyridonyl-; 4-pyridonyl-; pyridazin-3-onyl-; pyridazin-3-onyl-; thiazolyl-; isothiazolyl-; thiadiazolyl-; morfolinyl-; parathiazinyl-; pyridyl-; pyrimidinyl-; pyrazinyl-; pyridazinyl-; indolyl-; indolinyl-; isoindolinyl-; benzo[b]furyl-; 2,3-dihydrobenzofuryl-; 1,3-dihydroisobenzofuryl-; 2H-1-benzopyranyl-; 2-H-chromenyl-; chromanyl-; benzothienyl-; 1H-indazolyl-; benzimidazolyl-;

benzoxazolyl-; benzisoxazolyl-; benzothiazolyl-; benzotriazolyl-; benzotriazinyl-; ftalazinyl-; 1,8-naftyridinyl-; chinolyl-; isochinolyl-; chinazoliny-; chinoxaliny-; pyrazolo-[3,4-d]pyrimidinyl-; pyrimido[4,5-d]pyrimidinyl-; imidazo-[1,2-a]pyridinyl-; pyridopyridinyl-; pteridinyl- a 1H-purinyl-skupiny.

Parciální vzorce 1.1.3 a 1.1.4 si jsou podobné, a je třeba je pozorně rozlišovat.



V případě, že v představuje číslo 0, je R^7_B vázán přímo ke zbývající části sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, takže odlišení od zbytku parciálního vzorce 1.1.3, kde je R^7_A vázán ke zbytku sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 prostřednictvím amidového můstkového seskupení vzorce $-C(=O)NR^9-$, je snadné. Oproti tomu, když v představuje číslo 1, je zbytek R^7_B i zbytek R^7_A vázán ke zbývající části sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 prostřednictvím amidového můstkového seskupení vzorce $-C(=O)NR^9-$. V tomto případě je rozdíl mezi zbytky parciálních vzorců 1.1.3 a 1.1.4 dán rozdílem mezi významy zbytků R^7_B a R^7_A . Tento rozdíl již byl podrobně popsán výše.

Z důvodu přehlednosti jsou v následujícím textu popsány nejprve monocyklické heterocyklylové zbytky a bicyklické heterocyklylové zbytky dohromady a poté diskutovány odděleně.

Kterýkoliv nebo kterékoliv z uhlíkových atomů fenylového, benzylového nebo heterocyklylového zbytku jsou substituovány 0

až 3 substituenty R^{14} , kde R^{14} má význam a přednostní význam popsany výše v souvislosti s parciálními vzorci 1.1.1, 1.1.2 a 1.1.3. Kterýkoliv nebo kterékoliv z atomů dusíku, které lze předpokládat pouze v případě heterocyklylových zbytků a které nepředstavují místo připojení tohoto heterocyklylového zbytku, jsou popřípadě substituovány až 3 substituenty R^{15} . Kterýkoliv atom síry, který by se mohl vyskytovat v heterocyklylovém zbytku a není místem jeho připojení, je substituován 0, 1 nebo 2 atomy kyslíku.

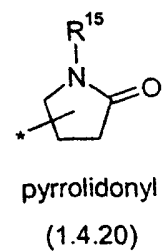
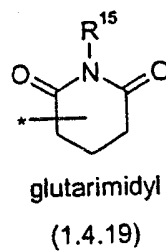
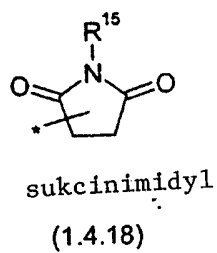
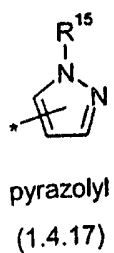
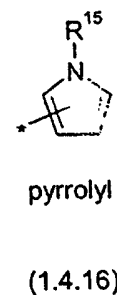
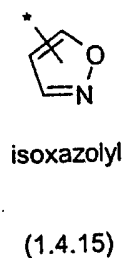
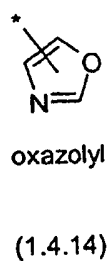
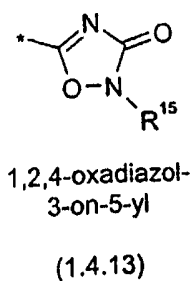
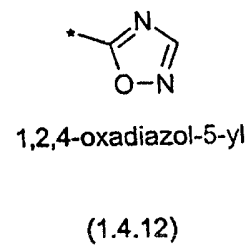
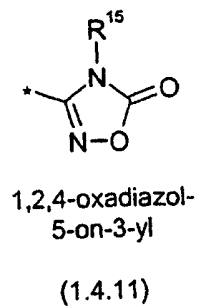
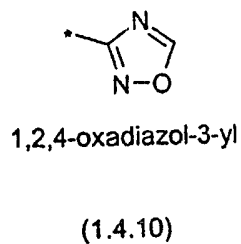
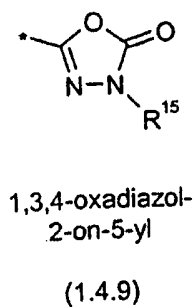
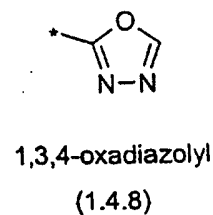
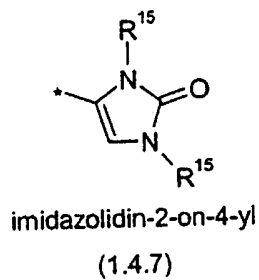
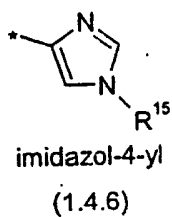
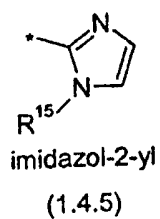
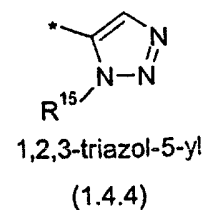
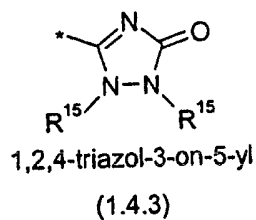
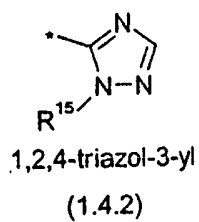
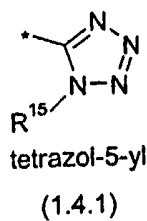
Případný substituent R^{15} na dusíku heterocyklylové skupiny představuje -H; $-C(=O)R^{16}$; $-OR^{16}$, přednostně $-OCH_3$; $-(C_1-C_4)$ -alkyl- $-OR^{16}$; $-C(=O)OR^{16}$; $-(C_1-C_2)$ alkyl- $-C(=O)OR^{16}$; $-C(=O)NR^{16}R^{17}$; $-(C_1-C_4)$ alkylskupinu, přednostně $-CH_3$; $-(C_2-C_4)$ -alkenylskupinu; $-(CH_2)_u-(C_3-C_7)$ cykloalkylskupinu, kde u představuje číslo 0, 1 nebo 2, přednostně cyklopropylskupinu; fenylyskupinu; benzylyskupinu; pyridylskupinu nebo chinolylyskupinu. Uvedené alkylové, alkenylové, alkoxylové, fenylové, benzylové, pyridylové a chinolylové skupiny jsou popřípadě substituovány až 2 substituenty R^{12} .

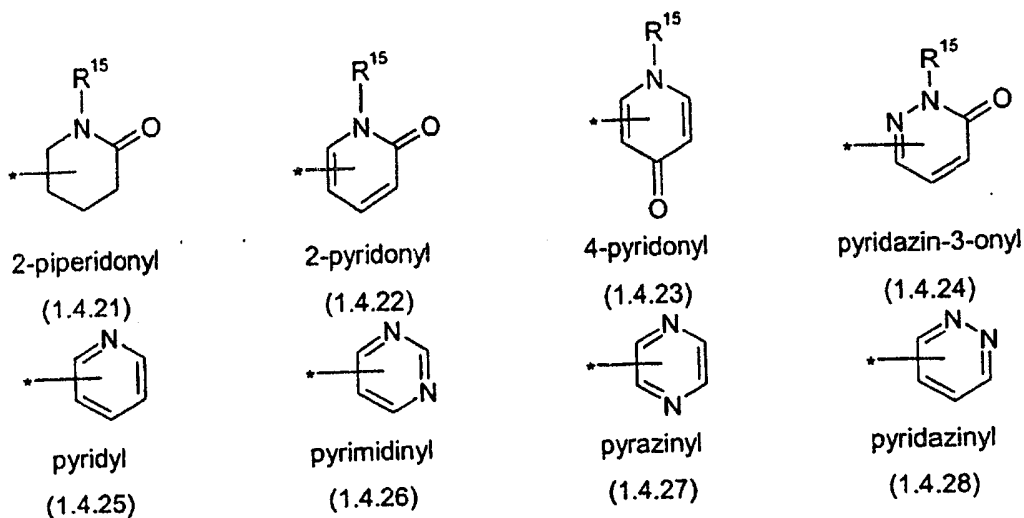
Sub-substituent R^{12} představuje -F; -Cl; $-CO_2R^{18}$; $-OR^{16}$; -CN; $-C(=O)NR^{18}R^{19}$; $-NR^{18}R^{19}$; $-NR^{18}C(=O)R^{19}$; $-NR^{18}C(=O)OR^{19}$; $-NR^{18}S(=O)_pR^{19}$; $-S(=O)_pNR^{18}R^{19}$, kde p představuje číslo 1 nebo 2, přednostně 2; $-(C_1-C_4)$ alkylskupinu, přednostně $-CH_3$; nebo $-(C_1-C_4)$ alkoxyskupinu, kde R^{12} má význam $-OR^{16}$ uvedený výše a R^{16} představuje $-(C_1-C_4)$ alkylskupinu, a R^{12} představuje skupinu $-OCH_3$; přičemž uvedená alkylskupina a alkoxyskupina je dále popřípadě substituována až 3 substituenty -F; -Cl; $-(C_1-C_2)$ -alkoxykarbonyl; $-(C_1-C_2)$ alkylkarbonyl a $-(C_1-C_2)$ alkylkarbonyloxy. Substituenty R^{18} a R^{19} jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z -H; $-(C_1-C_2)$ alkylskupiny, přednostně $-CH_3$; a fenylyskupiny; a jsou popřípadě substituovány až 3 substituenty -F nebo -Cl.

V parciálních vzorcích 1.4.1 až 1.4.20, které jsou uvedeny výše a dále, nejsou znázorněny žádné substituenty R^9 , jelikož substituent R^9 je připojen pouze k dusíkovému atomu, který netvoří integrální součást připojeného heterocyklického zbytku. Substituent R^9 je substituentem případným, protože jedním z jeho významů je "-H", a v řadě provedení sloučenin obecného vzorce 1.0.0 je tento přednostní význam R^9 . Jiným přednostním významem R^9 je $-CH_3$.

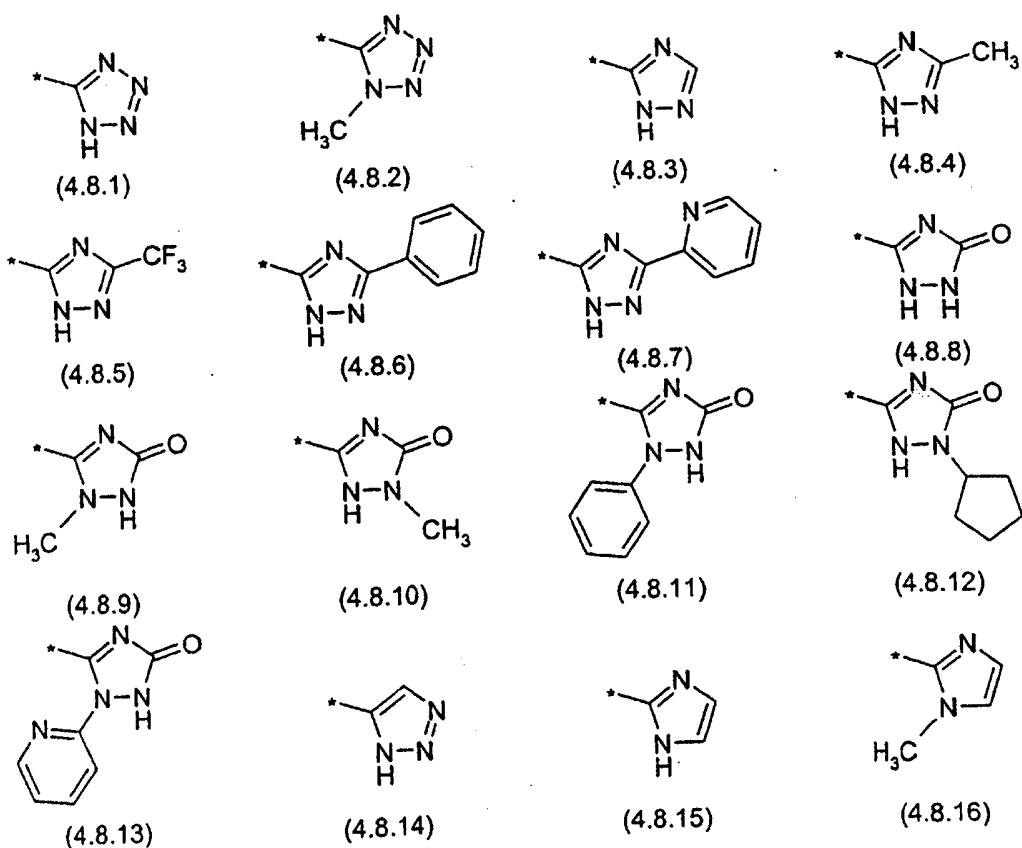
Je třeba také zdůraznit rozdíl mezi substituenty R^9 a R^{15} , které jsou oba připojeny pouze k dusíkovým atomům kteréhokoliv ze zbytků představujících význam E. Substituent R^{15} je připojen pouze k dusíkovému atomu, který je integrální součástí jakéhokoliv heterocyklického zbytku, který lze definovat prostřednictvím substituentu R^7 , parciálního vzorce 1.1.4 a zejména s odkazem na konkrétnější heterocyklické zbytky parciálních vzorců 1.4.1 až 1.4.20, znázorněných výše a dále. Oproti tomu substituent R^9 je připojen pouze k dusíkovému atomu, který je sice připojen ke kterémukoliv z heterocyklických zbytků, které jsou definovány parciálními vzorci 1.1.2, 1.1.3 a 1.1.5, ale netvoří jejich integrální součást. Substituent R^{15} může být připojen k jednomu nebo více atomům dusíku a tyto atomy dusíku mohou být přítomny ve všech zbytcích, které spadají do rozsahu parciálního vzorce 1.1.4, který lze charakterizovat jako zbytek obsahující či představující heterocyklický zbytek obsahující dusík.

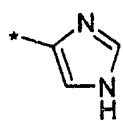
Jako ilustraci přednostních subgenerických provedení tohoto vynálezu, kde skupina E představuje zbytek, který spadá do rozsahu parciálního vzorce 1.1.4, je možno uvést skupiny parciálních vzorců 1.4.1 až 1.4.28



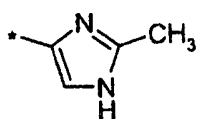


Přednostní provedení sloučenin obecného vzorce 1.0.0 z hlediska skupiny E, která odpovídá parciálnímu vzorci 1.1.4, kde v představuje číslo 0 nebo 1 a R_B^7 představuje monocyklickou heterocyklickou skupinu, je dále možno znázornit pomocí parciálních vzorců 4.8.1 až 4.8.80, z nichž je v takových přednostních provedení zbytek E zvolen:

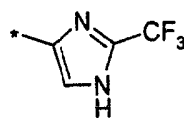




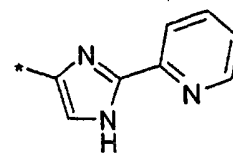
(4.8.17)



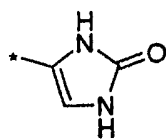
(4.8.18)



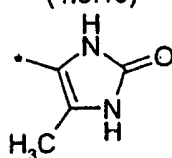
(4.8.19)



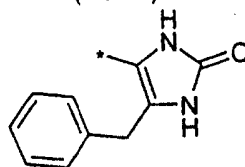
(4.8.20)



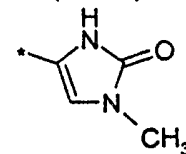
(4.8.21)



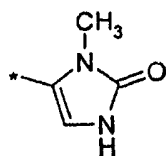
(4.8.22)



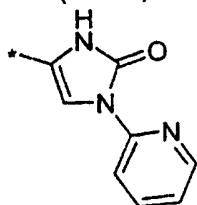
(4.8.23)



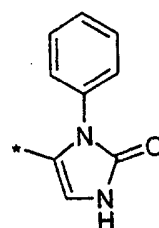
(4.8.24)



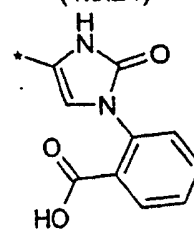
(4.8.25)



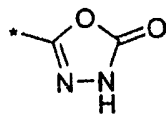
(4.8.26)



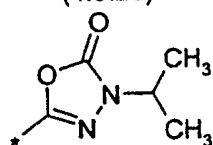
(4.8.27)



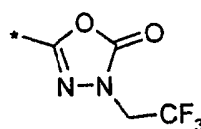
(4.8.28)



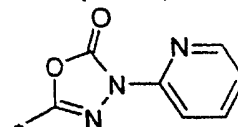
(4.8.29)



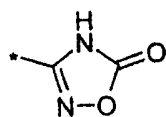
(4.8.30)



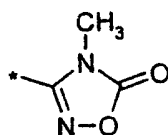
(4.8.31)



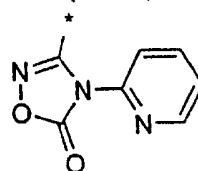
(4.8.32)



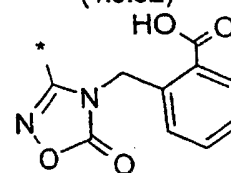
(4.8.33)



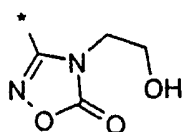
(4.8.34)



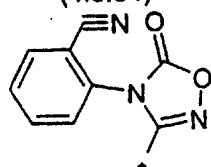
(4.8.35)



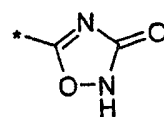
(4.8.36)



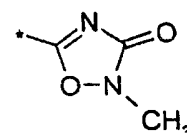
(4.8.37)



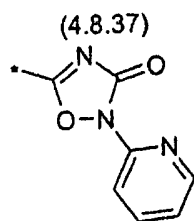
(4.8.38)



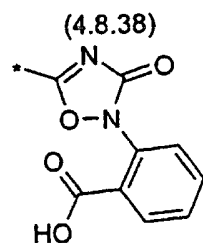
(4.8.39)



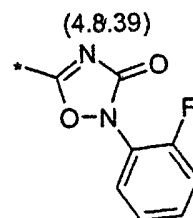
(4.8.40)



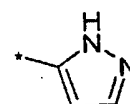
(4.8.41)



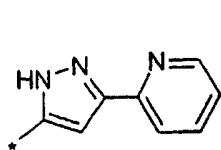
(4.8.42)



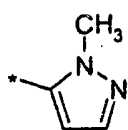
(4.8.43)



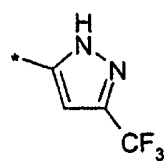
(4.8.44)



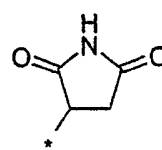
(4.8.45)



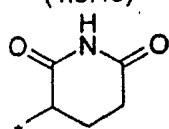
(4.8.46)



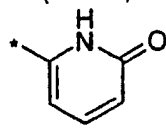
(4.8.47)



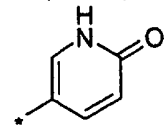
(4.8.48)



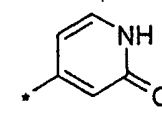
(4.8.49)



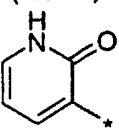
(4.8.50)



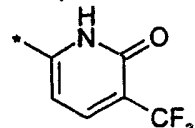
(4.8.51)



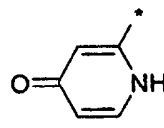
(4.8.52)



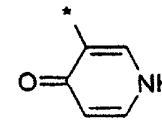
(4.8.53)



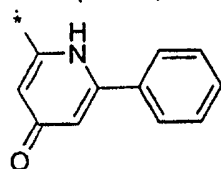
(4.8.54)



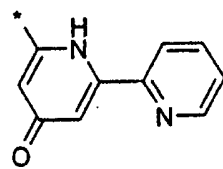
(4.8.55)



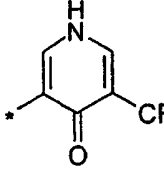
(4.8.56)



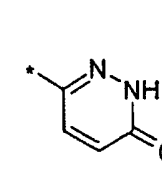
(4.8.57)



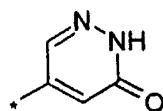
(4.8.58)



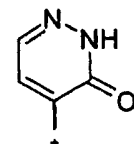
(4.8.59)



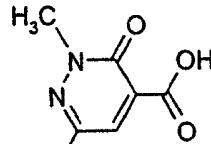
(4.8.60)



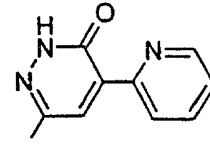
(4.8.61)



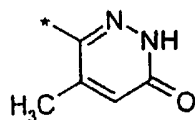
(4.8.62)



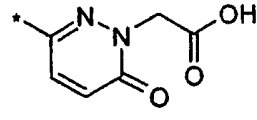
(4.8.63)



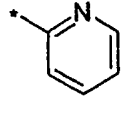
(4.8.64)



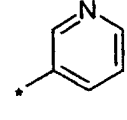
(4.8.65)



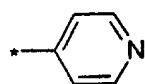
(4.8.66)



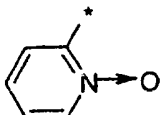
(4.8.67)



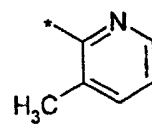
(4.8.68)



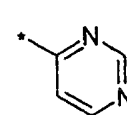
(4.8.69)



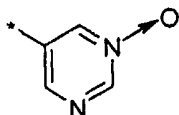
(4.8.70)



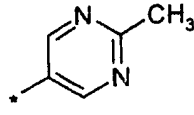
(4.8.71)



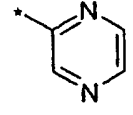
(4.8.72)



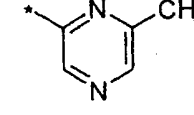
(4.8.73)



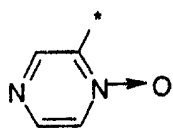
(4.8.74)



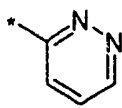
(4.8.75)



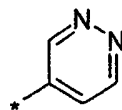
(4.8.76)



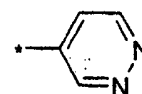
(4.8.77)



(4.8.78)



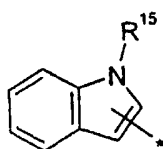
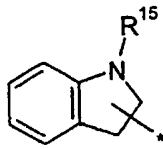
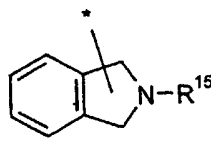
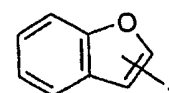
(4.8.79)

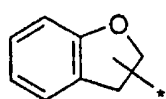


(4.8.80)

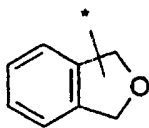
Jako přednostní provedení tohoto vynálezu, kde E představuje zbytek parciálního vzorce (1.1.4) a v představuje číslo 0 nebo 1, lze také uvést provedení, kde zbytek R_B^7 představuje bicyklickou heterocyklickou skupinu zvolenou ze souboru sestávajícího z indolyl-, indoliny-, isoindoliny-, benzo[b]-furyl-, 2,3-dihydrobenzofuryl-, 1,3-dihydroisobenzofuryl-, 2H-1-benzopyranyl-, 2-H-chromenyl-, chromanyl-, benzothienyl-, 1H-indazolyl-, benzimidazolyl-, benzoxazolyl-, benzisoxazolyl-, benzothiazolyl-, benzotriazolyl-, benzotriazinyl-, ftalazinyl-, 1,8-naftyridinyl-, chinolyl-, isochinolyl-, chinazoliny-, chinoxaliny-, pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl-, pyrimido[4,5-d]pyrimidinyl-, imidazo[1,2-a]pyridinyl-, pyridopyridinyl-, pteridinyl- a 1H-purinylskupiny.

Ještě další přednostní provedení sloučenin obecného vzorce 1.0.0 z hlediska skupiny E, kde tato skupina E představuje zbytek parciálního vzorce 1.1.4, v představuje číslo 0 nebo 1 a představuje bicyklickou heterocyklickou skupinu, je možno znázornit pomocí parciálních vzorců 5.0.1 až 5.0.28, z nichž je skupina E zvolena

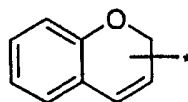
indolyl
(5.0.1)indoliny
(5.0.2)isoindoliny
(5.0.3)benzo[b]furyl
(5.0.4)

2,3-dihydrobenzo-
furan-2-yl

(5.0.5)

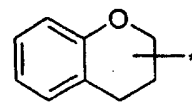
1,3-dihydroisobenzo-
furan-2-yl; ftalanyl

(5.0.6)



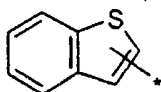
2H-1-benzopyran-2-yl

(5.0.7)



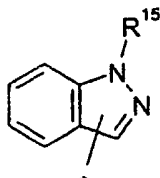
chroman-2-yl

(5.0.8)



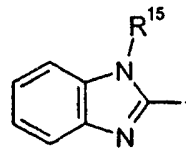
benzothiophen-2-yl

(5.0.9)



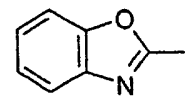
1H-indazol-3-yl

(5.0.10)



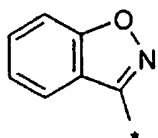
benzimidazol-2-yl

(5.0.11)



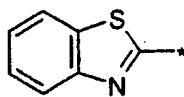
benzoxazol-2-yl

(5.0.12)



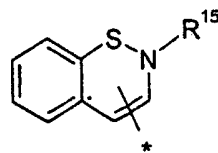
benzisoxazol-2-yl

(5.0.13)



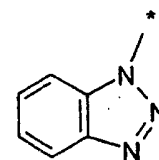
benzothiazol-2-yl

(5.0.14)



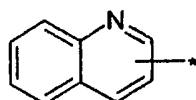
2H-1,2-benzothiazin-2-yl

(5.0.15)



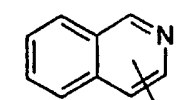
benzotriazol-2-yl

(5.0.16)



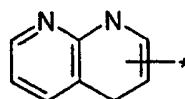
chinolin-2-yl

(5.0.17)



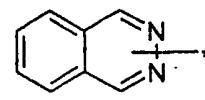
isochinolin-3-yl

(5.0.18)



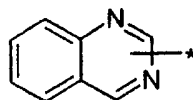
1,8-naftyridin-2-yl

(5.0.19)



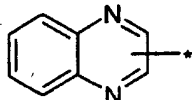
ftalazin-2-yl

(5.0.20)



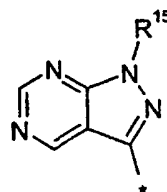
chinazolin-2-yl

(5.0.21)

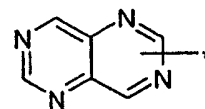


chinoxalin-2-yl

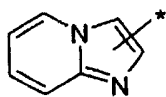
(5.0.22)

1H-pyrazolo[3,4-d]-
pyrimidin-2-yl

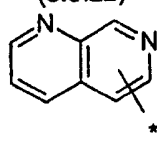
(5.0.23)

pyrimido[5,4-d]-
pyrimidin-2-yl

(5.0.24)

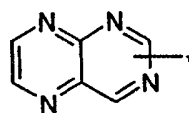
imidazo-[1,2-a]-
pyridin-2-yl

(5.0.25)



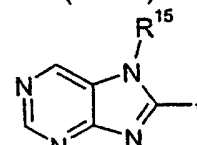
pyridopyridin-2-yl

(5.0.26)



pteridin-2-yl

(5.0.27)



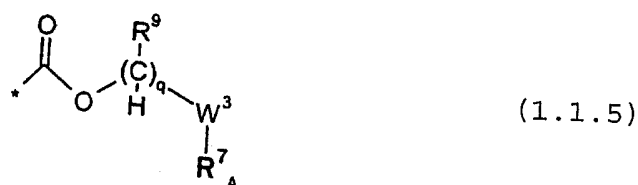
1H-purin-2-yl

(5.0.28)

kde * označuje místo připojení ke zbývajícím částem obecného vzorce 1.0.0; přičemž každý atom uhlíku je popřípadě substituován substituentem R^{14} , a R^{14} a R^{15} mají výše uvedený význam, včetně všech jejich tautomerů a popřípadě N-oxidových forem.

5.6.3 E představuje zbytek parciálního vzorce 1.1.5

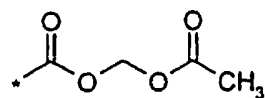
Existují další provedení sloučenin obecného vzorce 1.0.0, kde zbytek E představuje skupinu spadající do rozsahu parciálního vzorce 1.1.5



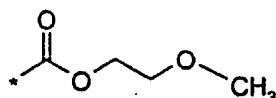
kde q představuje číslo 1, 2 nebo 3, přičemž když q představuje číslo 2, R^9 alespoň v jednom případě představuje -H; a když q představuje číslo 3, R^9 alespoň ve dvou případech představuje -H; W^3 představuje -O-, -N(R^9)- nebo -OC(=O)-, kde R^9 má výše uvedený význam; a R^7_{A} má výše uvedený význam.

V přednostních provedeníh sloučenin podle vynálezu, které obsahují zbytek parciálního vzorce 1.1.5, q představuje číslo 1 nebo 2, R^9 představuje -H nebo -CH₃; W^3 představuje -O-, -O(C=O)- nebo -NH-; a R^7_{A} představuje jeden z přednostních zbytků, které byly popsány výše.

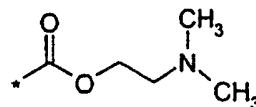
Jako reprezentativní provedení sloučenin obecného vzorce 1.0.0, kde zbytek E spadá do rozsahu parciálního vzorce 1.1.5, lze uvést sloučeniny, které obsahují zbytky parciálních vzorců 6.0.1 až 6.0.6



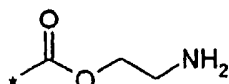
(6.0.1)



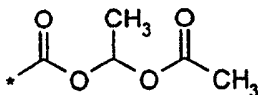
(6.0.2)



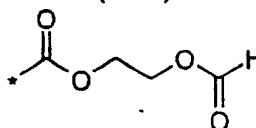
(6.0.3)



(6.0.4)



(6.0.5)



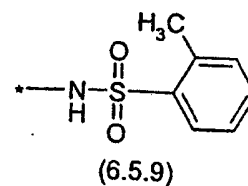
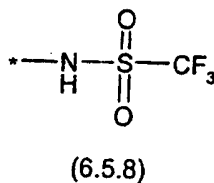
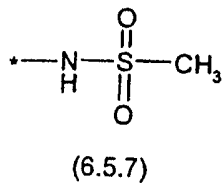
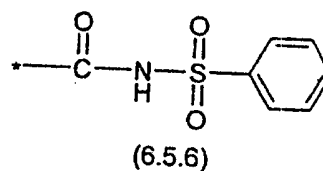
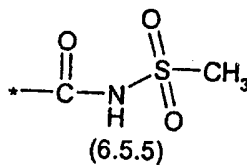
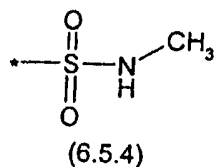
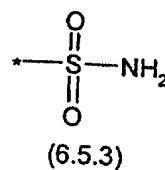
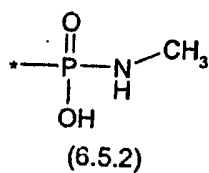
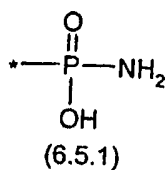
(6.0.6)

5.6.4 E se liší od zbytku karboxylové kyseliny

Jako provedení sloučenin obecného vzorce 1.0.0, lze uvést sloučeniny, kde zbytek E je odlišný od zbytku karboxylové kyseliny, a namísto toho představuje zbytek kyseliny obsahující fosfor nebo síru nebo zbytek derivátu takové kyseliny. E je možno volit z velkého počtu takových derivátů. Jako jejich příklady lze uvést zbytky zvolené ze souboru sestávajícího z -O-P(=O)(OH)₂ (zbytku kyseliny fosforečné); -PH(=O)OH (zbytku kyseliny fosfinové); -P(=O)(OH)₂ (zbytku kyseliny fosfonové); -[P(=O)(OH)-O(C₁-C₄)alkyl] (alkylfosfonoskupiny); -P(=O)(OH)-O(C₁-C₄)alkyl (alkylfosfínylskupiny); -P(=O)(OH)NH₂ (fosforamidoskupiny); -P(=O)(OH)-NH(C₁-C₄)alkylskupiny a -P(=O)(OH)NHR²⁵ (substituované fosforamidoskupiny); -O-S(=O)₂OH (zbytku kyseliny sírové); -S(=O)₂OH (zbytku sulfonové kyseliny); -S(=O)₂NHR²⁶ a -NHS(=O)₂R²⁶ (sulfonamidoskupiny), kde R²⁶ představuje -CH₃, -CF₃ nebo o-toluylskupinu; a acylsulfonamidoskupiny zvolené ze souboru sestávajícího z -C(=O)NHS(=O)₂R²⁵; -C(=O)NHS(=O)₂NH₂; -C(=O)NHS(=O)₂(C₁-C₄)alkyl; -C(=O)NHS(=O)₂NH(C₁-C₄)alkyl; -C(=O)NHS(=O)₂N[(C₁-C₄)alkyl]₂; -S(=O)₂NHC(=O)(C₁-C₄)alkyl; -S(=O)₂NHC(=O)NH₂; -S(=O)₂NHC(=O)NH(C₁-C₄)alkyl; -S(=O)₂NHC(=O)N[(C₁-C₄)alkyl]₂; -S(=O)₂NHC(=O)R²⁵; -S(=O)₂NHCN; -S(=O)₂NHC(=S)NH₂;

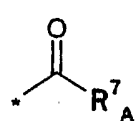
$-S(=O)_2NHC(=S)NH(C_1-C_4)$ alkyl; $-S(=O)_2NHC(=S)N[(C_1-C_4)-alkyl]_2$; a $-S(=O)_2NHS(=O)_2R^{25}$; kde R^{25} představuje $-H$; $-(C_1-C_4)$ alkylskupinu; fenylskupinu; nebo $-OR^{18}$, kde R^{18} má výše uvedený význam.

Ze sloučenin obecného vzorce 1.0.0, kde E představuje zbytek kyseliny obsahující fosfor nebo síru nebo derivátu takové kyseliny, se dává přednost sloučeninám, kde E představuje $-P(=O)(OH)NHR^{25}$ (substituovanou fosforamidorskupinu); $-S(=O)_2NHR^{26}$ nebo $-NHS(=O)_2R^{26}$ (sulfonamidorskupinu); nebo $-C(=O)NHS(=O)_2R^{25}$ (acylsulfonamidorskupinu); kde R^{26} a R^{25} má výše uvedený význam. Některá z těchto přednostních provedení lze znázornit pomocí parciálních vzorců 6.5.1 až 6.5.9

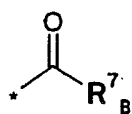


5.6.5 E představuje zbytek parciálního vzorce 1.1.6 až 1.1.9

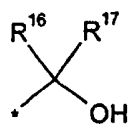
V jiných provedeních sloučenin obecného vzorce 1.0.0 terminální skupina E představuje zbytek zvolený ze souboru sestávajícího ze zbytků parciálních vzorců 1.1.6, 1.1.7, 1.1.8 a 1.1.9



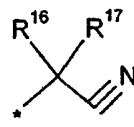
(1.1.6)



(1.1.7)



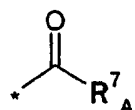
(1.1.8)



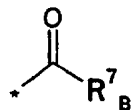
(1.1.9)

kde R^7_{A} , R^7_{B} , R^{16} a R^{17} mají výše uvedený význam. Například každý z R^{16} a R^{17} je nezávisle zvolen ze souboru sestávajícího z -H; -(C₁-C₄)alkylskupiny; -(C₂-C₄)alkenylskupiny; -(C₃-C₆)cykloalkylskupiny; fenylskupiny; benzylskupiny a pyridylskupiny; přičemž tato alkyl-, alkenyl-, cykloalkyl-, fenyl-, benzyl- a pyridylskupina je substituována 0 až 3 substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z -F, -Cl, -CF₃, -CN a -(C₁-C₃)alkylskupiny.

Ketoskupiny parciálních vzorců 1.1.6 a 1.1.7 jsou z hlediska karbonylové spojovací skupiny stejné, ale liší se v připojené skupině R^7_{A} a R^7_{B} :



(1.1.6)



(1.1.7)

V parciálním vzorci 1.1.6 má R^7_{A} výše uvedený význam, ale přednostně představuje zeuměna -H; -(C₁-C₆) alkyl, přednostně methyl, ethyl, isopropyl nebo terc-butyl; -(C₂-C₆) alkenyl, přednostně 2-propenyl; -(C₂-C₆) alkynyl, přednostně ethynyl. Každý z těchto zbytků ve významu R^7 je popřípadě substituován až 3 substituenty R^{10} . R^{10} má výše uvedený význam, ale přednostně představuje fenyl- nebo pyridylskupinu, která je popřípadě substituována až 3 substituenty R^{11} , přičemž R^{11} přednostně představuje -F, -CF₃, -CN, -CH₃ nebo -OCH₃. R^{10} také

přednostně představuje -F; -CF₃; -OR¹⁶, -CN; -C(=O)OR¹⁶, -C(=O)NR¹⁶R¹⁷, -NR¹⁶R¹⁷ nebo -NR¹⁶S(=O)₂R¹⁷, kde R¹⁶ a R¹⁷ představuje přednostně -H, methylskupinu, ethylskupinu, cyklopropylskupinu, fenylskupinu, benzylskupinu nebo pyridylskupinu popřípadě substituovanou až třemi substituenty -F nebo jedním substituentem -CF₃, -CN nebo -CH₃.

R⁷_A také může představovat -(CH₂)_u-(C₃-C₇)cykloalkylskupinu, kde u představuje přednostně číslo 0 nebo 1 a cykloalkylskupinou je přednostně cyklopropyl-, cyklopentyl- nebo cyklohexylskupina, která je popřípadě substituována až 3 substituenty R¹⁰, přičemž R¹⁰ má přednostní význam uvedený v bezprostředně předcházejícím odstavci.

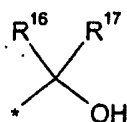
R⁷_A dále může představovat fenyl-, benzyl- nebo pyridylskupinu, přičemž tato fenyl-, benzyl- a pyridylskupina je popřípadě substituována 0 až 3 substituenty R¹⁰, přičemž R¹⁰ má přednostní význam uvedený v bezprostředně předcházejícím odstavci.

V parciálním vzorci 1.1.7 má R⁷_B výše uvedený význam, ale přednostně představuje zejména tetrazol-5-yl-; 1,2,4-triazol-3-yl-; 1,2,3-triazol-5-yl-; imidazol-2-yl-; imidazol-4-yl-; 1,3,4-oxadiazolyl-; 1,2,4-oxadiazol-3-yl-; 1,2,4-oxadiazol-5-yl-; 1,2,5-thiadiazolyl-; 1,3,4-thiadiazolyl-; morfolinyl-; oxazolyl-; isoxazolyl-; thiazolyl-; isothiazolyl-; pyrrol-yl-; pyrazolyl-; pyridyl-; indolyl-; benzo[b]furyl-; 2,3-dihydrobenzofuryl-; 1H-indazolyl-; benzimidazolyl-; benzoxazolyl-; benzisoxazolyl-; benzothiazolyl-; benzotriazolyl-; chinolyl-; isochinolyl-; chinazolinyl- nebo chinoxalinylskupinu.

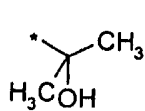
Všechny zbytky uvedené výše v přednostních významech R⁷_B jsou popřípadě substituovány na uhlíku substituentem R¹⁴, přičemž R¹⁴ má výše uvedený význam; a na dusíku substituentem

R^{15} , přičemž R^{15} má výše uvedený význam. Do rozsahu vynálezu spadají, zejména v případě takových substituentů na dusíku, všechny tautomerní formy zbytků parciálního vzorce 1.1.9. Atomy síry takových zbytků jsou popřípadě substituovány 1 nebo 2 atomy kyslíku.

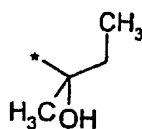
Další významy zbytku E, který spadá do rozsahu parciálních vzorců 1.1.6, 1.1.7, 1.1.8 a 1.1.9, lze ilustrovat pomocí parciálních vzorců 3.3.1 až 3.3.15, které představují různé významy, které spadají do rozsahu parciálního vzorce 1.1.8



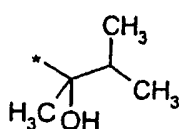
(1.1.8)



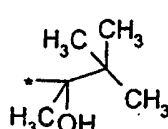
(3.3.1)



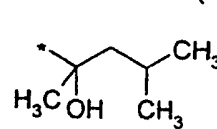
(3.3.2)



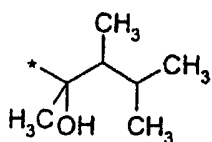
(3.3.3)



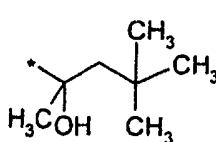
(3.3.4)



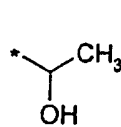
(3.3.5)



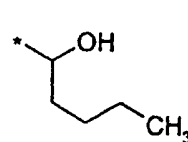
(3.3.6)



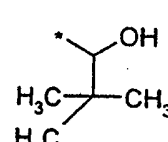
(3.3.7)



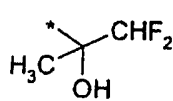
(3.3.8)



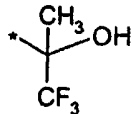
(3.3.9)



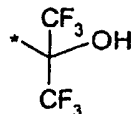
(3.3.10)



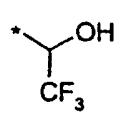
(3.3.11)



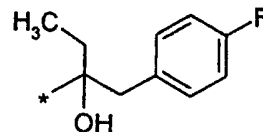
(3.3.12)



(3.3.13)

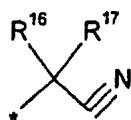


(3.3.14)

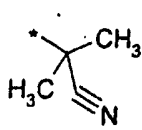


(3.3.15)

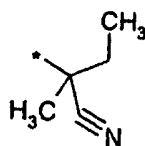
Další významy E, které spadají do rozsahu parciálního vzorce 1.1.9, tj. zbytky, které namísto hydroxyskupiny v parciálním vzorci 1.1.8 obsahují nitrilovou skupinu $-C\equiv N$. Dále jsou tedy znázorněny parciální vzorce 3.8.1 až 3.8.10, které představují různé významy, které spadají do rozsahu parciálního vzorce 1.1.9



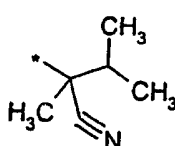
(1.1.9)



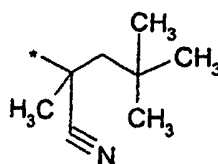
(3.8.1)



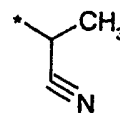
(3.8.2)



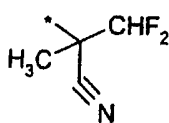
(3.8.3)



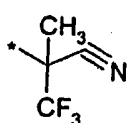
(3.8.4)



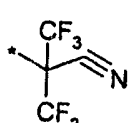
(3.8.5)



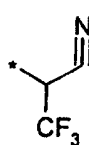
(3.8.6)



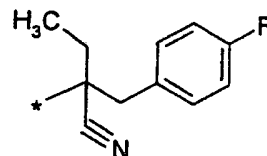
(3.8.7)



(3.8.8)

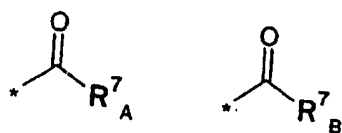


(3.8.9)



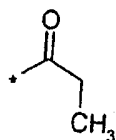
(3.8.10)

Za účelem ilustrace dalších významů zbytku E, který spadá do rozsahu parciálních vzorců 1.1.6, 1.1.7, 1.1.8 a 1.1.9, jsou dále znázorněny parciální vzorce 3.9.1 až 3.9.9, které představují různé významy, které spadají do rozsahu parciálního vzorce 1.1.6 a 1.1.7

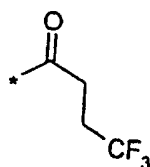


(1.1.6)

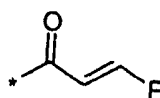
(1.1.7)



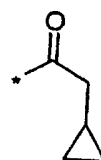
(3.9.1)



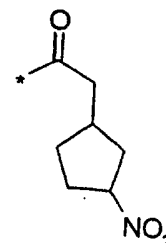
(3.9.2)



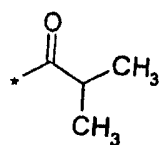
(3.9.3)



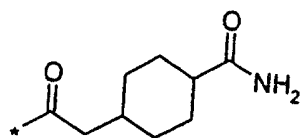
(3.9.4)



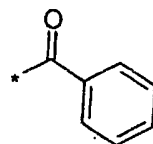
(3.9.5)



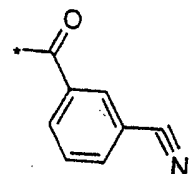
(3.9.6)



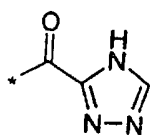
(3.9.7)



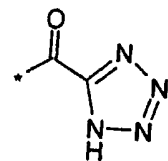
(3.9.8)



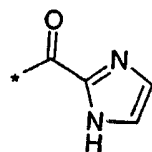
(3.9.9)



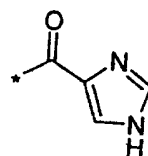
(3.9.10)



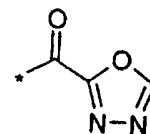
(3.9.11)



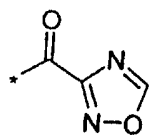
(3.9.12)



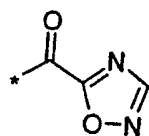
(3.9.13)



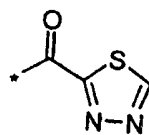
(3.9.14)



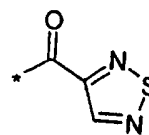
(3.9.15)



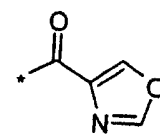
(3.9.16)



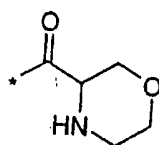
(3.9.17)



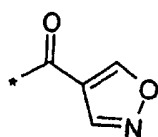
(3.9.18)



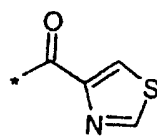
(3.9.19)



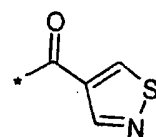
(3.9.20)



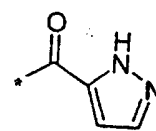
(3.9.21)



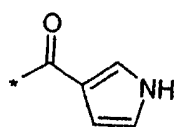
(3.9.22)



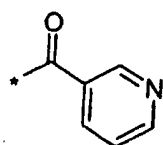
(3.9.23)



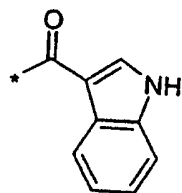
(3.9.24)



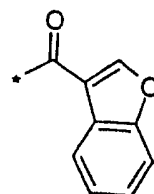
(3.9.25)



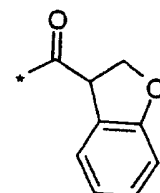
(3.9.26)



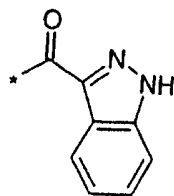
(3.9.27)



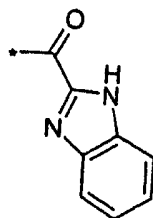
(3.9.28)



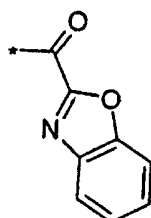
(3.9.29)



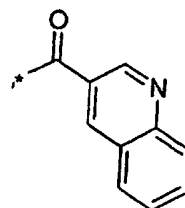
(3.9.30)



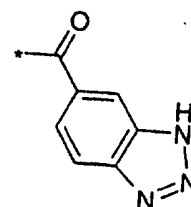
(3.9.31)



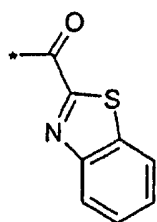
(3.9.32)



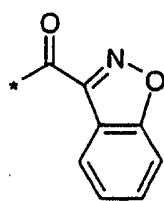
(3.9.33)



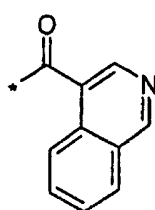
(3.9.34)



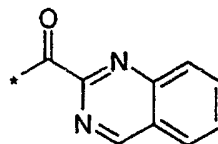
(3.9.35)



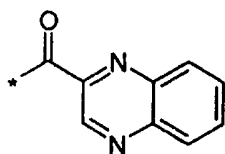
(3.9.36)



(3.9.37)



(3.9.38)



(3.9.39)

5.6.6 E představuje zbytek parciálního vzorce 1.1.10 až 1.1.15

E představuje také člen zvolený ze souboru sestávajícího ze zbytků parciálních vzorců 1.1.10 až 1.1.15, které jsou uvedeny výše. V případě zbytků parciálního vzorce 1.1.10 až 1.1.14 se E skládá z terminální skupiny R^7_c , která je ke zbývající části obecného vzorce 1.0.0 připojena prostřednictvím skupiny, kterou lze označit jako spojovací skupinu, která představuje zbývající část parciálních vzorců 1.1.10 až 1.1.14. R^7_c je člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího z významů R^7_A a významů R^7_B definovaných výše.

Spojovací skupina v případě parciálního vzorce 1.1.10 představuje skupinu karbamoylu či reversního amidu, kterou lze vyjádřit vzorcem $-N(R^9)-C(=O)-$, čteno z leva do prava. Substituent R^9 nejčastěji představuje $-H$, takže reversní amidovou spojovací skupinu, čteno z leva do prava, lze vyjádřit vzorcem $-NHC(=O)-$. Když E představuje zbytek parciálního vzorce 1.1.10, přednostní provedení sloučenin obecného vzorce 1.0.0 tedy mají pravostranné zakončení, které odpovídá vzorcí $-NHC(=O)-R^7_c$.

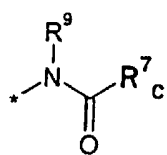
E také může představovat zbytek definovaný parciálním vzorcem 1.1.11. Když oba substituenty R^9 představují $-H$, což je přednostní provedení, mají výsledné sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 pravostranné zakončení, které odpovídá vzorci $-NHC(=O)NH-R^7_c$. Podobně, když je E zvolen jako zbytek definovaný parciálním vzorcem 1.1.11 a substituent R^9 představuje $-H$, potom výsledná provedení sloučenin obecného vzorce 1.0.0 mají pravostranné zakončení, které odpovídá vzorci $-NHC(=O)O-R^7_c$.

E také může být zvolen ze zbytků parciálního vzorce 1.1.13 a 1.1.14, a v případě, že substituent R^9 má přednostní význam $-H$, výsledná provedení sloučenin obecného vzorce 1.0.0 budou mít pravostranné zakončení, které odpovídá vzorci $-NHS(=O)_2-R^7_c$ a $-NH-R^7_c$. Zbytkům parciálního vzorce 1.1.13 a 1.1.14 ve významu E se však nedává taková přednost jako zbytkům parciálního vzorce 1.1.10 a 1.1.11 a v některých případech 1.1.12.

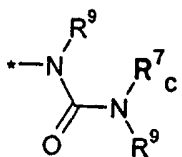
E konečně také může představovat zbytek definovaný parciálním vzorcem 1.1.6. V případě tohoto parciálního vzorce je dusíkový atom heterocyklu připojen přímou vazbou ke zbývajícím částem sloučeniny obecného vzorce 1.0.0. V případě některých přednostních provedení může být atom uhlíku takového heterocyklu obsahujícího dusík, který je v poloze α vzhledem k tomuto dusíku, karbonylový, tj. substituovaný oxoskupinou $(=O)$. Ve sloučeninách obecného vzorce 1.0.0 E přednostně představuje zbytek parciálního vzorce 1.1.10 nebo 1.1.15.

5.6.7 E představuje zbytek parciálního vzorce 1.1.10 až 1.1.14

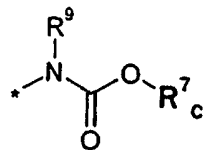
Provedení vynálezu, v nichž E je definován jako zbytek parciálního vzorce 1.1.10, 1.1.11, 1.1.12, 1.1.13 nebo 1.1.14 lze znázornit takto



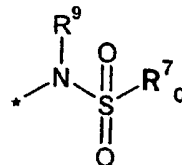
(1.1.10)



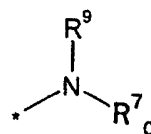
(1.1.11)



(1.1.12)



(1.1.13)



(1.1.14)

Jedním z řady přednostních významů E je zbytek parciálního vzorce 1.1.10, kde R^7_c představuje $-(C_1-C_4)$ alkylskupinu, přednostně methyl-, ethyl-, n-propyl-, isopropyl- nebo terc-butylskupinu; cyklo(C_3-C_6)alkylskupinu, přednostně cyklopropyl-, cyklobutyl-, cyklopentyl- nebo cyklohexylskupinu, z nichž každá je připojena přímo nebo prostřednictvím methylenového můstku; fenylskupinu; benzylskupinu; nebo heterocyklus, přednostně pyrrolyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, indazolyl, indolyl, isoindolyl, benzimidazolyl, benzisoxazolyl, benzotriazolyl, chinolyl, isochinolyl, 1,6-naftyridinyl, 1,8-naftyridinyl nebo chinazolinyl.

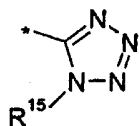
R^9 je substituent, který se vyskytuje na každém zbytku E, který odpovídá parciálnímu vzorci 1.1.10, 1.1.11, 1.1.12, 1.1.13 a 1.1.14. R^9 představuje $-H$; $-(C_1-C_4)$ alkylskupinu, přednostně methylskupinu; $-(C_3-C_7)$ cykloalkylskupinu, přednostně cyklopropylskupinu nebo cyklopentylskupinu; fenylskupinu; benzylskupinu; pyridylskupinu; $-OR^{18}$; $-(C_1-C_2)$ alkyl- OR^{18} ; nebo $-(C_1-C_2)$ alkyl- $C(=O)OR^{18}$; kde R^{18} představuje $-H$ nebo $-(C_1-C_4)$ -alkyl. R^{18} přednostně představuje $-H$ nebo $-CH_3$.

R^{10} je případným substituentem na zbytcích, které přednostně definují R^7_c a jsou popsány výše, přičemž mohou být přítomny až tři takové substituenty. Jako význam substituentu R^{10} je možno uvést fenylskupinu nebo pyridylskupinu, přičemž tato fenylskupina a benzylskupina je dále popřípadě substi-

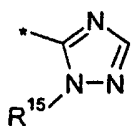
tuována až 3 substituenty R^{12} , přičemž R^{12} představuje -F, -Cl, -CN, -NO₂, -OH, -(C₁-C₃)alkoxy skupinu, -(C₁-C₃)alkyl skupinu nebo -NR¹⁶R¹⁷. V přednostních provedeních, která zahrnují takovou substituci R^{12} , je přítomen jeden nebo jsou přítomny dva R^{12} , které představují -F, -Cl, -CH₃, -OCH₃, -OH, -CN nebo -N(CH₃)₂. Jako další významy substituentu R^{10} je možno uvést -F, -Cl, -CF₃, oxoskupinu (=O), -OR¹⁶, -NO₂, -CN, -C(=O)OR¹⁶, -O-C(=O)R¹⁶, -C(=O)NR¹⁶R¹⁷, -O-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, -NR¹⁶R¹⁷, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -NR¹⁶C(=O)OR¹⁷, -NR¹⁶S(=O)₂R¹⁷ nebo -S(=O)₂NR¹⁶R¹⁷. Z výše uvedených významů substituentu R^{10} se dává přednost -F, -Cl, -CF₃, oxoskupině (=O), -OH, -OCH₃, -NO₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -NH₂, -N(CH₃)₂ nebo -NHS(=O)₂CH₃.

Sub-substituenty R^{16} a R^{17} představují -H; -(C₁-C₄)alkyl skupinu, přednostně -CH₃; -(C₂-C₄)alkenyl skupinu; -(C₃-C₆)cykloalkyl skupinu, přednostně cyklopropyl skupinu; fenyl skupinu; benzyl skupinu nebo pyridyl skupinu. Tato alkylová, alkenylová, cykloalkylová, fenylová, benzylová a pyridylová skupina je dále popřípadě substituována až 3 substituenty -F, -Cl nebo -CN.

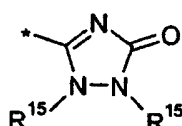
Jako ilustrace přednostních subgenerických provedení tohoto vynálezu, kde skupina E představuje zbytek parciálního vzorce 1.1.10 až 1.1.14, jsou dále uvedeny cykloalkylové, fenylové, benzylové a monocyklické heterocyklické zbytky, které definují R^7_c , parciálních vzorců 7.0.1 až 7.0.41



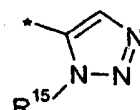
tetrazol-5-yl
(7.0.1)



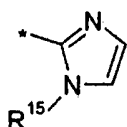
1,2,4-triazol-3-yl
(7.0.2)



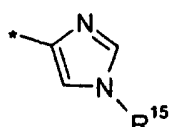
1,2,4-triazol-3-on-5-yl
(7.0.3)



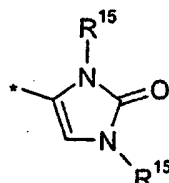
1,2,3-triazol-5-yl
(7.0.4)



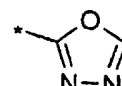
imidazol-2-yl
(7.0.5)



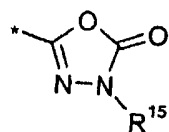
imidazol-4-yl
(7.0.6)



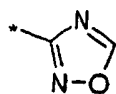
imidazolidin-2-on-4-yl
(7.0.7)



1,3,4-oxadiazolyl
(7.0.8)

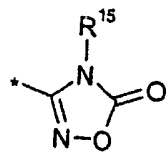
1,3,4-oxadiazol-
2-on-5-yl

(7.0.9)

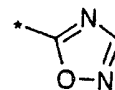


1,2,4-oxadiazol-3-yl

(7.0.10)

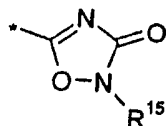
1,2,4-oxadiazol-
5-on-3-yl

(7.0.11)

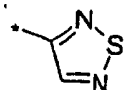


1,2,4-oxadiazol-5-yl

(7.0.12)

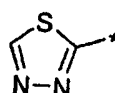
1,2,4-oxadiazol-
3-on-5-yl

(7.0.13)



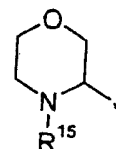
1,2,5-thiadiazol-2-yl

(7.0.14)



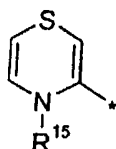
1,3,4-thiadiazolyl

(7.0.15)



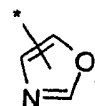
morpholin-3-yl

(7.0.16)



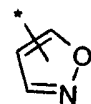
parathiazin-3-yl

(7.0.17)



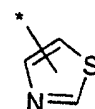
oxazolyl

(7.0.18)



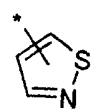
isoxazolyl

(7.0.19)



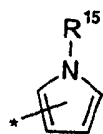
thiazolyl

(7.0.20)



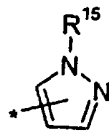
isothiazolyl

(7.0.21)



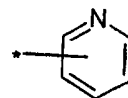
pyrrolyl

(7.0.22)



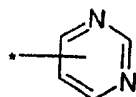
pyrazolyl

(7.0.23)



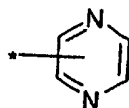
pyridyl

(7.0.24)



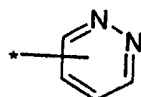
pyrimidinyl

(7.0.25)



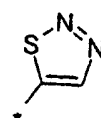
pyrazinyl

(7.0.26)



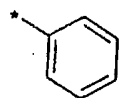
pyridazinyl

(7.0.27)



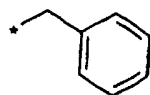
1,2,3-thiadiazol-5-yl

(7.0.28)



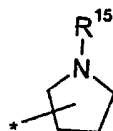
fenyl

(7.0.29)



benzyl

(7.0.30)



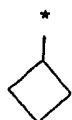
pyrrolidinyl

(7.0.31)

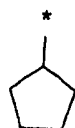


cyklopropyl

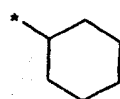
(7.0.32)



cyklobutyl



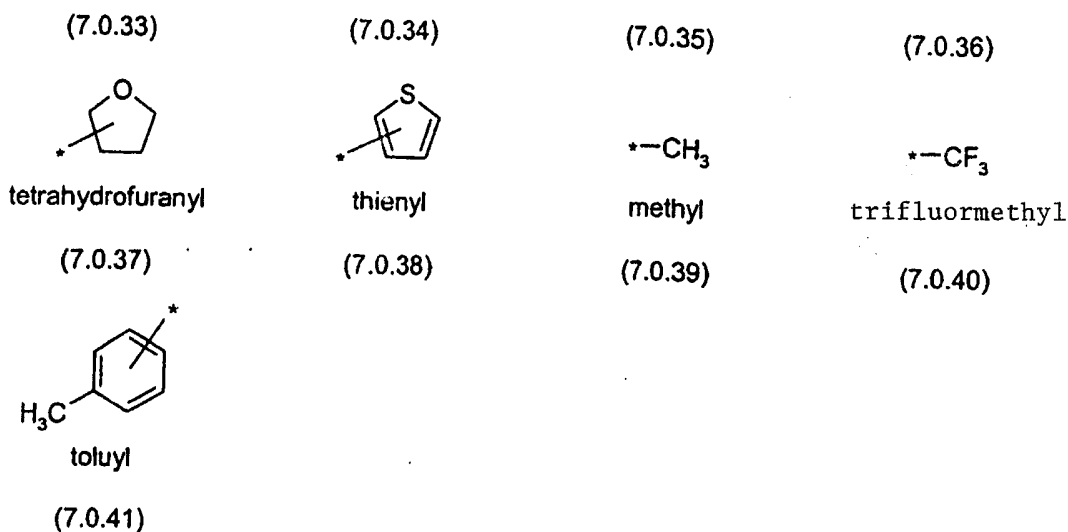
cyklopentyl



cyklohexyl



furanyl



kde * označuje místo, ve kterém je každý z parciálních vzorců 7.0.1 až 7.0.41 připojen ke zbývající části obecného vzorce 1.0.0, a přičemž každý atom uhlíku ve zbytcích parciálního vzorce 7.0.1 až 7.0.38 je popřípadě substituován substituentem R¹⁴; přičemž R¹⁴ a R¹⁵ mají výše uvedený význam; včetně všech jejich tautomerních forem a popřípadě N-oxidových forem.

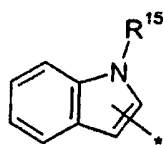
V parciálních vzorcích 7.0.1 až 7.0.41, které jsou uvedeny výše, nejsou znázorněny žádné substituenty R⁹, jelikož substituent R⁹ je připojen pouze k dusíkovému atomu, který netvoří integrální součást připojeného heterocyklického zbytku. Substituent R⁹ je substituentem případným, protože jedním z jeho významů je "-H", a v řadě provedení sloučenin obecného vzorce 1.0.0 R⁹ má tento přednostní význam. Jiným přednostním významem R⁹ je -CH₃.

Je třeba také zdůraznit rozdíl mezi substituenty R⁹ a R¹⁵, které jsou oba připojeny pouze k dusíkovým atomům kteréhokoliv ze zbytků představujících význam E. Substituent R¹⁵ je připojen pouze k dusíkovému atomu, který je integrální součástí jakéhokoliv heterocyklického zbytku, který lze definovat prostřednictvím substituentu R^{7B} v parciálních vzorcích 1.1.9 až 1.1.13

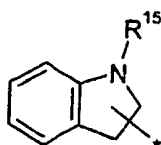
a zejména s odkazem na konkrétnější heterocyklické zbytky parciálních vzorců 7.0.1 až 7.0.28 a 7.0.31. Oproti tomu substituent R^9 je připojen pouze k dusíkovému atomu, který je sice připojen ke kterémukoliv z heterocyklických zbytků, které jsou definovány parciálními vzorci 1.1.10 až 1.1.14, ale netvoří jejich integrální součást. Substituent R^{15} může být připojen k jednomu nebo více atomům dusíku a tyto atomy dusíku mohou být přítomny ve všech zbytcích, které spadají do rozsahu parciálních vzorců 1.1.10 až 1.1.14, které lze charakterizovat jako zbytky obsahující či zahrnující heterocyklický zbytek obsahující dusík.

Jako přednostní provedení vynálezu, kde E představuje zbytek parciálního vzorce 1.1.10 až 1.1.14, je také možno uvést provedení, kde zbytek R^7_c představuje bicyklickou heterocyklickou skupinu zvolenou ze souboru sestávajícího z indolyl-; indoliny-; isoindolyl-; benzo[b]furyl-; 2,3-dihydrobenzofuryl-; 1,3-dihydroisobenzofuryl-; 2H-1-benzopyranyl-; chromanyl-; benzothienyl-; 1H-indazolyl-; benzimidazolyl-; benzoxazolyl-; benzisoxazolyl-; benzothiazolyl-; benzotriazolyl-; ftalazinyl-; 1,6-naftyridinyl-; 1,8-naftyridinyl-; chinolyl-; isochinolyl-; chinazoliny-; chinoxaliny-; pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl-; pyrimido[4,5-d]pyrimidinyl-; imidazo[1,2-a]pyridinyl-; pyridopyridinyl-; pteridinyl- a 1H-purinylskupiny.

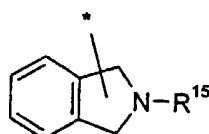
Jako další demonstraci přednostních provedení sloučenin obecného vzorce 1.0.0 z hlediska skupiny E, kde E představuje zbytek parciálního vzorce 1.1.10 až 1.1.4 a R^7_c představuje bicyklickou heterocyklickou skupinu, je možno uvést soubor zbytků parciálních vzorců 7.5.1 až 7.5.29



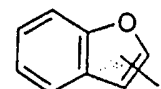
indolyl
(7.5.1)



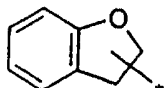
indolinyl
(7.5.2)



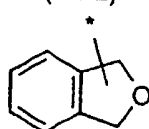
isoindolyl
(7.5.3)



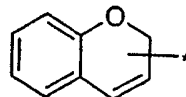
benzo[b]furanyl
(7.5.4)



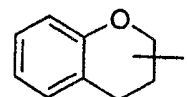
2,3-dihydrobenzofuranyl
(7.5.5)



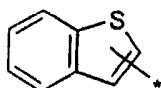
1,3-dihydroisobenzofuranyl; ftalanyl
(7.5.6)



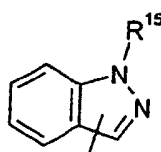
2H-1-benzopyranyl
(7.5.7)



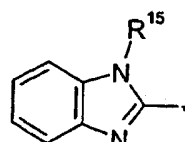
chromanyl
(7.5.8)



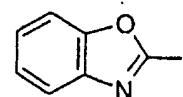
benzothienyl
(7.5.9)



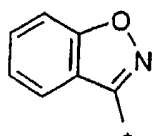
1H-indazolyl
(7.5.10)



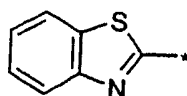
benzimidazolyl
(7.5.11)



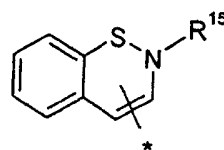
benzoxazolyl
(7.5.12)



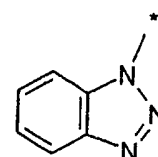
benzisoxazolyl
(7.5.13)



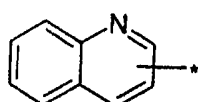
benzothiazolyl
(7.5.14)



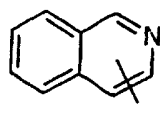
2H-1,2-benzothiazinyl
(7.5.15)



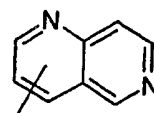
benzotriazolyl
(7.5.16)



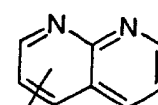
chinolyl
(7.5.17)



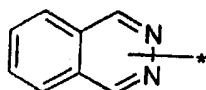
isochinolyl
(7.5.18)



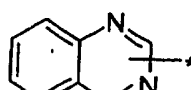
1,6-naftyridinyl
(7.5.19)



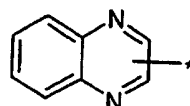
1,8-naftyridinyl
(7.5.20)



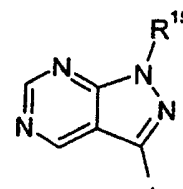
ftalazinyl
(7.5.21)



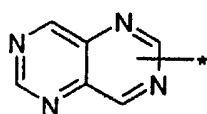
chinazoliny1
(7.5.22)



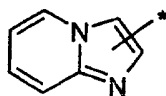
chinoxaliny1
(7.5.23)



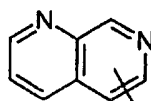
1H-pyrazolo[3,4-d]-
pyrimidinyl
(7.5.24)

pyrimido[5,4-d]-
pyrimidinyl

(7.5.25)

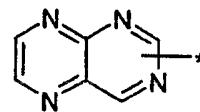
imidazo-[1,2-a]-
pyridinyl

(7.5.26)



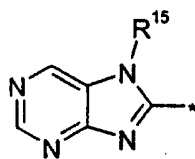
1,7-naftyridinyl

(7.5.27)



pteridinyl

(7.5.28)



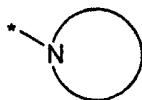
1H-purinyl

(7.5.29)

kde * označuje místo připojení ke zbývající části obecného vzorce 1.0.0, a kde každý atom uhlíku je popřípadě substitován substituentem R^{14} ; přičemž R^{14} a R^{15} mají výše uvedený význam; a včetně všech jejich tautomerních forem a popřípadě N-oxidových forem; ze kterého je E v takových přednostních provedeních volen.

5.6.8 E představuje zbytek parciálního vzorce 1.1.15

Přednostními provedeními tohoto vynálezu jsou také sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, kde terminální zbytek E spadá do rozsahu parciálního vzorce 1.1.15



(1.1.15)

Pokud terminální zbytek E odpovídá parciálnímu vzorci 1.1.15, je zřejmé, že inherentně zahrnuje heterocyklickou skupinu obsahující dusík. Kterýkoliv nebo kterékoliv z uhlíko-

vých atomů této heterocyklické skupiny jsou substituovány 0 až 3 substituenty R^{14} . R^{14} je tudíž případným substiuentem na kterémkoliv nebo na kterýchkoliv, celkem až třech, z atomů uhlíku zbytků, které spadají do rozsahu parciálního vzorce 1.1.15. R^{14} představuje $-(C_1-C_4)$ alkylskupinu, přednostně $-CH_3$; $-(C_3-C_7)$ cykloalkylskupinu, přednostně cyklopropylskupinu; fenylskupinu; benzylskupinu; pyridylskupinu nebo chinolylskupinu; přičemž tato alkyl-, cykloalkyl-, fenyl-, benzyl-, pyridyl a chinolylskupina je dále popřípadě substituována 1 nebo 2 substituenty $-F$, $-Cl$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OR^{16}$, $-CN$ nebo $-NR^{16}R^{17}$. R^{16} a R^{17} přednostně představují $-H$ nebo $-CH_3$. V případě, že zbytek R^{14} je substituován, substituentem je přednostně $-F$ nebo $-Cl$. R^{14} dále představuje $-F$; $-Cl$; $-CF_3$; oxoskupinu $(=O)$; $-OR^{16}$; $-CN$; $-NO_2$, $-C(=O)OR^{16}$, $-O-C(=O)R^{16}$, $-C(=O)NR^{16}R^{17}$, $-O-C(=O)NR^{16}R^{17}$, $-NR^{16}R^{17}$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-NR^{16}C(=O)OR^{17}$, $-NR^{16}S(=O)_2R^{17}$ nebo $-S(=O)_2NR^{16}R^{17}$. Kromě výše uvedených přednostních provedení substituent R^{14} , pokud je přítomen, také přednostně představuje $-F$, $-Cl$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-CN$ nebo $-NO_2$.

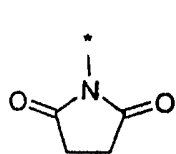
Kterýkoliv nebo kterékoliv z atomů dusíku obsažených v této heterocyklické skupině parciálního vzorce 1.1.15, které nepředstavují místo jejího připojení, jsou popřípadě substituovány až třemi substituenty R^{15} . Jakýkoliv atom síry, který by se mohl v této heterocyklické skupině vyskytovat, pokud nepředstavuje místo připojení této heterocyklické skupiny, je substituován 0, 1 nebo 2 atomy kyslíku.

Případný substituent R^{15} na dusíku heterocyklické skupiny představuje $-H$; $-C(=O)OR^{16}$; $-C(=O)NR^{16}R^{17}$; $-(C_1-C_4)$ alkylskupinu, přednostně $-CH_3$; $-(C_2-C_4)$ alkenylskupinu; $-(C_1-C_2)$ alkoxyskupinu, přednostně $-OCH_3$; $-(C_3-C_7)$ cykloalkylskupinu, přednostně cyklopropylskupinu; fenylskupinu nebo benzylskupinu; přičemž tato

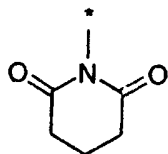
alkyl-, alkenyl-, alkoxy-, cykloalkyl-, fenyl- a benzylskupina je popřípadě substituována až dvěma substituenty R^{11} .

Sub-substituent R^{11} představuje -F; -Cl; $-\text{CO}_2R^{18}$; $-\text{OR}^{16}$; -CN; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{18}R^{19}$; $-\text{NR}^{18}R^{19}$; $-\text{NR}^{18}\text{C}(=\text{O})R^{19}$; $-\text{NR}^{18}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{19}$; $-\text{NR}^{18}\text{S}(=\text{O})_pR^{19}$; $-\text{S}(=\text{O})_p\text{NR}^{18}R^{19}$, kde p představuje číslo 1 nebo 2, přednostně 2; $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkylskupinu, přednostně $-\text{CH}_3$; nebo $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkoxyskupinu, přičemž když R^{11} představuje skupinu $-\text{OR}^{16}$ uvedenou výše, R^{16} představuje $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkylskupinu, přednostně $-\text{OCH}_3$; a přičemž uvedené alkylové a alkoxylové skupiny jsou dále popřípadě substituovány až 3 substituenty zvolenými z -F; -Cl; $-(\text{C}_1-\text{C}_2)$ alkoxykarbonylskupiny; $-(\text{C}_1-\text{C}_2)$ -alkylkarbonylskupiny a $-(\text{C}_1-\text{C}_2)$ alkylkarbonyloxyskupiny. R^{18} a R^{19} představuje -H nebo $-(\text{C}_1-\text{C}_2)$ alkylskupinu, přednostně $-\text{CH}_3$; popřípadě substituovanou až 3 substituenty -F nebo -Cl.

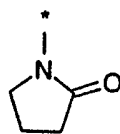
Předmětem vynálezu jsou také sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, kde terminální skupina E představuje zbytek parciálního vzorce 1.1.15, kde počet a poloha uhlíkových atomů a jejich nahrazení jedním nebo více heteroatomy a substituce jednoho nebo více z těchto uhlíkových atomů substituentem R^{14} , kde R^{14} představuje oxoskupinu oxo ($=\text{O}$), jsou zvoleny tak, že E představuje člen zvolený ze souboru sestávajícího z parciálních vzorců 1.7.1 až 1.7.46



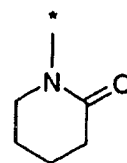
succinimid-1-yl
(1.7.1)



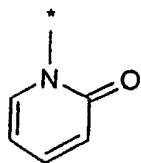
glutarimid-1-yl
(1.7.2)



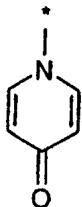
pyrrolidin-2-on-1-yl
(1.7.3)



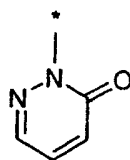
piperid-2-on-1-yl
(1.7.4)



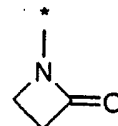
pyrid-2-on-1-yl
(1.7.5)



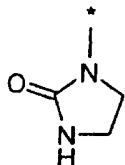
pyrid-4-on-1-yl
(1.7.6)



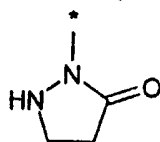
pyridazin-3-on-2-yl
(1.7.7)



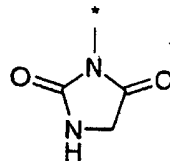
azetidin-2-on-1-yl
(1.7.8)



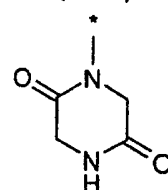
imidazolidin-2-on-1-yl
(1.7.9)



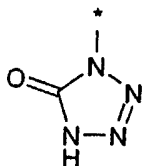
pyrazol-5-on-1-yl
(1.7.10)



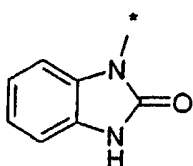
imidazolidin-2,4-dion-1-yl
(1.7.11)



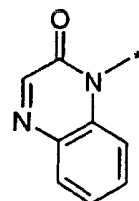
piperazin-2,5-dion-1-yl
(1.7.12)



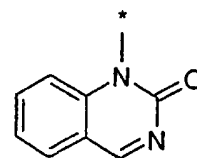
4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl
(1.7.13)



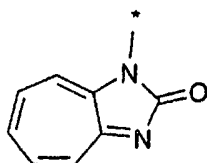
benzimidazolin-2-on-1-yl
(1.7.14)



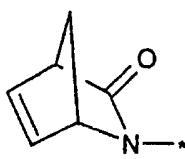
1H-chinoxalin-2-on-1-yl
(1.7.15)



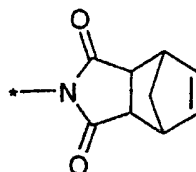
1H-chinazolin-2-on-1-yl
(1.7.16)



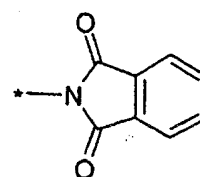
1H-cykloheptimidazol-2-on-1-yl
(1.7.17)



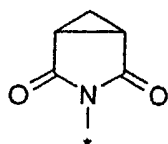
2-azabicyclo[2,2,1]hept-5-en-3-on-1-yl
(1.7.18)



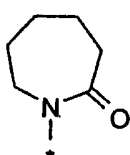
norborn-5-en-2,3-dikarboximid-1-yl
(1.7.19)



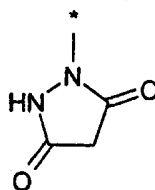
ftalimid-1-yl;
1H-isoindol-1,3(2H)-dion-1-yl
(1.7.20)



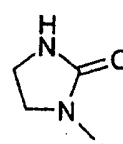
3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2,4-dion-3-yl
(1.7.21)



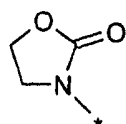
2H-azepin-2-on-1-yl
(1.7.22)



pyrazolidin-3,5-dion-1-yl
(1.7.23)

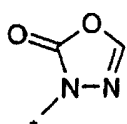


imidazolidin-2-on-1-yl
(1.7.24)

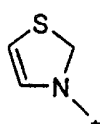


oxazolidin-2-on-1-yl

(1.7.25)

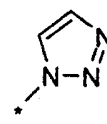
1,3,4-oxadiazol-
2(3H)-on-3-yl

(1.7.26)



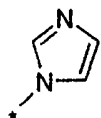
thiazol-3-yl

(1.7.27)



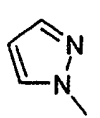
1H-1,2,3-triazol-1-yl

(1.7.28)



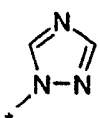
imidazol-1-yl

(1.7.29)



pyrazol-1-yl

(1.7.30)



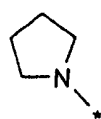
1H-1,2,4-triazol-1-yl

(1.7.31)



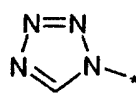
azetidin-1-yl

(1.7.32)



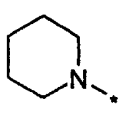
pyrrolidin-1-yl

(1.7.33)



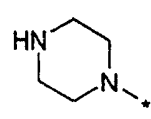
tetrazol-1-yl

(1.7.34)



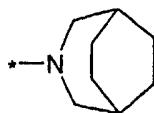
piperidin-1-yl

(1.7.35)

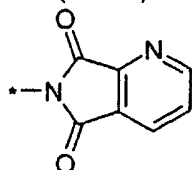


piperazin-1-yl

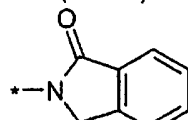
(1.7.36)

3-azabicyclo[3.2.2]-
non-3-yl

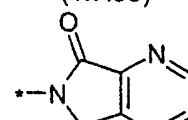
(1.7.37)

pyrrolo[3,4-b]pyridin-
5,7-dion-6-yl

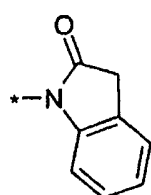
(1.7.38)

2,3-dihydro-iso-indol-
1-on-2-yl

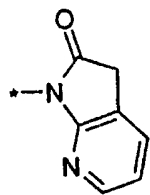
(1.7.39)

pyrrolo[3,4-b]pyridin-
7-on-6-yl

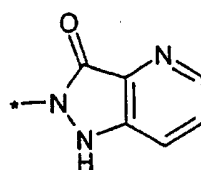
(1.7.40)

1,3-dihydro-indol-2-
on-1-yl

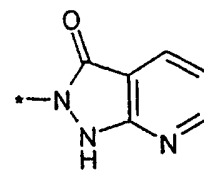
(1.7.41)

pyrrolo[4,5-b]pyridin-
3-on-2-yl

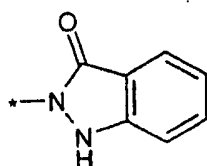
(1.7.42)

1H-pyrazolo[4,5-
e]pyridin-7-on-2-yl

(1.7.43)

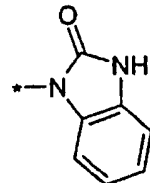
1H-pyrazolo[4,5-
b]pyridin-4-on-2-yl

(1.7.44)



1H-indazol-3-on-2-yl

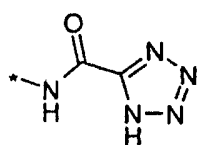
(1.7.45)

1H-benzimidazol-2-
on-3-yl

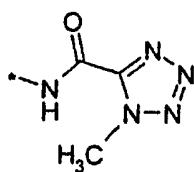
(1.7.46)

Jakýkoliv zbytek, který představuje člen zvolený ze souboru sestávajícího parciálních vzorců 1.7.1 až 1.7.46, znázorněných výše, je popřípadě substituován (1) na kterémkoliv nebo kterýchkoliv ze svých atomů uhlíku substituentem R^{14} , kde R^{14} má výše uvedený význam; (2) na kterémkoliv nebo na kterýchkoliv ze svých atomů dusíku substituentem R^{15} , kde R^{15} má výše uvedený význam, včetně všech jeho tautomerních forem a popřípadě N-oxidových forem; a (3) na kterémkoliv svém atomu síry 0, 1 nebo 2 atomy kyslíku.

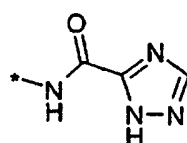
Vynález je dále ilustrován z hlediska přednostních subgenerických souborů sloučenin obecného vzorce 1.0.0, kde R^{17c} a R^9 jsou v parciálních vzorcích 1.1.10 až 1.1.15 zvoleny tak, že E představuje člen zvolený ze souboru sestávajícího ze zbytků parciálních vzorců 8.0.1 až 8.0.139



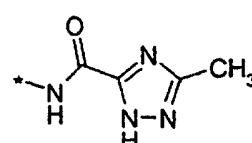
(8.0.1)



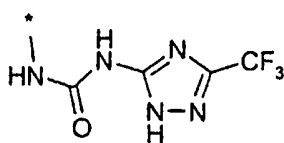
(8.0.2)



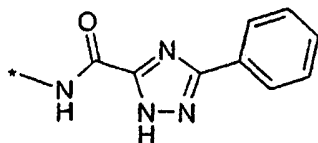
(8.0.3)



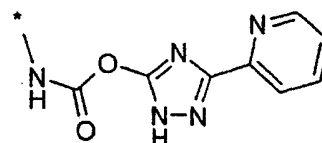
(8.0.4)



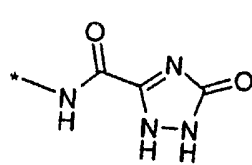
(8.0.5)



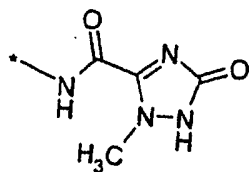
(8.0.6)



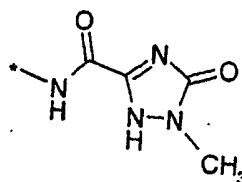
(8.0.7)



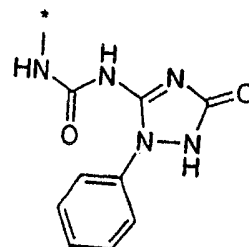
(8.0.8)



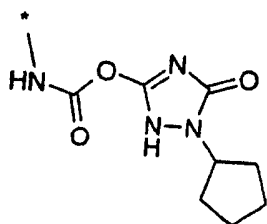
(8.0.9)



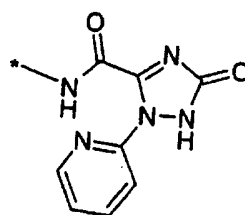
(8.0.10)



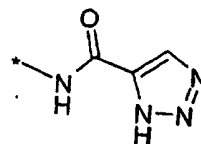
(8.0.11)



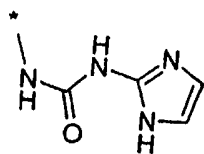
(8.0.12)



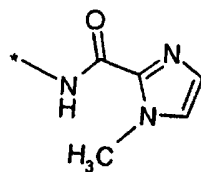
(8.0.13)



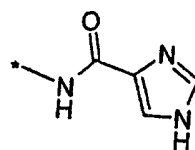
(8.0.14)



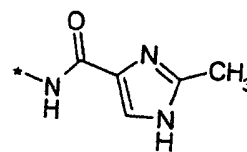
(8.0.15)



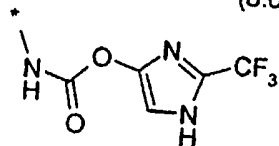
(8.0.16)



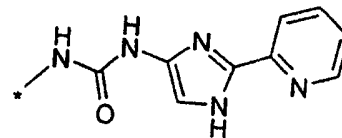
(8.0.17)



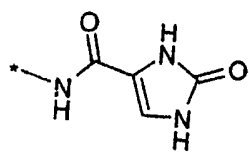
(8.0.18)



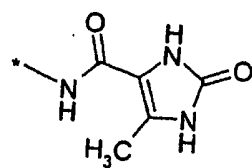
(8.0.19)



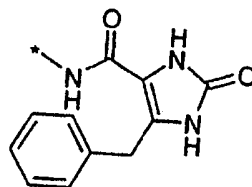
(8.0.20)



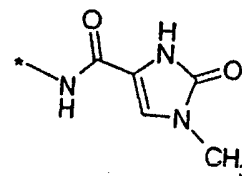
(8.0.21)



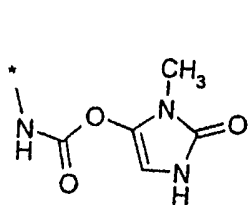
(8.0.22)



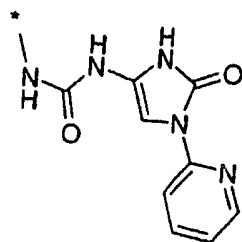
(8.0.23)



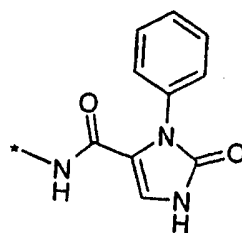
(8.0.24)



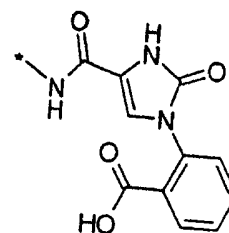
(8.0.25)



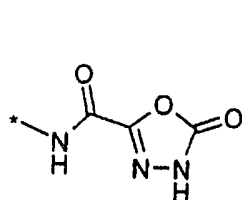
(8.0.26)



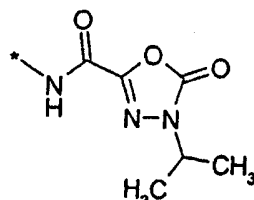
(8.0.27)



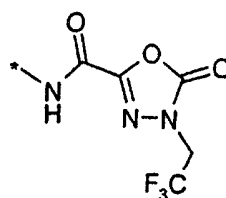
(8.0.28)



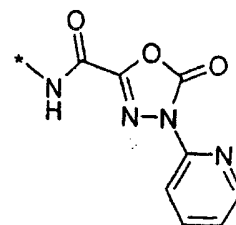
(8.0.29)



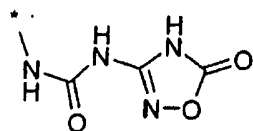
(8.0.30)



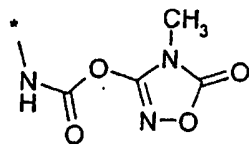
(8.0.31)



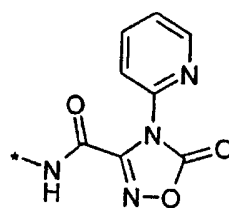
(8.0.32)



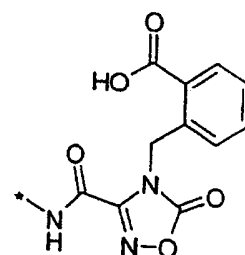
(8.0.33)



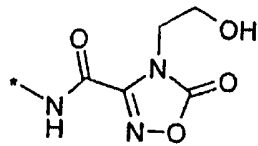
(8.0.34)



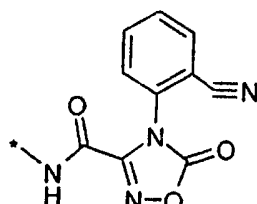
(8.0.35)



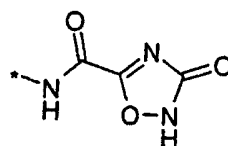
(8.0.36)



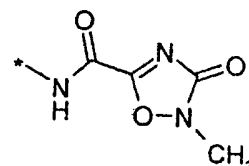
(8.0.37)



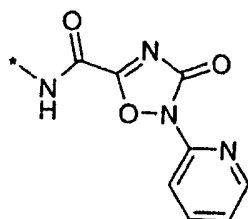
(8.0.38)



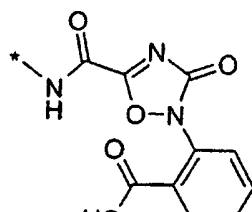
(8.0.39)



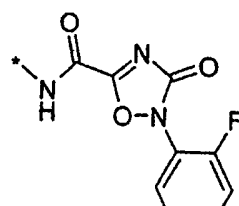
(8.0.40)



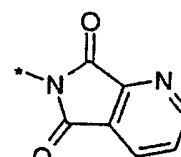
(8.0.41)



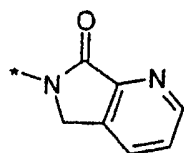
(8.0.42)



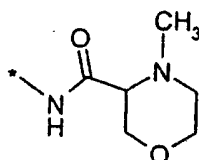
(8.0.43)



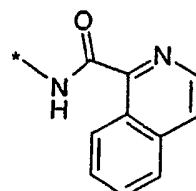
(8.0.44)



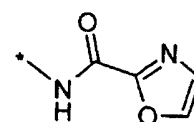
(8.0.45)



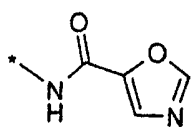
(8.0.46)



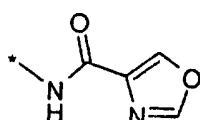
(8.0.47)



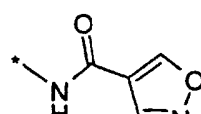
(8.0.48)



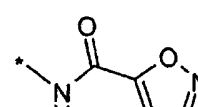
(8.0.49)



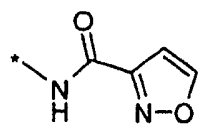
(8.0.50)



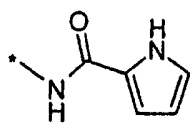
(8.0.51)



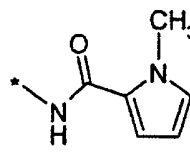
(8.0.52)



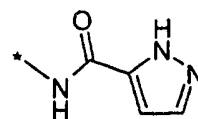
(8.0.53)



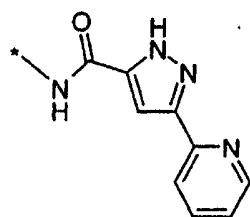
(8.0.54)



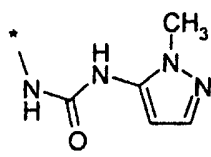
(8.0.55)



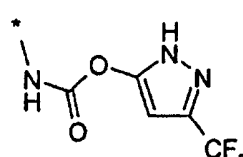
(8.0.56)



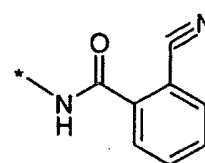
(8.0.57)



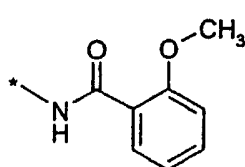
(8.0.58)



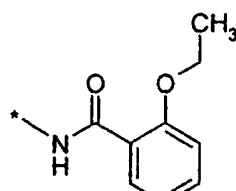
(8.0.59)



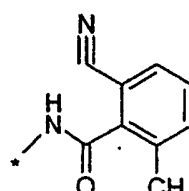
(8.0.60)



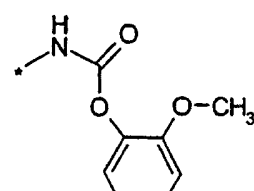
(8.0.61)



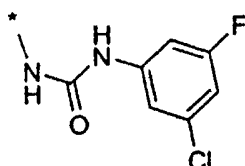
(8.0.62)



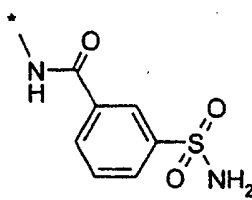
(8.0.63)



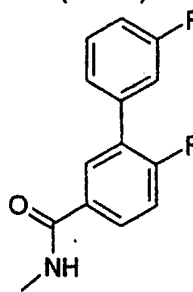
(8.0.64)



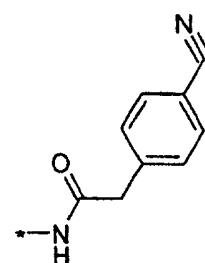
(8.0.65)



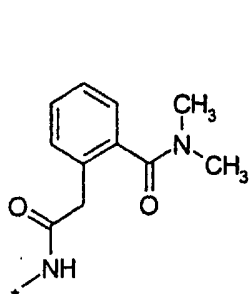
(8.0.66)



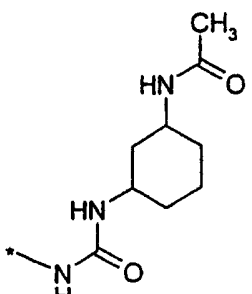
(8.0.67)



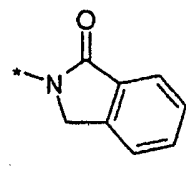
(8.0.68)



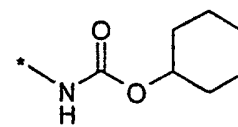
(8.0.69)



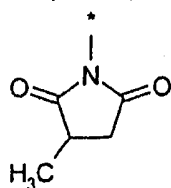
(8.0.70)



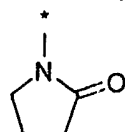
(8.0.71)



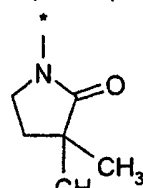
(8.0.72)



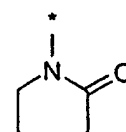
(8.0.73)



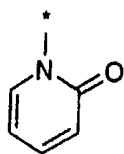
(8.0.74)



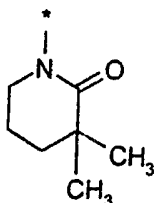
(8.0.75)



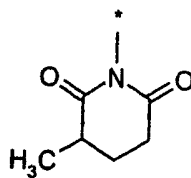
(8.0.76)



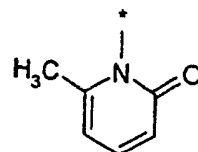
(8.0.77)



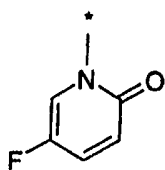
(8.0.78)



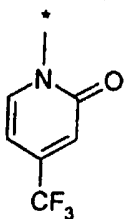
(8.0.79)



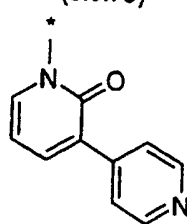
(8.0.80)



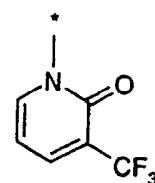
(8.0.81)



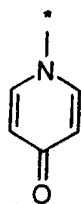
(8.0.82)



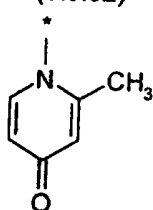
(8.0.83)



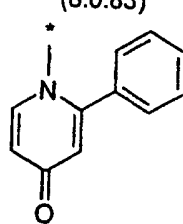
(8.0.84)



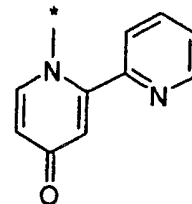
(8.0.85)



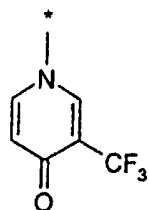
(8.0.86)



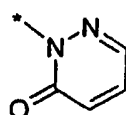
(8.0.87)



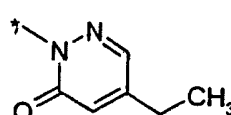
(8.0.88)



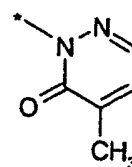
(8.0.89)



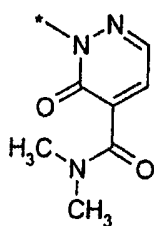
(8.0.90)



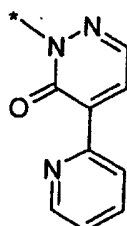
(8.0.91)



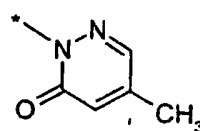
(8.0.92)



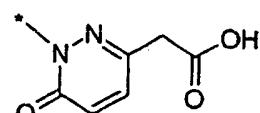
(8.0.93)



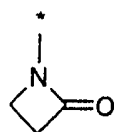
(8.0.94)



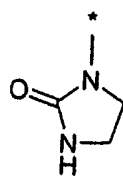
(8.0.95)



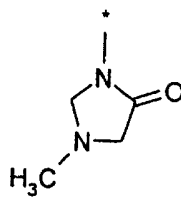
(8.0.96)



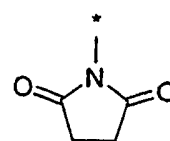
(8.0.97)



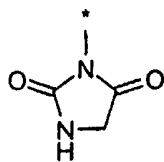
(8.0.98)



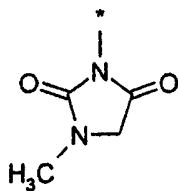
(8.0.99)



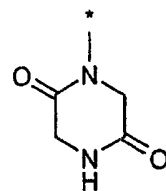
(8.0.100)



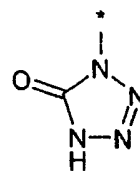
(8.0.101)



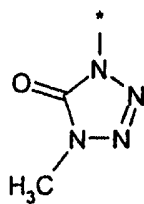
(8.0.102)



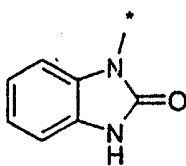
(8.0.103)



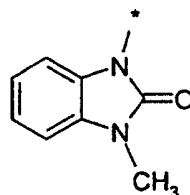
(8.0.104)



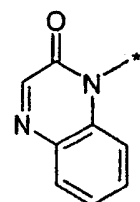
(8.0.105)



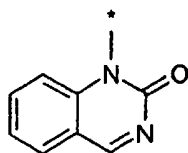
(8.0.106)



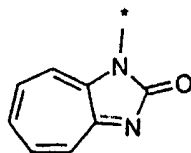
(8.0.107)



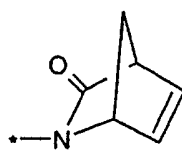
(8.0.108)



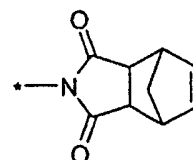
(8.0.109)



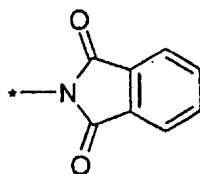
(8.0.110)



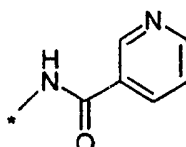
(8.0.111)



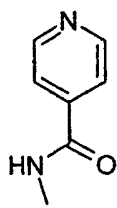
(8.0.112)



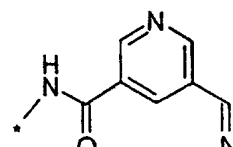
(8.0.113)



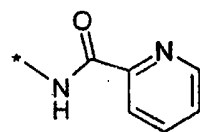
(8.0.114)



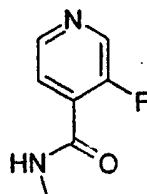
(8.0.115)



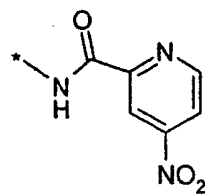
(8.0.116)



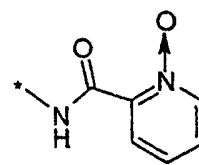
(8.0.117)



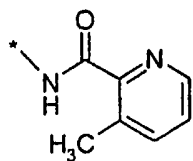
(8.0.118)



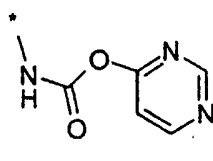
(8.0.119)



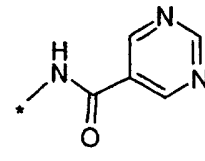
(8.0.120)



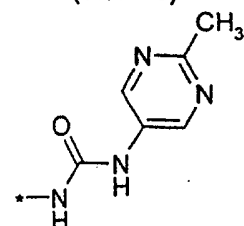
(8.0.121)



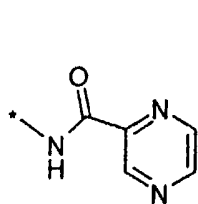
(8.0.122)



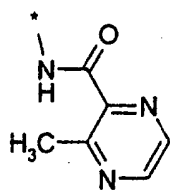
(8.0.123)



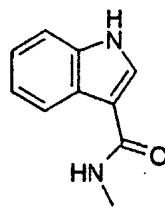
(8.0.124)



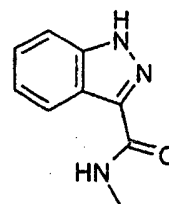
(8.0.125)



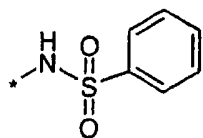
(8.0.126)



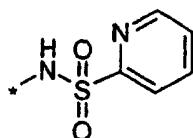
(8.0.127)



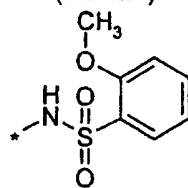
(8.0.128)



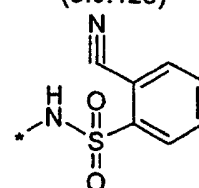
(8.0.129)



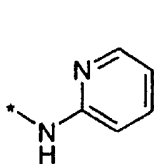
(8.0.130)



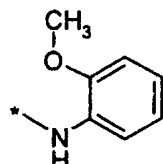
(8.0.131)



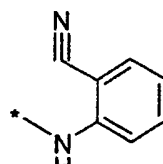
(8.0.132)



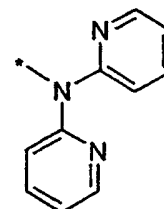
(8.0.133)



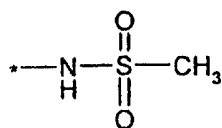
(8.0.134)



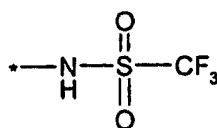
(8.0.135)



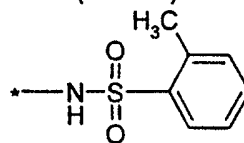
(8.0.136)



(8.0.137)



(8.0.138)

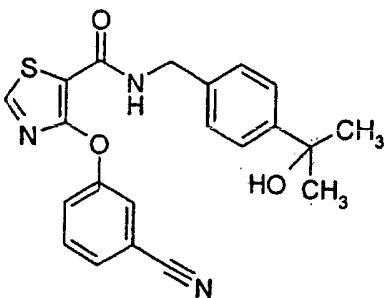
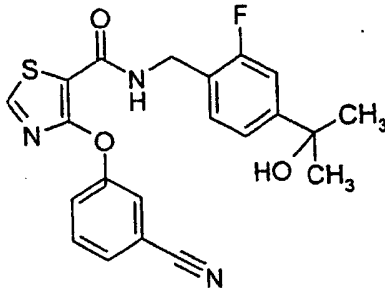
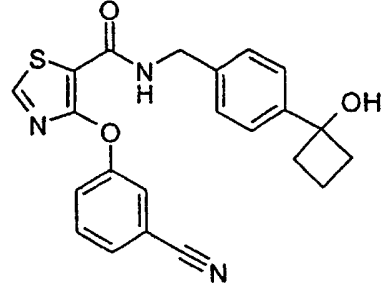
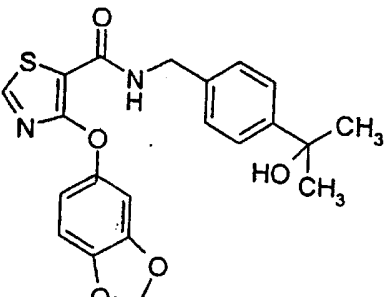


(8.0.139)

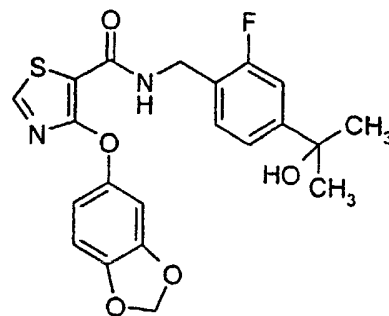
Všechny zbytky, které představují člen zvolený ze souboru sestávajícího parciálních vzorců 8.0.1 až 8.0.139, znázorněných výše, jsou popřípadě substituovány (1) na kterémkoliv nebo kterýchkoliv ze svých atomů uhlíku substituentem R^{14} , kde R^{14} má výše uvedený význam; (2) na kterémkoliv nebo na kterýchkoliv ze svých atomů dusíku substituentem R^{15} , kde R^{15} má výše uvedený význam, včetně všech jeho tautomerních forem a případných N-oxidových forem; nebo (3) na kterémkoliv svém atomu síry 0, 1 nebo 2 atomy kyslíku.

5.7 Reprezentativní sloučeniny obecného vzorce 1.0.0

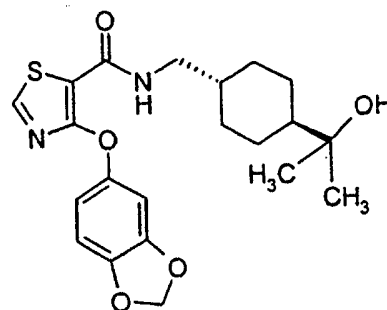
V předchozím textu jsou popsány různé přednostní aspekty sloučenin obecného vzorce 1.0.0. Pro další ilustraci rozsahu a obsahu vynálezu jsou dále uvedeny konkrétní sloučeniny spadající do rozsahu obecného vzorce 1.0.0. Tyto sloučeniny vzorců 8.5.1 až 8.5.44 jsou však pouze ilustrativními příklady, které rozsah vynálezu neomezují.

4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-benzylamid 4-(3-kyanofenoxy)-thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.1	
2-fluor-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)benzylamid 4-(3-kyanofenoxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.2	
4-(1-hydroxycyklobutyl)-benzylamid 4-(3-kyanofenoxy)-thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.3	
4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-benzylamid 4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.4	

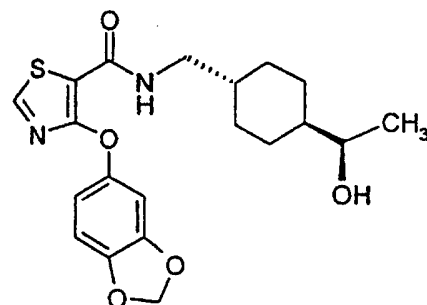
2-fluor-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)benzylamid 4-(benzo[1,3]-dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.5



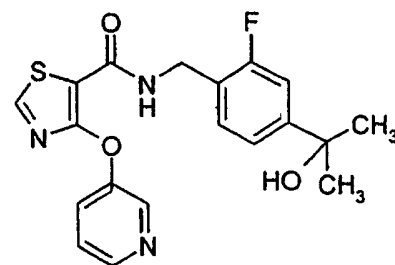
[4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-cyklohexylmethyl]amid 4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.6

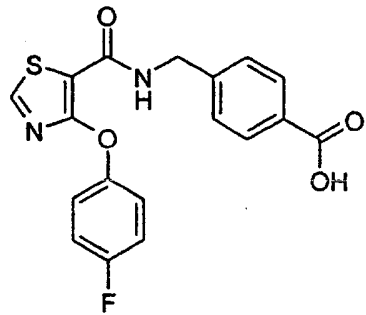
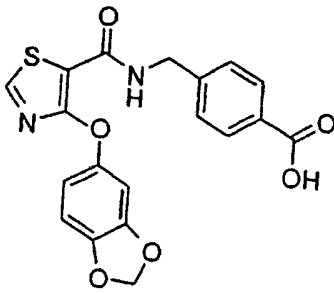
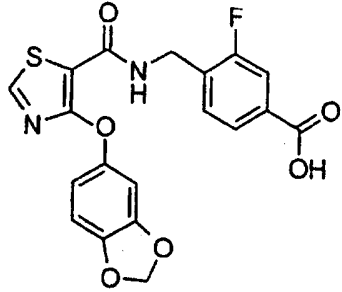
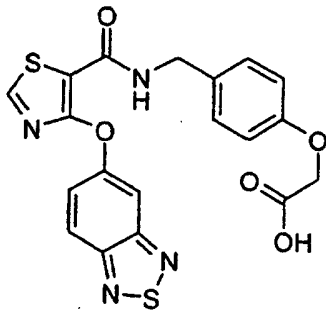


[4-(1-hydroxyethyl)cyklohexylmethyl]amid 4-(benzo[1,3]-dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.7

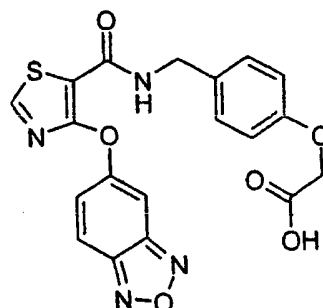


2-fluor-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)benzylamid 4-(pyridin-3-yloxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.8

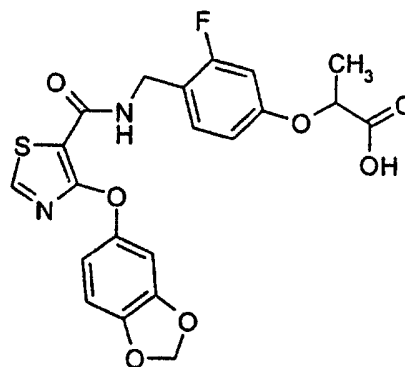


4-({[4-(4-fluorfen-4-yloxy)-[1,3]thiazol-5-karbonyl]amino}-methyl)benzoová kyselina vzorce 8.5.9	
4-{{[(4-benzo[1,3]dioxol-5-yl-oxy)-[1,3]thiazol-5-karbonyl]-amino}methyl}benzoová kyselina vzorce 8.5.10	
4-({[4-(benzo[1,3]dioxol-5-yl-oxy)-[1,3]thiazol-5-karbonyl]-amino}methyl)-3-fluorbenzoová kyselina vzorce 8.5.11	
[4-({[4-(benzo[2,1,3]thiadiazol-5-yloxy)-[1,3]thiazol-5-karbonyl]amino}methyl)fen-4-yloxy]octová kyselina vzorce 8.5.12	

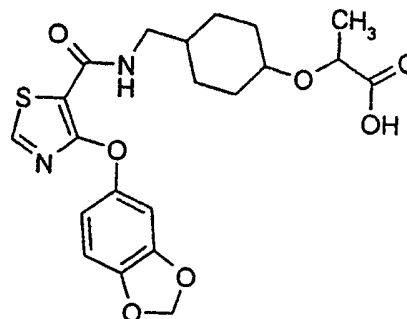
[4-({[4-(benzo[2,1,3]oxadiazol-5-yloxy)-[1,3]thiazol-5-karbonyl]amino)methyl]fenyl-4-yl-oxy]octová kyselina vzorce 8.5.13



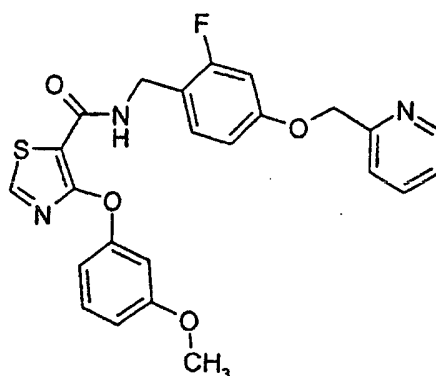
(±)-2-[4-({[4-(benzo[1,3]-dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karbonyl]amino)methyl]-3-fluor-fenoxy]propionová kyselina vzorce 8.5.14



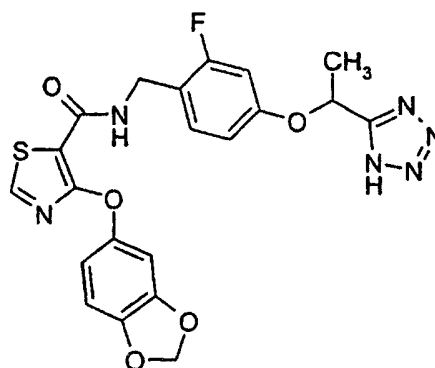
(±)-2-[4-({[4-(benzo[1,3]-dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karbonyl]amino)methyl]cyklohexyl-oxy]propionová kyselina vzorce 8.5.15



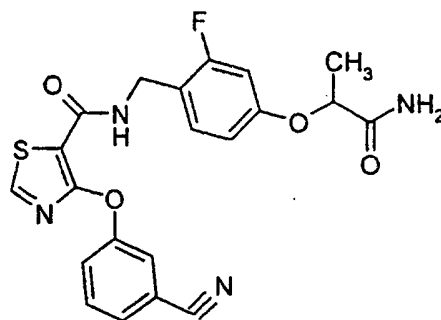
2-fluor-4-(pyridin-2-yl-methoxy)benzylamid 4-(3-methoxyfenoxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.16



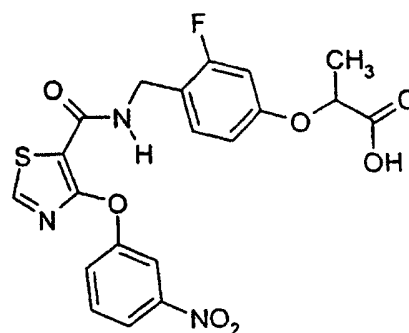
2-fluor-4-[1-(1H-tetrazol-5-yl)ethoxy]benzylamid ($\pm$)-4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.17



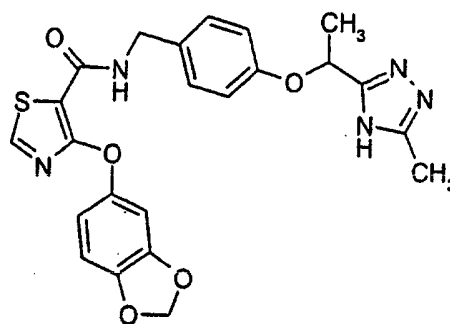
4-(1-karbamoylethoxy)-2-fluor-benzylamid ($\pm$)-4-(3-kyanofenoxi)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.18



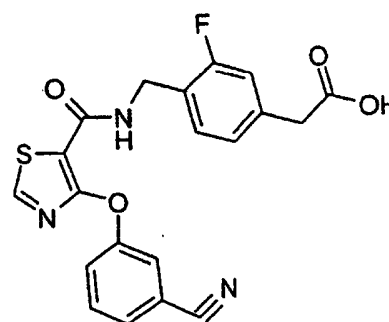
($\pm$)-2-[3-fluor-4-([4-(3-nitrofenoxi)thiazol-5-karbo-nyl]amino)methyl]fenoxi]-propionová kyselina vzorce 8.5.19



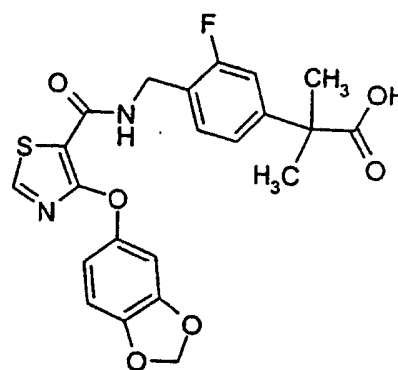
4-[1-(5-methyl-4H-[1,2,4]-
thiazol-3-yl)ethoxy]benzylamid
(±)-4-(benzo[1,3]dioxol-5-yl-
oxy)thiazol-5-karboxylové
kyseliny vzorce 8.5.20



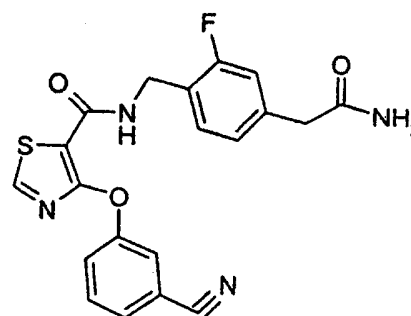
[4-({[4-(3-kyanofenoxy)thiazol-
-5-karbonyl]amino}methyl)-3-
-fluorfenyl]octová kyselina
vzorce 8.5.21



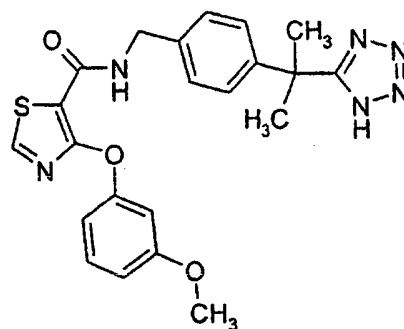
2-[4-({[4-(benzo[1,3]dioxol-5-
-yloxy)thiazol-5-karbonyl]-
amino}methyl)-3-fluorfenyl]-2-
-methylpropionová kyselina
vzorce 8.5.22



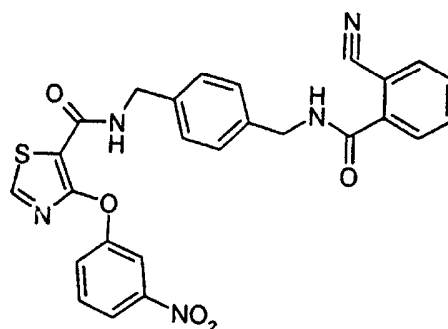
4-karbamoylmethyl-2-fluor-
benzylamid 4-(3-kyanofenoxy)-
thiazol-5-karboxylové kyseliny
vzorce 8.5.23



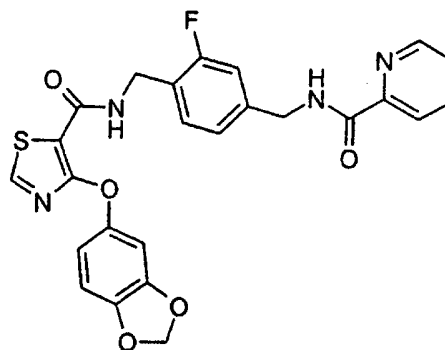
4-[1-methyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]benzylamid 4-(3-methoxyfenoxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.24



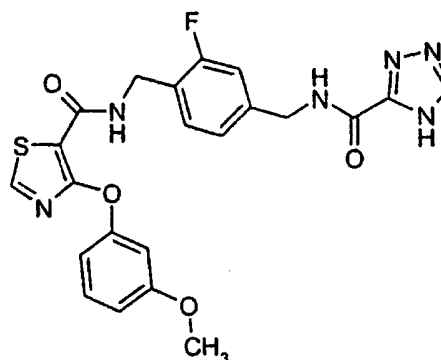
4-[(2-kyanobenzoylamino)-methyl]benzylamid 4-(3-nitrofenoxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.25



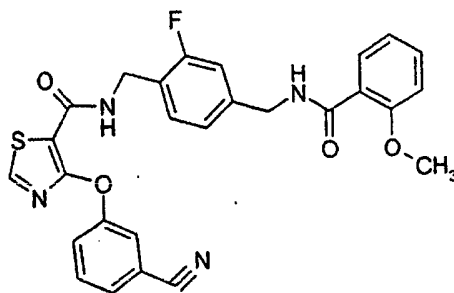
4-([4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karbonyl]-amino)methyl)-3-fluorbenzylamid pyridin-2-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.26



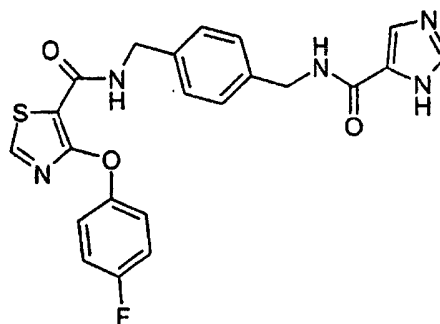
3-fluor-4-([4-(3-methoxyfenoxy)thiazol-5-karbonyl]-amino)methyl)benzylamid 4H-[1,2,4]triazol-3-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.27



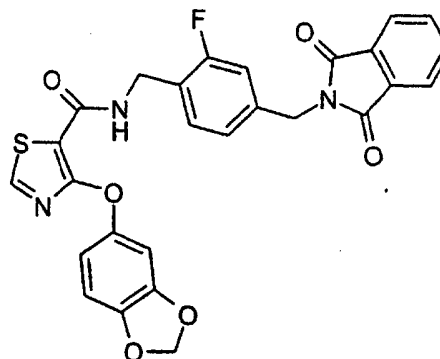
2-fluor-4-[(2-methoxybenzoylamino)methyl]benzylamid 4-(3-
-kyanofenoxy)thiazol-5-karboxy-
lové kyseliny vzorce 8.5.28



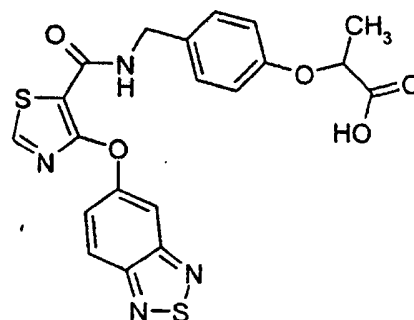
4-[(3H-imidazol-4-karbonyl)-
amino]methyl}benzylamid 4-(4-
-fluorfenoxy)thiazol-5-karboxy-
lové kyseliny vzorce 8.5.29



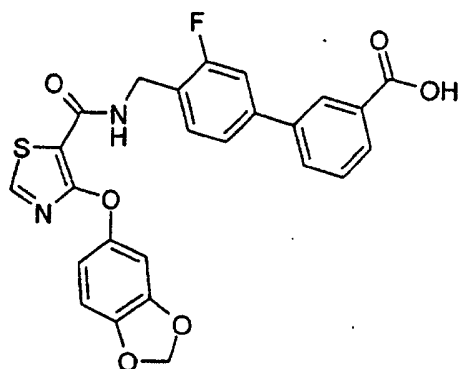
4-(1,3-dioxo-1,3-dihydroiso-
indol-2-ylmethyl)-2-fluor-
benzylamid 4-(benzo[1,3]dioxol-
-5-yloxy)thiazol-5-karboxylové
kyseliny vzorce 8.5.30



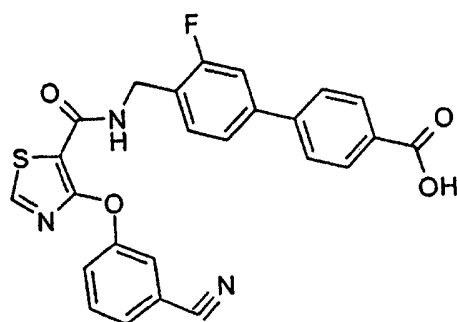
(±)-2-[4-({[4-(benzo[2,1,3]-
thiadiazol-5-yloxy)thiazol-5-
-karbonyl]amino}methyl)fenoxy]-
propionová kyselina vzorce
8.5.31



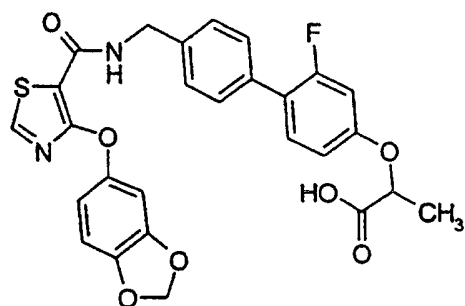
4' - ({ [4 - (benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karbonyl] - amino } methyl) - 3' - fluorbifeny - 3 - karboxylová kyselina vzorce 8.5.32



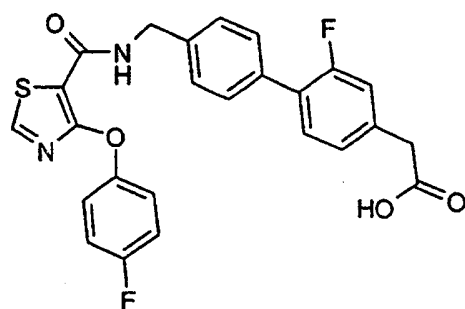
4' - ({ [4 - (3-kyanofenoxy)thiazol-5-karbonyl] amino } methyl) - 3' - fluorbifeny - 4 - karboxylová kyselina vzorce 8.5.33



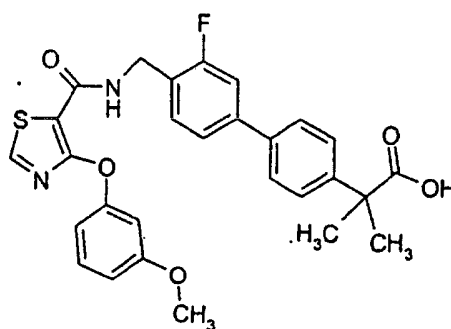
(±) - 2 - [4' - ({ [4 - (benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karbonyl] amino } methyl) - 2-fluorbi - feny - 4 - yloxy] propionová kyselina vzorce 8.5.34



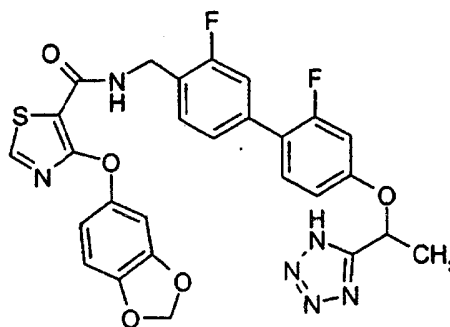
[2-fluor-4' - ({ [4 - (4-fluor - fenoxy)thiazol-5-karbonyl] - amino } methyl) bifeny - 4 - yl] - octová kyselina vzorce 8.5.35



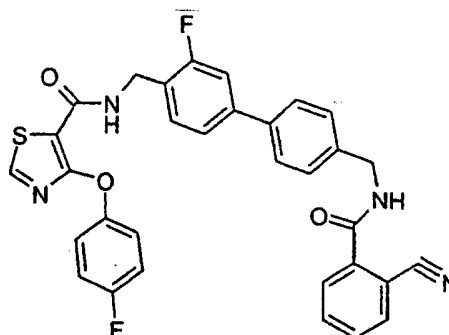
2-[3'-fluor-4'-({[4-(3-methoxyfenoxy)thiazol-5-karbonyl]-amino}methyl)bifenyl-4-yl]-2-methylpropionová kyselina
vzorce 8.5.36



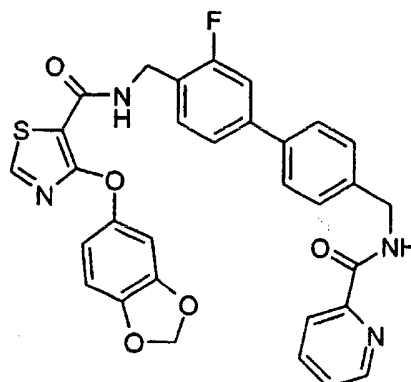
{3,2'-difluor-4'-[1-(1H-tetrazol-5-yl)ethoxy]bifenyl-4-ylmethyl}amid (±)-4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.37



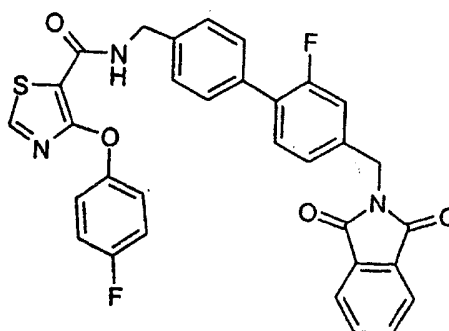
{4'-[(2-kyanobenzoylamino)-methyl]-3-fluorbifenyl-4-yl-methyl}amid 4-(4-fluorfenoxy)-thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.38



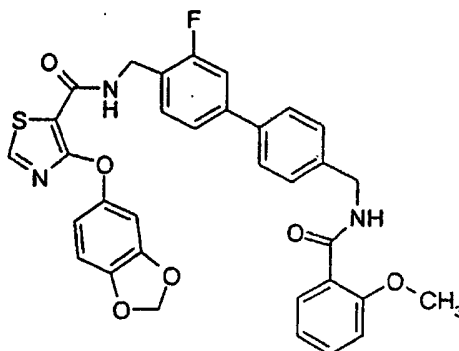
[4' - ({4 - (benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karbonyl} - amino)methyl] - 3'-fluorbifenyl-4-ylmethyl]amid pyridin-2-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.39

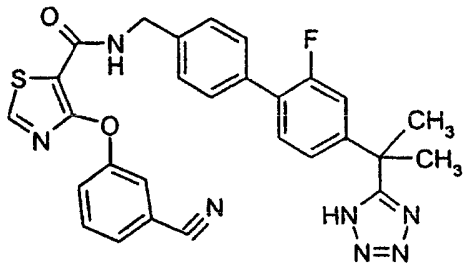
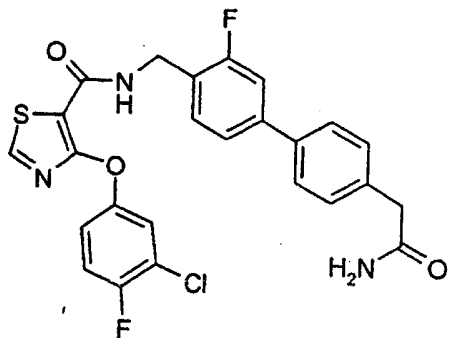
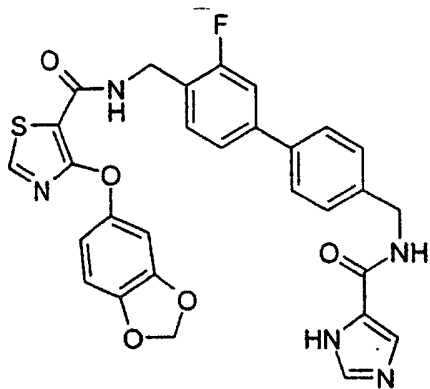


[4' - (1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-ylmethyl) - 2'-fluorbiphenyl-4-ylmethyl]amid 4-(4-fluorfenoxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.40



{3-fluor-4' - [(2-methoxybenzoyl-amino)methyl]biphenyl-4-ylmethyl}amid 4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.41



{2'-fluor-4'-[1-methyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]biphenyl-4-ylmethyl}amid 4-(3-kyano-fenoxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.42	
(4'-karbamoylmethyl-3-fluorbi-fenyl-4-ylmethyl)amid 4-(3-chlor-4-fluorfenoxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.43	
(3-fluor-4'-{[(3H-imidazol-4-karbonyl)amino]methyl}biphenyl-4-ylmethyl)amid 4-(benzo[1,3]-dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.44	

Následuje podrobnější popis vynálezu.

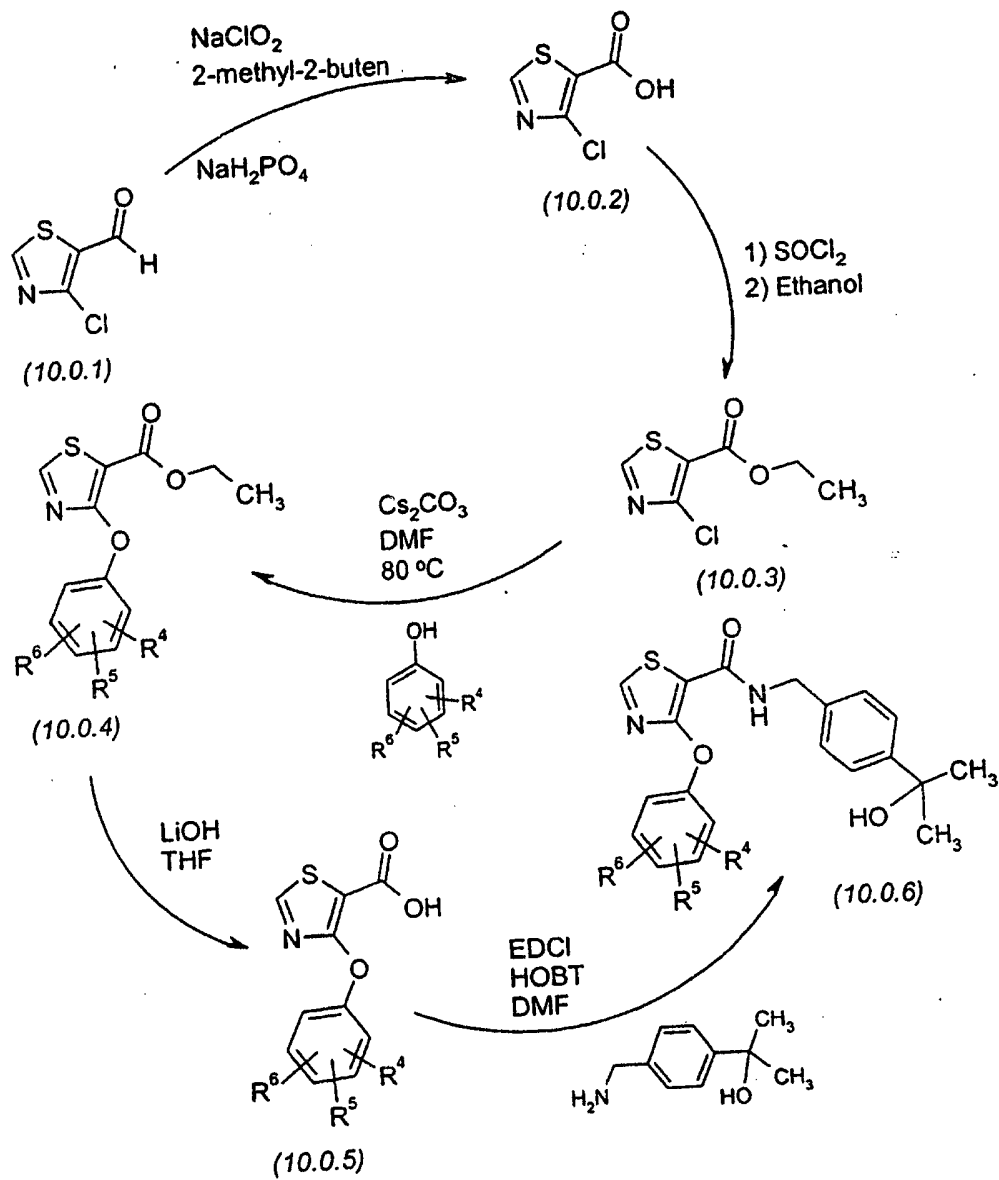
24.05.04

24.05.04

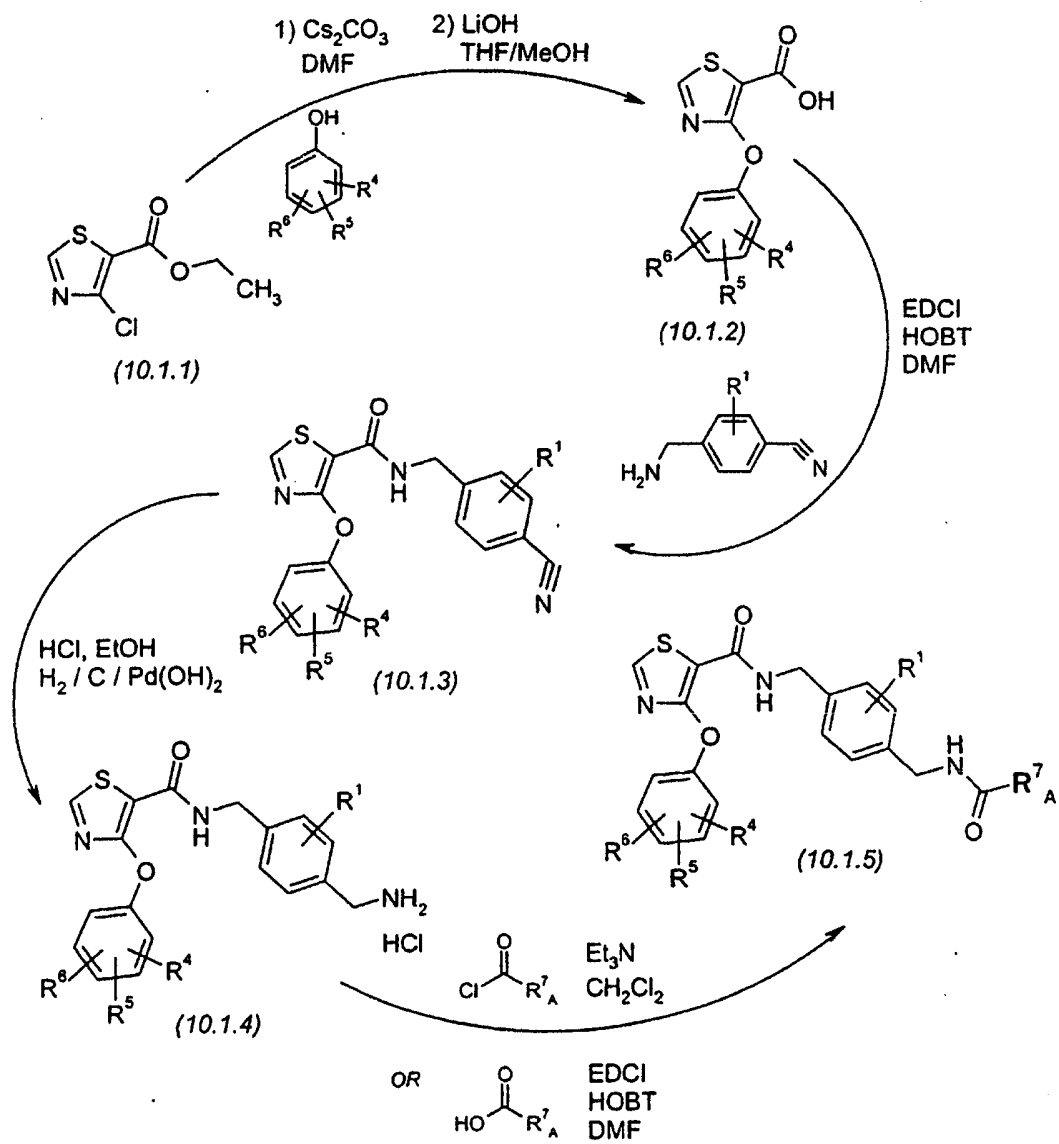
6.0 Způsob výroby sloučenin obecného vzorce 1.0.0

Způsob, který je vhodný pro přípravu sloučenin obecného vzorce 1.0.0, kde každý z G^1 a G^2 představuje fenylskupinu a E představuje zbytek parciálního vzorce 1.1.8 je znázorněn v následujícím schématu 10.0.0.

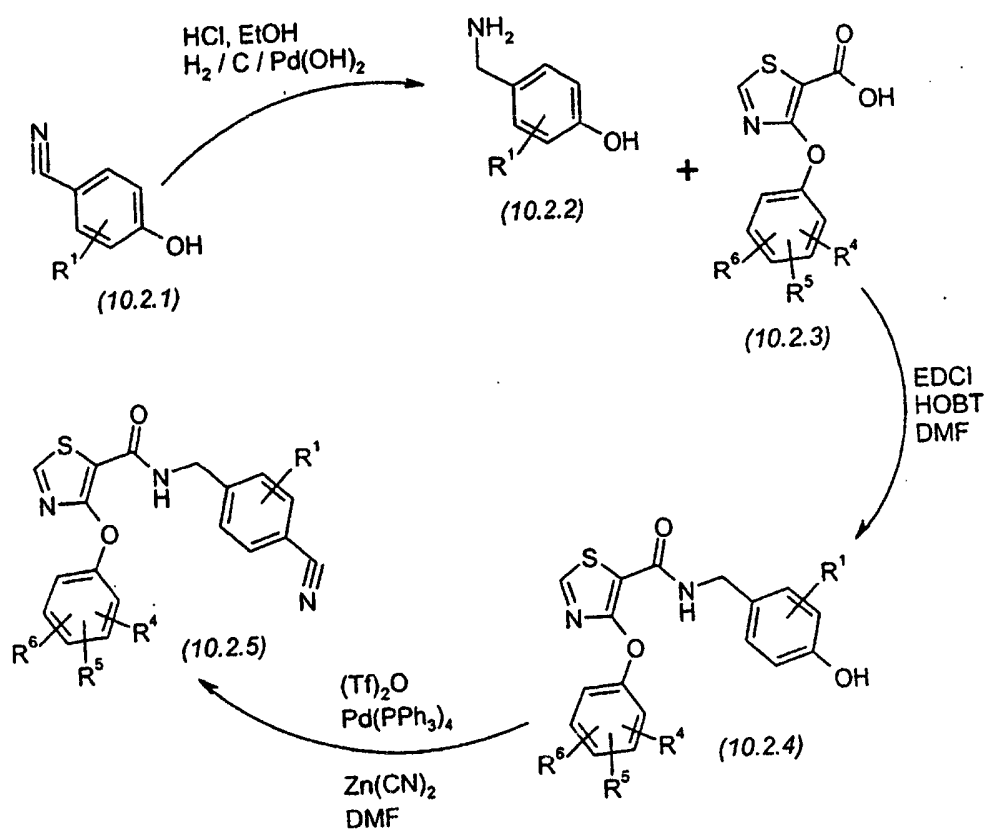
S c h e m a s y n t é z y 1 0 . 0 . 0



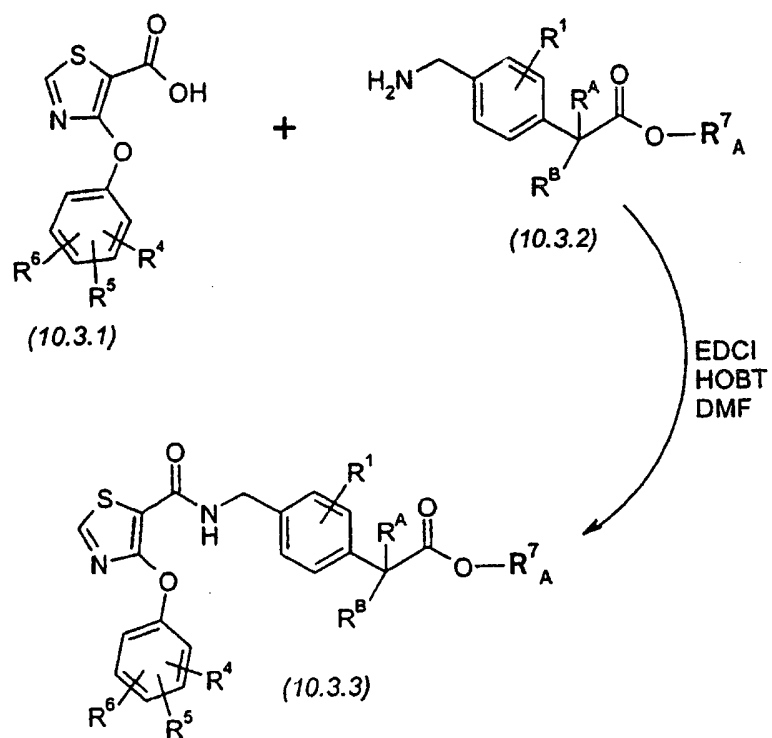
S c h e m a s y n t é z y 1 0 . 1 . 0



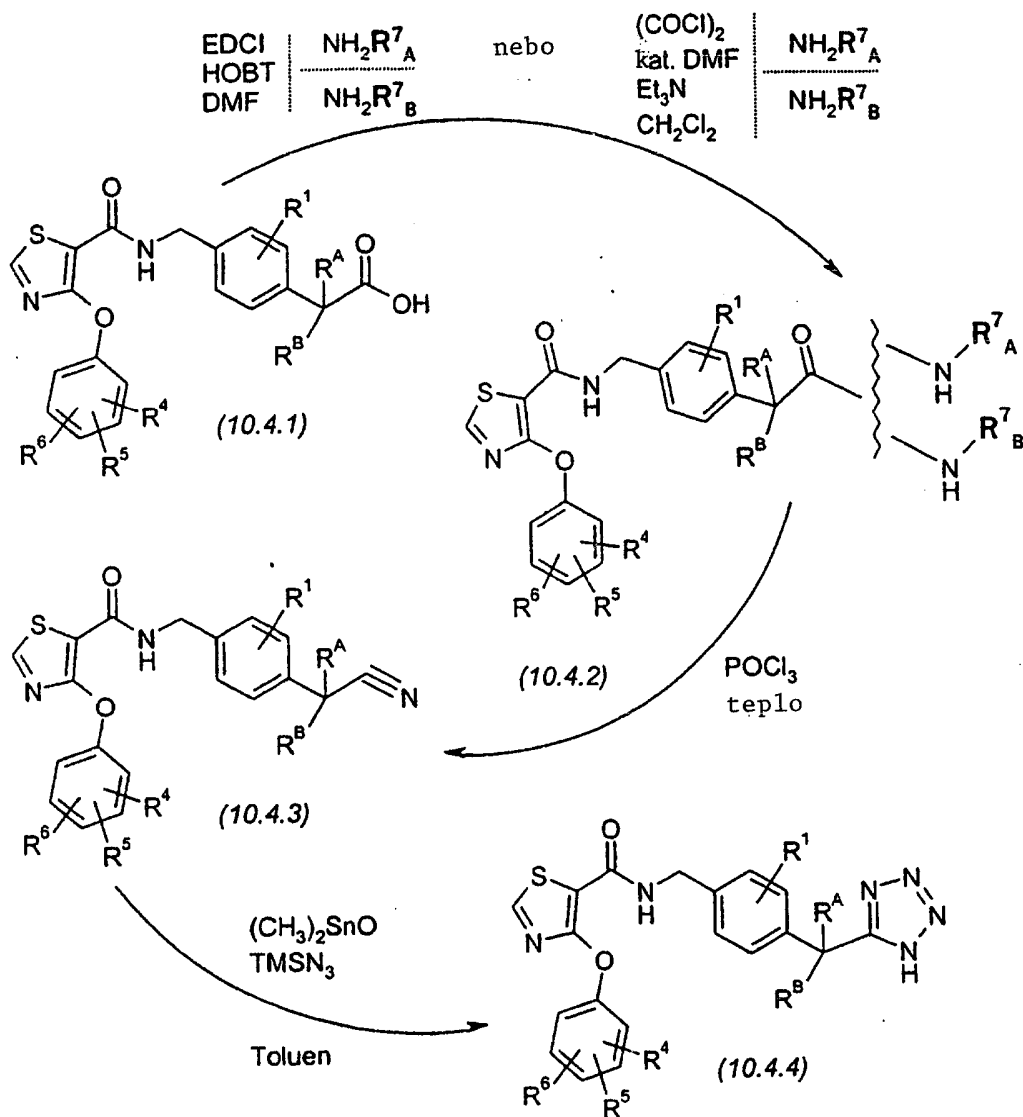
S c h e m a s y n t é z y 1 0 . 2 . 0



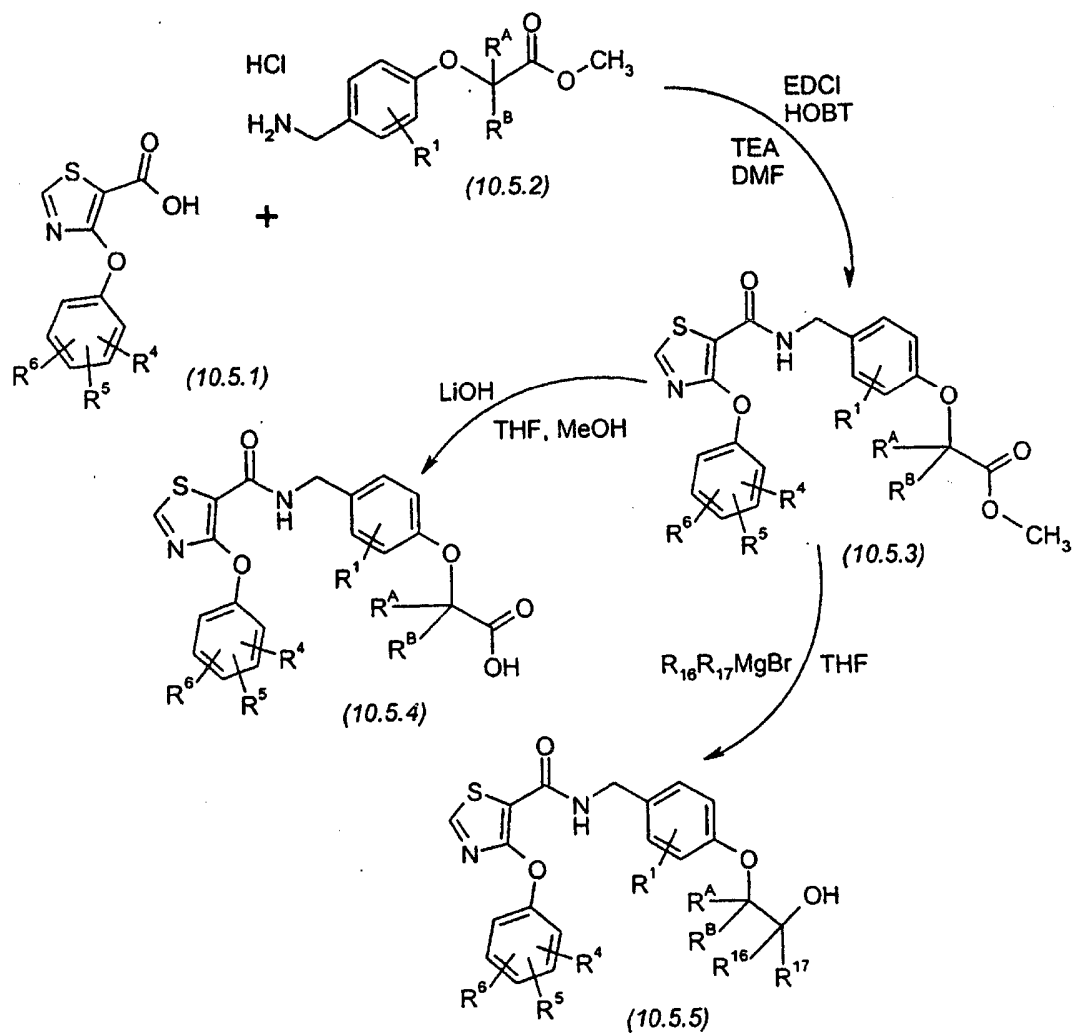
S c h e m a s y n t e z y 1 0 . 3 . 0



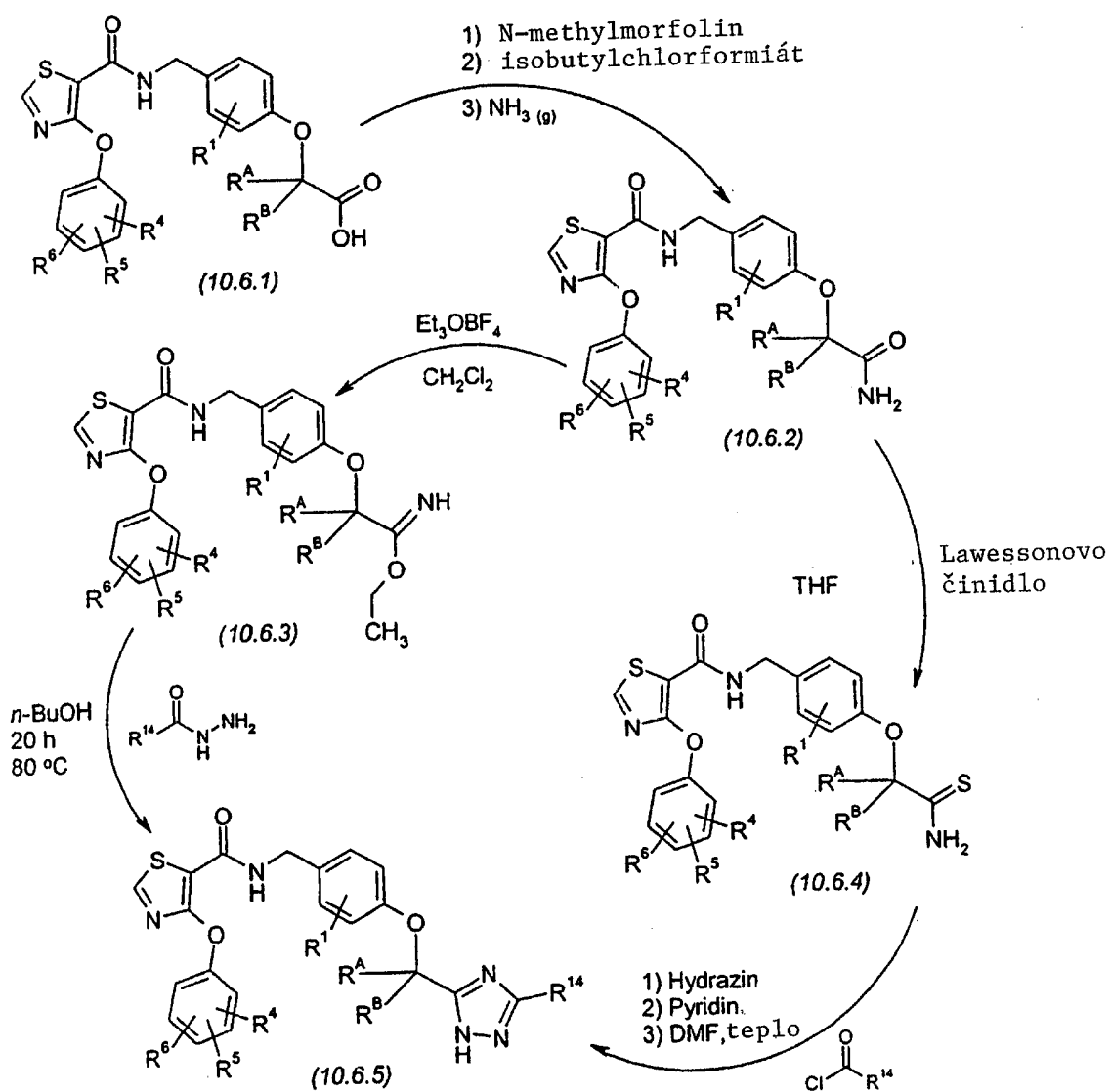
S c h e m a s y n t é z y 1 0 . 4 . 0



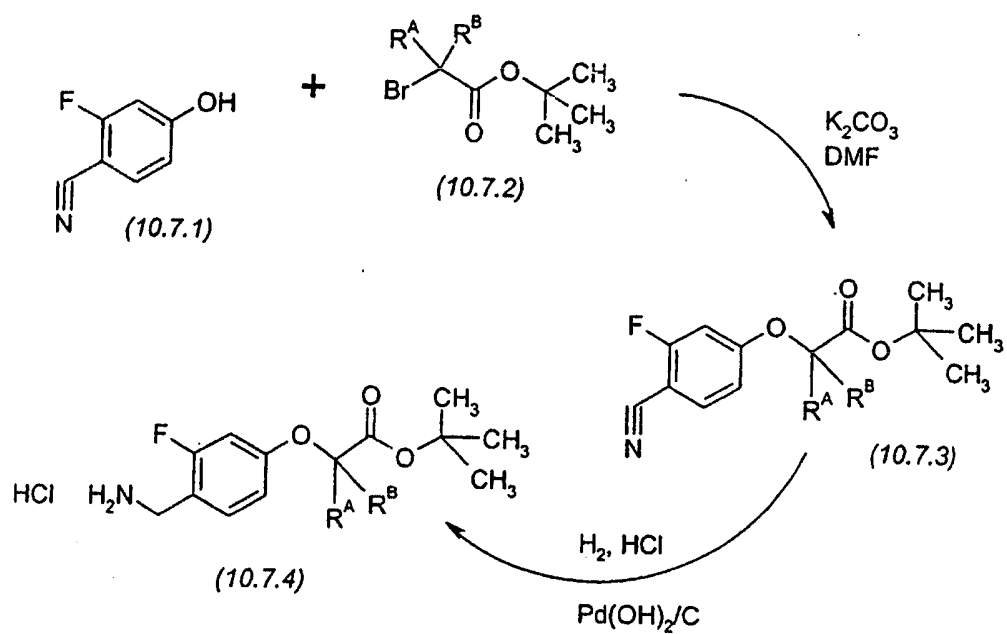
S c h e m a s y n t é z y 1 0 . 5 . 0



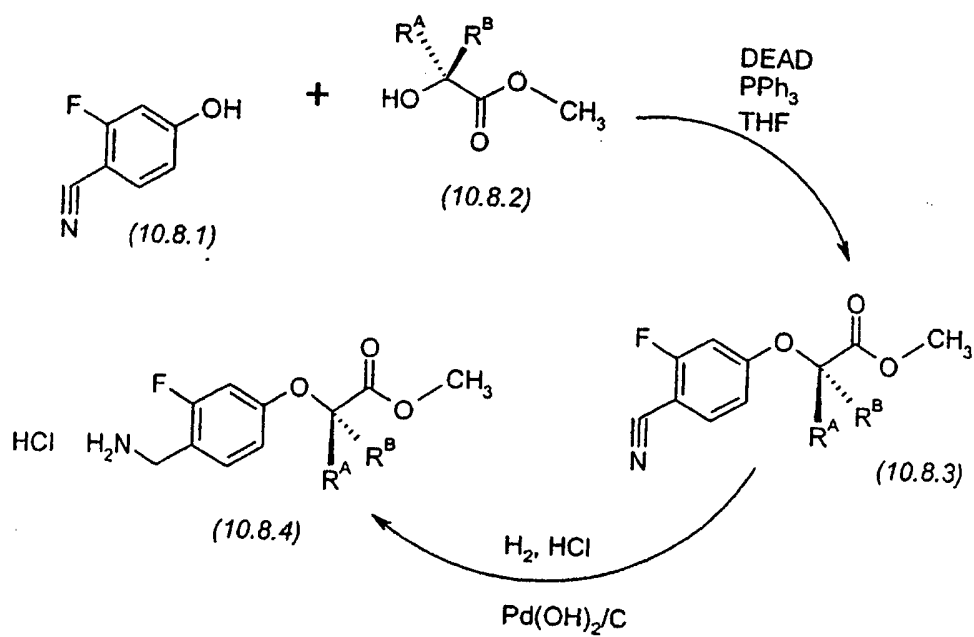
S c h e m a s y n t é z y 1 0 . 6 . 0



S c h e m a s y n t e z y 1 0 . 7 . 0



S c h e m a s y n t e z y 1 0 . 8 . 0



7.0 Farmaceutické soli a jiné formy

Výše popsané sloučeniny podle vynálezu je možno používat ve formě kyselin, esterů nebo jiných chemických tříd sloučenin, k nimž popsané sloučeniny patří. Do rozsahu vynálezu spadá použití sloučenin ve formě farmaceuticky vhodných solí odvozených od různých organických a anorganických kyselin a bází za použití o sobě známých způsobů.

Farmaceuticky vhodné solné formy sloučenin obecného vzorce 1.0.0 se většinou připravují obvyklými způsoby. V případě, že sloučenina obecného vzorce 1.0.0 obsahuje skupinu karboxylové kyseliny, lze její vhodnou sůl získat tak, že se sloučenina nechá reagovat s vhodnou bází za vzniku odpovídající adiční soli s bází. Jako příklady takových bází lze uvést hydroxidy alkalických kovů, jako hydroxid draselný, hydroxid sodný a hydroxid lithný; hydroxidy kovů alkalických zemin, jako hydroxid barnatý nebo hydroxid vápenatý; alkoxidy alkalických kovů, například ethoxid draselný a propoxid sodný; a různé organické báze, jako piperidin, diethanolamin a N-methylglukamin, a také soli s hliníkem.

Adiční soli některých sloučenin obecného vzorce 1.0.0 s kyselinami je možno připravovat tak, že se sloučenina nechá reagovat s farmaceuticky vhodnou organickou nebo anorganickou kyselinou, například za vzniku hydrohalogenidu, jako hydrochloridu, hydrobromidu nebo hydrojodidu. Jako příklady dalších solí je možno uvést odpovídající soli s jinými minerálními kyselinami, jako sulfáty, nitráty, fosfáty atd., alkyl- a monoarylsulfonáty, jako ethansulfonáty, toluensulfonáty a benzensulfonáty, a dále soli s jinými organickými kyselinami, jako acetáty, tartráty, maleáty, sukcináty, citráty, benzoáty, salicyláty, askorbáty atd.

Jako neomezuující příklady adičních solí sloučenin obecného vzorce 1.0.0 s kyselinami, tedy lze uvést acetáty, adipáty, algináty, argináty, aspartáty, benzoáty, benzensulfonáty (besyláty), hydrogensulfáty, bisulfity, bromidy, butyráty, kafráty, kafrsulfonáty, kapryláty, chloridy, chlorbenzoáty, citráty, cyklopentanpropionáty,, diglukonáty, dihydrogenfosfáty, dinitrobenzoáty, dodecylsulfáty, ethansulfonáty, fumaráty, galaktaráty (od kyseliny slizové), galakturonáty, glukohexanoáty, glukonáty, glutamáty, glycerofosfáty, hemisukcináty, hemisulfáty, heptanoáty, hexanoáty, hippuráty, hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, 2-hydroxyethansulfonáty, jodidy, isethionáty, isobutyryáty, laktáty, laktobionáty, maláty, maleáty, malonáty, mandeláty, metafosfáty, methansulfonáty, methylbenzoáty, monohydrogenfosfáty, 2-naftalensulfonáty, nikotináty, nitráty, oxaláty, oleáty, pamoáty, pektináty, persulfáty, fenylacetáty, 3-fenylpropionáty, fosfáty, fosfonáty a ftaláty.

Jako neomezuující příklady solí, které sloučeniny podle vynálezu tvoří s bázemi, je možno uvést soli hlinité, amonné, vápenaté, mědi, železnaté, železité, lithné, hořečnaté, manganaté, manganičité, draselné, sodné a zinečnaté. Z výše uvedených solí se přednost dává solím amonným, solím s alkalickými kovy sodíkem a draslíkem, a solím s kovy alkalických zemin vápníkem a hořčíkem. Jako neomezuující příklady solí sloučenin obecného vzorce 1.0.0 odvozených od farmaceuticky vhodných netoxických bází, lze uvést přirozené substituované aminy, cyklické aminy a báze ionexy, například soli s argininem, betainem, kofeinem, chlorprokainem, cholinem, N,N'-dibenzylethyldiaminem (benzathinem), dicyklohexylaminem, diethanolaminem, diethylaminem, 2-diethylaminoethanolem, 2-dimethylaminoethanolem, ethanolaminem, ethyldiaminem, N-ethylmorfolinem, N-ethylpiperidinem, glukaminem, glukosaminem, histidinem, hydrabaminem, isopropylaminem, lidokainem, lysinem, meglumi-

nem, N-methyl-D-glukaminem, morfolinem, piperazinem, piperidinem, polyaminovými pryskyřicemi, prokainem, puriny, theobrominem, triethanolaminem, triethylaminem, trimethylaminem, tripropylaminem a tris(hydroxymethyl)methylaminem (tromethaminem).

Sloučeniny podle vynálezu, které obsahují skupiny s báze-
kým dusíkem, mohou být kvarternizovány takovými činidly, jako
jsou alkylhalogenidy s 1 až 4 atomy uhlíku, například methyl-,
ethyl-, isopropyl- a terc-butylchloridy, -bromidy a -jodidy;
dialkylsulfáty s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových
částí, například dimethyl-, diethyladiamylsulfáty; alkylhalo-
genidy s 10 až 18 atomy uhlíku, například decyl-, dodecyl-,
lauryl-, myristyl- a stearylchloridy, -bromidy a -jodidy; a
arylalkylhalogenidy s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,
například benzylchloridem nebo fenethylbromidem. Takové soli
umožňují přípravu sloučenin podle vynálezu, které jsou roz-
pustné jak ve vodě, tak v oleji.

Z výše uvedených farmaceuticky vhodných solí, lze jako
neomezující příklady přednostních solí uvést acetáty, benzen-
sulfonáty, citráty, fumaráty, glukonáty, hemisukcináty,
hippuráty, hydrochloridy, hydrobromidy, isothionáty, mandelá-
ty, megluminové soli, nitráty, oleáty, fosfonáty, pivaláty,
natriumfosfátové, stearátové, sulfátové, sulfosalicylátové,
tartrátové, thiomalátové, toluensulfonátové a tromethaminové
soli.

Adiční soli báze-
kých sloučenin obecného vzorce 1.0.0 s
kyselinami se připravují tak, že se báze-
ká sloučenina
obvyklým způsobem uvede do styku s odpovídající kyselinou v
množství dostatečném pro vznik soli. Volnou bázi lze znovu
získat tak, že se solná forma uvede do styku s báze-
í a volná
báze se obvyklým způsobem izoluje. Volné báze se od svých
solných forem poněkud liší některými fyzikálními vlastnostmi,

jako je rozpustnost v polárních rozpouštědlech, ale jinak jsou pro účely tohoto vynálezu ekvivalentní.

Jak již bylo naznačeno výše, sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 tvoří farmaceuticky vhodné adiční soli s bázemi, jako kovy nebo aminy, jako alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin nebo organickými aminy. Jako přednostní kovy lze uvést sodík, draslík, hořčík a vápník, a jako přednostní aminy N,N'-dibenzyl-ethylendiamin, chlorprokain, cholin, diethanolamin, ethylendi-amin, N-methyl-D-glukamin a prokain.

Adiční soli kyselých sloučenin podle vynálezu s bázemi se obvykle připravují tak, že se volná kyselina uvede do styku s odpovídající bází v množství, které je dostatečné pro vznik soli. Volnou kyselinu je zpětně možno získat tak, že se sůl uvede do styku s kyselinou a obvyklým způsobem se izoluje solná forma. Volné kyseliny se od svých solných forem poněkud liší některými fyzikálními vlastnostmi, jako je rozpustnost v polárních rozpouštědlech, ale jinak jsou pro účely tohoto vynálezu ekvivalentní.

V případě, že sloučenina podle vynálezu obsahuje více než jednu skupinu schopnou tvořit farmaceuticky vhodné soli, do rozsahu vynálezu také spadají několikanásobné solné formy. Jako neomezující příklady takových několikanásobných solných forem je možno uvést bitartráty, diacetáty, difumaráty, dimegluminové soli, difosfáty, dvojsodné soli a trihydrochloridy.

Výraz "farmaceuticky vhodná sůl" lze tedy ve světle výše uvedeného textu chápat jako účinnou přísadu zahrnující sloučeninu obecného vzorce 1.0.0 ve formě soli, zejména pokud tato solná forma účinné přísadě propůjčuje zlepšené farmakokinetické vlastnosti oproti její volné formě nebo jiné dříve použité

solné formě. Forma farmaceuticky vhodné soli také může původně propůjčovat žádoucí farmakokinetickou vlastnost aktivní přísady, která ji dříve nevykazovala, a může dokonce kladně ovlivnit farmakodynamické vlastnosti aktivní přísady po stránce její terapeutické aktivity v organismu.

Mezi farmakokinetické vlastnosti aktivní přísady, které lze kladně ovlivnit, například patří způsob, jakým je transportována přes buněčné membrány, což následně může přímo a kladně ovlivnit její absorpci, distribuci, biotransformaci nebo vylučování. Ačkoliv je důležitý způsob podávání farmaceutické kompozice a biodostupnost může být kriticky ovlivněna různými anatomickými, fyziologickými a patologickými faktory, rozpustnost účinné přísady obvykle závisí na povaze konkrétní solné formy. Dále, za použití vodných roztoků se může dosáhnout rychlejší absorpce účinné přísady v organismu léčeného pacienta, zatímco roztoky a suspenze v tucích, jakož i pevné dávkovací formy, mohou vést k méně rychlé absorpci.

Z hlediska bezpečnosti, komfortu a hospodárnosti je nejvýhodnějším způsobem podávání účinné přísady obecného vzorce 1.0.0 podávání perorální. Absorpce takových perorálních dávkovacích forem však může být negativně ovlivněna fyzikálními vlastnostmi, jako je polarita, zvracením vyvolaným podrážděním gastrointestinální sliznice, rozkladem působením trávicích enzymů a nízkého pH, nerovnoměrnou absorpcí nebo propulzí za přítomnosti potravy nebo jiných léčiv, a štěpením enzymy sliznice, intestinální flóry nebo jater. Formulace účinné přísady na různé farmaceuticky vhodné solné formy může být účinná při překonávání nebo zmírňování jednoho či většího počtu výše uvedených problémů s absorpcí perorálních dávkovacích forem.

Sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 připravené způsoby popsanými v tomto textu, je z reakční směsi, v níž jsou jako konečné produkty obsaženy, izolovat za použití všech způsobů, které jsou odborníkům v tomto oboru známy. Po izolaci je sloučeninu možno purifikovat za použití známých způsobů. Jako různé způsoby a postupy, kterých lze použít pro izolaci a purifikaci sloučenin podle vynálezu, lze uvést například destilaci, překrystalování, sloupcovou chromatografii, ionexovou chromatografii, gelovou chromatografii, afinitní chromatografii, preparativní chromatografii na tenké vrstvě a extrakci rozpouštědlem.

7.1 Stereoisomery

Sloučenina spadající do rozsahu obecného vzorce 1.0.0 může mít takový charakter, že atomy, které ji tvoří, mohou být v prostoru uspořádány dvěma či více různými způsoby, ačkoliv jejich konektivita zůstává stejná. Tyto sloučeniny se tedy vyskytují ve formě stereoisomerů. Cis-trans isomerie je však pouze jedním typem stereoisomerie. Pokud stereoisomery představují zrcadlové obrazy, které nelze uvést do zákrytu, jedná se o enantiomery, které vykazují chiralitu, mají se k sobě jako pravá a levá ruka, jelikož ve své struktuře obsahují jeden či více asymetrických atomů uhlíku. Enantiomery jsou opticky aktivní, a tedy rozlišitelné, jelikož otáčejí rovinu polarizovaného světla ve stejné míře, ale v obráceném směru.

Pokud sloučenina obecného vzorce 1.0.0 obsahuje dva či více asymetrických atomů uhlíku, každý z nich může být ve dvou možných konfiguracích: například v případě dvou přítomných asymetrických uhlíků existují čtyři možné stereoisomery. Dále je tyto čtyři možné stereoisomery možno uspořádat do šesti možných párů stereoisomerů, které se budou vzájemně lišit. Aby molekuly v páru, které obsahují více než jeden asymetrický

uhlík, byly enantiomery, musí mít rozdílnou konfiguraci na každém asymetrickém uhlíku. V párech, které nejsou enantiomerní, existuje jiný stereochemický vztah, označovaný jako diastereomerní. Stereoisomery, které nejsou enantiomery, se označují jako diastereoisomery, či obvykleji jako diastereomery.

Všechny tyto dobře známé aspekty stereochemie sloučenin obecného vzorce 1.0.0 tvoří součást tohoto vynálezu. Do rozsahu vynálezu tedy spadají sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, které jsou stereoisomery, a v případě enantiomerů, jednotlivé enantiomery, racemické směsi enantiomerů a umělé, tj. vyrobené směsi, které obsahují enantiomery v poměru, který se liší od poměru enantiomerů v racemické směsi. V případě, že sloučenina obecného vzorce 1.0.0 tvoří stereoisomery, které jsou diastereomery, do rozsahu vynálezu spadají jednotlivé diastereomery této sloučeniny i směsi dvou či více takových diastereomerů v jakémkoliv poměru.

Například v případě, že ve sloučenině obecného vzorce 1.0.0 je jediný asymetrický atom uhlíku, což vede k (-)(R) a (+)(S) enantiomerům, do rozsahu této sloučeniny spadají všechny farmaceuticky vhodné solné formy, proléčiva a metabolity těchto entit, které jsou terapeuticky účinné a užitečné při léčení nebo prevenci uvedených chorob a stavů. Pokud se sloučenina obecného vzorce 1.0.0 vyskytuje ve formě (-)(R) a (+)(S) enantiomerů, do jejího rozsahu také spadá samotný (+)(S) enantiomer nebo samotný (-)(R) enantiomer, v případě že celá nebo v podstatě celá terapeutická aktivita nebo její převážná část přísluší pouze jednomu z těchto enantiomerů a/nebo nežádoucí vedlejší účinky přísluší pouze jednomu z těchto enantiomerů. Pokud mezi biologickými aktivitami obou enantiomerů není v podstatě žádný rozdíl, do rozsahu sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 spadá (+)(S) enantiomer a (-)(R)

enantiomer dohromady jako racemická směs nebo jako neracemická směs, která je obsahuje v jakémkoliv poměru.

Například konkrétní biologické aktivita a/nebo fyzikální a chemické vlastnosti páru nebo množiny enantiomerů sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, pokud existuje, může naznačit, jakých určitých poměrů použít při vytváření konečného terapeutického produktu. Například v případě páru enantiomerů je možno jich použít v poměrech, jako 90 % (R) - 10 % (S), 80 % (R) - 20 % (S), 70 % (R) - 30 % (S), 60 % (R) - 40 % (S), 50 % (R) - 50 % (S), 40 % (R) - 60 % (S), 30 % (R) - 70 % (S), 20 % (R) - 80 % (S) a 10 % (R) - 90 % (S). Po vyhodnocení vlastností různých enantiomerů sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, pokud existují, je možno přímo stanovit poměrná množství jednoho nebo více takových enantiomerů s požadovanými vlastnostmi, které bude tvořit konečný terapeutický produkt.

7.2 Isotopy

Do rozsahu vynálezu také spadají sloučeniny značené isotopy, které jsou identické se sloučeninami obecného vzorce 1.0.0 až na to, že v nich je jeden atom nebo více atomů nahrazeno atomem nebo atomy s atomovou hmotností nebo hmotnostním číslem odlišným od atomové hmotnosti nebo hmotnostního čísla s jakým se obvykle nacházejí v přírodě. Jako příklady isotopů, které jsou dostupné na trhu a lze je za použití zavedených postupů začlenit do sloučenin obecného vzorce 1.0.0, je možno uvést isotopy vodíku, uhlíku, dusíku, kyslíku, fosforu, fluoru a chloru, jako je ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F a ^{36}Cl . Do rozsahu tohoto vynálezu spadají sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a jejich proléčiv, které obsahují jeden nebo více z výše uvedených isotopů a/nebo jiných isotopů jiných atomů.

Sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 značené isotopy jsou užitečné v řadě ohledů. Například sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 značené isotopy, například sloučeniny značené radioaktivními isotopy, jako ^3H nebo ^{14}C , jsou užitečné při zkouškách distribuce léčiva nebo substrátu v tkáních. Zvláštní přednost se dává tritiovaným isotopům tj. ^3H isotopům, nebo ^{14}C isotopům, jelikož je lze snadno připravovat a detekovat. Zavedením těžších isotopů, jako deuteria, tj. ^2H , do sloučenin obecného vzorce 1.0.0 je možno dosáhnout určitých terapeutických výhod vyplývajících z vyšší metabolické stability. Vyšší metabolická stabilita se přímo odrazí v prodloužení poločasu in vivo nebo snížení potřebných dávek, čemuž se za určitých okolností dává přednost. Sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 značené isotopy lze obvykle připravovat způsoby znázorněnými ve schemech nebo popsány v příkladech provedení nebo preparativních postupech, při nichž se reagenty neznačené isotopy nahradí snadno dostupnými reagenty značenými isotopy.

Do sloučenin obecného vzorce 1.0.0 je také za účelem ovlivnění oxidačního metabolismu této sloučeniny primárním kinetickým isotopovým efektem možno zavádět deuterium, ^2H . Primární kinetický isotopový efekt je změna rychlosti chemické reakce vyvolaná substitucí isotopového jádra, která je dále vyvolána změnou energií základního stavu potřebných pro tvorbu kovalentní vazby po isotopové substituci. Nahrazení těžším isotopem obvykle vede ke snížení energie základního stavu pro chemickou vazbu, čímž dojde ke snížení rychlosti stupně, v němž dochází ke štěpení vazby, který limituje rychlost. Pokud ke štěpení vazby dochází v oblasti sedlového bodu podél osy multiproduktové reakce nebo blízko ní, distribuční poměry produktu mohou být významně změněny. Například když se deuterium naváže k atomu uhlíku na neměnitelném místě, je rychlostní poměr k_m/k_D typicky 2 až 7. Tento rychlostní poměr, úspěšně

aplikovaný na oxidačně nestálé sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, může dramaticky ovlivnit profil takové sloučeniny in vivo a může vést ke zlepšeným farmakokinetickým vlastnostem.

Při vývoji terapeutických činidel se odborník snaží optimalizovat farmakokinetické parametry a současně zachovat žádoucí vlastnosti in vitro. Existuje důvodné podezření, že řada sloučenin se špatným farmakokinetickým profilem trpí nestabilitou vůči oxidačnímu metabolismu. Nyní dostupné in vitro stanovení s jaterními mikrosomy poskytuje cenné informace o průběhu tohoto oxidačního metabolismu, což dále umožňuje racionální tvorbu deuteriovaných sloučenin obecného vzorce 1.0.0 se stabilitou zlepšenou díky odolnosti vůči takovému oxidačnímu metabolismu. Bylo tedy dosaženo významného zlepšení farmakokinetického profilu sloučenin obecného vzorce 1.0.0, což lze kvantitativně vyjádřit pomocí zvýšení poločasu in vivo ($t/2$), koncentrace při maximálním terapeutickém účinku ($C_{\max}$, plochy pod křivkou závislosti odpovědi na dávce (AUC) a F ; a pomocí snížení clearance, dávky a nákladů na zboží.

Například sloučenina obecného vzorce 1.0.0, která má několik potenciálních míst pro oxidační metabolismus, například benzylové atomy vodíku a atomy vodíku v poloze α vzhledem dusíkovému atomu, se připraví jako řada analogů, v nichž jsou různé kombinace vodíkových atomů nahrazených atomy deuteria tak, že atomy deuteria nahrazují některé, většinu nebo všechny z těchto atomů vodíku. Stanovení poločasu představuje účelné a přesné stanovení míry zlepšení odolnosti vůči oxidačnímu metabolismu. Tímto způsobem se zjistí, že poločas rodičovské sloučeniny se díky takovému nahrazení vodíku deuteriem může prodloužit až o 100 %.

Nahrazení vodíku deuteriem ve sloučeninách obecného vzorce 1.0.0 se také může použít pro dosažení příznivé změny profilu

metabolitů rodičovské sloučeniny, jako způsobu snižování nebo eliminace nežádoucích toxických metabolitů. Například v případě toxického metabolitu, který vzniká oxidačním štěpením vazby uhlík-vodík, C-H, se důvodně předpokládá, že deuteriovaný analog bude výrazně snižovat nebo eliminovat tvorbu nežádoucího metabolitu, dokonce i když tato konkrétní oxidace není stupněm určujícím rychlost.

Další informace o stavu techniky, pokud jde o nahrazování vodíku deuteriem lze nalézt například v publikacích Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992 až 3997, 1990; Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326 až 3334, 1987; Foster, Adv. Drug. Res. 14, 1 až 40, 1985; Gillette et al., Biochemistry 33(10), 2927 až 2937, 1994 a Jarman et al., Carcinogenesis 16(4), 683 až 688, 1993.

8.0 Terapeutické aplikace a klinické výsledky

Další popis se týká terapeutických aplikací, které přicházejí v úvahu pro sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 a případných klinických výsledků, které s nimi souvisejí. Také je zde uveden popis různých in vitro stanovení a zkoušek na zvířecích modelech, které mohou poskytnout dostatečné údaje pro definici a doložení terapeutické užitečnosti sloučenin obecného vzorce 1.0.0.

Terapeutická užitečnost sloučenin obecného vzorce 1.0.0 se vztahuje k pacientům nebo subjektům postiženým výše uvedenými chorobami nebo stavy, kteří tedy takové léčení potřebují. Kladné výsledky jsou terapeutické bez ohledu na to, zda se sloučeniny podávají zvířatům nebo lidem. Pojmů "zvíře" a "zvířata" se používá čistě pro zdůraznění člověka oproti jiným příslušníkům živočišné říše. Sloučenin obecného vzorce 1.0.0 je možno používat při léčení savců, a zejména lidí. Do rozsahu

tohoto vynálezu spadají všechny další dělení třídy savců (*Mammalia*) vzhledem k tomu, že jsou recipienty zde popsaného terapeutického léčení. Savci mají pro člověka hodnotu jako domácí mazlíčci, a jsou tedy pravděpodobnými léčenými subjekty. To se vztahuje zejména na psy a kočky. Jiní savci jsou hodnotní jako domestikovaná zvířata, a jejich léčení podle vynálezu je pravděpodobné vzhledem k negativnímu ekonomickému dopadu neléčených chorob a stavů. To se týká zejména koní, hovězího dobytka, vepřů a ovcí.

Sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 inhibují izozym PDE4. Jejich terapeutické aplikační rozmezí je tedy široké, jak je uvedeno dále, vzhledem k základní roli, kterou rodina izozymů PDE4 hraje ve fyziologii všech savců. Enzymatickou rolí izozymů PDE4 je intracelulární hydrolýza adenosin 3',5'-monofosfátu (cAMP) v prozánětových leukocytech. cAMP je dále v organismu zodpovědný za zprostředkování účinků řady hormonů, a inhibice PDE4 následkem toho hraje významnou úlohu při různých fyziologických procesech. Účinky inhibitorů PDE na různé odpovědi zánětových buněk, mezi něž kromě zvýšení cAMP patří inhibice produkce hyperoxidu, degranulace, chemotaxe a uvolňování faktoru nekrosy nádorů alfa (TNF α) u eosinofilů, neutrofilů a monocytů.

PDE4 byla poprvé identifikována v roce 1985 (Nemoz et al. *Biochem. Pharmacol.* 34, 2997 až 3000, 1985) a brzy byly klinickým zkouškám na CNS indikace, jako deprese, podrobeny inhibitory PDE4 rolipram a denbufylin. Následně se zjistilo, že PDE4 je hlavní fosfodiesterasou v zánětových leukocytech. V lidských tkáních jsou široce distribuovány čtyři podtypy PDE4, tj. PDE4A, PDE4B, PDE4C a PDE4D, na základě stanovení přítomnosti jejich mRNA. PDE4D je exprimována ve tkáni ledvin, brzlíku, tenkého střeva a leukocytech v periferní krvi (PBL). Pouze slabě je exprimována v tkáni srdce, placenty, jater,

slinivky, sleziny, varlat a vaječníků. PDE4A a PDE4B jsou také silně exprimovány v tkáni mozku a kosterního svalstva a pouze slabě v tkáni placenty, jater a vaječníků. PDE4C je rovněž silně exprimována v tkáni kosterního svalstva a slabě v tkáni vaječníků. PDE4C ve většině uvedených tkání obvykle není detekovatelná.

Rodina isozymů PDE4 je převládající formou fosfodiesterasy, která se nachází v typech buněk podílejících se na chronických zánětlivých chorobách, a ze všech typů buněk pocházejících z kostní dřeně fosfodiesterasu neexprimují jediné destičky. PDE4 je hlavním enzymem metabolizujícím cAMP v imunitních a zánětových buňkách a je jedním ze dvou hlavních enzymů metabolizujících cAMP v hladkém svalstvu dýchacích cest. PDE4 je výlučně přítomna v neutrofilech, eosinofilech, basofilech a monocytech, zatímco u makrofágů lze prokázat aktivitu PDE3 a PDE1 a u T lymfocytů aktivitu PDE7. Pozitivní protizánětlivé účinky inhibitorů PDE byly dříve prokázány za použití in vitro zkoušek, při nichž se zjistilo, že takové sloučeniny inhibují tvorbu hyperoxidu v lidských monocytech, eosinofilech a neutrofilech, uvolňování mediátoru v basofilech, makrofázích a neutrofilech a uvolňování $\text{TNF}\alpha$ v monocytech a makrofázích. Inhibitory PDE také inhibují uvolňování mediátoru zánětových buněk typu monocytů a makrofágů pocházejících z monocytů, plicních žírných buněk, T lymfocytů, B lymfocytů, alveolárních makrofágů a eosinofilů.

Dříve byly také pozorovány kladné protizánětlivé účinky in vivo, jako je inhibice mikrovaskulárního prosakování do plic senzitizedovaných morčat a snížení bronchiální hyperreaktivity a eosinofilie u makaků jávských po opakované provokaci antigem. Také se ukázalo, že inhibitory PDE4 účinně potlačují uvolňování $\text{TNF}\alpha$ z mononukleárních fagocytů.

8.1 Asthma

Jednou z nejvýznamnějších chorob, kterou lze léčit inhibitory PDE4, zejména PDE4D, obecného vzorce 1.0.0 podle vynálezu, je asthma - chronická, stále častější choroba, s níž se lze setkat na celém světě, pro niž je charakteristická intermitentní reversibilní obstrukce dýchacích cest, hyperreaktivita dýchacích cest a zánět. Příčina vyvolávající asthma ještě nebyla zjištěna, ale nejobvyklejším patologickým vyjádřením astmatu je zánět dýchacích cest, který může být značný dokonce i v dýchacích cestách pacientů s mírnou formou astmatu. Zkouškami s biopsií a laváží průdušek se jasně ukázalo, že astma zahrnuje infiltraci žírných buněk, eosinofilů a T-lymfocytů do dýchacích cest pacienta. Bronchoalveolární laváž (BAL) u atopických astmatiků vykazuje aktivaci interleukinu (IL)-3, IL-4, IL-5 a faktoru stimulujícího kolonie granulocytů/makrofágů (GM-CSF), což ukazuje na přítomnost populace T-buněk typu T pomocných buněk 2 (Th-2).

Sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 inhibují PDE4 v lidských eosinofilech, a jsou tedy užitečné při léčení atopického nebo neatopického asthma. Pod pojmem "atopie" se rozumí predispozice k rozvoji hypersenzitivních reakcí typu I (okamžitých) na obvyklé vnější antigeny. Nejčastější klinickou manifestací je alergická rhinitis, zatímco průduškové astma, atopická dermatitida a potravinová alergie se vyskytují méně často. Pojem "atopické astma" je tedy považován za synonymum pojmu "alergické astma", tj. asthma bronchiale, které je projevem alergie u sensitizované osoby. Pod pojmem "neatopické astma" se rozumí všechny ostatní druhy astmatu, zejména esenciální či "pravé" astma, které je vyprovokováno řadou různých faktorů, jako jsou intenzivní námaha, dráždivé částice, psychologické stresy atd.

Použití sloučenin obecného vzorce 1.0.0 pro léčení atopického astmatu a neatopického astmatu lze prokázat a demonstrovat zkouškami inhibice PDE, inhibice aktivace eosinofilů a modelovými zkouškami buněčné infiltrace popsány dále.

Zánět plic u alergických makaků jávských

Tímto způsobem se hodnotí schopnost kombinace terapeutických činidel podle vynálezu inhibovat vzestup obsahu zánětlivých buněk v tekutině z bronchoalveolární laváže u makaků jávských indukovaný antigenem *Ascaris*. Při křížové zkoušce se 8 až 10 makakům jávským, kteří jsou citliví na *Ascaris*, podá vehikulum nebo léčivo. Ve vhodný okamžik před ošetřením se opice anestetizují (ketamin, 10 mg/kg + xylazin, 1 mg/kg, i.m.) a intubují endotracheální kanylou s manžetou. Bronchoalveolární laváž (BAL) se provádí 15 ml fosfátem pufovaného solného roztoku (PBS) (jedno propláchnutí), který je dodáván za použití pediatrického bronchoskopu z optických vláken, který se zavede endotracheální kanylou do 3. až 5. generace bronchů. Tekutina se opatrně odsaje a shromáždí v injekční stříkačce. Po dokončení BAL se zvíře na 2 minuty vystaví koncentraci aerosolu *Ascaris suum*, který zdvojnásobuje odpor respiračního systému stanovený při předchozích zkouškách. Opice se vrátí do svých klecí a po 24 hodinách se provede druhá laváž (15 ml PBS, na druhé straně plic). Týden po první zkoušce se zamění kontrolní a ošetřované opice a zkouška se zopakuje. Procentní zastoupení každého typu leukocytů se stanoví následujícím postupem. Připraví se dva preparáty ze vzorku BAL od každé opice na podložních sklíčcích centrifugací 2 x 150 μ l laváže po dobu 2 minut při 500 min^{-1} v centrifuze Cytospin. Diferenciál se stanoví tak, že se preparáty se obarví pomocí Diff-Quick a buňky se identifikují na základě standardních morfologických kritérií. Celkový počet leukocytů v mililitru BAL se stanoví tak, že se 20 μ l zředí 20 ml Isotonu a ke zředěnému vzorku se přidají 3 kapky Zapoglobinu,

kterým se lyzují erythrocyty a vzorek se spočítá za použití zařízení Coulter Counter. Porovnání se provádí na základě relativního zvýšení hladiny eosinofilů, cytokinů nebo mediátorů v bronchoalveolární laváži před provokací a 24 hodin po provokaci antigenem, při aplikaci léčiva a bez aplikace léčiva.

Při výše popsané modelové zkoušce kombinace terapeutických činidel podle vynálezu vykazovaly protizánětlivou aktivitu v dávkách v rozmezí od 0,001 do 0,1 mg/kg i.v. nebo od 0,01 do 10,0 mg/kg p.o. nebo od 0,001 do 0,1 mg/kg i.t.

Jiné užitečné zkoušky na primátech jsou popsány v publikaci Turner et al., "Characterization of a primate model of asthma using anti-allergy/anti-asthma agents," Inflammation Research 45 239-245, 1996.

Protizánětlivá účinnost

Protizánětlivou účinnost kombinací terapeutických činidel podle tohoto vynálezu je možno doložit pomocí inhibice aktivace eosinofilů měřené jako produkce LTE₄ stimulovaná perlami Sephadex v plné lidské krvi.

Stanovení LTE₄ v plné lidské krvi za použití perel Sephadex jako stimulantu

Den před zkouškou se skleněné zkumavky silikonizují za použití Sigmacote (Sigma, kat.č. SL-2). Před odběrem krve se sloučeniny 1000x zředí dimethylsulfoxidem. Do každé zkumavky se přidá 1 μ l dimethylsulfoxidu nebo sloučeniny. Zkumavky ve stojánku se umístí do vodní lázně o teplotě 37°C. Krev se odebere do heparinizovaných zkumavek Vacutainer č. 6480 (143 USP jednotek sodné soli heparinu, 10 ml). 10 zkumavek = 100 ml krve. Obsah zkumavek se shromáždí ve dvou 50ml kónických zkumavkách. Do každé silikonizované zkumavky obsahující dimethylsulfoxid nebo sloučeninu se přidá 1 ml plné krve.

Obsah zkumavek se promíchá vířivým pohybem a inkubuje 15 minut při 37°C. Suspenze perel Sephadex G-15 (Pharmacia, kat. č. 17-0020-01) se připraví tak, že se ve 100ml kádince smísí 3,3 g perel Sephadex G-15 s 20 ml PBS. Suspenze se míchá za použití magnetické míchací tyčinky. Po 15 minutách se 100 μ l suspenze perel Sephadex G-15 přidá do každé zkumavky s výjimkou zkumavek Sephadex, které budou představovat základní linii pro uvolňování LTE₄. Obsah zkumavek se míchá vířivým pohybem a inkubuje 90 minut při 37°C. Na konci 90minutové inkubace se přidá 20 μ l 15% EDTA. Obsah zkumavek se promíchá vířivým pohybem a centrifuguje 5 minut při 1000 min⁻¹. Odeberou se vzorky plasmy, které se uchovají za účelem další analýzy. Za použití kitu Cayman Cysteinyl-LT ELISA (kat. č. 520501) se stanoví hladiny LTE₄. Relativní inhibice (%) se vypočítá podle vzorce $100 \times 1 - (\text{koncentrace LTE}_4 \text{ ve vzorku ošetřeném léčivem} / \text{koncentrace LTE v kontrolních vzorcích neošetřených léčivem})$.

Sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 byly při výše popsané zkoušky účinné v koncentracích od 0,0001 μ M do 20,0 μ M, přičemž přednostní provedení byly účinné při koncentracích od 0,5 nM do 1000 nM.

Z výše uvedeného vyplývá, že sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 jsou užitečné při léčení zánětlivé nebo obstrukční choroby dýchacích cest nebo jiných stavů zahrnujících obstrukci dýchacích cest. Zejména jsou užitečné při léčení asthma bronchiale.

Vzhledem ke své protizánětlivé účinnosti, účinku na hyperreaktivitu dýchacích cest a profilu ve vztahu k inhibici isoenzymu PDE, zejména jako selektivní inhibitory PDE₄, jsou sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 užitečné při léčení, zejména profylaktickém léčení, obstrukční nebo zánětlivé choroby dýchacích cest. Při trvalém a pravidelném podávání po prodlou-

ženou dobu jejich užitečnost spočívá v tom, že poskytují předběžnou ochranu proti recidivě bronchokonstrikce nebo jiného symptomatického ataku souvisejícího s obstrukčními nebo zánětlivými chorobami dýchacích cest. Sloučenina obecného vzorce 1.0.0 je také užitečná při potlačování, zmírňování nebo revertování základního stavu takové choroby.

S ohledem na bronchodilatační účinnost jsou sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 užitečné jako bronchodilatancia, například při léčení chronické nebo akutní bronchokonstrikce a při symptomatickém léčení obstrukčních a zánětlivých chorob dýchacích cest.

Do rozsahu pojmu "léčení", jak se ho používá v tomto popisu a patentových nárocích v souvislosti s obstrukčními a zánětlivými chorobami dýchacích cest, tedy také spadá jak profylaktické, tak symptomatické léčení.

Ve světle tohoto popisu je zjevné, že předmětem vynálezu je také způsob léčení hyperreaktivity dýchacích cest u savců, způsob ovlivňování bronchodilatace u savců, a zejména způsob léčení obstrukčních nebo zánětlivých chorob dýchacích cest, zejména asthma, u savčího subjektu, který takové léčení potřebuje, jehož podstata spočívá v tom, že se takovému savci podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce 1.0.0.

Jako obstrukční nebo zánětlivé choroby dýchacích cest lze pro účely tohoto vynálezu uvést zejména asthma; pneumokoniosu; chronickou eosinofilní pneumonii; chronickou obstrukční chorobu dýchacích cest nebo plic (COAD nebo CHOPN); syndrom dechové tísně u dospělých (ARDS); jakož i exacerbace hyperreaktivity dýchacích cest následkem léčení jiným léčivem, například aspirinem nebo β -agonistou.

Sloučeniny podle vynálezu jsou užitečné při léčení asthma jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; jako asthma z vnitřních příčin vyvolaného patofyziologickými příčinami; asthma vyvolaného vnějšími faktory; a esenciálního asthma s neznámou nebo nejasnou příčinou. Sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 jsou užitečné při léčení alergického (atopického, bronchiálního, zprostředkovaného IgE) asthma, jakož i neatopického asthma; jako bronchitického asthma; emfyzemoidního asthma; námahového asthma; profesionálního asthma; infekčního asthma vyvolaného mikrobiálními, zejména bakteriálními, fungálními, protozoálními nebo virovými infekcemi; a jiného nealergického asthma, jako incipientního asthma (syndromu sípavosti u dětí).

Sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 jsou dále užitečné při léčení pneumokoniosy jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; například aluminiosy či choroby pracovníků přicházejících do styku s bauxitem; antrakosy či uhlokopského asthma; asbestosy či asthma montérů izolací; chalikosy či choroby brusičů skla; ptilosy vyvolané inhalací prachu ze pštrosího peří; siderosy vyvolané inhalací železného prachu; silikosy či choroby brusičů kamene; bysinosy či asthmatu z bavlněného prachu a mastkové pneumokoniosy.

8.2 Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

Sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 jsou dále užitečné při léčení CHOPN nebo COAD, jako je chronická bronchitis, plicní emfyzém nebo s nimi spojená dyspnoe. Pro CHOPN je charakteristická nevratná progresivní obstrukce dýchacích cest. Chronická bronchitis je spojena s hyperplasií a hypertrofií žláz vylučujících hlen v submukose velkých chrupavčitých dýchacích cest. V terminálních a respiračních průdušinkách dochází k hyperplasii pohárkových buněk, infiltraci mukosy a submukosy zánětovými buňkami, otoku, fibrose, tvorbě hlenových zátek a

růstu hladkého svalstva. Je známo, že malé cesty dýchací jsou hlavním místem obstrukce dýchacích cest. Emfyzém je charakteristický destrukcí alveolární stěny a ztrátou elasticity plic. Byla identifikována řada faktorů souvisejících s incidencí CHOPN. Dobře známá je souvislost mezi kouřením tabáku a CHOPN. Jako jiné rizikové faktory lze uvést expozici uhelnému prachu a různé genetické faktory. Viz Sandford et al., "Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease", Eur. Respir. J. 10, 1380 až 1391, 1997. Incidence CHOPN roste a představuje významnou ekonomickou zátěž pro celé populace industrializovaných států. CHOPN samotná má různorodé klinické projevy od prosté chronické bronchitidy až po invaliditu pacientů těžce postižených chronickým respiračním selháním.

Pro CHOPN je stejně jako v případě asthma charakteristický zánět, ale zánětové buňky, které se nacházejí v kapalině bronchoalveolární laváže a sputu pacientů, jsou neutrofily, a nikoliv eosinofily. U pacientů s CHOPN jsou také zjišťovány zvýšené hladiny zánětových mediátorů, jako IL-8, LTB₄ a TNF- α a infiltrace T-lymfocytů a makrofágů do bronchiálního epitelu a subepitelu. Symptomatické úlevy u pacientů s CHOPN lze dosáhnout za použití β -agonistů a anticholinergických bronchodilancií, ale progrese choroby zůstává nezměněna. CHOPN byla léčena teofylinem, ale bez valného úspěchu, přestože došlo ke snížení počtu neutrofilů ve sputu pacientů s CHOPN. Steroidy příslib stát se úspěšnými činidly při léčení CHOPN také nenaplnily.

Použití sloučenin obecného vzorce 1.0.0 při léčení CHOPN a s ní spojené obstrukční choroby dýchacích cest tedy představuje v tomto oboru významný pokrok. Tento vynález se neváže na žádný konkrétní způsob působení nebo hypotézu o způsobu, jakým se za použití sloučenin obecného vzorce 1.0.0 dosahuje požadovaných terapeutických cílů. Bylo však zjištěno, že PDE4 je

převládající fosfodiesterasou v neutrofilech a makrofázích; Cheng et al., "Synthesis and in vitro profile of a novel series of catechol benzimidazoles. The discovery of potent, selective phosphodiesterase Type IV inhibitors with greatly attenuated affinity for the [3H]rolipram binding site", Bioorg. Med. Chem. Lett. 5, 1969 až 1972, 1995; Wright et al., "Differential inhibition of human neutrophil functions: role of cyclic AMP-specific, cyclic GMP-insensitive phosphodiesterase", Biochem. Pharmacol. 40, 699 až 707, 1990; Schudt et al., "Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca^{2+} ", Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 344, 682 až 690, 1991; a Tenor et al., "Cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzyme activities in human alveolar macrophages", Clin. Exp. Allergy 25, 625 až 633, 1995.

Pro lepší porozumění tomuto vynálezu lze uvést hypotézu, že sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 inhibují PDE4 v neutrofilech, což vede ke snížené chemotaxi, aktivaci, adherenci a degranulaci; Schudt et al., tamtéž; Nelson et al., "Effect on selective phosphodiesterase inhibitors on the polymorphonuclear leukocyte respiratory burst", J. Allergy Clin. Immunol. 86, 801 až 808, 1990) a Bloeman et al., "Increased cAMP levels in stimulated neutrophils inhibit their adhesion to human bronchial epithelial cells", Am. J. Physiol. 272, L580 až 587, 1997.

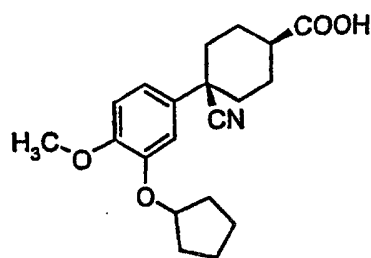
Lze také vyslovit hypotézu, že sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 v neutrofilech periferní krve snižují produkci hyperoxidového aniontu zprostředkovanou PDE4 a regulují syntézu leukotrienů zprostředkovanou PDE4; Wright et al., tamtéž; Schudt et al., tamtéž; Bloeman et al., tamtéž; Al Essa et al., "Heterogeneity of circulating and exudated polymorphonuclear leukocytes in superoxide-generating response to cyclic AMP and

cyclic AMP-elevating agents: investigation of the underlying mechanism", *Biochem. Pharmacol.* 49, 315 až 322, 1995; Ottonello et al., "Cyclic AMP-elevating agents down-regulate the oxidative burst induced by granulocytemacrophage colony stimulating factor (GM-CSF) in adherent neutrophils", *Clin. Exp. Immunol.* 101, 502 až 506, 1995; a Ottonello et al., "Tumor necrosis factor alpha-induced oxidative burst in neutrophils adherent to fibronectin: effect of cyclic AMP-elevating agents", *Br. J. Haematol.* 91, 566 až 570, 1995.

Dále lze usoudit, že sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 inhibují expresi CD11b/CD18; Berends et al., "Inhibition of PAF-induced expression of CD11B and shedding of L-selectin on human neutrophils and eosinophils by the type IV selective PDE inhibitor, rolipram", *Eur. Respir. J.* 10, 1000 až 1007, 1997 a Derian et al., "Inhibition of chemotactic peptide-induced neutrophil adhesion to vascular endothelium by cAMP modulators", *J. Immunol.* 154, 308 až 317, 1995.

Také lze usoudit, že sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 inhibují alveolární makrofágové PDE4, čímž snižují uvolňování chemotaktických faktorů a $\text{TNF-}\alpha$, a že sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 zvyšují syntézu a usnadňují uvolňování protizánětlivého cytokinu IL-10 z monocytů, kterým lze dále snížit produkci $\text{TNF-}\alpha$, IL- 1β a GM-CSF mononukleárními buňkami synoviální kapaliny, čímž se posílí celkový protizánětlivý profil inhibitorů PDE4 obecného vzorce 1.0.0; Schudt et al., "PDE isoenzymes as targets for anti-asthma drugs", *Eur. Respir. J.* 8, 1179 až 1183, 1995 a Kambayashi et al., "Cyclic nucleotide phosphodiesterase Type IV participates in the regulation of IL-10 and the subsequent inhibition of $\text{TNF-}\alpha$ and IL-6 release by endotoxin-stimulated macrophages", *J. Immunol.* 155, 4909 až 4916, 1995.

Použití inhibitorů PDE4 při léčení CHOPN u humánních pacientů bylo demonstrováno při klinických zkouškách. Ukázalo se, že léčení za použití SB-207 499 vzorce 0.1.9 uvedeného výše a dále, v dávkách 15 mg podávaných dvakrát denně po dobu šesti týdnů vede ke zvýšení FEV₁ a forsírované vitální kapacity (FVC); Brown, W. M., "SB-207499", Anti-inflamm. Immunomodulatory Invest. Drugs 1, 39 až 47, 1999. Klinická účinnost činidla SB-207 499 byla rovněž doložena při čtyřtýdenní zkoušce, která poskytla důkaz o zlepšení FEV₁ a při šestitýdenní zkoušce u pacientů s CHOPN (15 mg dvakrát denně), která také poskytla důkaz o zlepšení FEV₁ ; Brown, tamtéž. Sloučeninu SB-207 499, která již byla popsána výše, lze znázornit vzorcem 0.1.9



(0.1.9)

SB-207,499

8.3 Bronchitis a bronchiektasie

Vzhledem ke svým rozmanitým inhibičním aktivitám popsaným výše jsou sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 užitečné při léčení bronchitidy jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogenese, jako je například akutní bronchitis, která má krátkodobý, ale těžký průběh a je vyvolána expozicí chladu, dýcháním dráždivých látek nebo akutní infekcí; akutní laryngotracheální bronchitis, která je formou nedifterického krupu; "arašídová" bronchitis, která je vyvolána přítomností jádra podzemnice v bronchu; katarální bronchitis, která je formou akutní bronchitis s hojnou exkrecí hlenohnisu; chronická bronchitis, která je dlouhodobou formou bronchitis s více nebo méně

znatelnou tendencí k rekurenci po klidovém stádiu, což je způsobeno opakovanými ataky akutní bronchitis nebo chronickou celkovou chorobou, jejímiž příznaky jsou záchvaty kašle, slabá nebo hojná expektorace a sekundární změny v plicní tkáni; kruposní bronchitis, jejímiž příznaky jsou prudký kašel a záchvatovitá dyspnoe; suchá bronchitis, pro niž je charakteristická slabá sekrece hustého sputa; infekční asthmatická bronchitis, což je syndrom, pro který je u osob trpících astmatem typický rozvoj symptomů bronchospasmu po infekci dýchacího traktu; produktivní bronchitis, což je bronchitis spojená s produktivním kašlem; stafylokoková nebo streptokoková bronchitis, která je vyvolaná stafylokoky nebo streptokoky; a sklípková bronchitis, při níž se zánět rozšíří do alveol, což lze někdy vidět pod pleurou jako bělavě žluté granule podobné zrnkům prosa.

Bronchiektasie je chronická dilatace průdušek, pro kterou je příznačný páchnoucí dech a záchvatovitý kašel s expektorací hlenohnisu. Může postihovat celou tubici, a pak je označována jako cylindrická, nebo tvoří nepravidelné vaky, a pak je označována jako vakovitá. Pokud dilatovaná průdušková trubice má terminální bulbózní rozšíření, používá se pojmu fusiformní bronchiektasie. Pokud dilatace zasahuje i průdušinky, jedná se o kapilární bronchiektasii. V případě, že dilatace bronchu má kulovitý tvar, hovoří se o cystické bronchiektasii. O suchou bronchiektasii se jedná v případě, že infekce je epizodická a může být doprovázena hemoptysou, expektorací krve nebo krví zbarveného sputa. V průběhu klidového období bronchiektasie je kašel neproduktivní. Folikulární bronchiektasie je typem bronchiektasie, při níž se výrazně zvětšuje lymfoidní tkáň v postižené oblasti a vybíháním do bronchiálního lumen může způsobit závažnou deformaci a obstrukci bronchu. Sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 jsou tedy užitečné při prospěšném léčení

různých typů bronchiektasie popsaných výše, což je přímým následkem inhibice izozymů PDE4 jejich prostřednictvím.

Užitečnost sloučenin obecného vzorce 1.0.0 jako broncho-dilatancií nebo bronchospasmolytických činidel při léčení průduškového astmatu, chronické bronchitidy a uvedených příbuzných chorob a poruch, lze prokázat známými zkouškami in vivo na řadě různých zvířecích modelů, jako jsou zkoušky uvedené v následujících odstavcích.

Bronchospasmolytická účinnost in vitro

Schopnost sloučenin obecného vzorce 1.0.0 vyvolat relaxaci hladkého svalstva trachey morčete lze prokázat za použití následujícího zkušebního postupu. Morčata (350 až 500 g) se usmrtí pentothalem sodným (100 mg/kg i.p.). Trachea se oddělí a 2 až 3 cm úsek se odřízne. Trachea se přetne u každé druhé chrupavky, takže se získají kroužky o tloušťce 3 až 5 mm. Proximální a distální kroužek se odloží stranou. Jednotlivé kroužky se vertikálně nasadí na nerezové držáky, z nichž jeden je upevněn ke dnu lázně pro orgány a druhý je připojen k isometrickému snímači. Kroužky se ponoří do Krebsova roztoku (25 μ M hydrogenuhličitan sodný, 113 μ M chlorid sodný, 4,7 μ M chlorid draselný, 1,2 μ M síran hořečnatý hydratovaný 7 molekulami vody; 1,2 μ M dihydrogenfosforečnan draselný, 2,5 μ M chlorid vápenatý a 11,7 μ M glukosa) při 37°C a aerují směsí kyslíku a oxidu uhličitého (95 : 5, objemově). Takto připravené kroužky se předtíží 1 g, generují spontánní tonus a po ekvilibraci (45 až 60 min) relaxují ve shodě s přidavkem spasmolytických léčiv. Za účelem stanovení spasmolytické účinnosti se zkoušená sloučenina obecného vzorce 1.0.0 rozpustí ve fyziologickém solném roztoku a ve zvyšujících se množstvích v 5minutovém intervalu přidává do lázně pro orgány. Tak lze získat křivku závislosti účinku na kumulativní koncentraci.

Při výše popsané modelové zkoušce se za použití sloučenin obecného vzorce 1.0.0 dosahovalo relaxace kroužků z trachey morčete v závislosti na koncentraci v rozmezí od 0,001 do 1,0 μ M.

Protizánětlivou účinnost terapeutických činidel podle vynálezu je možno demonstrovat jako inhibici produkce $\text{TNF}\alpha$ v plné lidské krvi stimulované lipopolysacharidem (LPS). Sloučeniny se analyzují za přítomnosti β -agonisty (1 ng/ml) a indomethacinu (1 μ M). Připraví se 250 ml zkouškového pufru (200mM HEPES v RPMI 1640, přefiltrovaný). Následující operace se provádějí při teplotě místnosti na laboratorním stole. Přidáním 0,4 ml indomethacinu (4mM zásobního roztoku) a 0,4 ml β -agonisty (zásobní roztok 0,04 mg/ml) a zkouškového pufru (do konečného objemu 40 ml) do 50ml polypropylenové zkumavky se připraví "IP" koktejl. Ze zásobního prášku se připraví zásobní roztoky sloučenin v DMSO o 200 nebo 60mM koncentraci. Ve skleněných lahvičkách nebo mikrozkuškových zkumavkách se provede série osmi ředění (vždy na poloviční koncentraci). Do 5ml polypropylenových zkumavek obsahujících se přidá 0,01 ml roztoku sloučeniny o každé koncentraci a 0,490 ml zkouškového pufru a 0,50 ml "IP" koktejlu (konečný objem 1,0 ml; konečná koncentrace sloučenin 100 až 0,1 μ M). Roztok LPS se připraví tak, že se 0,08 ml LPS (zásobní roztok o koncentraci 1 mg/ml) přidá do 40 ml zkouškového pufru (konečná koncentrace 2 μ g/ml). Připraví se 2% roztok DMSO tak, že se 200 μ l DMSO přidá k 9,8 ml zkouškového pufru. Do 2% roztoku DMSO se přidá 10 ml IP koktejlu. Tohoto koktejlu se použije v kontrolních jamkách tak, že konečná koncentrace indomethacinu je 1 μ M a konečná koncentrace β -agonisty je 10 ng/ml. Následující operace se provádějí komoře pro tkáňové kultury. Na sterilní plotny s 96 jamkami s kulatým dnem Costar č. 3790 se navzorkuje 0,0125 ml zředěného roztoku sloučeniny. Do všech jamek (kromě jamek, které slouží jako negativní kontrola) se přidá 0,0125 ml LPS.

Odeberou se vzorky čerstvé lidské krve (přibližně 22 ml na 96jamkovou plotnu; obvykle čtyři zkumavky se zeleným víčkem na dárce) do sterilních heparinizovaných zkumavek a uchovávají se při 37°C. Na plotny se navzorkuje 0,225 ml celé krve. Komora se uzavře a zkumavky ve stojánku se inkubují 4 hodiny při 37°C. Plotny se poté centrifugují 10 minut při 2000 min⁻¹. Připraví se standardy pro ELISA. Na plotnu s plochým dnem se navzorkuje 100 µl séra. Poté se provede ředění 1 : 20 tak, že se odebere 15 µl a zředí se 285 µl ředidla RD6. Preparáty se zmrazí při -20°C, před analýzou nechají roztát a 200 µl se použije při R&D TNFα ELISA. Plotny se ošetří podle protokolu R&D Systems a poté spočítají při 450 nM za použití SoftMax Pro. Provede se analýza a interpretace za použití software Java Fitter a stanoví se hodnoty IC₅₀. Pro každou sloučeninu se generuje minimálně šest trojic bodů. Hodnoty IC₅₀ se vypočtou za použití programu pro prokládání křivek Java Fitter pod parametrem "IC50 fix both".

Při výše popsané modelové zkoušce kombinace terapeutických činidel podle vynálezu vyvolávaly inhibici produkce TNFα v závislosti na dávce při koncentracích od 0,001 do 1,0 µM.

8.4 Alergická rhinitis a jiné typy rhinitis; sinusitis

Alergická rhinitis se projevuje jako nosní obstrukce, svědění, vodnatý výtok z nosu, kýchání a občasná anosmie. Alergická rhinitis se dělí do dvou kategorií, na sezónní a trvalou, přičemž první se přičítá pylu nebo okolním spórám plísní, zatímco druhá se přičítá obvyklým alergenům, jako jsou roztoči v domácím prachu, zvířecí chlupy a spóry plísní. Alergická rhinitis obvykle vykazuje časnou a pozdní fázi reakce. Časná fáze je spojena s degranulací žírných buněk, zatímco pozdní fáze je charakterizována infiltrací eosinofilů, basofilů, monocytů a T-lymfocytů. Tyto buňky také uvolňují

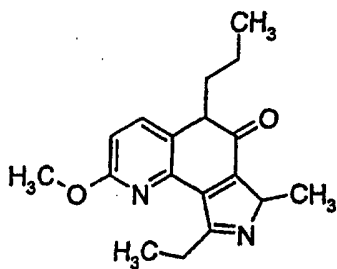
různé zánětové mediátory, které se všechny mohou podílet na zánětu v pozdní fázi.

Zvláště prevalentní formou sezónní rhinitis je senná rýma, která se projevuje akutní konjunktivitidou se slzením a svěděním, zbytněním nosní sliznice, nosním katarém, náhlými záchvaty kýčání a často také astmatickými symptomy. Sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 jsou zvláště užitečné při prospěšném léčení senné rýmy.

Jako jiné typy rhinitis, při nichž lze jako terapeutických činidel použít sloučenin obecného vzorce 1.0.0, lze uvést akutní katarální rhinitis, nachlazení hlavy, při němž dochází k akutní neprůchodnosti membrány nosní sliznice, pro niž je charakteristická suchost a následná zvýšená sekrece hlenu z membrány, ztížené dýchání nosem a určitá bolest; atrofickou rhinitis, což je chronická rhinitis, při níž dochází k úbytku slizniční membrány a žláz; hnisavou rhinitis, což je chronická rhinitis doprovázená tvorbou hnisu; a vasomotorickou rhinitis, což je nealergická rhinitis, při níž dochází k přechodným změnám vaskulárního tonu a permeability se stejnými symptomy jako u alergické rhinitis, které jsou však vyvolány takovými stimuly, jako je mírné ochlazení, únava, hněv a úzkost.

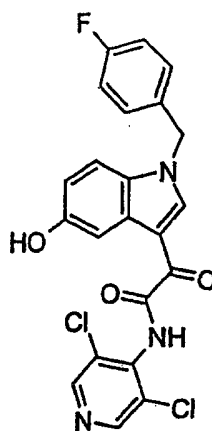
Mezi alergickou rhinitis a astmatem existuje uznávaná souvislost. Alergická rhinitis astma často doprovází, a je prokázáno, že léčení alergické rhinitis zlepší asthma. Jako důkaz pro souvislost mezi těžkou rhinitis a méně závažným asthma slouží také epidemiologické údaje. Například o sloučenině D-22888, která je ve stádiu předklinického výzkumu na léčení alergické rhinitis, se zjistilo, že u vepřů provokovaných antigenem vykazuje silnou antialergickou účinnost a inhibuje rinoragii; viz Marx et al., "D-22888 a new PDE4 inhibitor for the treatment of allergic rhinitis and other

allergic disorders", J. Allergy Clin. Immunol. 99, S444, 1997. Další experimentální sloučenina, AWD-12 281, se ukázala jako účinná při modelové zkoušce alergické rhinitis na potkanech; viz Poppe et al., "Effect of AWD 12-281, a new selective PDE-4 inhibitor, loteprednol and beclomethasone in models of allergic rhinitis and airway inflammation in brown norway-rats", Am. J. Respir. Crit. Care Med., A95, 1999. Sloučeniny D-22888 a AWD-12 281 již byly popsány výše a lze je znázornit vzorci 0.0.28 a 0.0.34



D-22888

(0.0.28)



Loteprednol (AWD - 12,281)

(0.0.34)

Sinusitis je s rhinitis spřízněna po stránce anatomické blízkosti a v některých případech také sdílenou etiologií a patogenezou. Sinusitis je zánětem dutin, přičemž tento stav může být hnisavý nebo nehnisavý, akutní nebo chronický. Podle dutiny, která je zánětem postižena, se tento stav označuje jako zánět čichové dutiny, čelní dutiny, čelistní dutiny nebo klínové dutiny. Čichová dutina je typ paranasální dutiny, umístěné v čichové kosti. Čelní dutina je jednou z párových paranasálních dutin v čelní kosti. Čelistní dutina je jednou z párových paranasálních dutin v čelistní kosti. Sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 jsou tudíž užitečné při prospěšném

léčení akutní nebo chronické sinusitis, ale zejména chronické sinusitis.

8.5 Rheumatoidní arthritida, osteoarthritis, bolest, horečka a dna

Arthritis je definována jako zánět kloubů, a rheumatoidní arthritida je chronickou systemickou chorobou postihující primárně klouby, která je obvykle polyartikulární a projevuje se zánětlivými změnami v synoviálních membránách a struktuře kloubů, svalovou atrofií a prořídnutím kostí. V pozdních stádiích rheumatoidní artritidy dochází k ankylose a deformitám. Rheumatoidní arthritida je invalidizující autoimunitní chorobou neznámé etiologie, která postihuje přes 1 % populace.

Pod pojmem "rheumatoidní arthritida" se v tomto textu rozumí všechny formy artritidy, které jsou s ní sdružené a které s ní souvisí, jelikož je lze také léčit sloučeninami obecného vzorce 1.0.0. Do rozsahu pojmu "rheumatoidní arthritida" tedy spadá akutní arthritida, což je arthritida doprovázená bolestí, horečkou, rudnutím a zbytněním, vyvolaná zánětem, infekcí nebo traumatem; akutní dnová arthritida, což je akutní arthritida související s dnou; chronická zánětlivá arthritida, což je zánět kloubu při chronických poruchách, jako rheumatoidní arthritida; degenerativní arthritida, což je osteoarthritis; infekční arthritida, což je arthritida vyvolaná bakteriemi, rickettsiemi, mykoplasmaty, viry, houbami nebo parazity; Lymeská arthritida, což je arthritida velkých kloubů spojená s Lymeskou nemocí; proliferační arthritida, což je zánět kloubů s proliferací synovia, který lze nalézt u rheumatoidní arthritidy; psoriatická arthritida, což je syndrom, jímž se projevuje psoriasis ve spojení se zánětlivou arthritidou; a vertebrální arthritida, což je zánět postihující meziobratlové ploténky.

Za destrukci kloubu jsou zodpovědné tři hlavní patologické příznaky rheumatoidní arthritidy, a to zánět, abnormální buněčné a humorální reakce a hyperplasie synovie. Zvláštní buněčná patologie rheumatoidní arthritidy zahrnuje přítomnost T-buněk a monocytů. T-buňky, které jsou převážně paměťovými T-buňkami, tvoří až 50% buněk izolovaných ze synoviální tkáně pacientů trpících rheumatoidní arthritidou; a z monocytů, které se nacházejí ve stejné tkáni, je 30 až 50 % buněk prezentujících antigen, což svědčí o autoimunitním charakteru této choroby. Prozáněťové cytokiny, například IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13 a TNF- α , jsou hlavními látkami, které se podílejí na poškození kloubní tkáně, zánětu, hyperplasii, tvorbě panu a resorpci kosti; viz Firestein, G. S. a Zvaifler, W. J., "How important are T-cells in chronic rheumatoid synovitis?", *Arth. Rheum.* 33, 768 až 773, 1990. To se prokázalo, například na základě skutečnosti, že monoklonální protilátky (Mabs) proti TNF- α se při klinických zkouškách ukázaly jako slibná činidla pro léčení RA; Maini et al., "Beneficial effects of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α blockade in rheumatoid arthritis (RA)", *Clin. Exp. Immunol.* 101, 207 až 212, 1995.

Inhibitory PDE4 obecného vzorce 1.0.0 jsou užitečné při léčení rheumatoidní arthritidy, díky své schopnosti potlačovat aktivitu různých záněťových buněk, jako basofilů, eosinofilů a žírných buněk. Tyto inhibiční aktivity sloučenin obecného vzorce 1.0.0 již byly popsány výše, v souvislosti s širokým rozmezím jejich protizánětlivého účinku in vitro prostřednictvím uvolňování reaktivních kyslíkatých sloučenin, prostaglandinů a záněťových cytokinů, například IL-5, IFN-gamma a TNF-alfa. Dále viz Cohan et al., "In vitro pharmacology of the novel phosphodiesterase Type IV inhibitor, CP-80,633", *J. Pharm. Exp. Ther.* 278, 1356 až 1361, 1996 a Barnette et al.,

"SB207499 (ARIFLO), a potent and selective second generation phosphodiesterase 4 inhibitor: in vitro anti-inflammatory actions", J. Pharm. Exp. Ther. 284, 420 až 426, 1998.

Inhibitory PDE4 obecného vzorce 1.0.0 jsou účinné při léčení reumatoidní arthritidy také díky své prokázané účinnosti při inhibování proliferace T-buněk zprostředkované řadou různých činitelů, jako jsou antigeny, jako roztoči domácího prachu; viz Barnette et al., tamtéž. Schopnost sloučenin obecného vzorce 1.0.0 usnadňovat uvolňování cytokinu IL-10 z monocytů, umožňující dále snížení tvorby TNF- α , IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13 a GM-CSF mononukleárními buňkami synoviální tekutiny, dále obohacuje celkový protizánětlivý profil inhibitorů PDE4 obecného vzorce 1.0.0; Kambayashi et al., tamtéž. Schopnost sloučenin obecného vzorce 1.0.0 inhibovat uvolňování TNF- α ze stimulovaných monocytů může být srovnána s výsledky zkoušení na zvířecích modelech zánětu, jimiž lze prokázat, že protizánětlivé účinky odpovídají potlačení akumulace TNF- α . Jeden z takových zvířecích modelů zahrnuje inhibici uvolňování TNF- α indukovaného LPS u myši perorálním podáváním inhibitoru PDE4; Cheng et al., "The phosphodiesterase Type 4 (PDE4) inhibitor CP-80 633 elevates cyclic AMP levels and decreases TNF- α production in mice: effect of adrenalectomy", J. Pharm. Exp. Ther. 280, 621 až 626, 1997. Další takový model zahrnuje inhibici otoku tlapy potkana indukovaného karagenanem perorálním podáváním rolipramu; Singh et al., "Synovial fluid levels of tumor necrosis factor α in the inflamed rat knee: Modulation by dexamethasone and inhibitors of matrix metalloproteinases and phosphodiesterases", Inflamm. Res. 46 (supl. 2), S153 až S154, 1997.

Jako dna se označují poruchy metabolismu purinů, přičemž plně rozvinutá dna se manifestuje různými kombinacemi hyperurikémie, rekurentnosti, charakteristickou akutní zánětlivou artritidou, kterou vyvolávají krystaly monohydrátu monosodné soli kyseliny močové, tofy, ložiskovými usazeninami těchto

krystalů v okolí kloubů končetin, které mohou vést k destrukci kloubů a závažnému postižení, a urolithiasou kyseliny močové. Rheumatická dna je jiné označení pro rheumatoidní arthrititis. Tofosní dna, je porucha, při níž dochází ke tvorbě tofů či křídovitých usazenin sodné soli kyseliny močové. Některá terapeutická činidla jsou užitečná při léčení jak dny, tak i přidruženého zánětu, jako například fenylbutazon a kolchicin, zatímco jiná vykazují pouze urikosurické vlastnosti, například sulfinpyrazon a benzbromaron.

Horečka či pyrexie může být vyvolána celou řadou různých faktorů, ale v souvislosti s tímto vynálezem se pod tímto pojmem rozumí horečka, která se manifestuje u faryngokonjunktiviální horečky nebo rheumatické horečky a horečka manifestující během zánětu. Zánět je doprovázen bolestí, zejména v kloubech a pojivové tkáni u osob trpících rheumatoidní arthrititis a dnou.

Inhibitory PDE4 obecného vzorce 1.0.0 jsou tedy užitečné při léčení dny a horečky a bolesti spojené se zánětem.

Za účelem prokázání korelace mezi in vivo modulací $\text{TNF-}\alpha$ inhibitory PDE4 a jejich užitečností při léčení rheumatoidní arthrititis také bylo použito zvířecích modelů rheumatoidní arthrititis. Také byla prokázána účinnost rolipramu na zvířecích modelech akutního zánětu, jako modelu adjuvantní arthrititis u myší; Sekut et al., "Anti-inflammatory activity of phosphodiesterase (PDE) IV inhibitors in acute and chronic models of inflammation", Olin. Exp. Immunol. 100(1), 126 až 132, 1995. Prokázala se schopnost rolipramu snižovat závažnost choroby při modelové zkoušce arthrititis indukované kolagenem II (CIA) po subkutánním nebo injekčním podání; Nyman et al., "Amelioration of collagen II induced arthrititis in rats by Type IV phosphodiesterase inhibitor rolipram", Olin. Exp. Immunol.

108, 415 až 419, 1997. Při této zkoušce se za použití rolipramu v dávkovacím režimu 2 mg/kg dvakrát za den po dobu pěti dní před nástupem arthritidy dosáhlo výrazného opoždění projevu arthritických symptomů. Po ukončení léčení se u zkušebních zvířat vyvinula arthritida, která dosáhla stejného maximálního bodového ohodnocení arthritidy jako u kontrolní skupiny. Při stejné zkoušce byl rolipram také podáván v dávce 3 mg/kg dvakrát za den v době, kdy již arthritida byla zjevná. Toto léčení drasticky změnilo vývoj onemocnění, progresu závažnosti choroby se zastavila, a po ukončení léčení bodové ohodnocení arthritidy dokonce nedosáhlo úrovně pozorované u neléčených zvířat. Výzkumníkům se také podařilo prokázat silnou negativní regulaci exprese mRNA TNF- α a IFN γ v regionálních lymfatických uzlinách, což svědčí o tom, že hlavní účinek rolipramu se uplatňuje v efektorové fázi zánětlivého procesu; Nyman et al., tamtéž.

Inhibice produkce TNF- α lidskými monocyty in vitro

Inhibiční účinek sloučenin obecného vzorce 1.0.0 na produkci TNF- α lidskými monocyty lze stanovit za použití protokolu popsaného v EP 411 754 (Badger et al.) a WO 90/15534 (Hanna). V těchto dokumentech jsou také popsány dva modely endotoxického šoku, které lze použít při stanovení inhibiční aktivity sloučenin obecného vzorce 1.0.0 in vivo. Protokoly, kterých se používá při těchto modelových zkouškách jsou podrobné, a zkoušené sloučeniny vykazují pozitivní výsledek spočívající ve snížení sérových hladin TNF- α indukovaných injekcí endotoxinu.

Ukázalo se, že selektivní inhibitory PDE4, jako RP73401, jsou schopny výrazně zmírnit chorobu, zejména destrukci kloubu, synovitidu a fibrosu při modelových zkouškách na zvířatech, jako jsou zkoušky s arthritidou indukovanou buněčnými

stěnami streptokoků (SCW); Souness et al., "Potential of phosphodiesterase Type IV inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis", *Drugs* 1, 541 až 553, 1998.

Z hlediska léčení rheumatoidní arthritidy je zvláště zajímavé zjištění, že inhibitory PDE4 pozitivně účinkují v místě působení této choroby. Například se ukázalo, že látka RP73401 snižuje expresi mRNA TNF- α na rozhraní panus/chrupavka v kloubech tlapy myši, kterým byl aplikován kolagen II. V publikaci Souness et al., viz výše, je také popsána klinická studie rheumatoidní arthritidy (dvojitě slepá, kontrolovaná placebem, fáze II) na 35 pacientech s rheumatoidní arthritidou, kterým bylo podáváno 400 pg sloučeniny třikrát za den. Sloučeniny byly schopny indukovat pozitivní trend směřující ke klinickému zlepšení spojenému se snížením hladin C-reaktivního proteinu a IL-6; Chikanza et al., "The clinical effects of RP73401 phosphodiesterase Type 4 inhibitor in patients with rheumatoid arthritis", *Br. J. Rheumatol.* 36, abstr. suppl. I, 186, 1997.

Stanovení zvýšené akumulace cAMP v intaktních tkáních za použití buněk U-937

Další zkouškou, která je vhodná pro demonstraci PDE4 inhibiční aktivity sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, je zkouška využívající buněk U-937 z buněčné linie lidských monocytů, o níž se ukázalo, že obsahuje velké množství PDE4. Za účelem stanovení PDE4 inhibiční aktivity v intaktních buňkách se nediferencované buňky U-937 v hustotě asi 10^5 buněk na reakční zkuševku 1 minutu inkubují s různými koncentracemi zkoušené sloučeniny v rozmezí od 0,01 do 1000pM, a dalších 4 minuty s $1\mu\text{M}$ prostaglandinem E2. Pět minut po zahájení reakce se buňky lyzují přidavkem 17,5% kyseliny chloristé. Vzniklá směs se poté zneutralizuje přidavkem 1M uhličitanu draselného.

Obsah cAMP v reakční zkumavce se měří za použití radioimuno-
stanovení. Podrobný popis této zkoušky je uveden v publikaci
Brooker et al., "Radioimmunoassay of cyclic AMP and cyclic
GMP", Adv. Cyclic Nucleotide Res. 10, 1 až 33, 1979.

8.6 Poruchy související s eosinofily

Schopnost inhibitorů PDE4 obecného vzorce 1.0.0 inhibovat
aktivaci eosinofilů byla popsána výše jako součást jejich
celkové protizánětlivé účinnosti. Sloučeniny obecného vzorce
1.0.0 jsou tedy užitečné při terapeutickém léčení poruch
souvisejících s eosinofily. Jako příklady takových poruch lze
uvést eosinofilii, což je tvorba a akumulace abnormálně vyso-
kého počtu eosinofilů v krvi. Název této poruchy je odvozen od
eosinu, červeného barvicího činidla obsahujícího bromový
derivát fluoresceinu, které snadno barví "eosinofilní leuko-
cyty" v krvi pacientů, které tak lze snadno identifikovat.
Jako konkrétní příklad eosinofilní poruchy, kterou lze léčit
podle tohoto vynálezu, je možno uvést pulmonární infiltrační
eosinofilii, pro niž je charakteristická infiltrace plicního
parenchymu eosinofily. Touto poruchou je zejména Löfflerův
syndrom, stav, při němž dochází k přechodným infiltracím plic
doprovázeným kašlem, horečkou, dyspnoí a eosinofilií.

Jako jiné eosinofilní poruchy lze uvést chronickou eosino-
filní pneumonii, což je chronická intersticiální choroba plic
projevující se kašlem, dyspnoí, malátností, horečkou, nočním
pocením, úbytkem hmotnosti a nesegmentovanými nemigrujícími
infiltráty na periférii plic patrnými na snímku hrudi;
tropickou plicní eosinofilii, což je subakutní nebo chronická
forma okultní filariázy, na níž se obvykle podílí *Brugia*
malayi, *Wuchereria bancrofti* nebo filarie infikující zvířata,
která se vyskytuje v tropech a projevuje se epizodickým nočním
sípotem a kašlem, nárazově zvýšená eosinofilie a difusní reti-

kulonodulární infiltrace plic; bronchopneumonická aspergilosa, což je průdušková a plicní infekce houbou *Aspergillus*, která vede k chorobnému stavu vyznačujícím se zánětlivými granulomatosními lézemi v nosních dutinách a plicích, ale také na kůži, v uších, orbitě a někdy i kostech a mozkomíšních plenách, vyúsťující v aspergilom, nejobvyklejší typ kulovitého útvaru vytvořeného kolonizací bronchu nebo plicní dutiny houbou *Aspergillus*.

Pod pojmem "granulomatosní" se rozumí "obsahující granulomy", přičemž pod pojmem "granulom" se rozumí jakákoliv malá nodulární ohraničená agregace mononukleárních zánětových buněk nebo takové nahromadění modifikovaných makrofágů podobající se epitheliálním buňkám, obvykle obklopené lemem lymfocytů, s fibrosou okolo léze. Některé granulomy obsahují eosinofily. Tvorba granulomů představuje chronickou zánětlivou odpověď iniciovanou různými infekčními a neinfekčními agens. Řadu takových granulomatosních stavů lze léčit za použití sloučenin obecného vzorce (1.0.0), například alergickou granulomatosní angiitis, také označovanou jako Churg-Straussův syndrom, která je formou systemické nekrotizující vaskulitidy s prominujícím poškozením plic, obvykle se manifestující eosinofilií, granulomatosními reakcemi a často závažným asthma. Podobnou poruchou je polyarteritis nodosa (PAN), při níž dochází ke tvorbě mnohačetných zánětlivých a destruktivních arteriálních lézí, která je formou systemické nekrotizující vaskulitidy postihující malé a střední tepny, s příznaky a symptomy způsobenými infarktem a zjizvením postiženého orgánového systému, zejména plic. Jinými poruchami souvisejícími s eosinofily, které lze léčit podle vynálezu, jsou poruchy postihující dýchací cesty vyvolané či způsobené reakcí na terapeutické činidlo, které nesouvisí s žádnou sloučeninou obecného vzorce 1.0.0.

8.7 Atopická dermatitis, kopřivka, konjunktivitis a uveitis

Atopická dermatitis je chronickou zánětlivou poruchou kůže u jedinců, u nichž je na základě dědičné predispozice snížen práh pro pruritus, která je často doprovázena alergickou rhinitis, sennou rýmou a astmatem, a většinou doprovázena extrémním svěděním. Atopická dermatitis je také označována jako alergická dermatitis nebo jako alergický nebo atopický ekzém.

Atopická dermatitis (AD) je nejčastější chronickou zánětlivou chorobou kůže u malých dětí, která během dětství postihuje 10 až 15 % populace. Atopická dermatitis je často spojena s astmatem a alergiemi, a stala se tak známou jako složka tzv. atopické triády, jelikož se často vyskytuje u jedinců s astmatem a/nebo alergickou rinitidou. Viz Leung Dym, Atopic Dermatitis: From Pathogenesis To Treatment, R. G. Landes Co., Austin, Texas, 1 až 226, 1996. Imunitní dysfunkci související s atopickou dermatitis tedy lze léčit za použití terapeutických činidel, které jsou inhibitory PDE4. Například se uvádí, že rolipram, Ro-201724, a denbufilin v závislosti na koncentraci dosahují inhibice proliferace mononukleárních buněk lidské periferní krve (HPBM) od normálních pacientů i od subjektů s atopickou dermatitis. Viz Trophy et al., Drugs and the Lungs, Ed. Page a Metzger, Raven Press, New York, 1994 a O'Brien, Mol. Medicine Today, 369, 1997. V rámci těchto studií se také zjistilo, že proliferace HPBM pacientů s atopickou dermatitis je citlivější na inhibici PDE4 než proliferace pozorovaná u HPBM normálních subjektů.

T-Buňky vylučující cytokin typu Th2 exprimující antigen spřažený s kutánními lymfocyty hrají při této chorobě ústřední úlohu při indukci místních IgE odpovědí a vcestování eosinofilů. Chronický zánět je u atopické dermatitis považován za

následek působení několika vzájemně závislých faktorů, jako je opakovaná nebo trvalá expozice alergenů, která může vést k přírůstku buněk Th2. V krvi pacientů s atopickou dermatitis byla prokázána zvýšená četnost alergenově specifických T-buněk produkujících zvýšené hladiny IL-4, IL-5 a IL-3; viz Leung Dym et al., "Allergic and immunological skin disorder", JAMA 278 (22), 1914 až 1923, 1997. To je významné, jelikož IL-4 a IL-3 indukují expresi molekuly-1 vaskulární adheze (VCAM-1), adhesní molekuly podílející se na migraci mononukleárních buněk a eosinofilů do míst zánětu tkáně. IL-5 je klíčovým mediátorem aktivace eosinofilů, což je obvyklý znak atopické choroby.

Zvýšená koncentrace cAMP v lymfocytech a basofilech byla dlouhou dobu dávána do souvislosti se sníženým uvolňováním mediátoru z těchto buněk. Později se zjistilo, že působení histaminu na receptorech H2 zvyšuje hladiny cAMP a inhibuje produkci IL-4 u myších buněk Th2. Lze se tedy domnívat, že u atopických chorob, jako je atopická dermatitis, jsou porušeny β -adrenergické odpovědi nebo je zvýšena aktivita PDE4 při zánětové odpovědi leukocytů. Oslabená cAMP odpověď může být následkem zvýšené aktivity PDE4, která může mít genetický základ nebo může být získaná.

Při zkouškách, při nichž byly porovnávány různé typy buněk od atopických pacientů s buňkami zdravých dobrovolníků, se zjistilo, že zvýšená aktivita cAMP-PDE u atopických buněk koreluje s abnormálním fungováním zánětových a imunitních buněk u atopické dermatitis, a dále, že enzym PDE4 z atopických leukocytů je citlivější na inhibitory PDE4 než PDE4 z normálních leukocytů, a to až čtrnáctinásobně; viz Chan a Hanifin, "Differential inhibitory effects of cAMP phosphodiesterase isoforms in atopic and normal leukocytes", J. Lab. Clin. Med., 121(1), 44 až 51, 1993. Zvýšenou citlivost na léčení inhibito-

ry PDE4 lze také pozorovat při inhibici proliferace mononukleárních buněk z periferní krve atopických dárců. Například se zjistilo, že rolipram je účinnější při inhibici proliferace PBMC stimulované PHA při atopické dermatitis než při inhibici normální proliferace PBMC stimulované PHA ($IC_{50} = 280\text{nM}$ oproti $IC_{50} = 2600\text{nM}$).

Dále se zjistilo, že při snižování eosinofilie kůže morčat zprostředkované různými činidly, jako PAF, arachidonovou kyselinou, plasmou aktivovanou zymosanem a proteinem kutánní anafylaxe, je účinná strukturně různorodá řada selektivních inhibitorů PDE4; viz Beasley et al., "Synthesis and evaluation of a novel series of phosphodiesterase 4 inhibitors. A potential treatment for asthma", Bioorg. Med. Chem. Letts. 8, 2629 až 2634, 1998. Takové údaje svědčí o užitečnosti inhibitorů PDE4 při léčení chorob kůže vyvolaných eosinofily. Toto léčení se provádí topickým podáváním. Například se zjistilo, že atizoram, podávaný topicky oboustranně po dobu 8 dnů 20 pacientům při klinické zkoušce, efektivně inhiboval všechny sledované parametry zánětu, přičemž došlo ke kvalitativnímu i kvantitativnímu zlepšení bez nežádoucích účinků; viz Kanifin et al., "Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro anti-inflammatory effects in atopic dermatitis", J. Invest. Dermatol. 107, 51 až 56, 1996.

Inhibitory PDE4 obecného vzorce 1.0.0 jsou tedy užitečné při prospěšném léčení atopické dermatitis, jak je uvedeno výše. Související oblastí terapeutické aplikace, kde se také dosahuje dobrých výsledků za použití sloučenin obecného vzorce 1.0.0, je léčení kopřivky. Kopřivka je vaskulární reakcí, obvykle přechodnou, ve svrchní dermis, představující místní otok vyvolaný dilatací a zvýšením permeability kapilár, která se projevuje tvorbou pupínků či vyrážkou. Tuto reakci může indukovat řada stimulů, a lze ji klasifikovat na základě

vyvolávajících faktorů jako: zprostředkovanou imunitně, zprostředkovanou komplementem, na které se mohou podílet imunologické nebo neimunologické mechanismy, indukovanou urtikariogenními látkami, indukovanou fyzikálními činidly, indukovanou stresem nebo idiopatickou. Tento stav lze také v závislosti na době trvání ataku označit za akutní nebo chronický. Angioedém je stejnou reakcí, k níž však dochází v hluboké dermis nebo subkutánní nebo submukosální tkáni.

Nejobvyklejšími typy urtikárie, které lze léčit sloučeninami obecného vzorce 1.0.0, je cholinergická urtikárie, pro niž jsou charakteristické příznačné tečkovité pupínky lemované oblastmi erythému, která je přisuzována neimunitní hypersenzitivní reakci, při níž acetylcholin uvolněný ze zakončení parasympatických nebo motorických nervů indukuje uvolňování mediátorů z žírných buněk, a je vyvolaná stavby námahy, stresu nebo zvýšenou okolní teplotou; chladová urtikárie je kopřivka vyvolaná chladným vzduchem, vodou nebo chladnými předměty, vyskytující se ve dvou formách, jako autosomálně dominantní forma spojená s horečkami athralgiemi a leukocytosou, erytematosními pálicími papulami a makulami; a jako obvyklejší získaná forma, která je většinou idiopatická a autolimitovaná; kontaktní urtikárie, což je lokalizovaná nebo generalizovaná přechodná reakce projevující se urtikou a ruborem, vyvolaná expozicí rychle vstřebatelným urtikariogenním činidlům; angioedém; a papulosní urtikárie, což je persistující kožní vyrážka, která je projevem hypersenzitivní reakce na štípnutí hmyzem.

Inhibitory PDE4 obecného vzorce 1.0.0 jsou tedy užitečné při prospěšném léčení různých typů urtikárie popsaných výše. Podobnou oblastí, v níž lze za použití sloučenin obecného vzorce 1.0.0 dosáhnout pozitivních výsledků, jsou různé oftalmické aplikace, zejména léčení konjunktivitis a uveitis.

Spojivka je jemnou membránou, která lemuje oční víčka a pokrývá exponovaný povrch skléry. Konjunktivitis je zánětem spojivky, který se obvykle projevuje překrvením a výtokem. Nejobvyklejšími typy konjunktivitis, které lze léčit za použití sloučenin obecného vzorce 1.0.0, jsou aktinická konjunktivitis vyvolaná ultrafialovým světlem; akutní katarální konjunktivitis, což je akutní infekční konjunktivitis související s nachlazením nebo katarém, projevující se výraznou hyperemií, otokem, ztrátou průhlednosti a mukosní nebo mukopurulentní sekrecí; akutní infekční konjunktivitis, což je mukopurulentní epidemická konjunktivitis vyvolaná *Haemophilus aegyptius*, která má stejné symptomy jako akutní katarální konjunktivitis a je také označována jako "růžové oko"; alergická konjunktivitis, která je součástí senné rýmy; atopická konjunktivitis, což je alergická konjunktivitis bezprostředního typu vyvolaná alergeny ze vzduchu, například pyly, prachem, spórami a zvířecími chlupy; chronická katarální konjunktivitis, což je mírná chronická konjunktivitis se slabou hyperemií a mukosní sekrecí; hnisavá konjunktivitis, což je akutní konjunktivitis vyvolaná bakteriemi nebo viry, zejména gonokoky, meningokoky, pneumokoky a streptokoky, projevující se závažným zánětem spojivky a hojnou sekrecí hnisu; jarní konjunktivitis, což je oboustranná konjunktivitis se sezónním výskytem, s neznámou příčinou, postihující děti, zejména chlapce, charakteristická zploštělými papulami a hustým gelovitým exsudátem. Inhibitory PDE4 obecného vzorce 1.0.0 jsou tedy užitečné při prospěšném léčení různých typů konjunktivitis popsaných výše. Podobnou oblastí terapeutické aplikace, kde lze za použití sloučenin obecného vzorce 1.0.0 také dosáhnout pozitivních výsledků, je léčení uveitis.

Uvea, živnatka, je cévnatý střední obal oka zahrnující iris (duhovku), řasnaté těleso a choroideu (cévnatku). Uveitis

je zánětem všech částí živnatky a obvykle postihuje i ostatní obaly oka, tj. bělimu, sítnici i rohovku. Nejobvyklejšími typy uveitis, které lze léčit za použití sloučenin obecného vzorce 1.0.0, jsou přední uveitis, která postihuje struktury duhovky a řasnatého tělesa, jako je iritis, cyklitis a iridocyklitis; granulomatosní uveitis postihující kteroukoliv část uveálního traktu, ale zejména část zadní, charakterizovaná nodulárními ložisky epithelioidních buněk a obrovských buněk obklopenými lymfocyty; ngranulomatosní uveitis, což je zánět přední části uveálního traktu, tj. duhovky a řasnatého tělesa; fakoantigenní uveitis, což je jedna z uveitid indukovaných čočkou, přední uveitis podobná sympatické oftalmii, pozorované týdny nebo dokonce měsíce po extrakapsulární operaci čoček nebo jiném traumatu obalu; a zadní uveitis, což je uveitis postihující zadní část oka, zahrnující choroiditis a chorioretinitis. Inhibitory PDE4 obecného vzorce 1.0.0 jsou tedy užitečné při prospěšném léčení různých typů uveitis popsaných výše.

8.8. Psoriasis

Psoriasis je obvyklou chronickou skvamosní dermatosou s polygenní dědičností a fluktuujícím průběhem, pro kterou jsou charakteristické mikroabscesy a spongiformní pustuly a erythematosní, suché a olupující se skvrny různé velikosti. Psoriasis je častou chorobou kůže, která postihuje přibližně 2 % populace a v USA ročně 1,5 milionu pacientů žádá praktické lékaře o radu jak ji léčit. Psoriasis je obvykle rekurentní a v některých případech silně invalidizující. Etiologie psoriasis není známá, ale zdá se, že se jedná o autoimunitní chorobu s genetickou predispozicí.

Psoriasis zahrnuje hojnou infiltraci T-buněk do postižených oblastí kůže, CD4+ lymfocytů do dermis a CD8+ lymfocytů do epidermis. Tyto lymfocyty vylučují IL-2, IFN-gamma a TNF-

-alfa, které mění proliferaci a diferenciaci keratinocytů. U 5 až 10 % psoriatických pacientů se vyvine psoriatická arthritida, jejíž symptomy jsou velmi podobné symptomům rheumatoidní arthritidy. Široké spektrum protizánětlivé účinnosti, kterou vykazují inhibitory PDE4, tyto inhibitory kvalifikuje pro použití při léčení psoriasis.

Ošetření epidermálních bazálních buněk v primární kultuře inhibitorem PDE4, Ro 20-1724, vedlo ke trojnásobnému zvýšení koncentrací cAMP. Také se ukázalo, že ošetření řezů zrohovatělé psoriatické epidermis látkou Ro 20-1724 vede k velkému zvýšení koncentrací cAMP oproti kontrole. Konkrétně bylo pozorováno 1395% zvýšení koncentrace cAMP ve zrohovatělé psoriatické epidermis. Rovněž se ukázalo, že inhibitory PDE4 inhibují zánětlivou odpověď řady mediátorů při topickém nebo systemickém podávání. Například rolipram u myši inhiboval zánět ucha indukovaný krotonovým olejem při tak nízkých topických dávkách, jako 0,03 mg/ucho.

Selektivní inhibitor PDE4, Ro 20-1724, byl rovněž zkoumán při dvojité slepé zkoušce porovnávající jeho účinnost s vehikulem, při níž zlepšoval psoriatické léze bez nežádoucích systemických nebo kutánních účinků.

8.9 Roztroušená sklerosa a jiné zánětlivé autoimunitní choroby

Sklerosa znamená induraci či ztvrdnutí, zejména induraci zánětlivého původu, induraci vyvolanou zvýšenou tvorbou pojivové tkáně a induraci při chorobách intersticiální materie. Pojmu "sklerosa" se používá především pro ztvrdnutí nervového systému vlivem ukládání pojivové tkáně nebo jako označení pro kornatění cév. Roztroušená sklerosa (MS) je chorobou, při níž se v bílé tkáni centrálního nervového systému tvoří demyelinizovaná ložiska různých velikostí, které se někdy rozšiřují do

šedé hmoty, vedoucí ke slabosti, snížené koordinaci, parestéziím, poruchám řeči a poruchám vidění. Roztroušená sklerosa je chorobou o neznámé etiologii s prolongovaným průběhem zahrnujícím řadu remisí a relapsů.

Roztroušená sklerosa je autoimunitní chorobou, při níž kromě chronického zánětu a demyelinizace dochází také ke gliose, ložiskovému zmnožení gliové tkáně. Jako závažné podtypy této choroby lze uvést primární progresivní roztroušenou sklerosu a relabující remituující roztroušenou sklerosu. Tyto subtypy je možno navzájem odlišit na základě jejich průběhu, typu zánětu a magnetického rezonančního zobrazování (MRI). Základní mechanismus choroby se také v průběhu choroby může změnit tak, že proces založený na zánětu později přejde v proces zahrnující demyelinizaci a poškození axonů; Viz Weillbach a Gold, "Disease modifying treatments for multiple sclerosis. What is on the horizon?", CNS Drugs 11, 133 až 157, 1999.

Zánětlivé léze jsou při roztroušené sklerose lokalizovány na bílou tkáň, převážně na celou bílou tkáň centrálního nervového systému, ačkoliv charakteristickým znakem této choroby jsou sklerotické demyelinizační plaky. Rozvoj demyelinizace je vyvolán nekrosou oligodendrocytů a demyelinizace je spojena s infiltrátem složeným převážně z T-buněk a makrofágů, které spolu s lokálními buňkami, jako astrocyty, mikrogliemi a buňkami endothelu mozkové mikrovaskulatury, exprimují hlavní histokompatibilní komplex (MHC) třídy II. Tyto buňky se tedy podílejí na prezentaci antigenu a zánětlivé odpovědi; v mozkové tkáni pacientů s roztroušenou sklerosou byla identifikována řada prozánětových cytokinů, jako $\text{TNF-}\alpha$, $\text{TNF-}\beta$, IL-6 a IFN- γ , jejichž přítomnost je obvykle spojena s aktivními lézemi. V centru pozornosti se ocitl zejména $\text{TNF-}\alpha$, jelikož in vitro vyvolává poškození myelinu a oligodendrocytů, u astro-

cytů indukuje expresi molekul povrchové adheze a je a dáván do souvislosti s porušením hematoencefalické bariéry.

Role TNF- α při roztroušené sklerose byla demonstrována na zvířecích modelech: například při experimentální alergické encefalomyelitis (EAE) se ukázalo, že podávání anti-TNF protilátěk nebo receptorů rozpustného TNF poskytuje ochranný účinek; viz Selmaj et al., "Prevention of chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis by soluble tumor necrosis factor", J. Neuroimmunol. 56, 135 až 141, 1995. Také byla zaznamenána přímá korelace mezi hladinou mRNA TNF- α a progresí EAE; viz Reeno et al., "TNF-alpha expression by resident microglia and infiltrating leukocytes in the central nervous system of mice with experimental allergic encephalomyelitis: regulation by the Th1 cytokines", J. Immunol. 154, 944 až 953, 1995. Dalším důkazem svědčícím o tom, že TNF- α je mediátorem roztroušené sklerosy, je zvýšená koncentrace TNF- α v cerebrospinálním likvoru pacientů s roztroušenou sklerosou v průběhu choroby. Dále, centrální nervový systém transgenních myší nadexprimujících TNF- α rovněž vykazuje znaky spontánní demyelinizace, zatímco vyřazení TNF- α u transgenních myší poskytuje ochranný účinek; viz Probert et al., "Spontaneous inflammatory demyelinating disease in transgenic mice showing central nervous system-specific expression of tumor necrosis factor alpha", Proc. Natl. Sci. USA 92, 11294 až 11298, 1995; a Liu et al., "TNF is a potent anti-inflammatory cytokine in autoimmune-mediated demyelination", Nature Med. 4, 78 až 83, 1998.

Jelikož inhibitory PDE4 také snižují TNF- α , jsou užitečné při léčení roztroušené sklerosy vzhledem ke klíčové roli, kterou TNF- α hraje při jejím zprostředkování. Například při modelové zkoušce experimentální alergické encefalomyelitis na kosmanech se ukázalo, že rolipram potlačuje klinické příznaky

a odstraňuje abnormality v MRI obrazu. Při jiné zkoušce účinnosti rolipramu na chronickou relabující experimentální alergickou encefalomyelitidu u SJL myši se ukázalo, že rolipram zmírňuje klinické příznaky a patologické změny. Viz Genain et al., "Prevention of autoimmune demyelination in non-human primates by cAMP-specific phosphodiesterase", Proc. Natr. Acad. Sci. USA, 92, 3602 až 3605, 1995; a Sommer et al., "Therapeutic potential of phosphodiesterase Type 4 inhibition in chronic autoimmune demyelinating disease", J. Neuroimmunol. 79, 54 až 61, 1997.

Kromě toho, že sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 inhibují aktivitu PDE4 a produkci $\text{TNF-}\alpha$, působí také jako imunosupresivní činidla, a jsou tedy zvláště užitečné při léčení autoimunitních chorob, u nichž zánět tvoří součást choroby, podílí se na její etiologii nebo se autoimunitní choroby účastní jinak. Sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 jsou také protizánětlivými činidly, která jsou užitečná při léčení zánětlivých chorob, u nichž autoimunitní reakce tvoří součást choroby, podílí se na její etiologii nebo se zánětlivé choroby účastní jinak. Sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 jsou tedy užitečné při léčení roztroušené sklerozy podrobně diskutované výše.

Jako neomezující příklady autoimunitních/zánětlivých chorob, které lze léčit za použití terapeutických činidel zahrnujících sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, lze uvést autoimunitní hematologické poruchy, jako hemolytickou anémii, aplastickou anémii, prostou anémii z nedostatku erythrocytů a idiopatickou trombocytopenickou purpuru; systemický lupus erythematosus; polychondritis; sklerodermu; Wegnerovu granulomatosu; dermatomyositis; chronickou aktivní hepatitis; myasthenii gravis; Stevens-Johnsonův syndrom; idiopatickou sprue; autoimunitní zánětlivou chorobu střev, jako ulcerosní

kolitis a Crohnovu chorobu; endokrinní oftalmopatii; Graveho chorobu; sarkoidosu; alveolitis; chronickou hypersensitivní pneumonitis; primární biliární cirhosis; juvenilní diabetes (diabetes mellitus typu I); uveitis anterior; granulomatosní uveitis či uveitis posterior; keratokonjunktivitis sicca a epidemickou keratokonjunktivitis; difusní intersticiální plicní fibrosu či intersticiální plicní fibrosu; idiopatickou plicní fibrosu; cystickou fibrosu; psoriatickou arthritid; glomerulonefritis popřípadě doprovázenou nefrotickým syndromem, jako akutní glomerulonefritis, idiopatický nefrotický syndrom a nefropatii s minimálními změnami; zánětlivé/hyperproliferační choroby kůže, jako psoriasis a atopickou dermatitis, které jsou podrobněji diskutovány výše, kontaktní dermatitis, alergickou kontaktní dermatitis, benigní familiární pemfigus; pemfigus erythematosus; pemfigus foliaceus a pemfigus vulgaris.

Dále je sloučenin obecného vzorce 1.0.0 možno použít jako imunosupresivních činidel při prevenci odmítnutí alloštěpu po transplantaci orgánů, přičemž takovým orgánem je typicky tkáň kostní dřeně, střeva, srdce, ledvin, jater, plic, slinivky, kůže a rohovky.

8.10 Zánětlivá choroba střev

Ulcerosní kolitis (UC) je chronickou rekurentní ulcerací tlustého střeva, převážně mukosy a submukosy, o neznámé etiologii, která se klinicky manifestuje svíravou abdominální bolestí, krvácením z konečníku, ztrátou krve a exkresí hnisu a hlenu s malými částčkami stolice. Příbuznou střevní chorobou je kolagenosní kolitis, což je typ kolitis o neznámé etiologii, při níž dochází k ukládání kolagenní hmoty pod střevní výstelkou, projevující se svíravými bolestmi břicha a výrazným snížením absorpce kapalin a elektrolytů, které vede k vodnatým

průjmům; polyposní kolitis, což je ulcerosní kolitis spojená s tvorbou pseudopolypů, tj. edematosních zanícených ostrůvků mukosy mezi plochami ulcerace; a transmurální kolitis, při níž zánět postihuje střešní stěnu v plné tloušťce, a nikoliv jen mukosu a submukosu, a dochází ke tvorbě nekaseifikujících granulomů, která se klinicky podobá ulcerosní kolitis, avšak vředy jsou často podélné nebo hluboké, přičemž choroba je segmentární a její častou komplikací je tvorba striktur a píštělů, zejména v perineu.

Crohnova choroba je chronická granulomatosní zánětlivá choroba o neznámé etiologii, která postihuje kteroukoliv část gastrointestinálního traktu, ale obvykle je lokalizována na terminálním ileu, na jehož stěně se tvoří jizvy a ztlustěnin, často vedoucí k obstrukci, a píštěle a abscesy. Rekurence této choroby po vyléčení je vysoká. Ulcerosní kolitis, Crohnova choroba a příbuzné choroby diskutované výše se souhrnně označují jako zánětlivé choroby střev (IBD). Tyto choroby jsou chronické, spontánně relabující, neznámé etiologie, které jsou zprostředkovány imunologicky a jejich patogeneza byla stanovena za použití modelových zkoušek na zvířatech a moderních imunologických postupů. Viz Bickston a Caminelli, "Recent developments in the medical therapy of IBD", Curr. Opin. Gastroenterol. 14, 6 až 10, 1998 a Murthy et al., "Inflammatory bowel disease: A new wave of therapy", Exp. Opin. Ther. Patents 8(7), 875 až 818. Zatímco incidence ulcerosní kolitis je relativně stabilní, incidence Crohnovy choroby výrazně roste.

Zánětlivá choroba střev se v současné době léčí podáváním 5-aminosalicylové kyseliny, kortikosteroidů a imunomodulačních činidel, jako azathioprinu, 6-merkaptopurinu a metotrexatu. Tato činidla mají nejrůznější nežádoucí účinky a samotnou chorobu nemodifikují. Stále tedy existuje potřeba vyvinout

účinnější terapeutická činidla. Sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 jsou schopny léčit zánětlivou chorobu střev díky své schopnosti inhibovat produkci $\text{TNF-}\alpha$, jelikož $\text{TNF-}\alpha$ vyvolává aktivaci a proliferaci imunitních buněk a uvolňování mediátorů při zánětlivé chorobě střev. Viz Radford-Smith a Jewell, "Cytokine and inflammatory bowel disease", Baillieres Clin. Gastroenterol. 10, 151 až 164, 1996. $\text{TNF-}\alpha$ byl také detekován ve stolici a intestinální mukose pacientů trpících zánětlivou chorobou střev. Úvodní klinické zkoušky s TNF monoklonální protilátkou při Crohnově chorobě jsou velmi slibné.

Jak již bylo uvedeno výše, selektivní inhibitory PDE4 výrazně ovlivňují uvolňování $\text{TNF-}\alpha$ z mononukleárních buněk periferní krve po jejich stimulaci nejrůznějšími mediátory jak in vitro, tak in vivo. Ukázalo se, že selektivní inhibitor PDE4, arofylin, vykazuje pozitivní účinky při modelové studii kolitis na potkanech. Jiný selektivní inhibitor PDE4, LAS31025, při zkouškách na potkanech s kolitis indukovanou dextransulfátem, vykázal pozitivní účinky srovnatelné s prednisolonem. Obě sloučeniny zmírňovaly krvácení a příznaky zánětu. Viz Puig et al., "Curative effects of phosphodiesterase 4 inhibitors in dextran sulfate sodium induced colitis in the rat", Gastroenterology 114(4), A1064, 1998. Jiní pracovníci pro doložení schopnosti selektivních inhibitorů PDE4 poskytovat gastrointestinální ochranu použili jiných modelů. Například se ukázalo, že extravasaci erythrocytů indukovanou lipopolysacharidy u potkanů a intestinální hypoperfusi u psů lze zmírnit za použití selektivních inhibitorů PDE4, rolipramu a denbufylinu. Viz Cardelus et al., "Inhibiting LPS induced bowel erythrocyte extravasation in rats and of mesenteric hypoperfusion in dogs, by phosphodiesterase inhibitors", Eur. J. Pharmacol. 299, 153 až 159, 1996, a Cardelus et al., "Protective effects of denbufylline against

endotoxin induced bowel hyperplasia", Met. Find. Exp. Clin. Pharmacol. 17 (supl. A) 142, 1995.

8.11 Septický šok, selhání ledvin, kachexie a infekce

Septický šok je šok související s převládající infekcí, nejčastěji infekcí gram-negativními bakteriemi, i když může být vyvolán i jinými bakteriemi, viry, houbami a prvoky. Je považován za následek působení endotoxinů nebo jiných produktů infekčního agens na vaskulární systém, vyvolávající sekvestraci velkých objemů krve v kapilárách a žilách. Na šoku se také podílí aktivace komplementu a kininového systému a uvolňování histaminu, cytokinů, prostaglandinů a jiných mediátorů.

Při modelové zkoušce renálního selhání u potkanů indukovaného endotoxinem se ukázalo, že selektivní inhibitor PDE4, Ro-201 724, podávaný následně v dávce 10 $\mu\text{g/kg/min}$, výrazně snižuje vylučování cAMP v moči, nárůst renální vaskulární resistance indukovaný endotoxinem, renální prokrvení a rychlost glomerulární filtrace. Také bylo zjištěno, že Ro-201 724 zvyšuje podíl přeživších u potkanů, kterým byl podán endotoxin. Viz Carcillo et al., Pharmacol. Exp. Ther. 279, 1197, 1996. U pacientů trpících septickým šokem také bylo studováno působení pentoxifylinu. V rámci této zkoušky bylo vybráno 24 jednotlivců splňujících kritéria septického šoku, z nichž 12 byl po dobu 24 hodin podáván pentoxifylin (1 mg/kg/h) a zbývajících 12 tvořilo kontrolní skupinu. Po 24 hodinách bylo zjištěno, že u skupiny ošetřené léčivem došlo ke značnému snížení hladiny $\text{TNF-}\alpha$ a zvýšení hladiny IL-6.

Při jiné zkoušce se zjistilo, že předběžné podání pentoxifylinu v dávkách 5 až 50 mg/kg i.p. 3x, nebo selektivních inhibitorů PDE4, rolipramu, v dávkách 10 až 30 mg/kg i.p. 3x,

a debufylinu, v dávkách 0,1 až 3 mg/kg i.p. 3x, u potkanů snižuje extravasaci střevních erythrocytů indukovanou lipopolysacharidem, a že denbufylin je stokrát účinnější než pentoxifylin při inhibici poklesu prokrvení mesenteria indukovaného lipopolysacharidem, aniž by ovlivňoval renální prokrvení nebo srdeční index. Viz Cardelus et al., tamtéž, Eur. J. Pharmacol.

Selhání ledvin je neschopnost ledvin vylučovat metabolity při normálních plasmatických hladinách za podmínek normální zátěže, nebo neschopnost zadržet elektrolyty při jejich normálním příjmu. V akutní formě je projevuje urémií a obvykle oligourií nebo anurií spojenou s hyperkalémií a plicním edémem. Na základě výše popsaných aktivit selektivních inhibitorů PDE4 se prokázalo, že selektivní inhibitory PDE4 jsou užitečné při léčení selhání ledvin, zejména akutního. Viz Begany et al., "Inhibition of Type IV phosphodiesterase by Ro-20-1724 attenuates endotoxin-induced acute renal failure", J. Pharmacol. Exp. Thera. 278, 37 až 41, 1996 a také WO 98/00135 (majitel Universita Pittsburgh). Sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 jsou tedy užitečné při léčení selhání ledvin, zejména akutního.

Kachexie je hlubokým a markantním stavem poruchy tělesného stavu. Projevuje se špatným zdravotním stavem a malnutricí. Může být konečným následkem řady kauzativních faktorů, například infekce vyvolanou kteréhokoliv z řady různých jednobuněčných organismů nebo mikroorganismů, jako jsou bakterie, viry, plísňe a prvoci. Jako reprezentativní příklad lze uvést malarickou kachexii, která má řadu příznaků chronické povahy a je vyvolána předchozími ataky těžné malárie. Jejími hlavními příznaky jsou anémie, sinalá pokožka, žlutá bělima, splenomegalie a hepatomegalie. Jinou příčinou kachexie je ztráta nebo porucha humorálních nebo jiných organických funkcí;

například hypofyzální kachexie má řadu symptomů vyvolaných úplným výpadkem funkce podvěsku mozkového, jako je atrofie, ztráta sexuální funkce, atrofie cílových žláz podvěsku mozkového, bradykardie, hypotermie, apatie a koma. Uremická kachexie je spojena s jinými systemickými symptomy pokročilého selhání ledvin. Kardiální kachexie je chřadnutí vyvolané srdeční chorobou. Nadledvinková kachexie, či Addisonova choroba, je poruchou projevující se hypotenzí, ztrátou hmotnosti, anorexií a slabostí, která je vyvolána deficitem adrenokortikálních hormonů. Dochází k ní při destrukci kůry nadledvinek, která je indukována tuberkulosou nebo na autoimunitním základě, a vede k nedostatku aldosteronu a kortisolu.

Ke kachexii také mohou vést chorobné stavy různých typů. Kachexie při rakovině je stavem slabosti a chřadnutí, k němuž dochází v případě zhoubných nádorů. Kachexie také může být následkem infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV), a projevuje se symptomy, které se obvykle označují jako syndrom získané imunitní nedostatečnosti (AIDS). Sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 jsou užitečné při léčení různých kachektických stavů popsaných výše na základě své schopnosti negativně regulovat nebo inhibovat uvolňování $\text{TNF-}\alpha$. Selektivní inhibitory PDE4 podle vynálezu vykazují zvláště silný inhibiční účinek na uvolňování $\text{TNF-}\alpha$ z mononukleárních buněk periferní krve po jejich stimulaci nejrůznějšími mediátory. Uvolňování $\text{TNF-}\alpha$ se účastní, či hraje zprostředkující úlohu u chorob nebo stavů, na jejichž etiologii se podílí morbidní, tj. nezdravé, nadměrné nebo neregulované uvolňování $\text{TNF-}\alpha$.

Inhibitory PDE4 obecného vzorce 1.0.0 jsou dále užitečné při léčení infekcí, zejména virových infekcí, při nichž viry u svého hostitele zvyšují produkci $\text{TNF-}\alpha$ nebo jsou citlivé na pozitivní regulaci $\text{TNF-}\alpha$ u svého hostitele takovým způsobem,

že dochází k porušení jejich replikace nebo jiných vitálních funkcí. Jako příklady takových virů lze uvést HIV-1, HIV-2 a HIV-3; cytomegalovirus, CMV; chřipkové viry; adenoviry; a herpes viry, zejména *Herpes zoster* a *Herpes simplex*.

Inhibitory PDE4 obecného vzorce 1.0.0 jsou dále užitečné při léčení fungálních infekcí vyvolaných kvasinkami nebo plísněmi, které jsou citlivé na pozitivní regulaci TNF- α nebo vyvolávají produkci TNF- α u svého hostitele. Jednou z chorob, kterou lze léčit tímto způsobem, je fungální meningitis. Sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 jsou také užitečné při kombinovaném léčení, tj. jsou-li podávány spolu s jinými léčivými zvolenými za účelem léčení systemických kvasinkových nebo fungálních infekcí. Jako neomezující příklady takových léčiv je možno uvést polymixiny, například Polymycin B; imidazoly, například klotrimazol, ekonazol, mikonazol a ketokonazol; triazoly, například flukonazol a itranazol; a afmotericiny, jako Amfotericin B a liposomální Amfotericin B. Za společné podávání se v souvislosti se sloučeninami obecného vzorce 1.0.0 a zvolenými léčivými pro léčení systemických kvasinkových a fungálních infekcí považuje (a) současné podávání takových sloučenin a léčiv, které jsou společně v jedné dávkovací formě; (b) v podstatě současné podávání takových sloučenin a léčiv, které jsou v oddělených dávkovacích formách a (c) následné podávání takových sloučenin a léčiv, které jsou formulovány nezávisle a jsou podávány posloupně, přičemž mezi podáním jedné a další složky kombinace je určitý významný časový interval.

8.12 Poškození jater

Kromě výše popsaných škodlivých účinků TNF- α také vyvolává selhání jater u lidí, fenomén, který byl prokázán u řady zvířecích modelů. Například při akutním modelu selhání jater

zprostředkovaném T-buňkami rolipram, podaný v dávkách 0,1 až 10 mg/kg i.p. 30 minut před provokací konkavalinem A nebo stafylokokovým enterotoxinem B, výrazně snižuje hladinu TNF- α a INF-gamma v plasmě a současně značně zvyšuje hladiny IL-10. viz Ganther et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 280, 53, 1997. Při stejné zkoušce rolipram potlačuje uvolňování IL-4 indukované konkavalinem A. Při této zkoušce také byla sledována plasmatická aktivita jaterních specifických enzymů, ALT, AST a SDH, jelikož jakékoliv zvýšení jejich hladiny svědčí o masivní destrukci jaterních buněk. Zjistilo se, že u naivních myší provokovaných konkavalinem A nebo senzitizedovaných galaktosaminem, kterým byl podán galaktosamin/stafylokokový enterotoxin B, po předběžném ošetření rolipramem v dávkách 0,1 až 10 mg/kg i.p. dochází k inhibici aktivity výše uvedených enzymů v závislosti na dávce. Sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 jsou tedy užitečné při léčení T-buněčných poruch, jako je selhání jater.

8.13 Plicní hypertenze

Je známo, že aktivita fosfodiesteras, jejímž prostřednictvím dochází k hydrolýze vasodilatačních druhých poslů cAMP a cGMP, je možno zvýšit plicní hypertenzi indukovanou hypoxií (HPH). Hypoxie je snížení dodávky kyslíku do tkání pod fyziologickou hladinu přes odpovídající prokrvení tkání. Výsledná plicní hypertenze je charakterizována zvýšeným tlakem, tj. systolickým tlakem nad 4000 Pa a diastolickým tlakem nad 1600 Pa, v plícnicí. Při modelové zkoušce za použití izolovaných kroužků plícnice normálních potkanů a potkanů s plicní hypertenzí indukovanou hypoxií se zjistilo, že selektivní inhibitor PDE4, rolipram, potencuje relaxační účinky isoproterenolu a forskolinu. Stejný účinek byl pozorován u milrinonu, což je selektivní inhibitor PDE3. V tomto případě došlo k inhibici jak PDE3, tak i PDE4, a tím významnému zlepšení relaxace

plicnice u plicní hypertenze indukované hypoxií. Viz Wagner et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 282, 1650, 1997. Sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 jsou tedy užitečné při léčení plicní hypertenze, zejména plicní hypertenze indukované hypoxií.

8.14 Choroby spojené se ztrátou kostní hmoty

Choroba spojená se ztrátou kostní hmoty je nejčastěji uváděna jako osteoporosa, což je stav projevující se nízkou kostní hmotou a poruchou mikroarchitektury kosti, který při minimálním traumatu vede ke zlomeninám. Sekundární osteoporosa je vyvolaná systemickým onemocněním nebo léčivý, jako glukokortikoidy. Uvádí se, že na primární osteoporosu je třeba pohlížet jako na soubor dvou stavů: osteoporosa typu I je úbytek trabekulární kosti vyvolaný nedostatkem estrogenů v menopauze a osteoporosa typu II je úbytek kortikální a trabekulární kosti vyvolaný dlouhodobou nevýkonnou přestavbou, nevhodnou stravou a aktivací parathyroidní osy související s věkem. Jako primární regulátory kostní hmoty u dospělých lze uvést fyzickou aktivitu, reprodukční endokrinní stav a přívod vápníku, přičemž pro optimální stabilitu kosti je třeba dostatečné úrovně ve všech těchto oblastech.

Prokázalo se, že selektivní inhibitory PDE4 jsou užitečné při léčení chorob spojených se ztrátou kostní hmoty, zejména osteoporosy. Účinek denbufylinu na ztrátu kostní hmoty u potkanů s karcinosarkomem Walker 256/S a na tvorbu mineralizovaných nodulů a tvorbu buněk typu osteoklastů v kultivačních systémech kostní dřeně. Zjistilo se, že sériové podávání denbufylinu inhibuje pokles minerální hustoty femorálních kostí potkanů nesoucích Walker 256/S a obnovuje kostní hmotu a počet osteoklastů vztažený na povrch trabekulární kosti v metafýze femuru. Také se zjistilo, že podávání denbufylinu vede ke zvýšení počtu mineralizovaných nodulů a snížení počtu

buněk typu osteoklastů in vitro v kultivačním systému kostní dřeně. Tyto pozitivní výsledky jsou specifické pro inhibici PDE4 a jsou napodobovány dibutyryl cAMP, což ukazuje, že isozym PDE4 prostřednictvím cAMP hraje důležitou roli v obratu kosti. Viz Miyamoto et al., Biochem. Pharmacol. 54, 613, 1997, Waki et al., "Effect of XT-44, a phosphodiesterase 4 inhibitor, in osteoblastgenesis and osteoclastgenesis in culture and its therapeutic effects in rat osteopenia models", Jpn. J. Pharmacol. 79, 477 až 483, 1999; a JP 9169665 (Miyamoto, 1997). Selektivní inhibitory PDE4 obecného vzorce 1.0.0 jsou tedy užitečné při léčení chorob zahrnujících ztrátu kosti, zejména osteoporosy.

8.15 Poruchy CNS

Selektivní inhibitor PDE4 rolipram byl původně vyvíjen jako antidepresivum, a klinické zkoušky pro tuto indikaci stále probíhají. Dále se zjistilo, že selektivní inhibitory PDE4 mají pozitivní účinky na jiné poruchy centrálního nervového systému, jako je Parkinsonova choroba (Hulley et al., "Inhibitors of Type IV phosphodiesterase reduce the toxicity MPTP in substantia nigra neurons in vivo", Eur. J. Neurosci. 7, 2431 až 2440, 1995), na poruchy učení a paměti (Egawa et al., "Rolipram and its optical isomers, phosphodiesterase 4 inhibitors, attenuate the scopolamine-induced impairments of learning and memory in rats", Jpn. J. Pharmacol. 75, 275 až 281, 1997, Imanishi et al., "Ameliorating effects of rolipram on experimentally induced impairments of learning and memory in rodents", Eur. J. Pharmacol. 321, 273 až 278, 1997 a Barad et al., "Rolipram, a Type IV-specific phosphodiesterase inhibitor, facilitates the establishment of long-lasting long-term potentiation and improves memory", Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15020 až 15025, 1998).

Uvádí se také použití inhibitorů PDE4 pro léčení tardivní dyskinesy a závislosti na drogách, viz WO 95/28177 a JP 92221423, 1997 (v obou případech Meiji Seika Kaisha Ltd.). Zjistilo se, že isozym PDE4 hraje hlavní úlohu při řízení syntézy dopaminu v neuronech středního mozku, a že inhibitory PDE4 jsou tedy užitečné při léčení poruch a chorob, které souvisejí s dopaminem nebo jsou dopaminem zprostředkovány v neuronech středního mozku nebo jejich okolí; Yamashita et al., "Rolipram, a selective inhibitor of phosphodiesterase Type 4, pronouncedly enhances the forskolin-induced promotion of dopamine biosynthesis in primary cultured rat mesencephalic neurons", Jpn. J. Pharmacol. 75, 91 až 95, 1997.

Inhibitory PDE4 obecného vzorce 1.0.0 jsou dále užitečné při léčení arteriosklerotické demence a subkortikální demence. Arteriosklerotická demence, také označovaná jako vaskulární demence a multiinfarktová demence, je demencí, jejíž průběh se postupně zhoršuje řadou malých infarktů, s nepravidelným rozložením neurologických deficitů vyvolaných cerebrovaskulární chorobou. Subkortikální demence je vyvolána lézemi postihujícími podkoří mozku a projevuje se ztrátou paměti, zpomalením zpracování informací nebo duševních reakcí. Do tohoto výčtu také spadají demence doprovázející Huntingtonovu choreu, Wilsonovu chorobu, paralysis agitans a atrofie thalamu.

8.16 Jiné terapeutické aplikace

Ukázalo se, že inhibitory PDE4 jsou užitečné při léčení ischemického reperfusního poškození (Block et al., "Delayed treatment with rolipram protects against neuronal damage following global ischemia in rats", NeuroReport 8, 3829 až 3832, 1997 a Belayev et al., "Protection against blood-brain barrier disruption in focal cerebral ischemia by the Type IV phosphodiesterase inhibitor BBB022: a quantitative study",

Brain Res. 878, 277 až 285, 1998); při léčení autoimunitní diabetes (Liang et al., "The phosphodiesterase inhibitors pentoxifylline and rolipram prevent diabetes in NOD mice", Diabetes 47, 570 až 575, 1998; retinální autoimunita (Xu et al., "Protective effect of the Type IV phosphodiesterase inhibitor rolipram in EAU: protection is independent of the IL-10-inducing activity", Invest. Ophthalmol. Visual Sic. 40, 942 až 950, 1999), chronické lymfocytové leukémie (Kim a Lerner, "Type 4 cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase as a therapeutic agent in chronic lymphocytic leukemia", Blood 92, 2484 až 2494, 1998), infekcí HIV (Angel et al., "Rolipram, a specific Type IV phosphodiesterase inhibitor, is a potent inhibitor of HIV-1 replication", AIDS 9, 1137 až 1144, 1995 a Navarro et al., "Inhibition of phosphodiesterase Type IV suppresses human immunodeficiency virus Type 1 replication and cytokine production in primary T cells: involvement of NF-kappaB and NFAT", J. Virol. 72, 4712 až 4720, 1998), lupus erythematosus (JP 10067682, 1998, Fijisawa Pharm. Co. Ltd.), chorob ledvin a močovodů (DE 4 230 755, 1994, Schering AG), urogenitálních a gastrointestinálních poruch (WO 94/06423, Schering AG) a chorob prostaty (WO 99/02161, Porssmann, a WO 99/02161, Stief).

Sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 jsou tedy užitečné při léčení kteréhokoliv jednoho nebo většího počtu chorob, poruch a stavů zvolených ze souboru sestávajícího z

- asthma jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či asthma zvoleného ze souboru sestávajícího z atopického asthma; neatopického asthma; alergického asthma; atopického průduškového asthma zprostředkovaného IgE; průduškového asthma; esenciálního asthma; pravého asthma; asthma z vnitřních příčin vyvolaného patofyziologickými poruchami; asthma z vnějších příčin; esenciálního asthma s neznámou nebo nejasnou příčinou;

neatopického asthma; bronchitického asthma; emfyzemoidního asthma; námahového asthma; profesionálního asthma; infekčního asthma vyvolaného bakteriální, fungální, protozoální nebo virovou infekcí; nealergického asthma; počínajícího asthma a syndromu sípavosti u dětí;

- chronické nebo akutní bronchokonstrikce; chronické bronchitis; obstrukce malých cest dýchacích; a emfyzému;

- obstrukčních nebo zánětlivých chorob dýchacích cest jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či obstrukční nebo zánětlivé choroby dýchacích cest, která je zvolena ze souboru sestávajícího z asthma; pneumokoniosy; chronické eosinofilní pneumonie; chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN); CHOPN, která zahrnuje chronickou bronchitis, plicní emfyzém nebo dušnost, které jsou s ní spojeny; CHOPN, která je charakteristická nevratnou, progresivní obstrukcí dýchacích cest; syndromu dechové tísně u dospělých (ARDS) a exacerbace hyperreaktivity dýchacích cest následkem léčení jiným léčivem;

- pneumokoniosy jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či pneumokoniosy zvolené ze souboru sestávajícího z aluminiosy či choroby pracovníků přicházejících do styku s bauxitem; anthrakosy či uhlokopské choroby; asbestosy či asthma montérů vytápění; chalikosy či choroby brusičů skla; ptilosy vyvolané inhalací prachu ze pštrosího peří; siderosy vyvolané inhalací částeczek železa; silikosy či choroby brusičů kamene; bysinosy či asthmatu z bavlněného prachu a mastkové pneumokoniosy;

- bronchitis jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či bronchitis zvolené ze souboru sestávajícího z akutní bronchitis; akutní laryngotracheální bronchitis; arašídové bronchitis; katarální bronchitis; kruposní bronchitis; suché

bronchitis; infekční asthmatické bronchitis; produktivní bronchitis; stafylokokové nebo streptokokové bronchitis; a vesikulární bronchitis;

- bronchiektasie jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či bronchiektasie, která je zvolena z cylindrické bronchiektasie; vakovité bronchiektasie; fusiformní bronchiektasie; kapilární bronchiektasie; cystické bronchiektasie; suché bronchiektasie; a folikulární bronchiektasie;

- sezónní alergické rhinitis; a celoroční alergické rhinitis; a sinusitis jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či sinusitis, která je zvolena ze souboru sestávajícího z hnisavé sinusitis a nehnisavé sinusitis; akutní a chronické sinusitis; ethmoidální sinusitis, frontální sinusitis, maxilární sinusitis a sfenoidní sinusitis;

- rheumatoidní arthrititis jakéhokoliv typu, etiologie a patogeneze; či rheumatoidní arthrititis zvolené ze souboru sestávajícího z akutní arthrititis; akutní dnavé arthrititis; chronické zánětlivé arthrititis; degenerativní arthrititis; infekční arthrititis; Lymeské arthrititis; proliferační arthrititis; psoriatické arthrititis; a vertebrální arthrititis;

- dny a horečky a bolesti spojené se zánětem;

- chorob souvisejících s eosinofily jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či chorob souvisejících s eosinofily zvolených ze souboru sestávajícího z eosinofilie; plicní infiltrační eosinofilie; Löfflerova syndromu; chronické eosinofilní pneumonie; tropické plicní eosinofilie; bronchopneumonické aspergilosy; aspergilomu; granulomů obsahujících eosinofily; alergické granulomatosní angiitis či

Churg-Straussova syndromu; nodosní polyarteritis (PAN); a systemické nekrotizující vaskulitis;

- atopické dermatitis; či alergické dermatitis; či alergického nebo atopického ekzému;

- kopřivky jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či kopřivky, která je zvolena ze souboru sestávajícího z kopřivky na imunitním základě; kopřivky zprostředkované komplementem; kopřivky indukované urtikagenními látkami; kopřivky indukované fyzikálními faktory; kopřivky indukované stresem; idiopatické kopřivky; akutní kopřivky; chronické kopřivky; angioedému; cholinergické kopřivky; chladové kopřivky v autosomálně dominantní formě nebo v získané formě; kontaktní kopřivky; Quinckeho edému a papulosní kopřivky;

- konjunktivitis jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či konjunktivitis zvolené ze souboru sestávajícího z fotochemické konjunktivitis; akutní katarální konjunktivitis; akutní infekční konjunktivitis; alergické konjunktivitis; atopické konjunktivitis; chronické katarální konjunktivitis; hnisavé konjunktivitis; a jarní konjunktivitis;

- uveitis jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či uveitis zvolené ze souboru sestávajícího ze zánětu celé uvey nebo její části; uveitis anterior; iritis; cyklitis; iridocyklitis; granulomatosní uveitis; negranulomatosní uveitis; fakoantigenní uveitis; uveitis posterior; choroiditis a chorioretinitis;

- psoriasis;

- roztroušené sklerosy jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či roztroušené sklerosy zvolené ze souboru sestávajícího z primární progresivní roztroušené sklerosy; a relabující remitentní roztroušené sklerosy;

- autoimunitních/zánětlivých chorob jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či autoimunitních/zánětlivých chorob zvolených ze souboru sestávajícího z autoimunitních hematologických poruch; hemolytické anémie; aplastické anémie; prosté anémie z nedostatku erythrocytů; idiopatické trombocytopenické purpury; systemického lupus erythematosus; polychondritis; sklerodermu; Wegnerovy granulomatomy; dermatomyositis; chronické aktivní hepatitis; myasthenie gravis; Stevens-Johnsonova syndromu; idiopatické sprue; autoimunitní zánětlivé choroby střev; ulcerosní kolitis; Crohnovy choroby; endokrinní oftalmopatie; Graveho choroby; sarkoidosy; alveolitis; chronické hypersenzitivní pneumonitis; primární biliární cirhosis; juvenilního diabetes či diabetes mellitus typu I; uveitis anterior; granulomatosní uveitis či uveitis posterior; keratokonjunktivitis sicca; epidemické keratokonjunktivitis; difusní intersticiální plicní fibrosy nebo intersticiální plicní fibrosy; idiopatické plicní fibrosy; cystické fibrosy; psoriatické arthritidy; glomerulonefritidy popřípadě doprovázené nefrotickým syndromem; akutní glomerulonefritidy; idiopatického nefrotického syndromu; nefropatie s minimálními změnami; zánětlivých/hyperproliferativních chorob kůže; psoriasis; atopické dermatitis; kontaktní dermatitis; alergické kontaktní dermatitis; benigního familiárního pemfigu; pemfigu erythematosus; pemfigu foliaceus a pemfigu vulgaris;

- prevence odmítnutí aloštěpu po transplantaci orgánu;

- zánětlivé choroby střev (IBD) jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či zánětlivé choroby střev zvolené ze souboru sestávajícího z ulcerosní kolitis (UC); kolagenové kolitis; kolitis polyposa; transmurální kolitis a Crohnovy choroby (CD);

- septického šoku jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či septického šoku zvoleného ze souboru sestávajícího ze selhání ledvin; akutního selhání ledvin; kachexie; malarické kachexie; hypofyzální kachexie; uremické kachexie; srdeční kachexie; kachexie suprarenalis či Addisonovy choroby; kachexie u nádorových onemocnění; a kachexie následkem infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti;

- poškození jater;

- plicní hypertenze; a plicní hypertenze indukované hypoxií;

- chorob s úbytkem kostní hmoty; primární osteoporosy a sekundární osteoporosy;

- poruch centrálního nervového systému jakéhokoliv typu, etiologie a patogeneze; či poruchy centrálního nervového systému zvolené ze souboru sestávajícího z deprese; Parkinsonovy choroby; poruch učení a paměti; tardivní dyskinese; závislosti na drogách; arteriosklerotické demence a demencí doprovázejících Huntingtonovu choreu; Wilsonovu chorobu, paralysis agitans a atrofií thalamu;

- infekcí, zejména infekcí viry, při nichž viry u svého hostitele zvyšují produkci $\text{TNF-}\alpha$, nebo viry, které jsou citlivé na pozitivní regulaci $\text{TNF-}\alpha$ u svého hostitele, takže se poruší jejich replikace nebo jiná životní aktivita, jako

jsou viry zvolené ze souboru sestávajícího z HIV-1, HIV-2 a HIV-3; cytomegaloviru, CMV; chřipkových virů; adenovirů, Herpes virů, jako *Herpes zoster* a *Herpes simplex*;

- kvasinkových a fungálních infekcí, kde kvasinky a plísně jsou citlivé na pozitivní regulaci prostřednictvím TNF- α nebo u svého hostitele zvyšují produkci TNF- α , je-li podávána spolu s jinými léčivými pro léčení systemických kvasinkových nebo fungálních infekcí, jejichž neomezujícími příklady jsou polymixiny, například Polymycin B; imidazoly, klotrimazol, ekonazol, mikonazol a ketokonazol; triazoly, flukonazol a itranazol; a afmotericíny, Amfotericin B a liposomální Amfotericin B;

- ischemického-reperfusního poškození; autoimunitní diabetes; retinální autoimunity; chronické lymfocytové leukémie; infekcí HIV; lupus erythematosus; chorob ledvin a močových; poruch urogenitálního a gastrointestinálního traktu; a chorob prostaty.

9.0 Kombinace s jinými léčivými a terapiemi

Tento vynález předpokládá provedení, podle nichž je sloučenina obecného vzorce 1.0.0 jediným terapeutickým činidlem, kterého se používá při způsobech léčení popsaných v tomto textu, a to činidlem samotným nebo obvykleji činidlem podávaným spolu s farmaceuticky vhodným nosičem za účelem získání dávkovací formy vhodné pro podávání pacientovi. Do rozsahu vynálezu však také spadají provedení, podle nichž se sloučenina obecného vzorce 1.0.0 podává spolu s alespoň jedním přídatným terapeutickým činidlem, přičemž důvodem pro toto společné podávání je dosažení nějakého zvláště žádoucího terapeutického konečného výsledku. Takovým druhým a dalším terapeutickým činidlem také může být jedna nebo více sloučenin

obecného vzorce 1.0.0 nebo jeden nebo více inhibitorů PDE4 známých z dosavadního stavu techniky a podrobně popsáných v tomto textu. Obvykle je však druhé a další terapeutické činidlo zvoleno z jiné třídy terapeutických činidel. Tyto výběry jsou podrobněji popsány dále.

Pod pojmem "společné podávání" či "spolupodávání" či "v kombinaci s" se v souvislosti se sloučeninami obecného vzorce 1.0.0 a jedním nebo více jinými terapeutickými činidly rozumí (a) současné podávání takové kombinace sloučeniny nebo sloučenin a terapeutického činidla nebo činidel pacientovi, který takové léčení potřebuje, přičemž složky této kombinace jsou zpracovány do jedné dávkovací formy, která tyto složky pacientovi uvolňuje v podstatě ve stejnou dobu; (b) v podstatě současné podávání takové kombinace sloučeniny či sloučenin a terapeutického činidla nebo činidel pacientovi, který takové léčení potřebuje, přičemž složky této kombinace jsou nezávisle zpracovány v oddělených dávkovacích formách, které se pacientovi podají v podstatě ve stejnou dobu a po podání dojde k uvolnění těchto složek v podstatě ve stejnou dobu; (c) postupné podávání takové kombinace sloučeniny či sloučenin a terapeutického činidla nebo činidel pacientovi, který takové léčení potřebuje, přičemž složky této kombinace jsou nezávisle zpracovány v oddělených dávkovacích formách, které se pacientovi podají postupně jedna po druhé či další tak, že mezi podáním jedné formy a druhé či další formy uplyne významný časový interval a po takovém podání dojde k uvolnění těchto složek v podstatě v různou dobu; a (d) postupné podávání takové kombinace sloučeniny či sloučenin a terapeutického činidla nebo činidel pacientovi, který takové léčení potřebuje, přičemž složky této kombinace jsou zpracovány do jedné dávkovací formy, která po podání pacientovi tyto složky řízeně uvolňuje tak, že dochází k jejich současnému uvolnění nebo se

nejprve uvolní složka první a poté další, nebo se uvolňování jednotlivých složek překrývá.

9.1 Kombinace s inhibitory biosyntézy leukotrienů: inhibitory 5-lipoxygenasy (5-LO) a antagonisty proteinu aktivujícího 5-lipoxygenasu

Použití jedné nebo více sloučenin obecného vzorce 1.0.0 v kombinaci s inhibitory biosyntézy leukotrienů, tj. inhibitory 5-lipoxygenasy a/nebo antagonisty proteinu aktivujícího 5-lipoxygenasu, představuje další provedení tohoto vynálezu. Jak již bylo uvedeno výše, 5-lipoxygenasa tvoří jednu ze dvou skupin enzymů, které metabolizují arachidonovou kyselinu. Druhou skupinou jsou cyklooxygenasy, COX-1 a COX-2. Protein aktivující 5-lipoxygenasu je 18kDa protein vázaný k membráně, vázající arachidonát, který stimuluje konverzi celulární arachidonové kyseliny 5-lipoxygenasou. Arachidonová kyselina je převáděna na 5-hydroxyperoxyeikosatetraenovou kyselinu (5-HPETE), a tato dráha nakonec vede k produkci zánětových leukotrienů. Blokování proteinu aktivujícího 5-lipoxygenasu nebo samotného enzymu, 5-lipoxygenasy, tedy představuje žádoucí cíl pro interferenci s touto drahou. Jedním takovým inhibítorem 5-lipoxygenasy je zileuton vzorce 0.1.14, uvedené výše a dále. Z tříd inhibitorů syntézy leukotrienů, které jsou užitečné při tvorbě terapeutických kombinací se sloučeninami obecného vzorce 1.0.0, lze uvést

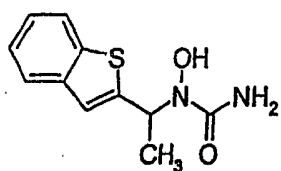
(a) redox-aktivní činidla, jako jsou N-hydroxymočoviny; N-alkylhydroxamové kyseliny; selenit; hydroxybenzofurany; hydroxylaminy; a katecholy; viz Ford-Hutchinson et al., "5-Lipoxygenase", Ann. Rev. Biochem. 63, 383 až 417, 1994, Weitzel a Wendel, "Selenoenzymes regulate the activity of leukocyte 5-lipoxygenase via the peroxide tone", J. Biol. Chem. 268, 6288 až 6292, 1993, Björnstedt et al., "Selenite

incubated with NADPH and mammalian thioredoxin reductase yield selenide, which inhibits lipoxygenase and changes the electron spin resonance spectrum of the active site iron", Biochemistry 35, 8511 až 8516, 1996 a Steward et al., "Structure-activity relationship of N-hydroxyurea 5-lipoxygenase inhibitors", J. Med. Chem. 40, 1955 až 1968, 1997;

(b) alkylační činidla a sloučeniny, které reagují se skupinou SH, o nichž se zjistilo, že inhibují syntézu leukotrinů in vitro; viz Larsson et al., "Effects of 1-chloro-2,4,6-trinitrobenzene on 5-lipoxygenase activity and cellular leukotriene synthesis", Biochem. Pharmacol. 55, 863 až 871, 1998 a

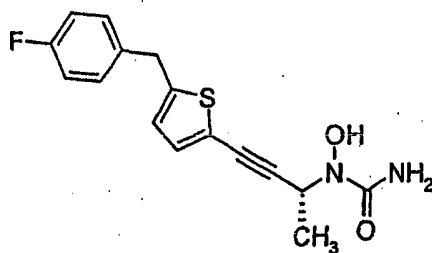
(c) kompetitivní inhibitory 5-lipoxygenasy, založené na struktuře thiopyranoindolu a methoxyalkylthiazolu, které mohou působit jako neredox inhibitory 5-lipoxygenasy; viz Ford-Hutchinson et al., tamtéž a Hamel et al., "Substituted (pyridylmethoxy)naphthalenes as potent and orally active 5-lipoxygenase inhibitors synthesis, biological profile, and pharmacokinetics of L-739 010", J. Med. Chem. 40, 2866 až 2875, 1997.

Zjištění, že arachidonoylhydroxyamát inhibuje 5-lipoxygenasu, vedlo k vývoji klinicky užitečných inhibitorů 5-lipoxygenasy, jako jsou deriváty N-hydroxymočoviny, zileuton vzorce 0.1.14 a ABT-761 vzorce 5.2.1



Zileuton

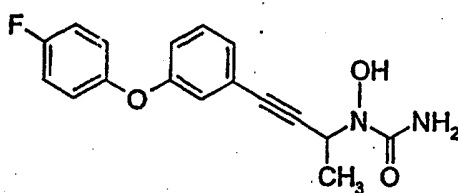
(0.1.14)



ABT-761

(5.2.1)

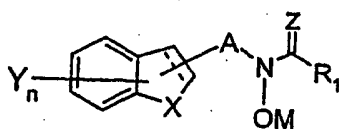
Další N-hydroxymočovinnou sloučeninou je fenleuton
(Abbott-76745) vzorce 5.2.2



(5.2.2)

Fenleuton

Zileuton je kryt US patentem 4 873 259 (Summers et al.) majitele Abbott Laboratories, v němž jsou popsány inhibitory lipoxxygenasy obsahující indol, benzofuran a benzothiofen, které lze znázornit obecným vzorcem 5.2.3



(5.2.3)

kde

R_1 představuje vodík; alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu NR_2R_3 , kde R_2 a R_3 představuje vodík; alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyskupinu; nebo skupinu NR_4 , kde R_4 představuje

vodík; alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; alkanoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; aroylskupinu nebo alkylsulfonylskupinu;

A představuje alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku; nebo alkenylen se 2 až 6 atomy uhlíku;

n představuje číslo 1 až 5;

Y představuje vodík; halogen; hydroxyskupinu; kyanoskupinu; alkylskupinu substituovanou halogenem; alkylskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku; alkenylskupinu se 2 až 12 atomy uhlíku; alkoxy skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku; cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku; thioalkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku; arylskupinu; aryloxy skupinu; aroylskupinu; arylalkylskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku; arylalkenylskupinu se 2 až 12 atomy uhlíku; arylalkoxy skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku; arylthioalkoxy skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku; nebo substituovaný derivát arylskupiny; aryloxy skupiny; aroylskupiny; arylalkylskupiny s 1 až 12 atomy uhlíku; arylalkenylskupiny se 2 až 12 atomy uhlíku; arylalkoxy skupiny s 1 až 12 atomy uhlíku; arylthioalkoxy skupiny s 1 až 12 atomy uhlíku; kde substituentem je halogen; NO₂; CN; nebo alkylskupina, alkoxy skupina nebo alkylskupina substituovaná halogenem vždy s 1 až 12 atomy uhlíku;

Z představuje kyslík nebo síru; a

M představuje vodík; farmaceuticky vhodný kation; aroylskupinu nebo alkanoylskupinu.

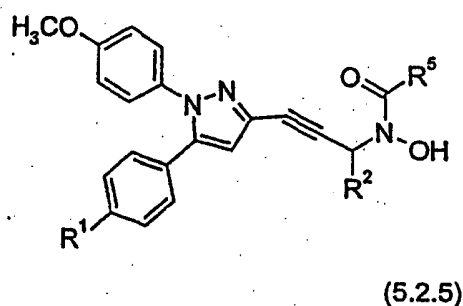
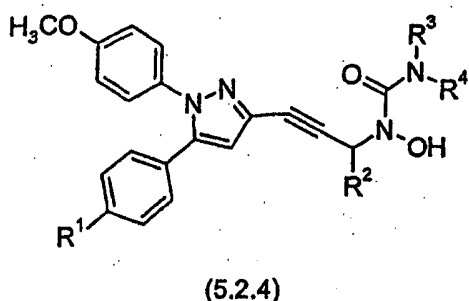
Podobné sloučeniny jsou popsány v US 4 769 387 (Summers et al.); US 4 822 811 (Summers); US 4 822 809 (Summers a Steward); US 4 897 422 (Summers); US 4 992 464 (Summers et

al.) a US 5 250 565 (Brooks and Summers), které jsou citovány náhradou za přenesení jejich obsahu do tohoto textu.

Kombinace zileutonů nebo kteréhokoliv z výše popsaných derivátů se sloučeninami obecného vzorce 1.0.0 představuje další provedení tohoto vynálezu.

Fenleuton je popsán v US 5 432 194, US 5 446 062, US 5 484 786, US 5 559 144, US 5 616 596, US 5 668 146, US 5 668 150, US 5 843 968, US 5 407 959, US 5 426 111, US 446 055, US 5 475 009, US 5 512 581, US 5 516 795, US 5 476 873, US 5 714 488, US 5 783 586, US 5 399 699, US 5 420 282, US 5 459 150 a US 5 506 261, které jsou citovány náhradou za přenesení jejich obsahu do tohoto textu. Další popis takových N-hydroxymočovín a příbuzných inhibitorů 5-lipoxygenasy a syntézy zánětových leukotrienů lze nalézt ve WO 95/30671, WO 96/02507, WO 97/12865, WO 97/12866, WO 97/12867, WO 98/04555 a WO 98/14429.

Tepoxalin je duálním inhibitorem COX/5-LO s krátkodobou aktivitou in vivo, která vedla k vývoji dvou řad hybridních sloučenin, H-hydroxymočovín obecného vzorce 5.2.4 a hydroxamových kyselin obecného vzorce 5.2.5



kde

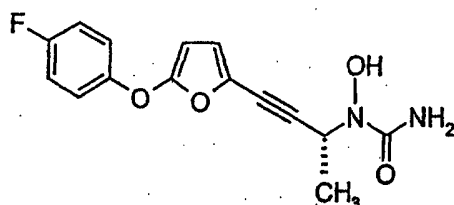
R^1 až R^4 představuje vždy vodík; chlor; ethylskupinu; isopropylskupinu; nebo n-propylskupinu; nebo

R^3 a R^4 dohromady představují skupinu $(CH_2)_5$ nebo $(CH_2)_2O(CH_2)_2$; a

R^5 představuje methylskupinu; ethylskupinu; isopropylskupinu; methoxyskupinu; trifluormethylskupinu; chlormethylskupinu; ethylpropionátovou skupinu; fenylskupinu; 2-furylskupinu; 3-pyridylskupinu nebo 4-pyridylskupinu.

Viz Connolly et al., "N-Hydroxyurea and hydroxamic acid inhibitors of cyklooxygenase and 5-lipoxygenase", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 9, 979 až 984, 1999.

Další N-hydroxymočovinnou sloučeninou je sloučenina Abbott-79175 vzorce 5.2.6

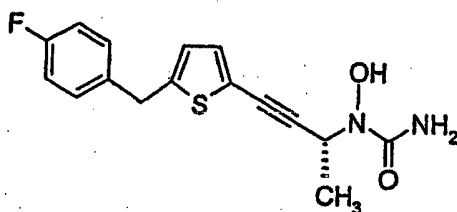


(5.2.6)

Abbott-79175

Abbott-79175 má delší dobu účinku než zileuton; Brooks et al., J. Pharm. Exp. Therapeut. 272, 724, 1995.

Další N-hydroxymočovinnou sloučeninou je Abbott-85761 vzorce 5.2.7



(5.2.7)

Abbott-85761

Abbott-85761 je do plic dodáván ve formě aerosolu homogen-
ní, fyzikálně stabilní a téměř monodispergované formulace;
Gupta et al., "Pulmonary delivery of 5-lipoxygenase inhibitor,
Abbott-85761, in beagle dogs", International Journal of
Pharmaceutics 147, 207 až 218, 1997.

Kombinace fenleutonu, sloučeniny Abbott-79175, Abbott-
85761 nebo kteréhokoliv z jejich derivátů popsaných výše nebo
tepoxalinu se sloučeninami obecného vzorce 1.0.0 představují
další provedení vynálezu.

Od té doby, kdy byla objasněna biosyntetická dráha 5-LO,
probíhá diskuse, zda je výhodnější inhibovat enzym 5-lipoxy-
genasu nebo antagonizovat receptory leukotrienů, které obsa-
hují nebo neobsahují peptidovou složku. Inhibitory 5-lipoxy-
genasy jsou považovány za lepší než antagonisty receptorů
leukotrienů, jelikož blokují aktivitu celého spektra produktů
5-LO, zatímco působení LT-antagonistů je užší. Nicméně do
provedení tohoto vynálezu spadají kombinace sloučenin obecného
vzorce 1.0.0 s LT-antagonisty i inhibitory 5-LO. V kombinacích
se sloučeninami obecného vzorce 1.0.0 lze použít také inhibi-
torů 5-lipoxygenasy, jejichž chemická struktura je odlišná od
chemické struktury derivátů N-hydroxymočoviny a hydroxamových
kyselin tvořících dvě výše popsané třídy. Tyto kombinace tvoří
další provedení tohoto vynálezu. Jako příklad takové odlišné

třídy lze uvést N-(5-substituovaný)thiofen-2-alkylsulfonamidy obecného vzorce 5.2.8

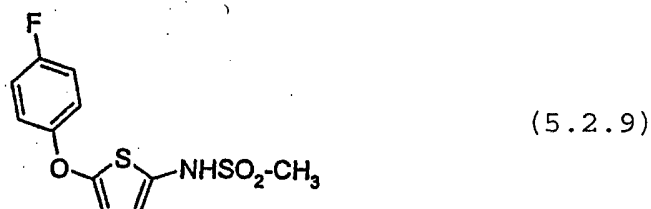


kde

X představuje kyslík nebo síru;

R' představuje methyl-, isopropyl-, n-butyl-, n-oktyl- nebo fenylskupinu; a

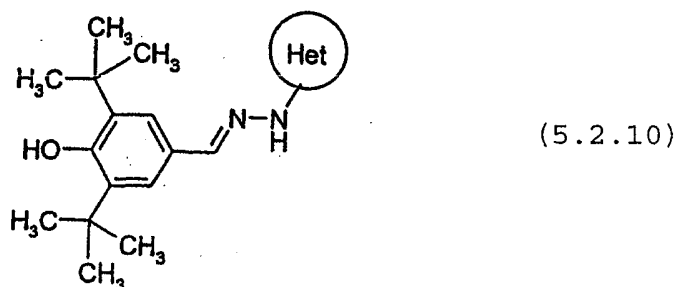
R představuje n-pentyl-, cyklohexyl-, fenyl-, tetrahydro-1-naftyl-, 1- nebo 2-naftylnebo fenylskupinu mono- nebo di-substituovanou chlorem, fluorem, bromem, skupinou CH_3 , OCH_3 , SCH_3 , SO_2CH_3 , CF_3 nebo isopropylskupinou. Ze sloučenin obecného vzorce 5.2.8 se dává přednost sloučenině vzorce 5.2.9



Další popis těchto sloučenin lze nalézt v publikaci Beers et al., "N-(5-substituted)thiophene-2-alkylsulfonamides as potent inhibitor of 5-lipoxygenase", Bioorganic & Medicinal Chemistry 5(4), 779 až 786, 1997.

Další zvláštní třídu inhibitorů 5-lipoxygenasy tvoří 2,6-diterc-butylfenolhydrazony popsané v publikaci Cuadro et al., "Synthesis and biological evaluation of 2,6-ditert-butylphenol hydrazones as 5-lipoxygenase inhibitors", Bioorganic & Medici-

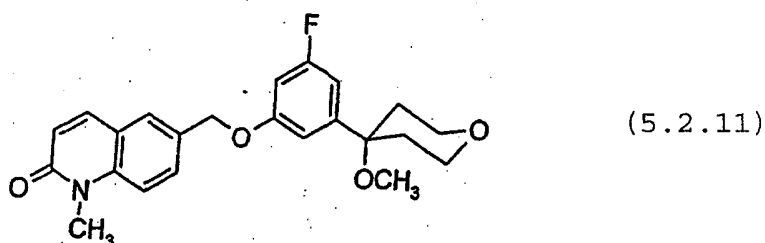
nal Chemistry 6, 173 až 180, 1998. Sloučeniny tohoto typu lze znázornit obecným vzorcem 5.2.10



kde Het představuje benzoxazol-2-yl-, benzothiazol-2-yl-, pyridin-2-yl-, pyrazin-2-yl-, pyrimidin-2-yl, 4-fenylpyrimidin-2-yl, 4,6-difenylpyrimidin-2-yl-, 4-methylpyrimidin-2-yl-, 4,6-dimethylpyrimidin-2-yl-, 4-butylpyrimidin-2-yl- nebo 4-methyl-6-fenylpyrimidin-2-ylskupinu.

Kombinace N- (5-substituovaný)thiofen-2-alkylsulfonamidů obecného vzorce 5.2.8 nebo 2,6-diterc-butylfenolhydrazonů obecného vzorce 5.2.10 nebo kteréhokoliv z jejich derivátů popsaných výše se sloučeninami obecného vzorce 1.0.0 tvoří provedení tohoto vynálezu.

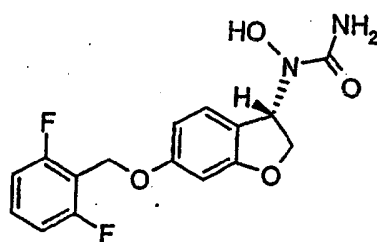
Další zvláštní třídou inhibitorů 5-lipoxygenasy jsou methoxytetrahydropyrany, jako je sloučenina Zeneca ZD-2138. ZD-2138 odpovídá vzorci 5.2.11



ZD-2138 je vysoce selektivní a při perorálním podávání velmi účinný u řady druhů. Jeho vlastnosti při perorálním podávání byly hodnoceny při léčení asthma a rheumatoidní arthrititis.

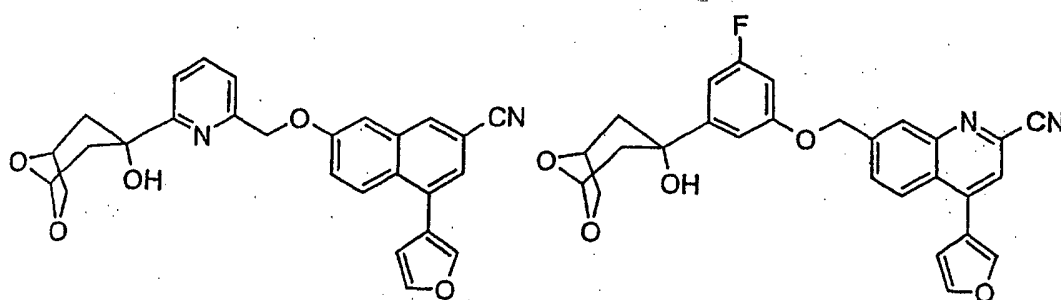
Další podrobnosti o ZD-2138 a jeho derivátech jsou uvedeny v publikacích Crawley et al., J. Med. Chem. 35, 2600, 1993 a Crawley et al., J. Med. Chem. 36, 295, 1993.

Další zvláštní třídu inhibitorů 5-lipoxygenasy tvoří sloučeniny, k nimž náleží sloučenina SmithKline Beecham SB-210661. SB-210661 odpovídá vzorci 5.2.12



(5.2.12)

Další dvě zvláštní a příbuzné třídy inhibitorů 5-lipoxygenasy tvoří řady pyridinylsubstituovaných 2-kyanonaftaleno-
vých sloučenin a řady 2-kyanochinolinových sloučenin vyvinu-
tých firmou Merck Frosst. Jako příklady těchto dvou tříd
inhibitorů 5-lipoxygenasy lze uvést sloučeninu L-739 010
vzorce 5.2.13 a L-746 530 vzorce 5.2.14



L-739,010

L-746,530

Podrobnosti týkající se sloučenin L-739 010 a L-746 530 jsou uvedeny v publikaci Dubé et al., "Quinolines as potent 5-lipoxygenase inhibitors: synthesis and biological profile of

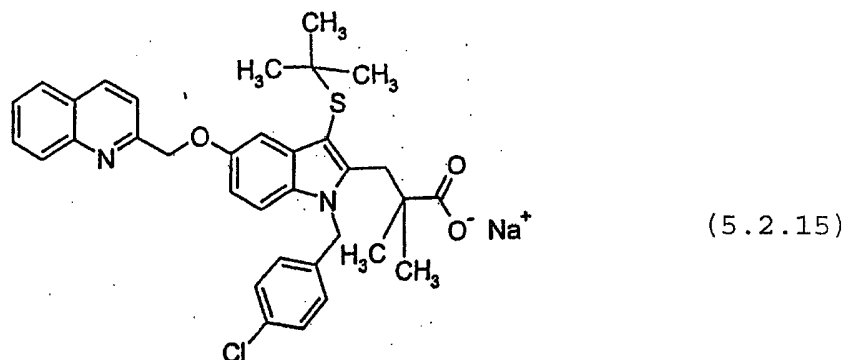
L-746,530", Biootranic & Medicinal Chemistry 8, 1255 až 1260, 1998 a WO 95/03309 (Friesen et al.).

Třída methoxytetrahydropyranů, jako je Zeneca ZD-2138 vzorce 5.2.11; nebo vedoucí sloučenina SB-2100661 vzorce 5.2.12 a třída k níž tato sloučenina náleží; nebo řad pyridinylsubstituovaných 2-kyanonaftalenových sloučenin, k nimž náleží L-739 010, nebo řad 2-kyanochinolinových sloučenin, k nimž náleží L-746 530; nebo kteréhokoliv z výše popsanych derivátů kterékoliv z výše uvedených tříd, v kombinaci se sloučeninami obecného vzorce 1.0.0 představují provedení tohoto vynálezu.

Kromě enzymu 5-lipoxygenasy významnou úlohu při biosyntéze leukotrienů hraje další endogenní činidlo, protein aktivující 5-lipoxygenasu (FLAP). Jeho role je v porovnání s přímou úlohou enzymu 5-lipoxygenasy nepřímá. Antagonistů aktivačního proteinu 5-lipoxygenasy se nicméně používá za účelem inhibice buněčné syntézy leukotrienů. Jejich kombinace se sloučeninami obecného vzorce 1.0.0 tedy také tvoří provedení tohoto vynálezu.

Sloučeniny, které se vážou k proteinu aktivujícímu 5-lipoxygenasu, a tím blokují utilizaci endogenní pohotovosti arachidonové kyseliny, byly odvozeny od struktur indolu a chinolinu; viz Ford-Hutchinson et al., tamtéž; Rouzer et al., "MK-886, a potent and specific leukotriene biosynthesis inhibitor blocks and reverses the membrane association of 5-lipoxygenase in ionophore-challenged leukocytes", J. Biol. Chem. 265, 1426 až 1442, 1990 a Gorenne et al., "{(R)-2-quinolin-2-ylmethoxy)phenyl}-2-cyclopentyl acetic acid" (BAY x1005), a potent leukotriene synthesis inhibitor: effects on anti-IgE challenge in human airways", J. Pharmacol. Exp. Ther. 268, 868 až 872, 1994.

Sloučenina MK-591, nazvaná chiflipon sodný, odpovídá vzorci 5.2.15

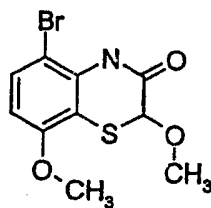


Výše uvedené indolové a chinolinové třídy sloučenin a konkrétní sloučeniny MK-591, MK-886 a BAY x 1005, které k nim náleží, nebo kterýkoliv z výše popsaných derivátů kterékoliv z výše uvedených tříd v kombinaci se sloučeninami obecného vzorce 1.0.0 tvoří provedení tohoto vynálezu.

9.2 Kombinace s antagonisty receptorů leukotrienů LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 a LTE_4

Jedné nebo více sloučenin obecného vzorce 1.0.0 je možno použít v kombinaci s antagonisty receptorů leukotrienů LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 a LTE_4 . Z hlediska zprostředkování zánětlivé odpovědi, mají z těchto leukotrienů největší význam LTB_4 a LTD_4 . V následujících odstavcích jsou popsány antagonisty receptorů těchto leukotrienů.

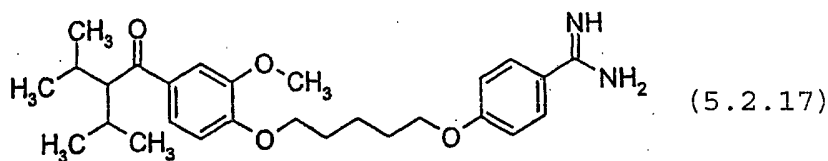
4-Brom-2,7-dimethoxy-3H-fenothiazin-3-ony, jako L-651 392, jsou silnými antagonisty receptoru LTB_4 . Jsou popsány v US patentu 4 939 145 (Guindon et al.) a US 4 845 083 (Lau et al.). Sloučeninu L-651 392 lze znázornit vzorcem 5.2.16



(5.2.16)

L-651,392

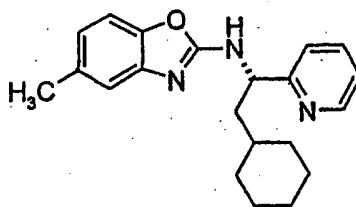
Třída amidinových sloučenin, jako je CGS-25019c, je popsána v US patentech 5 451 700 (Morrissey a Suh), 5 488 160 (Morrissey) a 5 639 768 (Morrissey a Suh). Typickým představitelem těchto antagonistů receptoru LTB_4 je sloučenina CGS-25019c vzorce 5.2.17



(5.2.17)

CGS-25019c

Ontazolast, sloučenina, která patří do třídy benzoxazolaminů, které jsou antagonisty receptoru LTB_4 , je popsána v EP 535 521 (Anderskewitz et al.) odpovídá vzorci 5.2.18



(5.2.18)

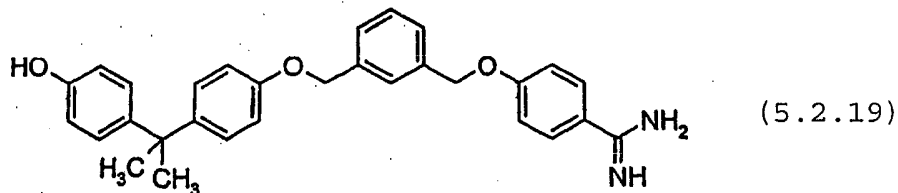
Ontazolast

Stejná skupina pracovníků také vyvinula třídu benzenkarboximidamidů, které jsou antagonisty receptoru LTB_4 , popsaných ve WO 97/21670 (Anderskewitz et al.) a WO 98/11119

24.05.04

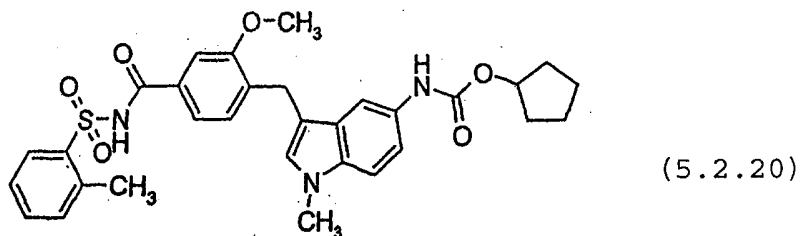
251 24.05.94

(Anderskewitz et al.), jejímž typickým představitelem je
sloučenina BIIL 284/260 vzorce 5.2.19



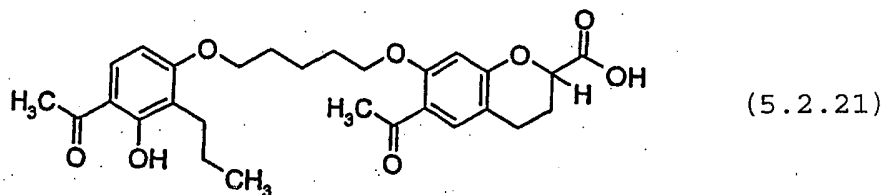
BIIL 284/260

Zafirlukast je antagonistou receptorů LTC₄, LTD₄ a LTE₄, který je na trhu pod názvem Accolate^(R). Patří do třídy heterocyklických amidových derivátů popsanych v US 4 859 692 (Bernstein et al.), US 5 319 097 (Holohan a Edwards), US 5 294 636 (Edwards a Sherwood), US 5 482 963, US 5 583 152 (Bernstein et al.) a US 5 612 367 (Timko et al.). Zafirlukast odpovídá vzorci 5.2.20



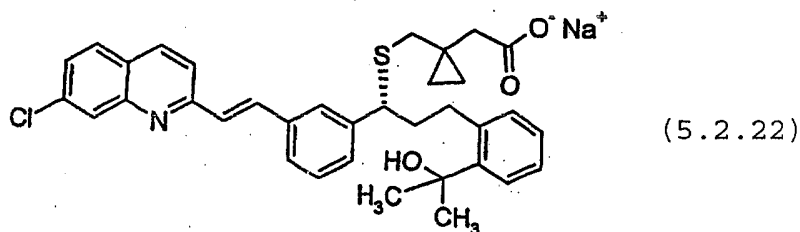
Zafirlukast

Ablukast je antagonist receptoru LTD₄, jinak označovaný jako Ro 23-3544/001, vzorce 5.2.21



Ablukast

Montelukast je antagonist receptoru LTD_4 , na trhu pod názvem Singulair[®], který je popsán v US 5 565 473. Montelukast odpovídá vzorci 5.2.22



Montelukast

Jako jiné antagonisty receptoru LTD_4 lze uvést pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) a BAY x 7195.

Výše uvedená třída fenothiazin-3-onových sloučenin, k nimž se řadí L-651 392; třída amidinových sloučenin, k nimž se řadí CGS-25019c; třída benzoxaolaminů, do níž náleží Ontazolast; třída benzenkarboximidamidů, jejímž typickým představitelem je BIIL 284/260; heterocyklické amidové deriváty, jako je Zafirlukast, Ablukast a Montelukast a třídy, do nichž tyto sloučeniny náleží; nebo kterýkoliv z výše popsanych derivátů kterékoliv z výše uvedených tříd, v kombinaci se sloučeninami obecného vzorce 1.0.0 představují provedení tohoto vynálezu.

9.3 Kombinace s jinými terapeutickými činidly

Jednu nebo více sloučenin obecného vzorce 1.0.0 lze použít spolu s jinými terapeutickými i neterapeutickými činidly za vzniku kombinací, které tvoří další provedení tohoto vynálezu a jsou užitečné při léčení řady různých chorob, poruch a stavů popsanych v tomto textu. Tato provedení zahrnují jednu nebo

více sloučenin obecného vzorce 1.0.0 spolu s jedním nebo více činidly zvolenými ze souboru sestávajícího z

- a) inhibitorů PDE4, jako inhibitorů isoformy PDE4D;
- b) inhibitorů 5-lipoxygenasy (5-LO) a antagonistů proteinu aktivujícího 5-lipoxygenasu (FLAP);
- c) duálních inhibitorů 5-lipoxygenasy (5-LO) a antagonistů aktivačního faktoru destiček (PAF);
- d) antagonistů leukotrienů (LTRA), jako antagonistů LTB₄, LTC₄, LTD₄ a LTE₄;
- e) antihistaminových antagonistů receptoru H₁, jako cetirizinu, loratadinu, desloratadinu, fexofenadinu, astemizolu, azelastinu a chlorfeniraminu;
- f) gastroprotektivních antagonistů receptoru H₂;
- g) vasokonstričních sympatomimetických agonistů α_1 a α_2 -adrenoceptorů podávaných perorálně nebo topicky za účelem snížení překrvení, jako propylhexedrinu, fenylefrinu, fenylpropanolaminu, pseudoefedrinu, nafazolin hydrochloridu, oxametazolin hydrochloridu, tetrahydrozolin hydrochloridu, xylometazolin hydrochloridu a ethylnorepinefrin hydrochloridu;
- h) agonistů α_1 a α_2 -adrenoceptorů v kombinaci s inhibitory 5-lipoxygenasy (5-LO);
- i) anticholinergických činidel, jako ipratropium bromidu; tiotropium bromidu; oxitropium bromidu; pirenzepinu a telenzepinu;

j) agonistů β_1 a β_2 -adrenoceptorů, jako isoprenalinu, albuterolu, salbutamolu, formoterolu, salmeterolu, terbutalinu, orciprenalinu, bitolterol mesylátu a pirbuterolu;

k) teofylinu a aminofylinu;

l) kromoglykanu sodného;

m) antagonistů muskarinového receptoru (M1, M2 a M3);

n) inhibitorů COX-1 (NSAID); selektivních inhibitorů COX-2, jako rofecoxibu; a NSAID působících na oxid dusnatý;

o) mimetik inzulín-like růstového faktoru typu I (IGF-1);

p) ciklesonidu;

q) inhalačních glukokortikoidů se sníženými systemickými vedlejšími účinky, jako flunisolidu, triamcinolon acetonidu, beklometazon dipropionátu, budesonidu, flutikason propionátu a mometason furoátu;

r) inhibitorů tryptasy;

s) antagonistů aktivačního faktoru destiček (PAF);

t) monoklonálních protilátek účinných proti endogenním zánětlivým entitám;

u) IPL 576;

v) činidel účinkujících proti faktoru nekrosy nádorů (TNF- α), jako etanerceptu, infliximabu a D2E7;

- w) DMARD, jako leflunomidu;
- x) TCR peptidů;
- y) inhibitorů enzymu konvertujícího interleukin (ICE);
- z) inhibitorů IMPDH;
- aa) inhibitorů molekul adheze, jako antagonistů VLA-4;
- bb) kathepsinů;
- cc) inhibitorů MAP kinasy;
- dd) inhibitorů glukosa-6-fosfát dehydrogenasy;
- ee) antagonistů receptorů kininu-B₁ a kininu-B₂;
- ff) zlata ve formě aurothioskupiny spolu s různými hydrofilními skupinami;
- gg) imunosupresivních činidel, například cyklosporinu, azathioprinu a methotrexatu;
- hh) antiuratik, například kolchicinu;
- ii) inhibitorů xanthin oxidasy, například allopurinolu;
- jj) urikosurik, například probenecidu, sulfinpyrazonu a benzbromaronu;
- kk) antineoplastických činidel, zejména antimitotických léčiv, jako alkaloidů Vinca, jako vinblastinu a vinkristinu;

ll) sekretagogů růstového hormonu;

mm) inhibitorů matričních metaloproteinás (MMP), tj. stromelysinů, kolagenas a želatinas a také agrekanasy; zejména kolagenasy-1 (MMP-1), kolagenasy-2 (MMP-8), kolagenasy-3 (MMP-13), stromelysinu-1 (MMP-3), stromelysinu-2 (MMP-10) a stromelysinu-3 (MMP-11);

nn) transformačního růstového faktoru ($TGF\beta$);

oo) růstového faktoru pocházejícího destiček (PDGF);

pp) fibroblastového růstového faktoru, například základního fibroblastového růstového faktoru (bFGF);

qq) faktoru stimulující granulocytové makrofágové kolonie (GM-CSF);

rr) kapsaicinového krému;

ss) antiemetik, jako antagonistů receptoru tachykininu NK-1 a D-4418 a

tt) antidepresiv.

10.0 Farmaceutické kompozice a formulace

V následujícím textu jsou popsány způsoby, jimiž se sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 popřípadě spolu s jinými terapeutickými nebo neterapeutickými činidly, kombinují s převážně obvyklými farmaceuticky vhodnými nosiči za vzniku dávkovacích forem, které se hodí pro různé způsoby podávání jakémukoliv danému pacientu a které jsou vhodné z hlediska

choroby, poruchy nebo stavu, kvůli níž je jakýkoliv daný pacient léčen.

Sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 se přednostně podávají jako perorální nebo aerosolové formulace, které se připravují a dodávají obvyklými způsoby. Příprava takových formulací a způsoby jejich podávání pacientům, kteří takové léčení potřebují, jsou diskutovány dále.

Farmaceutické kompozice podle vynálezu obsahují jednu nebo větší počet z výše popsaných inhibičních sloučenin podle vynálezu nebo jejich farmaceuticky vhodných solí, které jsou rovněž popsány výše, spolu s farmaceuticky vhodným nosičem v souladu s vlastnostmi a předpokládanou funkcí takových nosičů, které jsou v tomto oboru dobře známy.

Množství účinné přísady, které lze smísit s nosičovou látkou za vzniku jediné dávkovací formy bude kolísat v závislosti na léčeném hostiteli a zvoleném způsobu podávání. V případě konkrétního pacienta však specifická dávka a léčebný režim budou záviset na různých faktorech, jako je účinnost dané použité sloučeniny, věk, tělesná hmotnost, celkový zdravotní stav, pohlaví a strava pacienta, doba podávání, rychlost vylučování, kombinace léčiv, úvaha ošetřujícího lékaře a závažnost léčené choroby. Množství účinné přísady může také popřípadě záviset na terapeutickém nebo profylaktickém činidlu, které se s touto účinnou přísadou spolupodává.

Sloučeniny podle vynálezu je možno používat ve formě kyselin, esterů nebo jiných chemických derivátů. Do rozsahu vynálezu také spadá používání těchto sloučenin ve formě farmaceuticky vhodných solí, které jsou odvozeny od různých organických a anorganických kyselin a bází za použití o sobě známých způsobů. Účinná přísada zahrnující sloučeninu obecného

vzorce 1.0.0 se také často používá ve formě soli, zejména pokud tato solná forma účinné přísady propůjčuje zlepšené farmakokinetické vlastnosti oproti volné formě této aktivní přísady nebo jiné dříve používané solné formě této účinné přísady. Forma farmaceuticky vhodné soli také může původně propůjčovat žádoucí farmakokinetickou vlastnost účinné přísady, která ji dříve nevykazovala, a může dokonce kladně ovlivnit farmakodynamické vlastnosti účinné přísady po stránce její terapeutické aktivity v organismu.

Mezi farmakokinetické vlastnosti účinné přísady, které lze kladně ovlivnit, například patří způsob, jakým je transportována přes buněčné membrány, který následně může přímo a kladně ovlivnit její absorpci, distribuci, biotransformaci nebo vylučování. Ačkoliv je způsob podávání farmaceutické kompozice důležitý a biodostupnost může být kriticky ovlivněna různými anatomickými, fyziologickými a patologickými faktory, rozpustnost účinné přísady obvykle závisí na povaze konkrétní použité solné formy. Dále, za použití vodných roztoků se může dosáhnout rychlejší absorpce účinné přísady v organismu léčeného pacienta, zatímco roztoky a suspenze v tucích, jakož i pevné dávkovací formy, mohou vést k méně rychlé absorpci. Z důvodů bezpečnosti, komfortu a hospodárnosti je nejvýhodnějším způsobem perorální podávání. Absorpce takových perorálních dávkovacích forem však může být negativně ovlivněna fyzikálními vlastnostmi, jako je polarita, dále zvracením vyvolaným podrážděním gastrointestinální sliznice, rozkladem působením trávicích enzymů a nízkého pH, nerovnoměrnou absorpcí nebo propulzí za přítomnosti potravy nebo jiných léčiv, a štěpením enzymy sliznice, intestinální flóry nebo jater. Formulace aktivní přísady na různé farmaceuticky vhodné solné formy může být účinná při překonávání nebo zmírňování jednoho či většího počtu výše uvedených problémů s absorpcí perorálních dávkovacích forem.

Z výše uvedených farmaceuticky vhodných solí, lze jako neomezující příklady přednostních solí uvést acetáty, benzen-sulfonáty, citráty, fumaráty, glukonáty, hemisukcináty, hippuráty, hydrochloridy, hydrobromidy, isothionáty, mandeláty, megluminové soli, nitráty, oleáty, fosfonáty, pivaláty, natriumfosfátové, stearátové, sulfátové, sulfosalicylátové, tartrátové, thoimalátové, toluensulfonátové a tromethaminové soli.

V případě, že sloučenina podle vynálezu obsahuje více než jednu skupinu schopnou tvořit farmaceuticky vhodné soli, do rozsahu vynálezu také spadají několikanásobné solné formy. Jako neomezující příklady takových několikanásobných solných forem je možno uvést bitartráty, diacetáty, difumaráty, dimegluminové soli, difosfáty, dvojsodné soli a trihydrochloridy.

Farmaceutické kompozice podle vynálezu obsahují jednu nebo větší počet z výše popsaných inhibičních sloučenin podle vynálezu nebo jejich farmaceuticky vhodných solí, které jsou rovněž popsány výše, spolu s farmaceuticky vhodným nosičem v souladu s vlastnostmi a předpokládanou funkčností takových nosičů, které jsou v tomto oboru dobře známy.

Pod pojmem "nosič", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí přijatelná ředidla, excipienty, adjuvanty vehikula, solubilizační činidla, modifikátory viskozity a konzervační a jiná činidla známá odborníkům v tomto oboru, která výsledné farmaceutické kompozici poskytují žádoucí vlastnosti. Dále je uveden stručný přehled farmaceuticky vhodných nosičů, kterých lze používat ve farmaceutických kompozicích podle vynálezu, po němž následuje podrobnější popis různých typů přísad. Jako neomezující příklady nosičů, jichž lze používat ve farmaceu-

tických kompozicích podle tohoto vynálezu, je možno uvést iontoměničové kompozice; aluminu; stearan hlinitý; lecithin; sérové proteiny, například lidský sérový albumin; fosfáty; glycin; kyselinu sorbovou; sorban draselný; směsi parciálních glyceridů nasycených kyselin rostlinných tuků; hydrogenované palmové oleje; vodu; soli nebo elektrolyty, například prolaminsulfát, hydrogenfosforečnan dvojsodný, hydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný a soli zinku; koloidní oxid křemičitý; křemičitan draselný; polyvinylpyrrolidon; látky na bázi celulosy, například sodnou sůl karboxymethylcelulosy; polyethylenglykol; polyakryláty; vosky; blokové polymery polyethylenu a polyoxypropylenu; a vlnní tuk.

Nosiče, kterých se používá ve farmaceutických kompozicích podle vynálezu, zahrnují různé třídy a druhy přídatných látek, které jsou zvoleny ze souboru v podstatě sestávajícího z látek uvedených v následujících odstavcích.

Za účelem dosažení požadovaného nebo předem stanoveného pH se přidávají okyselovací nebo alkalizační činidla. Jako příklady okyselovacích činidel lze uvést kyselinu octovou, ledovou kyselinu octovou, kyselinu jablečnou a kyselinu propionovou. Lze také použít silnějších kyselin, jako kyseliny chlorovodíkové, kyseliny dusičné a kyseliny sírové, ale dává se jim menší přednost. Jako příklady alkalizačních činidel lze uvést edetol, uhličitan draselný, hydroxid draselný, boritan sodný, uhličitan sodný a hydroxid sodný. Také lze použít alkalizačních činidel, která obsahují aktivní aminoskupiny, jako diethanolaminu a trolaminu.

Aerosolových hnacích plynů je třeba použít v případě, že se farmaceutická kompozice má podávat ve formě aerosolu pod značným tlakem. Jako příklady takových hnacích plynů lze uvést vhodné fluorchlorované uhlovodíky, jako dichlordifluormethan,

dichlortetrafluorethan a trichlormonofluormethan; dusík nebo těkavé uhlovodíky, jako butan, propan, isobutan a jejich směsi.

Jako antimikrobiální činidla lze uvést antibakteriální, antifungální a antiprotozoální činidla, která se přidávají do farmaceutických kompozic pro podávání na oblasti kůže, u nichž je pravděpodobné, že budou trpět škodlivými podmínkami nebo trvalou abrazí nebo poškrábáním, které kůži exponují bakteriálním, fungálním nebo protozoálním infekcím. Antimikrobiálními činidly jsou například benzylalkohol, chlorbutanol, fenylethylalkohol, octan fenylrtuťnatý, sorban draselný a kyselina sorbová, a antifungálními činidly jsou například kyselina benzoová, butylparaben, ethylparaben, methylparaben, propylparaben a benzoan sodný.

Antimikrobiální konzervační činidla se do farmaceutických kompozic přidávají za účelem jejich ochrany před potenciálně škodlivými mikroorganismy, které obvykle napadají vodnou fázi, ale v některých případech se mohou množit i v olejové fázi kompozice. Je tedy žádoucí, aby konzervační činidla byla rozpustná jak ve vodě, tak i v tucích. Jako vhodná antimikrobiální konzervační činidla lze například uvést alkylestery p-hydroxybenzoové kyseliny, propionátové soli, fenoxxyethanol, sodnou sůl methylparabenu, sodnou sůl propylparabenu, dehydroacetát sodný, benzalkoniumchlorid, benzethoniumchlorid, benzylalkohol, deriváty hydantoinu, kvarterní amoniové sloučeniny a kationtové polymery, imidazolidinylmočovinu, diazolidinylmočovinu a ethylendiamintetraacetát trojsodný (EDTA). Konzervační činidla se přednostně používají v množstvích od asi 0,1 do asi 2,0 %, vztaženo na hmotnost celé kompozice.

Antioxidanty se přidávají za účelem ochrany všech složek farmaceutické kompozice před poškozením nebo degradací oxidač-

ními činidly, která jsou přítomna v kompozici samotné, nebo v aplikačním prostředí, přičemž takovými antioxidanty jsou například anoxomer, askorbylpalmitát, butylovaný hydroxyanisol, butylovaný hydroxytoluen, kyselina fosforová, disířičitan draselný, propyloxyetyl a dodecylgallát, disířičitan sodný, oxid sířičitý a tokoferoly.

Pufrovacích činidel se používá pro udržení nastaveného požadovaného pH kompozice, proti působení vnějších činidel a posunutí rovnováhy složek kompozice. Pufrovací činidla lze volit z činidel, která jsou odborníkům v tomto oboru dobře známa. Jako jejich příklady lze uvést octan vápenatý, metafosforečnan draselný, monobázický fosforečnan draselný a kyselinu vinnou.

Chelatačních činidel se používá pro udržení iontové síly farmaceutické kompozice, vazbu k destruktivním sloučeninám a kovům a jejich účinné odstraňování. Jako jejich příklady lze uvést edetát dvojdraselný, edetát dvojsodný a kyselinu edetovou.

K farmaceutickým kompozicím podle vynálezu, které se mají podávat topicky, se přidávají dermatologicky aktivní činidla, například činidla s hojivým účinkem na rány, jako jsou deriváty peptidů, kvasinky, panthenol, hexylresorcinol, fenol, tetracyklin hydrochlorid, lamin a kinetin, retinoidy pro léčení rakoviny kůže, například retinol, tretinoin, isotretinoin, etretinát, acitretin a arotinoid, mírná antibakteriální činidla pro léčení infekcí kůže, například resorcinol, kyselina salicylová, benzoylperoxid, erythromycin-benzoylperoxid, erythromycin a klindamycin, antifungální činidla pro léčení tinea corporis, tinea pedis, kandidosy a tinea versicolor, například griseofulvin, azoly, jako mikonazol, ekonazol, itrakonazol, flukonazol a ketokonazol a allylaminy, jako

naftifin a terfinafin, antivirová činidla pro léčení kutánních projevů herpes simplex a herpes zoster a planných neštovic, například acyklovir, famciklovir a valacyklovir, antihistamika pro léčení pruritu a atopické a kontaktní dermatitis, například difenhydramin, terfenadin, astemizol, loratadin, cetirizin, akrivastin a temelastin, topická anestetika pro zmírnění bolesti, podráždění a svědění, například benzokain, lidokain, dibukain a pramoxin hydrochlorid, topická analgetika pro zmírnění bolesti a zánětu, například methylsalicylát, kafr, mentol a resorcinol; topická antiseptika pro zabránění infekcím, například benzalkoniumchlorid a povidon-jod; vitaminy a jejich deriváty, jako je tokoferol, tokoferol acetát, kyselina retinová a retinol.

Je možno použít dispergačních a suspenzních činidel, která usnadňují přípravu stabilních formulací. Jako jejich příklady lze uvést poligenan, povidon a oxid křemičitý.

Změkčovadla jsou činidla, přednostně neolejová a vodorozpustná, která změkčují a uklidňují kůži, zejména vysušenou následkem nadměrné ztráty vody. Taková činidla lze použít ve farmaceutických kompozicích podle vynálezu, které jsou určeny pro topickou aplikaci. Jako jejich příklady je možno uvést uhlovodíkové oleje a vosky, triglyceridy, acetylované monoglyceridy, methyla jiné alkylestery mastných kyselin s 10 až 20 atomy uhlíku, mastné kyseliny s 10 až 20 atomy uhlíku, alifatické alkoholy s 10 až 20 atomy uhlíku, lanolin a jeho deriváty, estery polyfunkčních alkoholů jako je polyethylenglykol (o relativní molekulové hmotnosti 200 až 600), polyoxyethylensorbitanové estery mastných kyselin, voskovité estery, fosfolipidy a steroly. Kompozice podle vynálezu dále mohou obsahovat emulgátory, kterých se používá pro přípravu emulzí typu olej ve vodě; excipienty, například laurokapram a monomethylether polyethylenglykolu; zvlhčovadla, například

sorbitol, glycerol a kyselinu hyaluronovou; masťové základy, například vaselinu, polyethylenglykol, lanolin a poloxamer; látky usnadňující penetraci, například dimethylisosorbid, diethylglykol monoethylether, 1-dodecylazacykloheptan-2-on a dimethylsulfoxid (DMSO); konzervační činidla, například benzalkoniumchlorid, benzethoniumchlorid, alkylestery p-hydroxybenzoové kyseliny, deriváty hydantoinu, cetylpyrinidiumchlorid, propylparaben, kvarterní amoniové sloučeniny, jako je benzoát draselný a thimerosal; sekvestrační činidla zahrnující cyklodextriny; rozpouštědla, například aceton, alkohol, amylenhydrát, butanol, kukuřičný olej, bavlníkový olej, ethylacetát, glycerol, hexylenglykol, isopropylalkohol, isostearylalkohol, methanol, methylenchlorid, minerální olej, arašídový olej, kyseliny fosforečnou, polyethylenglykol, polyoxypropylen-15-stearylether, propylenglykol, propylenglykol diacetát, sesamový olej a purifikovanou vodu; stabilizátory, například sacharát vápenatý a thymol; povrchově aktivní činidla, například lapyrium chlorid; laureth 4, tj. alfa-dodecyl-omega-hydroxypoly(oxy-1,2-ethandiyl) nebo polyethylenglykol monododecylether.

Emulgačních činidel, jako jsou emulgační a zahušťovací činidla, se používá pro přípravu emulzí typu olej ve vodě, které mohou tvořit základ farmaceutických kompozic podle vynálezu. Jako příklady takových emulgačních činidel lze uvést neiontové emulgátory, jako alifatické alkoholy s 10 až 20 atomy uhlíku a tyto alkoholy kondenzované s 2 až 20 mol ethylenoxidu nebo propylenoxidu, alkylfenoly se 6 až 12 atomy uhlíku v alkylové části kondenzované se 2 až 20 mol ethylenoxidu, mono- a diestery ethylenglykolu a mastných kyselin s 10 až 20 atomy uhlíku, monoglyceridy mastných kyselin s 10 až 20 atomy uhlíku, diethylenglykol, polyethylenglykoly o molekulové hmotnosti 200 až 6000, propylenglykoly o molekulové hmotnosti 200 až 3000, a zejména sorbitol, sorbitan, polyoxyethylensor-

bitol, polyoxyethylensorbitan, hydrofilní voskové estery, cetostearylalkohol, oleylalkohol, alkoholy lanolinu, cholesterol, monoa diglyceridy, glycerylmonostearát, polyethylenglykolmonostearát, směsné mono- a diestery kyseliny stearové a ethylenglykolu a polyoxyethylenglykolu, propylenglykolmonostearát a hydroxypropylcelulosu. Lze také použít emulgačních činidel, která obsahují aktivní aminoskupiny, jako jsou aniontová emulgační činidla, jako mýdla mastných kyselin, například sodná, draselná nebo triethanolaminová mýdla mastných kyselin s 10 až 20 atomy uhlíku; amonium- nebo substituované amoniumalkylsulfáty s 10 až 30 atomy uhlíku v alkylové části, alkylsulfonáty s 10 až 30 atomy uhlíku a alkylethoxyethersulfonáty. Jako jiná vhodná emulgační činidla je možno uvést ricinový olej, hydrogenovaný ricinový olej, lecithin, a polymery 2-propenové kyseliny spolu s polymery akrylové kyseliny, v obou případech zesíťované allylethery sacharosy a/nebo penterythritolem, s různou viskozitou, které tvoří produkty označované jako karbomer 910, 934, 934P, 940, 941 a 1342. Použít lze také kationtových emulgátorů obsahujících aktivní aminoskupiny, jako emulgátorů na bázi kvarterních amoniových sloučenin, morfoliniových sloučenin a pyridiniových sloučenin, a podobně také amfoterních emulgátorů s aktivními aminoskupinami, jako kokobetainů, lauryldimethylaminoxidu a kokoylimidazolinu. Jako užitečné emulgátory a zahušťovací činidla lze také uvést cetylalkohol a stearan sodný, a přídatné látky, jako kyselinu olejovou, kyselinu stearovou a stearylalkohol.

Jako excipienty lze například uvést laurokapram a polyethylenglykol monomethylether.

Pokud farmaceutická kompozice podle vynálezu má být aplikována topicky, je možno použít látek usnadňujících penetraci, například dimethylisosorbidu, diethylglykol monoethyl-

etheru, 1-dodecylazacykloheptan-2-onu a dimethylsulfoxidu (DMSO). Takové kompozice budou obvykle obsahovat mastňové základy, jako je například vaselina, polyethylenglykol, lanolin a poloxamer, což je blokový kopolymer polyoxyethylenu a polyoxypropylenu, které mohou sloužit také jako povrchově aktivní látky nebo emulgační činidla.

Konzervačních činidel se používá pro ochranu farmaceutických kompozic podle vynálezu před degradačním působením mikroorganismů. Jako příklady takových látek lze uvést benzalkoniumchlorid, benzethoniumchlorid, alkylestery p-hydroxybenzoové kyseliny, deriváty hydantoinu, cetylpyrinidiumchlorid, monothioglycerol, fenol, fenoxyethanol, methylparaben, imidazolidinylmočovinu, dehydroacetát sodný, propylparaben, kvarterní amoniové sloučeniny, zejména polymerní, jako polixetoniumchlorid; benzoan draselný, formaldehydsulfoxylát sodný a thimerosal.

Sekvestračních činidel se používá pro zlepšení stability farmaceutických kompozic podle vynálezu. Jako jejich příklady lze uvést cyklodextriny, což jsou látky z rodiny přírodních cyklických oligosacharidů, které jsou s různými látkami schopny tvořit inkluzní komplexy a mají různě velké kruhy. Cyklodextriny se 6, 7 nebo 8 glukosovými zbytky v kruhu se obvykle označují jako alfa-cyklodextriny, beta-cyklodextriny a gamma-cyklodextriny. Jako vhodné cyklodextriny lze uvést alfa-cyklodextrin, beta-cyklodextrin, gamma-cyklodextrin, delta-cyklodextrin a kationizované cyklodextriny.

Jako rozpouštědla, kterých se může použít při výrobě farmaceutických kompozic podle vynálezu, lze například uvést aceton, alkohol, amylen hydrát, butanol, kukuřičný olej, bavlníkový olej, ethylacetát, glycerol, hexylenglykol, isopropylalkohol, isostearylalkohol, methanol, methylenchlorid,

minerální olej, arašídový olej, kyselinu fosforečnou, polyethylenglykol, polyoxypropylen-15-stearylether, propylen-glykol, propylenglykol diacetát, sesamový olej a purifikovanou vodu.

Jako vhodné stabilizátory, lze uvést například sacharát vápenatý a thymol.

Zahušťovacích činidel se obvykle používá ve formulacích určených pro topické podávání, u nichž je třeba dosáhnout požadované viskosity a zpracovatelských vlastností. Jako jejich příklady lze uvést cetylesterový vosk, myristylalkohol, parafin, syntetický parafin, emulgační vosk, mikrokrystalický vosk, bílý vosk a žlutý vosk.

Farmaceutickým kompozicím podle vynálezu lze často dodat požadované vlastnosti za použití cukrů, které také mohou zlepšit dosažené výsledky. Jako příklady cukrů lze uvést monosacharidy, disacharidy a polysacharidy, jako glukosu, xylosu, fruktosu, reosu, ribosu, pentosu, arabinosu, allosu, tallosu, altrosu, mannosu, galaktosu, laktosu, sacharosu, erythrosu, glyceraldehyd a jakékoliv jejich směsi.

Pro zlepšení stability vícesložkových farmaceutických kompozic podle vynálezu, pro posílení jejich stávajících nebo získání nových vlastností se používá povrchově aktivních látek. Povrchově aktivních látek se používá jako smáčedel, odpěňovadel, pro snížení povrchového napětí vody, nebo jako emulgátorů, dispersních činidel a penetračních činidel. Jako jejich příklady je možno uvést lapyriumchlorid; laureth 4, tj. alfa-dodecyl-omega-hydroxypoly(oxy-1,2-ethandiyl) nebo polyethylenglykol monododecylether; laureth 9, tj. směs polyethylenglykol monododecyletherů obsahujících v průměru 9 ethylenoxidových skupin na molekulu; monoethanolamin; nonoxynol 4, 9

a 10, tj. polyethylenglykol mono(p-nonylphenyl)ether; nonoxynol 15, tj. alfa-(p-nonylphenyl)-omega-hydroxypentadeka(oxyethylen); nonoxynol 30, tj. alfa-(p-nonylphenyl)-omega-hydroxy-triakonta(oxyethylen); poloxalen, tj. neiontový polymer typu polyethylenpolypropylenglykolu o molekulové hmotnosti asi 3000; poloxamer, uvedený výše v souvislosti s mastovými základy; polyoxyl 8, 40 a 50 stearát, tj. poly(oxy-1,2-ethandiyl), alfa hydro-omega-hydroxy-; oktadekanoát; polyoxyl 10 oleyl ether, tj. poly(oxy-1,2-ethandiyl), alfa-[(7)-9-oktadecenyl-omega-hydroxy-; polysorbate 40, tj. sorbitan, monohexadekanoát, poly(oxy-1,2-ethandiyl); polysorbate 60, tj. sorbitan, monooktadekanoát, poly(oxy-1,2-ethandiyl); polysorbate 65, tj. sorbitan, trioktadekanoát, poly(oxy-1,2-ethandiyl); polysorbate 80, tj. sorbitan, mono-9-monodecenoát, poly(oxy-1,2-ethandiyl); polysorbate 85, tj. sorbitan, tri-9-oktadecenoát, poly(oxy-1,2-ethandiyl); laurylsulfát sodný; sorbitanmonolaurát; sorbitan monooleát; sorbitan monopalmitát; sorbitan monostearát; sorbitan seskvioleát; sorbitan trioleát a sorbitan tristearát.

Farmaceutické kompozice podle tohoto vynálezu lze připravovat za použití velmi přímých způsobů, které jsou odborníkům v tomto oboru dobře známy. Pokud tyto kompozice jsou ve formě prostých vodných roztoků a/nebo roztoků v jiných rozpouštědlech, různé složky celkové kompozice se vzájemně uvádějí do styku v jakémkoliv praktickém pořadí, což je do značné míry dáno účelností. Složky se sníženou rozpustností ve vodě, které se však dostatečně rozpouštějí v jednom korozpouštědle mísitelném s vodou, je možno všechny rozpustit v tomto korozpouštědle a výsledný korozpouštědlový roztok poté přidat k vodné části nosiče, čímž se dosáhne jejich rozpuštění ve vodě. Pro usnadnění tohoto dispergačního/rozpouštěcího postupu je možno použít povrchově aktivních látek.

Pokud tyto kompozice mají mít formu emulze, její složky se uvádějí do styku za použití následujících postupů. Spojitá vodná fáze se nejprve zahřeje na teplotu od asi 60 do asi 95°C, přednostně od asi 70 do asi 85°C, zvolenou v závislosti na fyzikálních a chemických vlastnostech složek, které dotvářejí emulzi typu olej ve vodě. Poté, co spojitá vodná fáze dosáhne zvolené teploty, se složky, které se mají v této fázi přidat, smísí s vodou a dispergují za velmi rychlého míchání. Poté se teplota vody upraví přibližně na výchozí úroveň, a za mírného míchání se přidají složky kompozice (druhá fáze). V míchání se pokračuje po dobu asi 5 až asi 60 minut, přednostně asi 10 až asi 30 minut, v závislosti na složkách přidaných v prvních dvou fázích. Poté se kompozice pasivně nebo aktivně ochladí na asi 20 až asi 55°C a přidají se všechny složky ve zbývajících fázích. Poté se přidá voda v množství, které je dostatečné pro dosažení její předem stanovené koncentrace v celé kompozici.

Farmaceutické kompozice podle tohoto vynálezu mohou mít formu sterilních injekčních přípravků, například sterilních vodných nebo olejových injekčních suspenzí. Tyto suspenze je možno připravovat způsoby známými v tomto oboru za použití vhodných dispergačních činidel nebo smáčedel a suspenzních činidel. Sterilním injekčním přípravkem také může být sterilní injekční roztok nebo suspenze v netoxickém ředidle nebo rozpouštědle vhodném pro parenterální podávání, například ve formě roztoku v 1,3-butandiolu. Mezi vhodná vehikula a rozpouštědla, kterých lze použít, patří voda, Ringerův roztok a isotonický roztok chloridu sodného. Kromě toho se jako rozpouštědel nebo suspenzních médií používá sterilních stálých olejů. K tomuto účelu se používá jakýchkoliv stabilizovaných olejů, včetně syntetických mono- nebo diglyceridů. Při výrobě injekčních přípravků jsou užitečné mastné kyseliny, jako kyselina olejová a její glyceridové deriváty, stejně jako

přírodní farmaceuticky vhodné oleje, jako je olivový olej nebo ricinový olej, zejména v polyoxyethylovaných verzích. Tyto olejové roztoky nebo suspenze mohou rovněž obsahovat alkoholická ředidla nebo dispergační činidla s dlouhým řetězcem, jako je Rh, HCIX nebo podobný alkohol.

Farmaceutické kompozice podle vynálezu je možno podávat perorálně v jakékoliv dávkovací formě, která je vhodná pro perorální podávání. Jako neomezující příklady takových forem je možno uvést tobolky, tablety, vodné suspenze nebo roztoky. V případě perorálních tablet lze jako příklady obvyklých ředidel uvést laktosu a kukuřičný škrob. Obvykle se také přidávají lubrikační činidla, jako stearan hořečnatý. Jako vhodná ředidla pro použití v tobolkách je možno uvést laktosu a sušený kukuřičný škrob. Pokud jsou pro perorální použití potřebné vodné suspenze, účinná přísada se smísí s emulgačními a suspenzními činidly. V případě potřeby lze také přidat určitá sladidla, aromatizační nebo barvicí činidla. Farmaceutické kompozice podle tohoto vynálezu je rovněž možno podávat ve formě rektálních čípků. Čípky je možno připravit tak, že se činidlo smísí s vhodným nedráždivým excipientem, který je při teplotě místnosti tuhý, ale při teplotě v rektu kapalný, takže v něm taje, přičemž se uvolňuje léčivo. Jako příklady takových excipientů lze uvést kakaové máslo, včelí vosk a polyethylen-glykoly.

Farmaceutické kompozice podle vynálezu je také možno podávat topicky, zejména pokud cíl léčení zahrnuje oblasti nebo orgány, které jsou snadno dostupné pro topickou aplikaci, jako je tomu v případě chorob očí, kůže nebo dolního intestinnálního traktu. Topické přípravky pro všechny tyto oblasti nebo orgány se připravují snadno.

Topické podávání do dolní části intestinálního traktu se může provádět za použití rektálních čípků, jak je to uvedeno výše nebo vhodných střevních nálevů. Lze rovněž použít topicky účinných transdermálních náplastí.

Farmaceutické kompozice pro topické podávání mohou být zpracovány do formy vhodných mastí, které obsahují účinnou složku suspendovanou nebo rozpuštěnou v jednom nebo větším počtu nosičů. Jako neomezující příklady nosičů pro topické podávání sloučenin podle tohoto vynálezu je možno uvést minerální oleje, tekutou vaselinu, bílou vaselinu, propylen-glykol, polyoxyethylen, polyoxypropylenovou sloučeninu, emulgační vosk a vodu. Farmaceutické kompozice také mohou být zpracovány do formy vhodných lotionů nebo krémů, které obsahují účinnou složku suspendovanou nebo rozpuštěnou v jednom nebo větším počtu nosičů. Jako neomezující příklady vhodných nosičů je možno uvést minerální oleje, sorbitan monostearát, polysorbát, cetylesteryový vosk, cetearylalkohol, 2-oktyldodekanol, benzylalkohol a vodu.

Do rozsahu farmaceutických kompozic podle tohoto vynálezu spadají kompozice obsahující terapeutické účinné množství účinné přísady zahrnující sloučeninu podle vynálezu potřebné pro léčení nebo prevenci chorob, poruch a stavů zprostředkovaných nebo souvisejících s modulací aktivity PDE4, zejména PDE4D, popsanou výše v dávkovací formě vhodné pro systemické podávání. Tyto farmaceutické kompozice obsahují účinnou přísadu v kapalně formě vhodné pro podávání prostřednictvím (1) injekcí nebo infusí, a to intraarteriálních, intra- nebo transdermálních, subkutánních, intramuskulárních, intraspinálních, intracékrálních nebo intravenosních, přičemž účinná přísada je (a) obsažena v roztoku jako solut; (b) obsažena v nespojitě fázi emulze nebo v nespojitě fázi inverzní emulze, která se po injekci nebo infuzi invertuje, přičemž takové

emulze obsahují vhodné emulgátory; nebo (c) obsažena v suspenzi jako suspendovaná pevná látka v koloidní nebo mikročasticové formě, přičemž taková emulze obsahuje vhodná suspenzní činidla; (2) injekcí nebo infusí do vhodných tělesných tkání nebo dutin ve formě depotu, přičemž tato kompozice poskytuje zásobu účinné složky a umožňuje její následné odložené, prodloužené a/nebo řízené uvolňování pro systemickou distribuci; a dále pro (3) podávání farmaceutické kompozice ve vhodné pevné formě instilací, inhalací nebo insuflací do vhodných tělesných tkání nebo dutin, přičemž účinná přísada je (a) obsažena v pevné implantační kompozici, která umožňuje její odložené, prodloužené a/nebo řízené uvolňování; (b) obsažena v časticové kompozici určené pro inhalaci do plic; nebo (c) obsažena v časticové kompozici, která je určena pro vehnání do vhodné tělesné tkáně nebo dutiny, přičemž tato kompozice umožňuje odložené, prodloužené a/nebo řízené uvolňování účinné přísady; (4) pozření takové farmaceutické kompozice v pevné nebo kapalně vhodné pro perorální dodávku účinné přísady, přičemž tato účinná přísada je obsažena v pevné dávkovací formě nebo (b) v kapalně dávkovací formě.

Jako zvláštní dávkovací formy výše uvedených farmaceutických kompozic lze uvést (1) čípky, jako speciální typ implantátu, které obsahují základy, které jsou při teplotě místnosti tuhé, ale při tělesné teplotě tají a pomalu uvolňují účinnou přísadu, kterou jsou napuštěny, do okolní tkáně, jíž je absorbována a transportována k účinnému systemickému využití; (2) pevné perorální dávkovací formy zvolené ze souboru sestávajícího ze (a) perorálních tablet, tobolek, oválných potahovaných tablet, pastilek a multičastic s odloženým uvolňováním; (b) tablet a tobolek potahovaných enterickými povlaky, které zabraňují uvolňování a absorpci v žaludku, a usnadňují dodávku léčiva do vzdálenějších míst; (c)

perorální tablety, tobolky a mikročástice s prodlouženým uvolňováním, které umožňují systemickou dodávku účinné přísady řízeným způsobem až 24 hodin; (d) tablety s rychlým rozpouštěním; (e) zapouzdřené roztoky; (f) ústní pasty; (g) granulární formy, které jsou popřípadě začleněny do potravy léčeného pacienta; a (h) kapalně perorální dávkovací formy zvolené ze souboru sestávajícího z roztoků, suspenzí, emulzí, inverzních emulzí, elixírů, extraktů, tinktur a koncentrátů.

Do rozsahu tohoto vynálezu spadají farmaceutické kompozice, kde terapeuticky účinné množství účinné přísady zahrnující sloučeninu podle vynálezu potřebné pro léčení nebo prevenci chorob, poruch a stavů zprostředkovaných nebo souvisejících s modulací aktivity PDE4, zejména PDE4D, popsanou výše, je ve formě vhodné pro místní podávání léčenému pacientu, přičemž farmaceutická kompozice obsahuje tuto účinnou přísadu ve vhodné kapalně formě pro místní dodávku prostřednictvím (1) injekcí nebo infusí na místo, a to intraarteriálních, intraartikulárních, intrachondriálních, intrakostálních, intracystických, intra- nebo transdermálních, intrafasikulárních, intraligamentosních, intramedulárních, intramuskulárních, intranasálních, intraneurálních, intraokulárních (tzn. oftalmické podávání), intraosteálních, intrapelvických, intraperikardiálních, intraspinálních, intrasternálních, intrasynoviálních, intratarsálních nebo intracékálních; přičemž tato kompozice obsahuje složky, které umožňují odložené uvolňování, řízené uvolňování a/nebo prodloužené uvolňování účinné přísady na takové místo, a přičemž účinná přísada je (a) obsažena v roztoku jako solut; (b) obsažena v nespojitě fázi emulze nebo v nespojitě fázi inverzní emulze, která se po injekci nebo infusi invertuje, přičemž takové emulze obsahují vhodné emulgátory; nebo (c) obsažena v suspenzi jako suspendovaná pevná látka v koloidní nebo mikročásticové formě, přičemž taková emulze obsahuje vhodná suspenzní

činidla; (2) injekcí nebo infusí ve formě depotů dodávajících účinnou přísadu na místo, přičemž tato kompozice poskytuje zásobu účinné složky a umožňuje její následné odložené, prodloužené a/nebo řízené uvolňování na dané místo a obsahuje složky, které zajišťují převážně místní účinnost účinné přísady a nízkou systemickou účinnost; nebo ve vhodné pevné formě pro podávání tohoto inhibitoru prostřednictvím (3) instilací, inhalací nebo insuflací do místa, přičemž účinná přísada je (a) obsažena v pevné implantační kompozici, která se umístí na dané místo a popřípadě umožňuje odložené, dlouhodobé a/nebo řízené uvolňování účinné přísady v místě; (b) v částicové kompozici určené pro inhalaci do místa zahrnujícího plíce; nebo (c) obsažena v částicové kompozici, která je určena pro vehnání do vhodného místa, přičemž tato kompozice obsahuje složky, které zajišťují převážně místní působení účinné přísady a malé systemické působení a popřípadě umožňují odložené, prodloužené a/nebo řízené uvolňování účinné přísady na dané místo. Farmaceutické kompozice pro oční podávání mohou být připravovány ve formě mikronizované suspenze v isotonickém sterilním solném roztoku s nastaveným pH, nebo přednostně, ve formě roztoků v isotonickém sterilním solném roztoku s nastaveným pH, popřípadě za přítomnosti konzervačního činidla, jako je benzylalkoniumchlorid. Farmaceutické kompozice pro oční podávání mohou být také zpracovány do podoby mastí, jako je například vaselinová mast.

Farmaceutické kompozice podle tohoto vynálezu je rovněž možno podávat ve formě nosního spreje nebo inhalací za použití rozprašovače, inhalátoru pro suché prášky nebo dávkovacího inhalátoru. Takové kompozice se připravují postupy dobře známými v oboru farmacie a mohou mít podobu roztoků v solném roztoku, za použití benzylalkoholu nebo jiných vhodných konzervačních činidel, posilovačů absorpce zvyšujících biolo-

gickou dostupnost, fluorovaných uhlovodíků a/nebo jiných obvyklých solubilizačních nebo disperzních činidel.

Jak již bylo uvedeno výše, účinné přísady obecného vzorce 1.0.0 podle vynálezu je možno podávat léčenému pacientu systemicky jako farmaceutické kompozice v kapalně formě vhodné pro injekční nebo infusní podávání. V těle pacienta existuje řada míst a orgánových systémů, které umožňují formulovat farmaceutické kompozice, které po injekčním nebo infusním podání proniknou do celého těla a celého orgánového systému léčeného pacienta. Injekce je jednorázová dávka farmaceutické kompozice se vpravuje, obvykle za použití injekční stříkačky, do dané tkáně. Většina obvyklých typů injekcí je intramuskulárních, intravenosních a subkutánních. Oproti tomu infuze je postupné uvádění farmaceutické kompozice do dané tkáně. Infuze jsou většinou intravenosní. Jako jiné typy injekcí lze uvést injekce intraarteriální, intra- nebo transdermální (včetně subkutánních) nebo intraspinální, zejména intracékalní. V těchto kapalných farmaceutických kompozicích může být účinná přísada obsažena v roztoku jako solut. To je nejobvyklejší a vysoce přednostní typ kompozice, ale vyžaduje, aby účinná přísada byla ve formě soli, která je přiměřeně dobře rozpustná ve vodě. Zdaleka nejvýhodnějším rozpouštědlem pro takové kompozice je voda (nebo solný roztok). Příležitostně je možno použít také přesycených roztoků, ale problémy s jejich stabilitou je činí nepraktické pro každodenní použití.

Pokud není možné získat formu některé sloučeniny obecného vzorce 1.0.0, která by byla v dostatečné míře rozpustná ve vodě, jak se to občas stává, přicházejí v úvahu emulze. Odborník v tomto oboru bude schopen takovou emulzi připravit v rámci odborné rutiny. Emulze jsou disperze malých globulí, nespojitě či vnitřní fáze, ve druhé kapalině, spojitě či vnější fázi, s níž jsou nemísitelné. Tyto dvě kapaliny se ve

stavu emulze udržují za použití farmaceuticky vhodných emulgátorů. Pokud je tedy účinnou přísadou olej nerozpustný ve vodě, podává se ve formě emulze, v níž tvoří nespojitou fázi. Emulze lze také použít v případě, že je účinná přísada nerozpustná ve vodě, ale je možno ji rozpustit v rozpouštědle, které je nemísitelné s vodou. Ačkoliv je účinnou přísadu nejčastěji možno použít jako nespojitě či vnitřní fáze emulzí, které jsou označovány jako emulze typu olej ve vodě, lze ji také použít jako nespojitě či vnitřní fáze inverzní emulze, která je označována jako emulze typu voda v oleji. V tomto případě je účinná přísada rozpustná ve vodě, a lze ji tedy podávat ve formě prostého vodného roztoku. Inverzní emulze však po injekčním nebo infusním podání do vodného prostředí, jako je krev, invertují a oproti vodným roztokům poskytují výhodu rychlého a efektivního dispergování účinné přísady v tomto vodném prostředí. Inverzní emulze se připravují za použití odpovídajících farmaceuticky vhodných emulgačních činidel, která jsou odborníkům v tomto oboru dobře známa. Pokud je účinná přísada omezeně rozpustná ve vodě, lze ji podávat ve formě suspenze pevné látky v koloidní nebo mikročásticové formě. Tyto suspenze se připravují za použití odpovídajících vhodných suspenzních činidel. Suspendované látky obsahující účinnou přísadu lze také formulovat na kompozice s odloženým, prodlouženým a/nebo řízeným uvolňováním.

Ačkoliv se systemické podávání nejčastěji provádí prostřednictvím injekcí nebo infusí kapaliny, existuje řada situací, kdy bude výhodné nebo dokonce nezbytné dodat účinnou přísadu ve formě pevné látky. Pevné látky se systemicky podávají instilací, inhalací nebo insuflací farmaceutické kompozice ve vhodné pevné formě obsahující účinnou přísadu. Instilace účinné přísady může vyžadovat zavedení pevné implantační kompozice do vhodné tělesné tkáně nebo dutiny. Implantát

může obsahovat matrici z biokompatibilních a bioerodovatelných látek, v níž jsou dispergovány částice pevné účinné přísady, nebo v níž jsou zachyceny globule nebo celý kapalně účinné přísady. Je žádoucí, aby matrice byla v těle odbourána a zcela absorbována. Matricové kompozice se také přednostně volí z důvodu řízeného, prodlouženého a/nebo odloženého uvolňování účinné přísady po prodlouženou dobu, dokonce po dobu několika měsíců.

Pojmem "implantát" se často označuje pevná farmaceutická kompozice obsahující účinnou přísadu, zatímco pod pojmem "depot" se obvykle rozumí kapalná farmaceutická kompozice obsahující účinnou přísadu, která je uložena ve vhodné tělesné tkáni nebo dutině za vzniku rezervoáru či poolu, který pomalu migruje do okolních tkání a orgánů a nakonec dosáhne systemické distribuce. Tyto rozdíly však často nejsou respektovány, a tak se předpokládá, že do rozsahu vynálezu spadají i kapalně implantáty a pevné depotní formy a dokonce směsné formy takových pevných a kapalných forem. Čípky je možno považovat za typ implantátu, jelikož obsahují základy, které jsou při teplotě místnosti tuhé, ale při tělesné teplotě tají a pomalu uvolňují účinnou přísadu, kterou jsou napuštěny, do okolní tkáně, již je absorbována a transportována k účinnému systemickému využití.

Systemické podávání lze také provádět inhalací nebo insuflací prášku, tj. částicové kompozice obsahující účinnou přísadu. Například účinnou přísadu ve formě prášku je možno inhalovat do plic za použití obvyklých zařízení vytvářejících aerosoly částicových formulací. Účinná přísada ve formě částicové formulace se také může podávat insuflací, tj. vechnáním nebo jiným dispergováním do vhodné tělesné tkáně nebo dutiny, a to jednoduchým rozprášením nebo za použití obvyklých zařízení vytvářejících aerosoly částicových formulací. Tyto

částicové kompozice také mohou být formulovány tak, aby umožňovaly odložené, prodloužené a/nebo řízené uvolňování účinné přísady v souladu s dobře známými principy a materiály.

Jako jiné prostředky pro systemické podávání účinných přísad podle vynálezu v kapalně nebo pevné formě je možno uvést transdermální, intranasální a oftalmické způsoby. Zejména je možno připravovat transdermální náplasti, které se aplikují na kůži léčeného pacienta a poté účinná přísada v důsledku své formulované rozpustnosti migruje přes epidermis do dermálních vrstev pacientovy kůže, kde se stává částí jeho celkového oběhu, čímž se nakonec dosáhne její systemické distribuce po požadovanou prodlouženou dobu. Do rozsahu vynálezu také spadají implantáty, které se umísťují pod epidermální vrstvu kůže, tj. mezi epidermis a dermis kůže léčeného pacienta. Takové implantáty se formulují v souladu s dobře známými principy a materiály, kterých se v tomto oboru obvykle používá, a lze je připravovat tak, aby umožňovaly řízené, prodloužené a/nebo odložené uvolňování účinné přísady do systemického oběhu pacienta. Tyto subepidermální (subkutikulární) implantáty lze aplikovat stejně snadno jako transdermální náplasti, a dosáhne se i stejné efektivnosti dodávky léčiva, avšak bez omezení daných možností degradace, poškození nebo nechtěného odstranění v důsledku expozice na horní vrstvě pacientovy kůže.

Pod pojmem "podávání" se rozumí poskytování farmaceutické kompozice pacientovi, který takové léčení potřebuje, jakýmkoliv z výše popsaných způsobů, přičemž účinná přísada je sloučeninou obecného vzorce 1.0.0 nebo jejím proléčivem, derivátem nebo metabolitem, užitečným při léčení choroby, poruchy nebo stavu zprostředkovaného nebo souvisejícího s modulací aktivity PDE4, zejména PDE4D, u takového pacienta. Do rozsahu vynálezu tedy spadají všechny sloučeniny, které jsou

po podání pacientovi schopny přímo nebo nepřímo poskytnout sloučeninu obecného vzorce 1.0.0. Takové sloučeniny jsou označovány jako proléčiva. Pro přípravu takových proléčivových forem sloučenin obecného vzorce 1.0.0 existuje řada dobře zavedených způsobů.

Dávkování a četnost dávek sloučenin obecného vzorce 1.0.0 podle tohoto vynálezu, které jsou účinné při léčení choroby, poruchy nebo stavu zprostředkovaného nebo souvisejícího s modulací PDE4, zejména PDE4D, bude záviset na řadě faktorů, jako je povaha ligandu atd., velikost pacienta, léčebný cíl, povaha léčené choroby, konkrétně použitá farmaceutická kompozice a pozorování a závěry ošetřujícího lékaře.

Například v případě perorálních dávkovacích forem, jako tablet nebo tobolek, bude vhodná úroveň dávky sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 podle vynálezu ležet v rozmezí od asi 1,0 μg do asi 50,0 mg/kg tělesné hmotnosti za den, přednostně od asi 5,0 μg do asi 5,0 mg/kg tělesné hmotnosti za den, výhodněji od asi 10,0 μg do asi 1,0 mg/kg tělesné hmotnosti za den, a nejvýhodněji od asi 20,0 μg do asi 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti za den.

Pokud se dávkovací forma podává topicky do průdušek a plic, například pomocí inhalátoru pro prášky nebo pomocí rozmlžovače, bude vhodná úroveň dávky sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 podle vynálezu ležet v rozmezí od asi 0,001 μg do asi 10,0 mg/kg tělesné hmotnosti za den, přednostně od asi 0,5 μg do asi 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti za den, výhodněji od asi 1,0 μg do asi 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti za den, a nejvýhodněji od asi 2,0 μg do asi 0,05 mg/kg tělesné hmotnosti za den pro účinnou přísadu.

Vhodná úroveň dávkování sloučenin obecného vzorce 1.0.0 podle vynálezu za použití reprezentativní tělesné hmotnosti 10 kg a 100 kg, která slouží pro ilustraci rozmezí denního dávkování při topickém podávání popsaného výše, bude ležet v rozmezí asi 1,0 až 10,0 μg a 500,0 až 5000,0 mg za den, přednostně asi 5,0 až 50,0 μg a 5,0 až 50,0 mg za den, výhodněji asi 100,0 až 1000,0 μg a 10,0 až 100,0 mg za den, a nejvýhodněji asi 200,0 až 2000,0 μg a asi 5,0 až 50,0 mg za den aktivní složky zahrnující sloučeninu obecného vzorce 1.0.0. Tato množstevní rozmezí dávek představují celkové množství účinné složky podané pacientu za den. Počet dávek podaných během dne závisí na farmakologických a farmakokinetických faktorech, jako je poločas aktivní přísady, který odráží rychlost jejího katabolismu a clearance, jakož i minimální a optimální hladinu aktivní přísady v plasmě nebo jiných tělesných tekutinách pacienta, která je potřebná pro účinnou terapii.

Při rozhodování o počtu dávek a množství účinné přísady podávaných za den je třeba brát v úvahu řadu dalších faktorů. Takovým faktorem je v neposlední řadě individuální odpověď léčeného pacienta. Pokud se například aktivní složky používá pro topické léčení nebo prevenci asthma inhalací aerosolu do plic, budou se denně podávat jedna až čtyři dávky, které vznikají činností odměrného zařízení, tedy "obláčků" inhalátoru, přičemž každá dávka bude obsahovat od asi 50,0 μg do asi 10,0 mg účinné přísady.

Příklady provedení vynálezu

11.0 Preparativní postupy a pracovní příklady

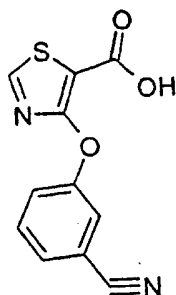
Vynález je blíže objasněn v následujících preparativních postupech a příkladech provedení. Tyto postupy a příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

V dále uvedených preparativních postupech jsou popsány způsoby výroby meziproduktů, kterých se používá při výrobě konkrétních sloučenin obecného vzorce 1.0.0. V navazujících příkladech jsou popsány způsoby výroby konkrétních sloučenin obecného vzorce 1.0.0, na jejichž základě odborník v tomto oboru bude tyto sloučeniny schopen snadno připravit. Odborníku v tomto oboru však bude zřejmé, že pro jejich výrobu jsou dostupné i jiné varianty.

V následujících preparativních postupech jsou připravené sloučeniny charakterizovány hmotnostní spektrální analýzou GCMS, AMPI, APCI nebo termosprejovými metodami. Všechna spektra ^1H NMR byla stanovena na zařízení pracujícím při 400 MHz.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1

4-(3-Kyanofenoxy)thiazol-5-karboxylová kyselina vzorce 9.0.1



(9.0.1)

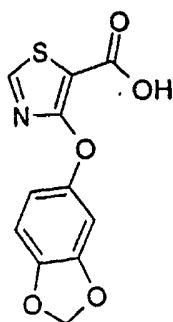
Směs 375 mg (1,4 mmol) ethylesteru 4-(3-kyanofenoxy)-thiazol-5-karboxylové kyseliny, 1,4 ml 1M hydroxidu lithného a 10 ml tetrahydrofuranu se 18 hodin míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zkoncentruje v rotačním odpařováku. Získá se žlutý olej, který se zředí 1M kyselinou chlorovodíkovou (30 ml), přičemž dojde k vysrážení bílé pevné látky. Tato pevná látka se odfiltruje a vysuší za použití sušicí pistole. Získá se 265 mg bílého prášku.

APCI M/S (m/z M^+-1): 245.

Sloučeniny z preparativních postupů 1a-1b se připraví podle preparativního postupu 1 za použití ethylesteru odpovídající oxythiazol-5-karboxylové kyseliny. Reakce probíhá po dobu 1 až 24 hodin.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 a

4-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karboxylová kyselina
vzorce 9.0.2

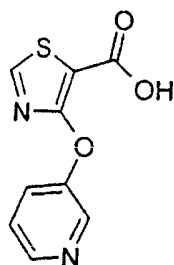


(9.0.2)

APCI M/S (m/z M^++1): 266.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 b

4-(Pyridin-3-yloxy)thiazol-5-karboxylová kyselina vzorce 9.0.3

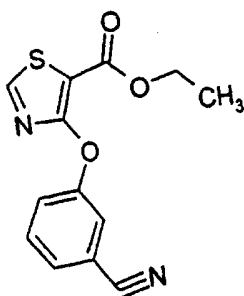


(9.0.3)

APCI M/S (m/z $M^+ + 1$): 221.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2

Ethylester 4-(3-kyanofenoxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny
vzorce 9.0.4



(9.0.4)

Směs 665 mg (3,5 mmol) ethylesteru 4-chlorthiazol-5-karboxylové kyseliny, 416 mg (3,5 mmol) 3-kyanofenolu, 2,4 g (7,3 mmol) uhličitanu cesného a 60 ml dimethylformamidu se v olejové lázni za míchání 72 hodin zahřívá na 80°C. Reakční směs se ochladí a nalije do 70 ml vody. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 40 ml). Spojené extrakty se promyjí vodou (2 x 50 ml) a vodným chloridem sodným (1 x 50 ml), vysuší síranem sodným a zkoncentrují v rotačním odpařováku. Olejovitý zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu Biotage Flash 40S[®] naplněném methylenchloridem za použití směsi 20 % ethylacetát/80 % hexany jako elučního činidla. Získá se 375 mg světle žlutého oleje.

24.05.04

24.05.94

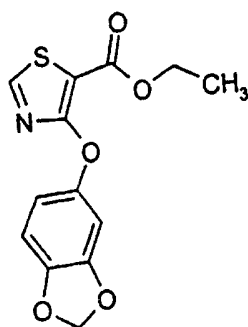
284

APCI M/S (m/z $M^+ + 1$): 275.

Sloučeniny z preparativních postupů 2a-2b se připraví způsobem popsaným v preparativním postupu 1 za použití odpovídajícího fenolu. Reakční doba je 1 hodina až 72 hodin.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 a

Ethylester 4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karboxylové
kyseliny vzorce 9.0.5

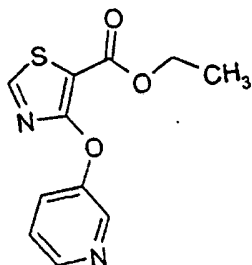


(9.0.5)

Získá se surová látka.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 b

Ethylester 4-(pyridin-3-yloxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny
vzorce 9.0.6

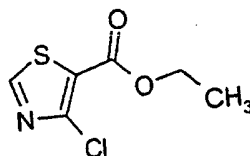


(9.0.6)

APCI M/S (m/z $M^+ + 1$): 251

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3

Ethylester 4-chlorthiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 9.0.7

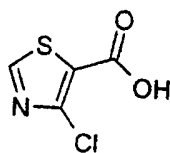


(9.0.7)

Směs 2,0 g (12,2 mmol) 4-chlorthiazol-5-karboxylové kyseliny a 6,24 ml (85,6 mmol) thionylchloridu se 2 hodiny míchá při teplotě zpětného toku. Reakční směs se zkoncentruje v rotačním odpařováku a během 2 hodin pod vývěvou za vysokého vakua. Zbytek se zředí ethanolem. Ethanolická směs se 18 hodin zahřívá ke zpětnému toku, zkoncentruje v rotačním odpařováku a zbytek se zředí methylenchloridem. Výsledná směs se nechá projít před sloupec silikagelu za použití methylenchloridu jako elučního činidla a zkoncentruje v rotačním odpařováku. Získá se 1,49 g světle žluté pevné látky o teplotě tání 43 až 45°C.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4

4-Chlorthiazol-5-karboxylová kyselina vzorce 9.0.8



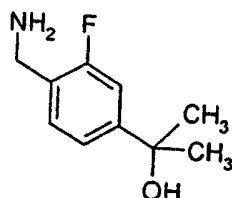
(9.0.8)

K míchané směsi 10,3 g (69,8 mmol) 4-chlorthiazol-5-karbaldehydu (Journal of the Chemical Society, Perkins Transactions, 1992, 973-978), 296 ml (2792 mmol) 2-methyl-2-butenu a 200 ml terc-butanolu se během 20 minut přikape roztok 50,5 g (558 mmol) NaClO₂, 50,2 g (419 mmol) NaH₂PO₄ ve 300 ml vody. Reakční směs se 1 hodinu míchá a poté v rotačním

odpařováku zkoncentruje na třetinový objem. Výsledný roztok se za rychlého míchání okyselí 6M kyselinou chlorovodíkovou. Vysrážená pevná látka se odfiltruje a přes noc suší na vzduchu za vysokého vakua. Získá se 10,6 g bílé pevné látky o teplotě tání 235 až 240°C (za rozkladu).

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 5

2-(4-Aminomethyl-3-fluorfenyl)propan-2-ol vzorce 9.0.9



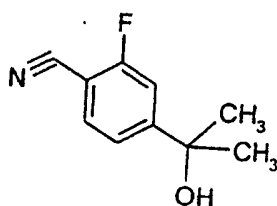
(9.0.9)

K míchanému roztoku 1,95 g (0,011 mol) 2-fluor-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)benzonitrilu ve 30 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při 0°C přikape 34 ml (0,034 mol) 1,0M lithium-aluminiumhydridu. Výsledná směs se zahřeje na teplotu místnosti, 30 minut zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na 0°C a rozloží přikapáním 20 ml methanolu. Methanolická směs se zředí 700 ml trichlormethanu a promyje 100 ml vody. Vzniklá suspenze se přefiltruje přes celit. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se 1,6 g jantarově zbarveného oleje.

APCI M/S (m/z $M^+ + 1$): 183.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 6

2-Fluor-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)benzonitril vzorce 9.0.10



(9.0.10)

24.05.04

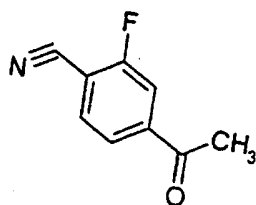
24.05.04

287

K míchané suspenzi 4,7 g (0,019 mol) bezvodého chloridu ceritého ve 30 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při 0°C přikape 6 ml 3,0M methylumchloridu. Výsledná směs se 45 minut míchá při 0°C, načež se k ní při 0°C přikape roztok 2,5 g (0,015 mol) 4-acetyl-2-fluorbenzonitrilu ve 200 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Vzniklá směs se 1 hodinu míchá při 0°C a poté rozloží přikapáním 2N kyseliny octové. Získaná směs se nalije do 200 ml vody a 2N kyselinou octovou okyselí na pH 2. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (2 x 200 ml). Ethylacetátové extrakty se spojí, promyjí vodou (2 x 40 ml) a vodným chloridem sodným (1 x 40 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují na olej. Tento zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi 50 % ethylacetát/50 % hexany jako elučního činidla. Získá se 1,95 g jantarově zbarveného oleje. APCI M/S (m/z M⁺+1): 179.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 7

4-Acetyl-2-fluorbenzonitril vzorce 9.0.11



(9.0.11)

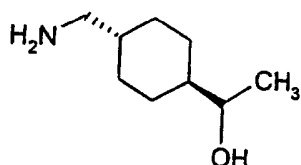
Směs 5,0 g (0,02 mol) 4-brom-2-fluorbenzonitrilu, 6 ml TEA, 906 mg (0,0022 mol) dppp, 5,8 g (0,04 mol) TIOAc a 448 mg (0,002 mol) Pd(OAc)₂ v 50 ml dimethylformamidu se odvzdušní pod proudem dusíku. Poté se směs 7 hodin zahřívá na 90°C, ochladí na teplotu místnosti a přidá se k ní 25 ml 2M kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá směs se 30 minut míchá a nalije do 300 ml vody. Vodná směs se extrahuje diethyletherem (2 x 300 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (2 x 80 ml) a vodným chloridem sodným (1 x 80 ml), vysuší síranem hořečnatým a

zkoncentrují na olejovitý zbytek. Tento zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi 30 % ethylacetát/70 % hexany jako elučního činidla. Získá se 2,5 g žlutooranžového oleje.

APCI M/S (m/z $M^+ + 1$): 164.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 8

trans-(-)-1-(4-Aminomethylcyklohexyl)ethanol vzorce 9.0.12



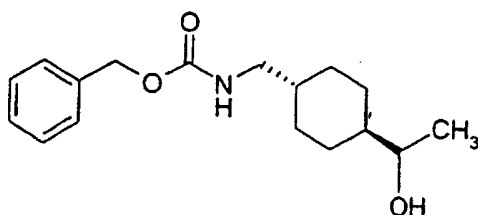
(9.0.12)

Do 500ml Parrovy nádoby se předloží 400 mg hydroxidu palladnatého, 7,0 g (24,1 mmol) benzylesteru trans-(-)-[4-(1-hydroxyethyl)cyklohexylmethyl]karbamové kyseliny, 125 ml ethylacetátu a 125 ml methanolu. Reakční směs se 2 hodiny třepe za tlaku vodíku 343,5 kPa. Výsledná suspenze se přefiltruje přes celit a zkoncentruje. Získá se 3,6 g bílé pevné látky.

APCI M/S (m/z $M^+ + 1$): 158.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 9

Benzylester trans-(-)-[4-(1-hydroxyethyl)cyklohexylmethyl]-karbamové kyseliny vzorce 9.0.13



(9.0.12)

24.05.04

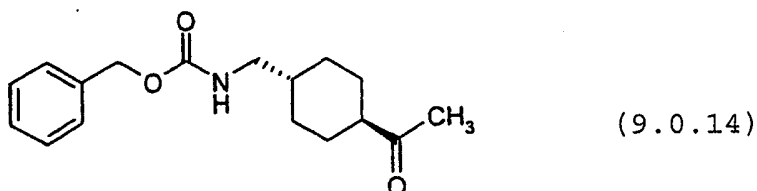
289

24.05.04

Do 250ml nádoby vysušené plamenem se předloží 7,95 g (27,5 mmol) benzylesteru trans-(4-acetylcyklohexylmethyl)karbamové kyseliny, 60 ml bezvodého tetrahydrofuranu a 2,7 ml (2,7 mmol) 1M (S)-2-methyl-CBS-oxazaborolidinu. Výsledná směs se zahřeje na 50°C a poté se k ní během 10 minut přikape 11 ml (22 mmol) 2M BH₃.DMS. Reakční směs se rozloží 25 ml methanolu a zkoncentruje na olej. Tento zbytek se zředí vodou a vodná směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 40 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (1 x 100 ml) a vodným chloridem sodným (1 x 100 ml), vysuší síranem sodným a zkoncentrují na bílý pevný zbytek, který se chromatografuje na silikagelu za použití směsi 50 % ethylacetát/50 % hexany jako elučního činidla. Získá se 7,0 g bílé pevné látky o teplotě tání 83 až 84°C.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 0

Benzylester trans-(4-acetylcyklohexylmethyl)karbamové kyseliny
vzorce 9.0.14

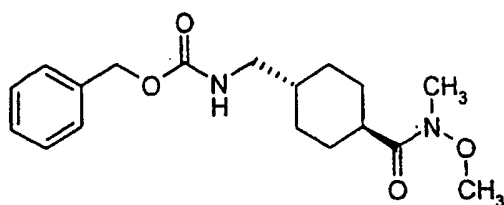


Do 500 ml nádoby se předloží 15,2 g (45,4 mmol) benzylesteru trans-[4-(methoxymethyl-karbamoyl)cyclohexylmethyl]-karbamové kyseliny a 350 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Výsledný roztok se ochladí na 0°C, načež se k němu během 10 minut přikape 3M methylmagnesiumchlorid. Reakční směs se 1 hodinu míchá při 0°C, rozloží 20 ml 2N kyseliny octové a nalije do 300 ml vody. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 200 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí 0,5M kyselinou chlorovodíkovou (1 x 100 ml), vodou (1 x 100 ml) a

vodným chloridem sodným (1 x 100 ml), vysuší síranem sodným a zkoncentrují na pevný zbytek. Tato pevná látka se překrystaluje z IPE a odfiltruje. Získá se 5,5 g bílé pevné látky o teplotě tání 66 až 67°C.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 1

Benzylester trans-[4-(methoxymethylkarbamoyl)cyklohexyl-methyl]karbamové kyseliny vzorce 9.0.15



(9.0.15)

Do jednolitrové nádoby se předloží 25,02 g (85,9 mmol) trans-4-(benzyloxykarbonylaminomethyl)cyklohexankarboxylové kyseliny, 9,21 g (94,5 mmol) hydrochloridu O,N-dimethylhydroxylaminu, 41,8 g (94,5 mmol) BOP, 750 ml methylenchloridu a 75 ml diisopropylethylaminu. Reakční směs se přes noc míchá pod atmosférou dusíku. Výsledný roztok se promyje vodou, 5% kyselinou citronovou (2 x 300 ml), nasyceným hydrogenuhlíčanem sodným (2 x 300 ml) a vodným chloridem sodným (1 x 300 ml), vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Olejovitý zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi 50 % ethylacetát/50 % hexany. Získá se 27,2 g čirého oleje, který během stání ztuhne.

PBMS (m/z $M^+ + 1$): 335.

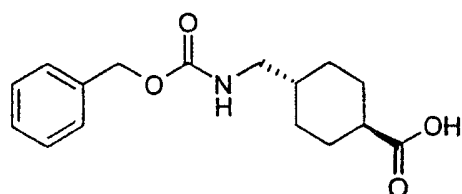
P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 2

trans-4-(Benzyloxykarbonylaminomethyl)cyklohexankarboxylová kyselina vzorce 9.0.16

24.05.04

24.05.04

291



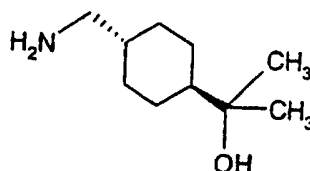
(9.0.16)

Do jednolitrové tříhrdlé nádoby se předloží 25,09 (160 mmol) trans-4-aminomethylcyklohexankarboxylové kyseliny, 77,4 g (560 mmol) uhličitanu draselného, 250 ml dioxanu a 250 ml vody. Výsledná suspenze se míchá, načež se k ní přikape 28,5 ml (200 mmol) benzylchlorformiátu. Reakční směs se 6,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, nalije do 800 ml vody a vodná směs se pomalu okyselí 1M kyselinou chlorovodíkovou. Bílá sraženina se odfiltruje a vysuší (45,6 g).

PBMS (m/z $M^+ + 1$): 292.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 3

trans-2-(4-Aminomethylcyklohexyl)propan-2-ol vzorce 9.0.17



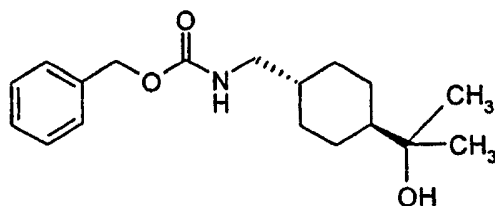
(9.0.17)

Do 500ml Parrovy nádoby se předloží 100 mg hydroxidu palladnatého, 3,3 g (10,7 mmol) benzylesteru trans-[4-(1-hydroxy-1-methylethyl)cyklohexylmethyl]karbamové kyseliny, 100 ml ethylacetátu a 100 ml methanolu. Reakční směs se 1 hodinu třepe pod tlakem vodíku 343,5 kPa a poté přefiltruje přes celit. Filtrát se zkoncentruje. Získá se 1,57 g bílé pevné látky.

PBMS (m/z $M^+ + 1$): 172.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 4

Benzylester trans-[4-(1-hydroxy-1-methylethyl)cyklohexyl-methyl]karbamové kyseliny vzorce 9.0.18

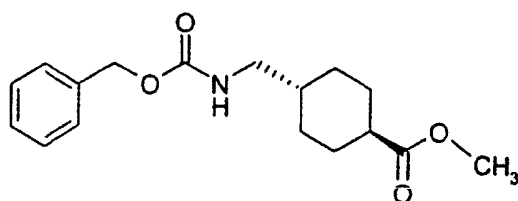


(9.0.18)

Do jednolitrové tříhrdlé nádoby se předloží 7,2 g (29,2 mmol) chloridu ceritého a 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Vzniklá suspenze se 15 minut zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí na 0°C a přidá se k ní roztok 8,10 g (26,5 mmol) methylesteru trans-benzyloxykarbonylaminomethyl)cyklohexan-karboxylové kyseliny ve 200 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Ke směsi se poté během 30 minut přikape 3M methylmagnesium-chloridu. Reakční směs se další 2 hodiny míchá při 0°C, rozloží a zředí 2N kyselinou octovou (do pH 2). Látka se extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml). Spojené extrakty se promyjí nasyceným hydrogenuhlíčitanem sodným (1 x 100 ml) a vodným chloridem sodným (1 x 100 ml), vysuší síranem sodným a zkoncentrují na jantarově zbarvený olej. Tento zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu Biotage Flash 40S® +SIM za použití směsi 40 % ethylacetát/60 % hexany jako elučního činidla. Získá se 3,3 g světle žluté pevné látky.
PBMS (m/z M⁺+1): 306.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 5

Methylester trans-benzyloxykarbonylaminomethyl)cyklohexan-karboxylové kyseliny vzorce 9.0.19



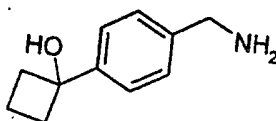
(9.0.19)

Do 500ml nádoby se předloží 7,0 g (24,1 mmol) trans-4-(benzyloxykarbonylaminomethyl)cyklohexankarboxylové kyseliny, 8,32 g (60,2 mmol) uhličitanu draselného, 200 ml dimethylformamidu a 1,95 ml (31,3 mmol) methyljodidu. Reakční směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, poté zředí vodou a vodná směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 60 ml). Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí vodou (1 x 100 ml) a vodným chloridem sodným (1 x 100 ml), vysuší síranem sodným a zkoncentrují. Získá se 8,1 g světle žlutého oleje, který během stání ztuhne.

PBMS (m/z $M^+ + 1$): 306.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 6

1-(4-Aminomethylfenyl)cyklobutanol vzorce 9.0.20



(9.0.20)

Do 250ml nádoby se předloží 4,1 g (23,5 mmol) 4-(1-hydroxycyklobutyl)benzonitrilu a 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Vzniklá směs se ochladí na 0°C, načež se k ní přikape 70,5 ml (70,5 mmol) 1M lithiualuminiumhydridu. Reakční směs se 10 minut míchá při 0°C, 30 minut zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na 0°C a rozloží methanolem. Výsledná směs se zředí methylenchloridem a promyje vodou (2 x 100 ml).

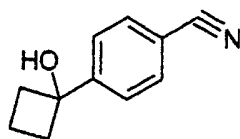
Organická vrstva se přefiltruje přes celit a zkoncentruje.

Získá se žlutá pevná látka (2 g).

GC/MS (m/t): 177.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 7

4-(1-Hydroxycyklobutyl)benzonitril vzorce 9.0.21



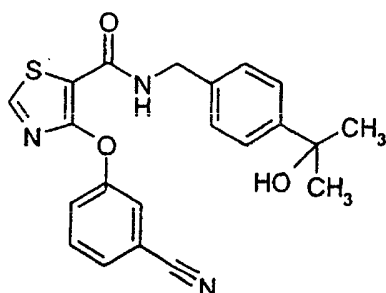
(9.0.21)

Do 500ml nádoby se předloží 10,8 g (59,4 mmol) 4-brombenzonitrilu a 150 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Výsledný roztok se ochladí na -78°C a přikape se k němu 26,1 ml (65,3 mmol) 2,5M n-butyllithia. Reakční směs se dalších 10 minut míchá při -78°C , načež se k ní přidá 5,0 g (71,3 mmol) cyklobutanonu. Reakční směs se dalších 10 minut míchá při -78°C , poté se chladicí lázeň odstaví a v míchání se pokračuje po dobu další 1 hodiny. Vzniklá směs se nalije do 300 ml vody a vodná směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodou (2 x 100 ml) a vodným chloridem sodným (1 x 100 ml), vysuší síranem sodným a zkoncentrují na světle hnědý olej. Tento zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu Biotage Flash 40S[®] + SIM za použití směsi 10 % ethylacetát/90 % hexany jako elučního činidla. Získá se 4,1 g světle žlutého oleje.

APMS (m/z M^+-1): 172.

P ř í k l a d 1

4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)benzylamid 4-(3-kyanofenoxy)-thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.1



(8.5.1)

Míchaná směs 93,8 mg (0,38 mmol) 4-(3-kyanofenoxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny 5, 63,0 mg (0,40 mmol) 2-(4-amino-methylfenyl)propan-2-olu, 56,6 mg (0,42 mmol) HOBt a 87,6 mg (0,46 mmol) EDCI v 15 ml dimethylformamidu se 18 hodin míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije do vody a vodná směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 50 ml). Organické extrakty se spojí a promyjí 1M hydroxidem sodným (1 x 30 ml), vodou (1 x 30 ml) a vodným chloridem sodným (1 x 30 ml), vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Žlutý olejovitý zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu Biotage Flash 12S[®] naplněném methylenchloridem za použití směsi 40 % ethylacetát/60 % hexany jako elučního činidla. Získá se 10,8 mg čirého oleje, který během stání ztuhne.

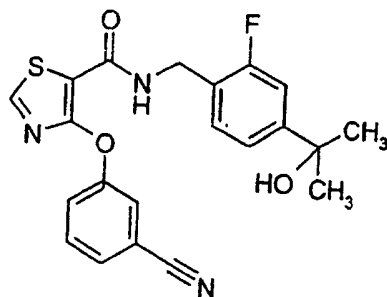
APCI M/S (m/z M^+-1): 392.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (6H, s), δ 4,6 (2H, d), δ 7,2-7,5 (8H, m), δ 8,6 (1H, s).

Sloučeniny z příkladů 2 až 8 se připraví způsobem popsáním v příkladu 1 za použití odpovídajícího aminu namísto 2-(4-aminomethylfenyl)propan-2-olu. Reakce probíhá po dobu 1 hodiny až 24 hodin.

P ř í k l a d 2

2-Fluor-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)benzylamid 4-(3-kyano-fenoxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.2



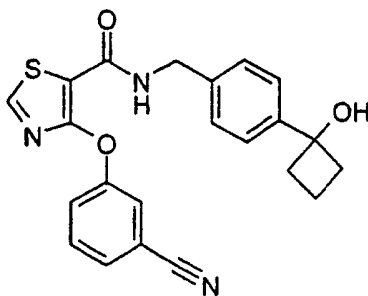
(8.5.2)

APCI M/S (m/z M^+-1): 410.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,53 (6H, s), δ 4,6 (2H, d), δ 7,1-7,6 (7H, m), δ 8,6 (1H, s).

P ř í k l a d 3

4-(1-Hydroxycyklobutyl)benzylamid 4-(3-kyanofenoxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.3

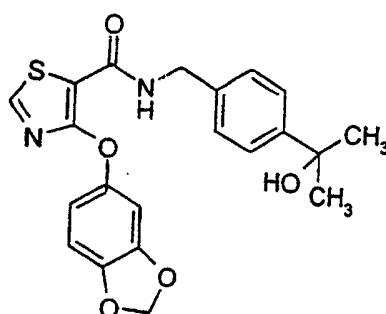


APCI M/S (m/z M^+-1): 404.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,95 (2H, m), δ 2,3 (2H, m), δ 2,5 (2H, m), δ 4,6 (2H, d), δ 7,2-7,6 (8H, m), δ 8,6 (1H, s).

P ř í k l a d 4

4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)benzylamid 4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.4

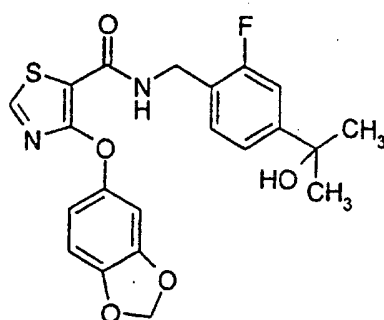


(8.5.4)

APCI M/S (m/z M^++1): 413. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,53 (6H, s), δ 4,6 (2H, d), δ 5,9 (2H, s) δ 6,6 (1H, d), δ 6,63 (1H, s), δ 6,75 (1H, d), δ 7,3 (2H, d), δ 7,42 (2H, d), δ 8,6 (1H, s).

P ř í k l a d 5

2-Fluor-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)benzylamid 4-(benzo[1,3]-dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.5



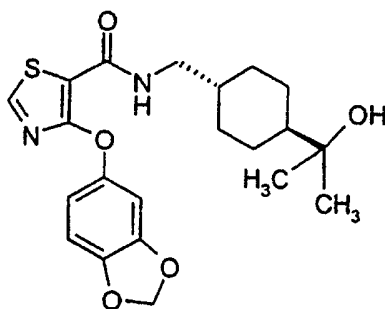
(8.5.5)

APCI M/S (m/z M^++1): 431.

Teplota tání: 117 až 118°C.

P ř í k l a d 6

[4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)cyklohexylmethyl]amid trans-4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny
vzorce 8.5.6



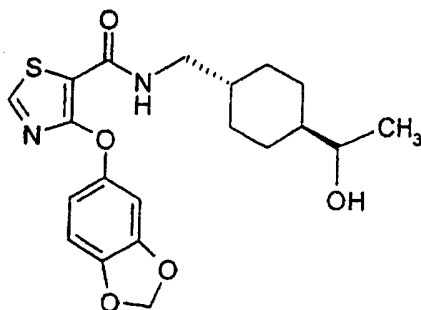
(8.5.6)

APCI M/S (m/z $M^+ + 1 - H_2O$): 401.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,0 (6H, m), δ 1,9 (6H, s), δ 1,5 (2H, m), δ 1,9 (2H, d), δ 3,4 (2H, t), δ 6,0 (2H, s), δ 6,8 (3H, m), δ 7,2 (1H, b), δ 8,6 (1H, s).

P ř í k l a d 7

[4-(1-Hydroxyethyl)cyklohexylmethyl]amid trans-4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.7



(8.5.7)

APCI M/S (m/z $M^+ + 1$): 405.

24.05.04

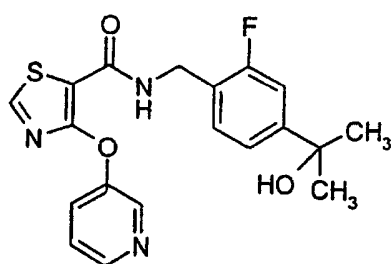
299

24.05.04

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,0-1,9 (12H, m; δ 3,3 (2H, t; δ 3,5 (1H, m), δ 6,0 (2H, s), δ 6,6 (1H, dd), δ 6,7 (1H, s), δ 6,8 (1H, dd), δ 7,1 (1H, b), δ 8,55 (1H, s).

P ř í k l a d 8

2-Fluor-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)benzylamid 4-(pyridin-3-yloxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.8



APCI M/S (m/z $M^+ + 1$): 388.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,5 (6H, s), δ 4,6 (2H, d), δ 7,3 (7H, m), δ 8,6 (1H, s).

24.05.04

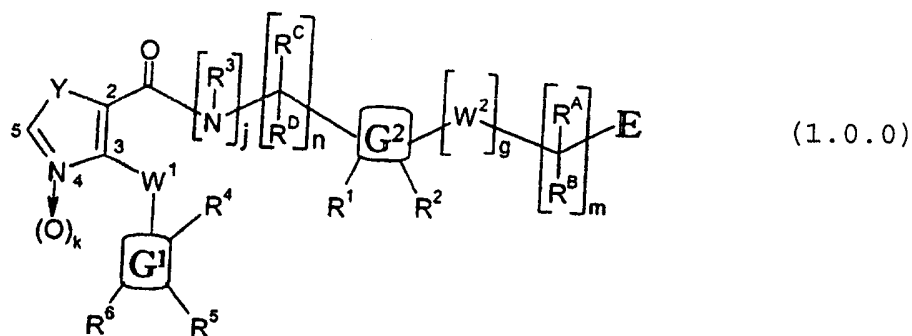
24.05.04

300

PV 2003-1903

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce 1.0.0



kde

- g představuje číslo 0 nebo 1;
- j představuje číslo 0 nebo 1; přičemž když j představuje číslo 0, potom n musí představovat číslo 2;
- k představuje číslo 0 nebo 1;
- m představuje číslo 0, 1, 2 nebo 3;
- n představuje číslo 1 nebo 2;
- W¹ představuje skupinu -O-; -S(=O)_t-, kde t představuje číslo 0, 1 nebo 2; nebo skupinu -N(R³)-, kde R³ má dále uvedený význam;
- W² představuje skupinu -O-; -S(=O)_t-, kde t představuje číslo 0, 1 nebo 2; -N(R³)-, kde R³ má dále uvedený význam, nebo skupinu -CR²⁹R³⁰-;

kde

--R²⁹ a R³⁰ představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího z -H; -F; -CF₃; -(C₁-C₃)alkylskupiny; -(C₃-C₆) cykloalkylskupiny; fenylskupiny; benzylskupiny a pyridylskupiny; přičemž každý z alkylových, cykloalkylových, fenylových, benzylových a pyridylových zbytků je nezávisle substituován 0 až 3 substituenty R¹⁰, kde R¹⁰ má dále uvedený význam;

-Y představuje skupinu -S(=O)_t, kde t představuje číslo 0, 1 nebo 2; -O-; -[N⇒(O)_k]-, kde k představuje číslo 0 nebo 1; nebo -N(R³)-, R³ má dále uvedený význam; nebo -CH(R¹_a)-, kde R¹_a má dále uvedený význam;

kde

--R¹_a představuje člen zvolený ze souboru sestávajícího z -H; -F; -Cl; -CN; -NO₂; -(C₁-C₄) alkylskupiny; -(C₂-C₄) alkynylskupiny; fluorované (C₁-C₃) alkylskupiny; fluorované (C₁-C₃) alkoxy skupiny; -OR¹⁶ a -C(=O)NR²²_aR²²_b;

kde

---R²²_a a R²²_b představuje každý nezávisle -H; -CH₃; -CH₂CH₃; -CH₂CH₂CH₃; -CH₂(CH₃)₂; -CH₂CH₂CH₂CH₃; -CH(CH₃)CH₂CH₃; -CH₂CH(CH₃)₂; -C(CH₃)₃; cyklopropylskupinu; cyklobutylskupinu nebo cyklopentylskupinu;

-R^A a R^B představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího z -H; -F; -CF₃; -(C₁-C₄) alkylskupiny; -(C₃-C₇) cykloalkylskupiny; fenylskupiny; a benzylskupiny; přičemž každý z cykloalkylových, fenylových a benzylových zbytků je nezávisle substituován 0 až 3 substituenty R¹⁰;

kde

--R¹⁰ představuje člen zvolený ze souboru sestávajícího z fenylskupiny; pyridylskupiny; -F; -Cl; -CF₃; oxoskupiny (=O); -OR¹⁶; -NO₂, -CN; -C(=O)OR¹⁶; -O-C(=O)R¹⁶; -C(=O)NR¹⁶R¹⁷; -O-C(=O)NR¹⁶R¹⁷; -NR¹⁶R¹⁷; -NR¹⁶C(=O)R¹⁷; -NR¹⁶C(=O)OR¹⁷; -NR¹⁶S(=O)₂R¹⁷ a -S(=O)₂NR¹⁶R¹⁷; přičemž fenylskupina nebo pyridylskupina je substituována 0 až 3 zbytky R¹¹;

kde

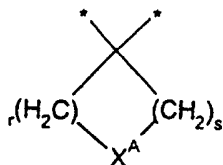
---R¹¹ představuje -F; -Cl; -CF₃; -CN; -NO₂; -OH; -(C₁-C₃) alkoxy skupinu; -(C₁-C₃) alkylskupinu; nebo -NR¹⁶R¹⁷;

a

---R¹⁶ a R¹⁷ představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího z -H; -(C₁-C₄) alkylskupiny; -(C₂-C₄) alkenylskupiny; -(C₃-C₆) cykloalkylskupiny; fenylskupiny; benzylskupiny; a pyridylskupiny; přičemž každá z uvedených alkylových, alkenylových, cykloalkylových, fenylových, benzylových a pyridylových skupin je substituována 0 až 3 substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z -F, -Cl, -CF₃, -CN a -(C₁-C₃) alkylskupiny;

nebo

-R^A a R^B jsou brány dohromady, ale jen v případě, že m představuje číslo 1, za vzniku spirocyklického zbytku vzorce 1.2.0



(1.2.0)

kde

--r a s představuje každý nezávisle číslo 0 až 4, přičemž součet $r+s$ je alespoň 1, ale nejvýše 5;

a

-- X^A je zvolen ze souboru sestávajícího z $-CH_2-$, $-CH(R^{11})-$ a $C(R^{11})_2-$, kde R^{11} je při každém svém výskytu volen nezávisle a má výše uvedený význam; $-NR^{15}-$, kde R^{15} má dále uvedený význam: $-O-$; a $-S(=O)_t-$, kde t představuje číslo 0, 1 nebo 2;

a

spirocyklický zbytek parciálního vzorce (1.2.0) je substituován na kterémkoliv jednom či více ze svých atomů uhlíku, které nejsou součástí zbytku X^A , 0 až 3 substituenty R^{14} , kde R^{14} má dále uvedený význam; na svém atomu dusíku 0 nebo 1 substituentem R^{15} , kde R^{15} má dále uvedený význam, a na svém atomu síry 0 nebo 2 atomy kyslíku;

$-R^C$ a R^D mají stejný význam jako R^A a R^B s tím rozdílem, že jeden z nich musí představovat $-H$, a jsou voleny nezávisle na sobě i na R^A a R^B ;

$-R^1$ a R^2 , které se mohou jednotlivě nebo společně vyskytovat na kterémkoliv kruhu nebo kruzích zahrnujících význam zbytku G^2 , jak je definován dále, přičemž R^1 a R^2 představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího z $-H$; $-F$; $-Cl$; $-CN$; $-NO_2$; $-(C_1-C_4)$ alkylskupiny; $-(C_2-C_4)$ alkynylskupiny; fluorované (C_1-C_3) alkylskupiny; $-OR^{16}$; a $-C(=O)NR^{22}_aR^{22}_b$; kde R^{16} , R^{22}_a a R^{22}_b mají výše uvedený význam;

$-R^3$ představuje $-H$; $-(C_1-C_3)$ alkylskupinu; fenylskupinu; benzylskupinu; nebo skupinu $-OR^{16}$, kde R^{16} má výše uvedený význam;

$-R^4$, R^5 a R^6 , které se mohou jednotlivě nebo společně vyskytovat na kterémkoliv kruhu nebo kruzích zahrnujících význam zbytku G^1 , jak je definován dále, přičemž každý z R^4 , R^5 a R^6 představuje člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího ze

- (a) $-H$; $-F$; $-Cl$; $-(C_2-C_4)$ alkynylskupiny; $-R^{16}$; $-OR^{16}$; $-S(=O)_pR^{16}$; $-C(=O)R^{16}$; $-C(=O)OR^{16}$; $-OC(=O)R^{16}$; $-CN$; $-NO_2$; $-C(=O)NR^{16}R^{17}$; $-OC(=O)NR^{16}R^{17}$; $-NR^{22}_aC(=O)NR^{16}R^{17}$; $-NR^{22}_aC(=NR^{12})NR^{16}R^{17}$; $-NR^{22}_aC(=NCN)NR^{16}R^{17}$; $-NR^{22}_aC(=N-NO_2)NR^{16}R^{17}$; $-C(=NR^{22}_a)NR^{16}R^{17}$; $-CH_2C(=NR^{22}_a)NR^{16}R^{17}$; $-OC(=NR^{22}_a)NR^{16}R^{17}$; $-OC(=N-NO_2)NR^{16}R^{17}$; $-NR^{16}R^{17}$; $-CH_2NR^{16}R^{17}$; $-NR^{22}_aC(=O)R^{16}$; $-NR^{22}_aC(=O)OR^{16}$; $=NOR^{16}$; $-NR^{22}_aS(=O)_pR^{17}$; $-S(=O)_pNR^{16}R^{17}$; a $-CH_2C(=NR^{22}_a)NR^{16}R^{17}$;

kde

--p představuje číslo 0, 1 nebo 2; a R^{22}_a , R^{16} a R^{17} mají výše uvedený význam;

- (b) $-(C_1-C_4)$ alkylskupiny a $-(C_1-C_4)$ alkoxy skupiny v případě, že jeden nebo více z R^4 , R^5 a R^6 představuje skupinu $-OR^{16}$ uvedenou výše v odstavci (a) a R^{16} představuje $-(C_1-C_4)$ alkylskupinu; přičemž alkylskupina a alkoxy skupina je každá nezávisle substituována 0 až 3 substituenty $-F$ nebo $-Cl$; nebo 0 nebo 1 substituentem zvoleným z (C_1-C_2) alkoxykarbonylskupiny; (C_1-C_2) alkylkarbonylskupiny a (C_1-C_2) alkylkarbonyloxyskupiny;

a

-(c) arylového nebo heterocyklylového zbytku zvoleného ze souboru sestávajícího z fenyl-; benzyl-; furyl-; tetrahydrofuryl-; oxetanyl-; thienyl-; tetrahydrothienyl-; pyrrolyl-; pyrrolidinyl-; oxazolyl-; oxazolidinyl-; isoxazolyl-; isoxazolidinyl-; thiazolyl-; thiazolidinyl-; isothiazolyl-; isothiazolidinyl-; pyrazolyl-; pyrazolidinyl-; oxadiazolyl-; thiadiazolyl, imidazolyl-; imidazolidinyl-; pyridinyl-; pyrazinyl-; pyrimidinyl-; pyridazinyl-; piperidinyl-; piperazinyl-; triazolyl-; triazinyl-; tetrazolyl-; pyranyl-; azetidiny-; morfolinyl-, para-thiazinyl-; indolyl-; indolinyl-; benzo[b]furyl-; 2,3-dihydrobenzofuryl-; 2-H-chromenyl-; chromanyl-; benzo-thienyl-; 1H-indazolyl-; benzimidazolyl-; benzoxazolyl-; benzisoxazolyl-; benzthiazolyl-; chinolyl-; isochinolyl-; ftalazinyl-; chinazolinyl-; chinoxaliny-; a purinylskupiny; přičemž arylový a heteroarylový zbytek je každý nezávisle substituován 0 až 2 substituenty R^{14} ;

kde

-- R^{14} představuje člen zvolený ze souboru sestávajícího z -(C_1 - C_4) alkylskupiny; -(C_3 - C_7) cykloalkylskupiny; fenylskupiny; benzylskupiny; pyridylskupiny a chinolylskupiny; přičemž tato alkyl-, cykloalkyl-, fenyl-, benzyl-, pyridyl- a chinolylskupina je substituována 0, 1 nebo 2 substituenty -F, -Cl, -CH₃, -OR¹⁶, -NO₂, -CN nebo -NR¹⁶R¹⁷; a R^{14} dále sestává z -F; -Cl; -CF₃; oxoskupiny (=O); -OR¹⁶; -NO₂; -CN; -C(=O)OR¹⁶; -O-C(=O)R¹⁶; -C(=O)NR¹⁶R¹⁷; -O-C(=O)NR¹⁶R¹⁷; -NR¹⁶R¹⁷; -NR¹⁶C(=O)R¹⁷; -NR¹⁶C(=O)OR¹⁷; -NR¹⁶S(=O)₂R¹⁷; nebo -S(=O)₂NR¹⁶R¹⁷; kde R^{16} a R^{17} mají výše uvedený význam;

a dále kde

---R¹⁵ představuje člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího z -H; -C(=O)R¹⁶; -OR¹⁶; -(C₁-C₄) alkyl-OR¹⁶; -C(=O)OR¹⁶; -(C₁-C₂) alkyl-C(=O)OR¹⁶; -C(=O)NR¹⁶R¹⁷; -(C₁-C₄) alkylskupiny; -(C₂-C₄) alkenylskupiny; -(CH₂)_u-(C₃-C₇) cykloalkylskupiny, kde u představuje číslo 0, 1 nebo 2; fenylskupiny; benzylskupiny; pyridylskupiny a chinolylskupiny; přičemž alkyl-, alkenyl-, alkoxy-, cykloalkyl-, fenyl-, benzyl-, pyridyl- nebo chinolylskupina je substituována 0 až 3 substituenty R¹²; kde R¹⁶ a R¹⁷ mají výše uvedený význam; a

kde

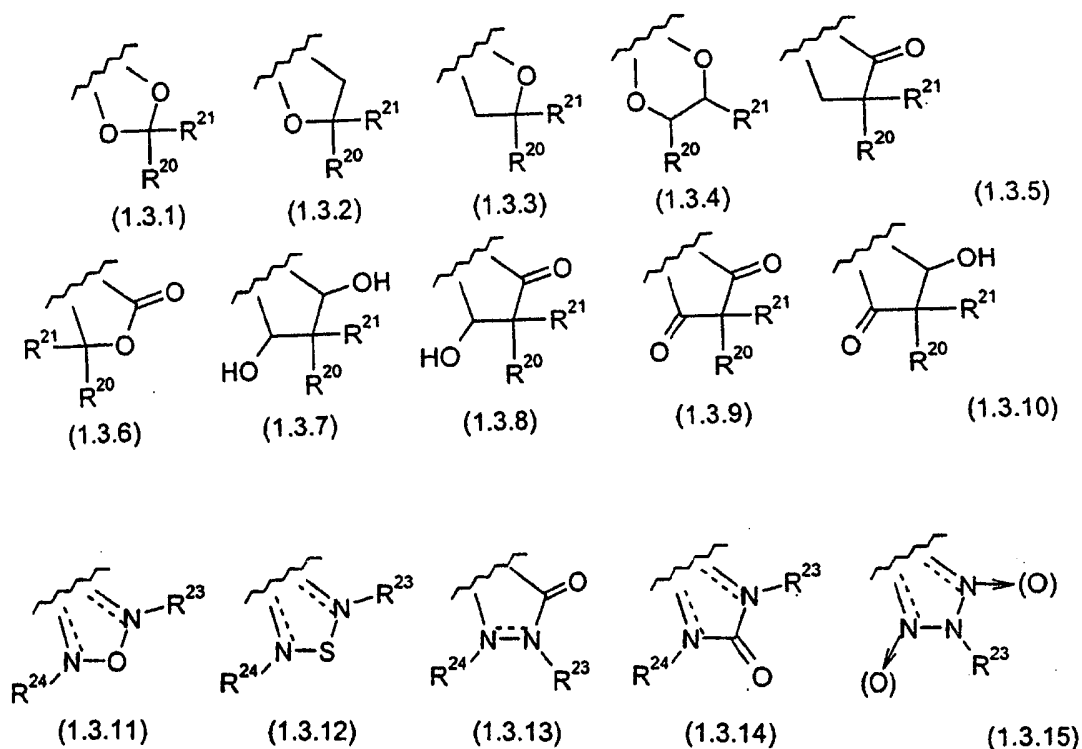
----R¹² představuje člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího z -F; -Cl; -CO₂R¹⁸; -OR¹⁶; -CN; -C(=O)NR¹⁸R¹⁹; -NR¹⁸R¹⁹; -NR¹⁸C(=O)R¹⁹; -NR¹⁸C(=O)OR¹⁹; -NR¹⁸S(=O)_pR¹⁹; -S(=O)_pNR¹⁸R¹⁹, kde p představuje číslo 1 nebo 2; -(C₁-C₄) alkylskupiny a -(C₁-C₄) alkoxy skupiny v případě, že R¹² má význam skupiny -OR¹⁶ uvedený výše a R¹⁶ představuje -(C₁-C₄) alkylskupinu; přičemž uvedená alkylová a alkoxylová skupina je každá nezávisle substituována 0 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z -F; -Cl; -(C₁-C₂) alkoxykarbonylskupiny; -(C₁-C₂) alkylkarbonylskupiny a -(C₁-C₂) alkylkarbonyloxyskupiny; kde R¹⁶ má výše uvedený význam; a

kde

-----R¹⁸ a R¹⁹ jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z -H; -(C₁-C₄) alkylskupiny a fenylskupiny; přičemž alkylskupina a fenylskupina je substituována 0 až 3 substituenty -F nebo -Cl;

nebo v případě, že G^1 představuje fenylskupinu,

-(d) R^5 a R^6 jsou brány dohromady za vzniku zbytku, kterým je člen zvolený ze souboru sestávajícího ze zbytků parciálního vzorce (1.3.1) až (1.3.15):



kde

-- R^{20} a R^{21} představuje vždy člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího z -H; -F; -Cl; -CH₃; -CH₂F; -CHF₂; -CF₃; -OCH₃; a -OCF₃;

-- R^{23} a R^{24} představuje každý nezávisle -H; -CH₃; -OCH₃; -CH₂CH₃; -OCH₂CH₃; -CH₂CH₂CH₃; -CH₂(CH₃)₂; -CH₂CH₂CH₂CH₃; -CH(CH₃)CH₂CH₃; -CH₂CH(CH₃)₂; -C(CH₃)₃; nebo chybí, a v tomto případě přerušovaná čára představuje dvojnou vazbu;

-G¹ představuje zbytek, který zahrnuje nasycený nebo nenasy-
cený uhlíkatý kruhový systém, který je 3- až 7členný
monocyklický, nebo 7- až 12členný anelovaný polycyklický,
přičemž G¹ nepředstavuje přerušený nebo omezený biarylový
zbytek jak je definován dále ve významu G²; přičemž
popřípadě jeden uhlíkový atom tohoto uhlíkatého kruhového
systému může být nahrazen heteroatomem zvoleným z dusíku,
kyslíku a síry, a popřípadě druhý a dále popřípadě třetí
uhlíkový atom tohoto systému může být nahrazen dusíkem;

přičemž

zbytek ve významu G¹ je substituován na kterémkoliv nebo
kterýchkoliv ze svých kruhů substituenty R⁴, R⁵ a R⁶, které
mají výše uvedený význam;

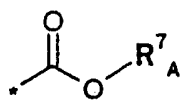
-G² představuje nasycený nebo nenasyčený uhlíkatý kruhový
systém, který je 3- až 7členný monocyklický, nebo 7- až
12členný anelovaný polycyklický, nebo 7- až 18členný
přerušený nebo omezený biarylový zbytek, přičemž popřípadě
jeden uhlíkový atom každého z těchto uhlíkatých kruhových
systémů může být nahrazen heteroatomem zvoleným z dusíku,
kyslíku a síry, a popřípadě druhý a dále popřípadě třetí
uhlíkový atom tohoto systému může být nahrazen dusíkem;

přičemž

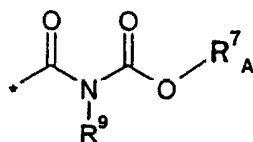
zbytek ve významu G² je substituován na kterémkoliv nebo
kterýchkoliv ze svých kruhů substituenty R¹ a R², které
mají výše uvedený význam;

-E představuje člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího ze

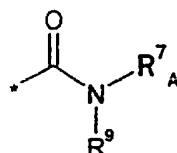
-(a) souboru sestávajícího zbytků parciálního vzorce 1.1.1 až 1.1.15



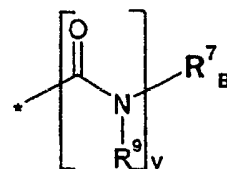
(1.1.1)



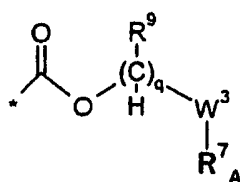
(1.1.2)



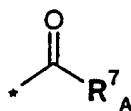
(1.1.3)



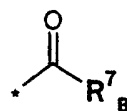
(1.1.4)



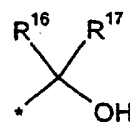
(1.1.5)



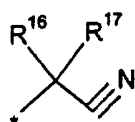
(1.1.6)



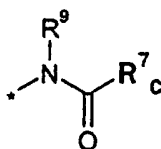
(1.1.7)



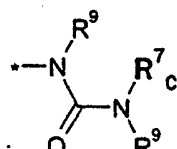
(1.1.8)



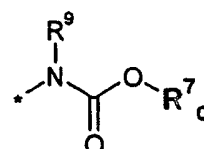
(1.1.9)



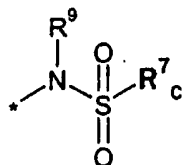
(1.1.10)



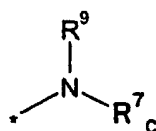
(1.1.11)



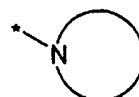
(1.1.12)



(1.1.13)



(1.1.14)



(1.1.15)

kde

R^{16} a R^{17} mají výše uvedený význam; a R^9 má dále uvedený význam;

* označuje místo připojení zbytku parciálního vzorce (1.1.1) až (1.1.15) ke zbývajícím částem obecného vzorce (1.0.0);

--q představuje číslo 1, 2 nebo 3, přičemž když q představuje číslo 2, potom R^9 alespoň v jednom případě představuje -H, a když q představuje číslo 3, potom R^9 alespoň ve dvou případech představuje -H;

--v představuje číslo 0 nebo 1;

---W³ představuje zbytek vzorce -O-; -N(R⁹)-, kde R⁹ má dále uvedený význam; nebo -OC(=O)-;

--R_A⁷ představuje člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího z

--(1) -H;

--(2) -(C₁-C₆) alkylskupiny; -(C₂-C₆) alkenylskupiny a -(C₂-C₆) alkynylskupiny; přičemž tato alkyl-, alkenyl- a alkynylskupina je substituována 0 až 3 substituenty R¹⁰, kde R¹⁰ má výše uvedený význam;

--(3) -(CH₂)_u-(C₃-C₇) cykloalkylskupiny, kde u představuje číslo 0, 1 nebo 2; a (C₃-C₇) cykloalkylová část je substituována 0 až 3 substituenty R¹⁰, kde R¹⁰ má výše uvedený význam;

a

--(4) fenylskupiny, benzylskupiny a pyridylskupiny, přičemž tato fenylskupina, benzylskupina a pyridylskupina je nezávisle substituována 0 až 3 substituenty R¹⁰, kde R¹⁰ má výše uvedený význam;

--R_B⁷ představuje člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího ze

--(1) tetrazol-5-yl-; 1,2,4-triazol-3-yl-; 1,2,4-triazol-3-on-5-yl-; 1,2,3-triazol-5-yl-; imidazol-2-yl-; imidazol-4-yl-; imidazolidin-2-on-4-yl-; 1,3,4-oxadiazolyl-; 1,3,4-oxadiazol-2-on-5-yl-; 1,2,4-oxadiazol-3-yl-; 1,2,4-

-oxadiazol-5-on-3-yl-; 1,2,4-oxadiazol-5-yl-; 1,2,4-oxadiazol-3-on-5-yl-; 1,2,5-thiadiazolyl-; 1,3,4-thiadiazolyl-; morfolinyl-; parathiazinyl-; oxazolyl-; isoxazolyl-; thiazolyl-; isothiazolyl-; pyrrolyl-; pyrazolyl-; sukcinimidyl-; glutarimidyl-; pyrrolidonyl-; 2-piperidonyl-; 2-pyridonyl-; 4-pyridonyl-; pyridazin-3-onyl-; pyridyl-; pyrimidinyl-; pyrazinyl- a pyridazinylskupiny;

a

--(2) indolyl-; indolinyl-; isoindolinyl-; benzo[b]furyl-; 2,3-dihydrobenzofuryl-; 1,3-dihydroisobenzofuryl-; 2H-1-benzopyranyl-; 2-H-chromenyl-; chromanyl-; benzothienyl-; 1H-indazolyl-; benzimidazolyl-; benzoxazolyl-; benzisoxazolyl-; benzothiazolyl, benzotriazolyl-; benzotriazinyl-; ftalazinyl, 1,8-naftyridinyl, chinolyl-; isochinolyl-; chinazoliny-; chinoxaliny-; pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl-; pyrimido[4,5-d]pyrimidinyl-; imidazo[1,2-a]pyridinyl-; pyridopyridinyl-; pteridinyl- a 1H-purinylskupiny;

příčemž kterýkoliv zbytek uvedený výše v odstavci (1) nebo (2) je popřípadě substituován (i) na kterémkoliv nebo kterýchkoliv ze svých atomů uhlíku popřípadě substituentem R^{14} , kde R^{14} má výše uvedený význam; (ii) na kterémkoliv nebo kterýchkoliv ze svých atomů dusíku, které nepředstavují místo připojení tohoto zbytku, popřípadě substituentem R^{15} , kde R^{15} má výše uvedený význam, včetně všech jeho tautomerních forem; a (iii) na kterémkoliv svém atomu síry, který nepředstavuje místo připojení tohoto zbytku, 0, 1 nebo 2 atomy kyslíku;

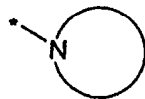
-- R^9 představuje člen zvolený ze souboru sestávajícího z -H; -(C_1 - C_4) alkylskupiny; -(C_3 - C_7) cykloalkylskupiny; fenylskupiny; benzylskupiny; pyridylskupiny; -C(=O)OR¹⁶;

-C(=O)R¹⁶; -OR¹⁶; -(C₁-C₂) alkyl-OR¹⁶ a -(C₁-C₂) alkyl-
-C(=O)OR¹⁶; kde R¹⁶ má výše uvedený význam;

--R⁷_c představuje člen nezávisle zvolený ze souboru sestávajícího z významů R⁷_A a významů R⁷_B uvedených výše;

a dále kde

zbytek parciálního vzorce 1.1.15



(1.1.15)

-- zahrnuje nasycený nebo nenasycený 4- až 8členný monocyklický, nebo 5- až 10členný anelovaný nebo otevřený bicyklický, karbocyklický kruhový systém, který obsahuje dusíkový heteroatom, který je znázorněn v parciálním vzorci 1.1.15; přičemž 1 až 3 z uhlíkových atomů tohoto karbocyklického kruhového systému mohou popřípadě být individuálně nahrazeny dusíkovým heteroatomem; nebo 1 uhlíkový atom tohoto systému může být popřípadě nahrazen heteroatomem kyslíku nebo heteroatomem síry; nebo 2 uhlíkové atomy tohoto systému mohou být popřípadě individuálně nahrazeny heteroatomem dusíku a heteroatomem kyslíku nebo heteroatomem dusíku a heteroatomem síry;

přičemž

jakýkoliv zbytek parciálního vzorce 1.1.15 uvedeného výše je popřípadě substituován (1) na kterémkoliv nebo na kterýchkoliv ze svých atomů uhlíku substituentem R¹⁴, kde R¹⁴ má výše uvedený význam; (2) na kterémkoliv nebo na kterýchkoliv ze svých atomů uhlíku substituentem R¹⁵, kde

R^{15} má výše uvedený význam, včetně všech jeho tautomerních forem a popřípadě N-oxidových forem; nebo (3) na kterémkoliv svém atomu síry 0, 1 nebo 2 atomy kyslíku; a

E je dále zvolen ze souboru sestávajícího ze

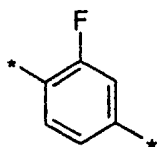
- (b) zbytku zahrnujícího člen zvolený ze souboru sestávajícího z $-O-P(=O)(OH)_2$ (zbytku kyseliny fosforečné); $-PH(=O)OH$ (zbytku kyseliny fosfinové); $-P(=O)(OH)_2$ (zbytku kyseliny fosfonové); $-[P(=O)(OH)-O(C_1-C_4)alkyl]$ (alkylfosfonoskupiny); $-P(=O)(OH)-O(C_1-C_4)alkyl$ (alkylfosfinylskupiny); $-P(=O)(OH)NH_2$ (fosforamidoskupiny); $-P(=O)(OH)-NH(C_1-C_4)alkyl$ a $-P(=O)(OH)NHR^{25}$ (substituované fosforamidoskupiny); $-O-S(=O)_2OH$ (zbytku kyseliny sírové); $-S(=O)_2OH$ (zbytku sulfonové kyseliny); $-S(=O)_2NHR^{26}$ a $-NHS(=O)_2R^{26}$ (sulfonamidoskupiny), kde R^{26} představuje $-CH_3$, $-CF_3$ nebo o-toluylskupinu; a acylsulfonamidoskupiny zvolené ze souboru sestávajícího z $-C(=O)NHS(=O)_2R^{25}$; $-C(=O)NHS(=O)_2NH_2$; $-C(=O)NHS(=O)_2(C_1-C_4)alkyl$; $-C(=O)NHS(=O)_2NH(C_1-C_4)alkyl$; $-C(=O)NHS(=O)_2N[(C_1-C_4)alkyl]_2$; $-S(=O)_2NHC(=O)(C_1-C_4)alkyl$; $-S(=O)_2NHC(=O)NH_2$; $-S(=O)_2NHC(=O)NH(C_1-C_4)alkyl$; $-S(=O)_2NHC(=O)N[(C_1-C_4)alkyl]_2$; $-S(=O)_2NHC(=O)R^{25}$; $-S(=O)_2NHCN$; $-S(=O)_2NHC(=S)NH_2$; $-S(=O)_2NHC(=S)NH(C_1-C_4)alkyl$; $-S(=O)_2NHC(=S)N[(C_1-C_4)alkyl]_2$; a $-S(=O)_2NHS(=O)_2R^{25}$;

kde

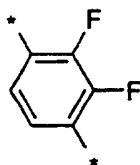
-- R^{25} představuje $-H$; $-(C_1-C_4)$ alkylskupinu; fenylskupinu; nebo $-OR^{18}$, kde R^{18} má výše uvedený význam;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

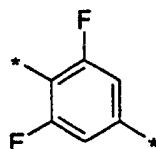
2. Sloučeniny podle nároku 1, kde G^2 a substituenty R^1 a R^2 , které jsou k němu připojeny, jsou zvoleny tak, že výsledná část molekuly obecného vzorce 1.0.0 odpovídá parciálnímu vzorci 2.5.1 až 2.5.50



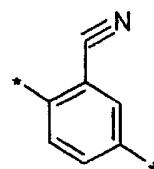
(2.5.1)



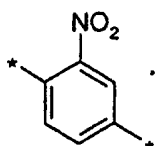
(2.5.2)



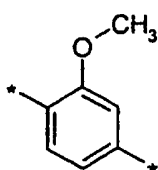
(2.5.3)



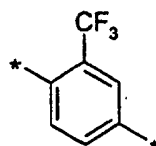
(2.5.4)



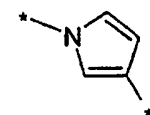
(2.5.5)



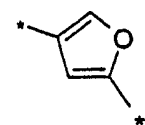
(2.5.6)



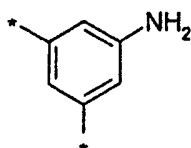
(2.5.7)



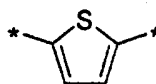
(2.5.8)



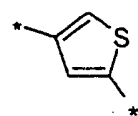
(2.5.9)



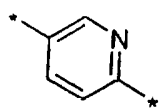
(2.5.10)



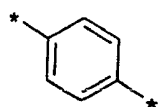
(2.5.11)



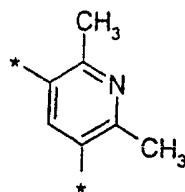
(2.5.12)



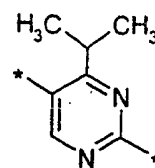
(2.5.13)



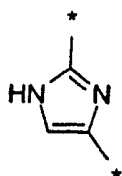
(2.5.14)



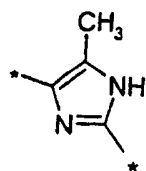
(2.5.15)



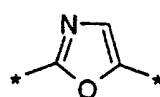
(2.5.16)



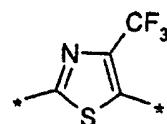
(2.5.17)



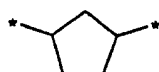
(2.5.18)



(2.5.19)



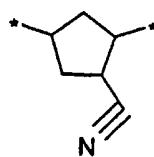
(2.5.20)



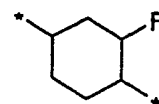
(2.5.21)



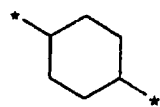
(2.5.22)



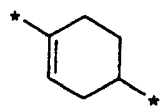
(2.5.23)



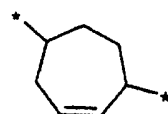
(2.5.24)



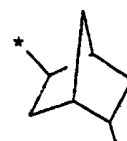
(2.5.25)



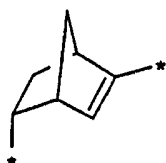
(2.5.26)



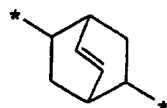
(2.5.27)



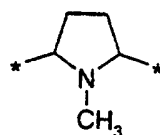
(2.5.28)



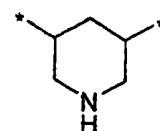
(2.5.29)



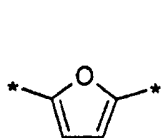
(2.5.30)



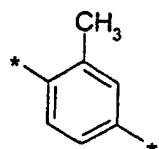
(2.5.31)



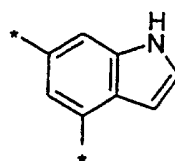
(2.5.32)



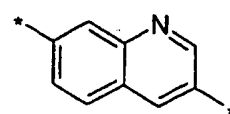
(2.5.33)



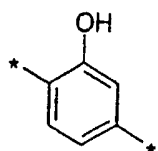
(2.5.34)



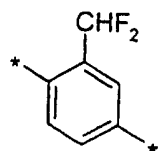
(2.5.35)



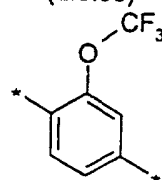
(2.5.36)



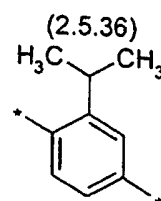
(2.5.37)



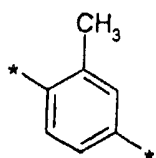
(2.5.38)



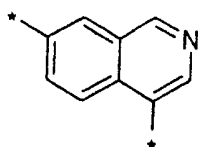
(2.5.39)



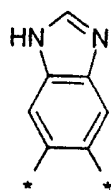
(2.5.40)



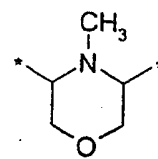
(2.5.41)



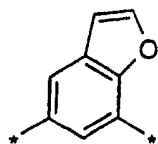
(2.5.42)



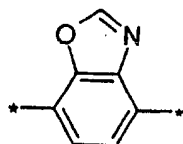
(2.5.43)



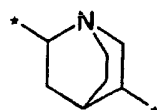
(2.5.44)



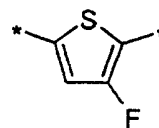
(2.5.45)



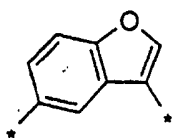
(2.5.46)



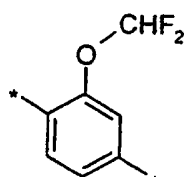
(2.5.47)



(2.5.48)

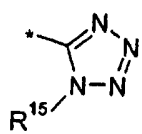


(2.5.49)



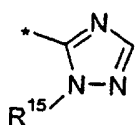
(2.5.50)

3. Sloučeniny podle nároku 1, kde E zahrnuje zbytky parciálního vzorce 1.1.4 a 1.1.10 až 1.1.14, přičemž R_B^7 v parciálním vzorci 1.1.4, kde v představuje číslo 0 nebo 1, nebo R_C^7 v parciálním vzorci 1.1.10 až 1.1.14, představuje člen zvolený ze souboru sestávajícího ze zbytků parciálního vzorce 1.4.1 až 1.4.32



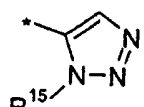
Tetrazol-5-yl

(1.4.1)



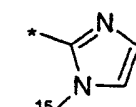
1,2,4-triazol-3-yl

(1.4.2)



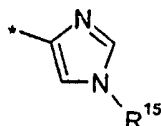
1,2,3-triazol-5-yl

(1.4.3)



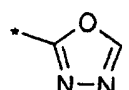
imidazol-2-yl

(1.4.4)



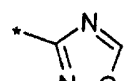
Imidazol-4-yl

(1.4.5)



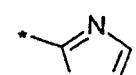
1,3,4-oxadiazolyl

(1.4.6)



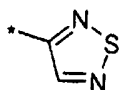
1,2,4-oxadiazol-3-yl

(1.4.7)



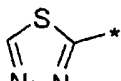
1,2,4-oxadiazol-5-yl

(1.4.8)



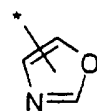
1,2,5-thiadiazol-2-yl

(1.4.9)



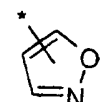
1,3,4-thiadiazolyl

(1.4.10)



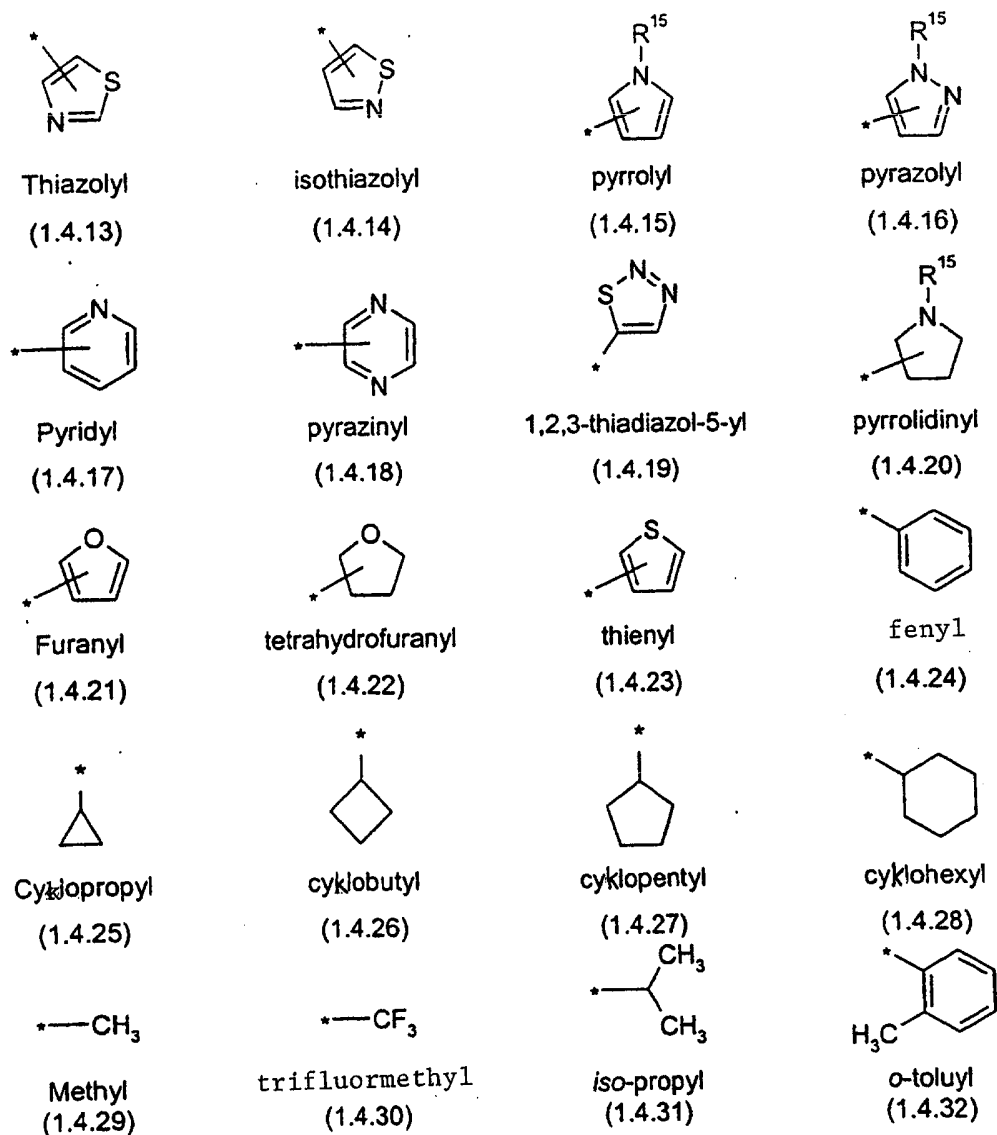
oxazolyl

(1.4.11)



isoxazolyl

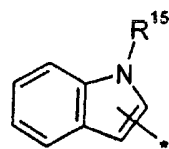
(1.4.12)



kde * označuje místo připojení ke zbývajícím částem obecného vzorce 1.0.0, a kde každý atom uhlíku je popřípadě substituován substituentem R^{14} ; a R^{14} a R^{15} mají význam uvedený v nároku 1; včetně všech jejich tautomerních forem a popřípadě N-oxidových forem.

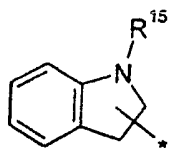
4. Sloučeniny podle nároku 1, kde E zahrnuje zbytek parciálního vzorce 1.1.4 a 1.1.9 až 1.1.13, přičemž každý R^7_B a

R^7_c v těchto parciálních vzorcích představuje nezávisle člen zvolený ze souboru sestávajícího ze zbytků parciálního vzorce 1.5.1 až 1.5.29



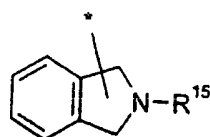
Indolyl

(1.5.1)



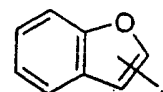
indolyl

(1.5.2)



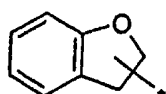
isoindolyl

(1.5.3)



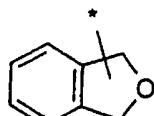
benzo[b]furanyl

(1.5.4)



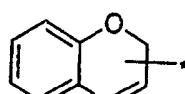
2,3-dihydrobenzofuranyl

(1.5.5)



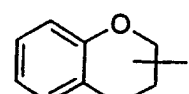
1,3-dihydroisobenzofuranyl; phthalanyl

(1.5.6)



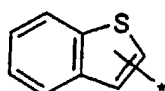
2H-1-benzopyranyl

(1.5.7)



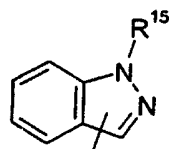
chromanyl

(1.5.8)



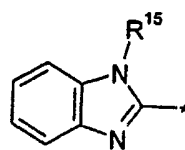
Benzothieryl

(1.5.9)



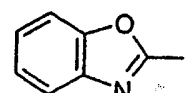
1H-indazolyl

(1.5.10)



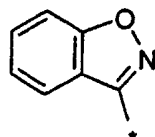
benzimidazolyl

(1.5.11)



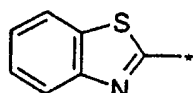
benzoxazolyl

(1.5.12)



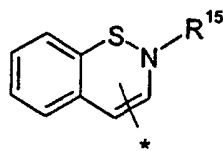
Benzisoxazolyl

(1.5.13)



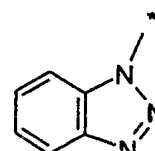
benzothiazolyl

(1.5.14)



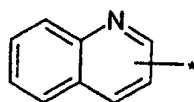
2H-1,2-benzothiazinyl

(1.5.15)



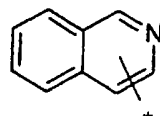
benzotriazolyl

(1.5.16)



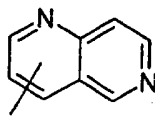
Chinolyl

(1.5.17)



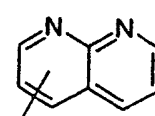
isochinolyl

(1.5.18)



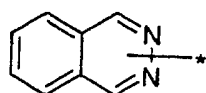
1,6-naftyridinyl

(1.5.19)



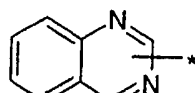
1,8-naftyridinyl

(1.5.20)



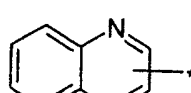
Ftalazinyl

(1.5.21)



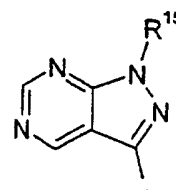
chinazoliny

(1.5.22)

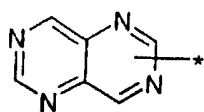


chinoxaliny

(1.5.23)

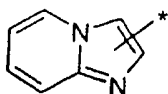
1H-pyrazolo[3,4-d]-
pyrimidinyl

(1.5.24)



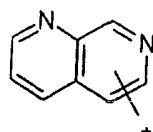
Pyrimido[5,4-d]-
pyrimidinyl

(1.5.25)



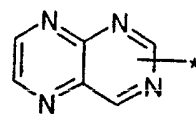
imidazo-[1,2-a]-
pyridinyl

(1.5.26)



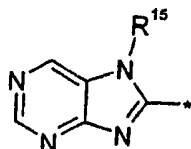
1,7-naftyridinyl

(1.5.27)



pteridinyl

(1.5.28)

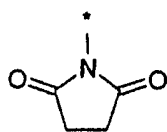


1H-purinyl

(1.5.29)

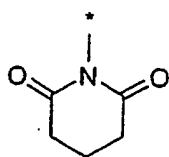
kde * označuje místo připojení ke zbývajícím částem obecného vzorce 1.0.0, a kde každý atom uhlíku je popřípadě substitován substituentem R^{14} ; a R^{14} a R^{15} mají význam uvedený v nároku 1; včetně všech jejich tautomerních forem a popřípadě N-oxidových forem.

5. Sloučeniny podle nároku 1, kde E zahrnuje člen odpovídající parciálnímu vzorci 1.1.15 zvolený ze souboru sestávajícího ze zbytků parciálního vzorce 1.7.1 až 1.7.46



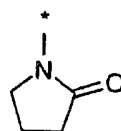
Sukcinimid-1-yl

(1.7.1)



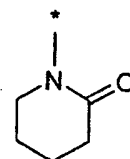
glutarimid-1-yl

(1.7.2)



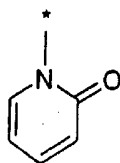
pyrrolidin-2-on-1-yl

(1.7.3)



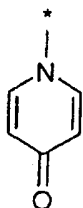
piperid-2-on-1-yl

(1.7.4)



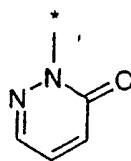
Pyrid-2-on-1-yl

(1.7.5)



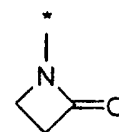
pyrid-4-on-1-yl

(1.7.6)



pyridazin-3-on-2-yl

(1.7.7)



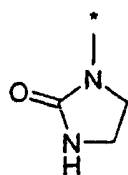
azetidin-2-on-1-yl

(1.7.8)

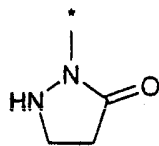
24.05.04

24.05.94

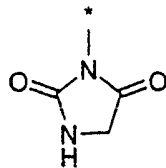
320-4



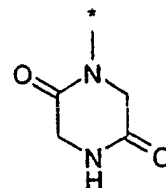
Imidazolidin-2-on-1-yl
(1.7.9)



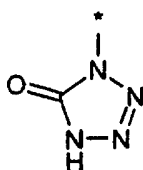
pyrazol-5-on-1-yl
(1.7.10)



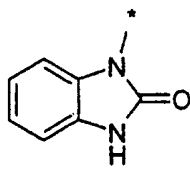
imidazolidin-2,4-dion-1-yl
(1.7.11)



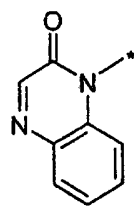
piperazin-2,5-dion-1-yl
(1.7.12)



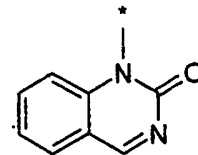
4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl
(1.7.13)



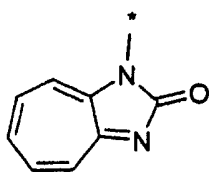
benzimidazolin-2-on-1-yl
(1.7.14)



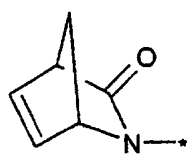
1H-chinoxalin-2-on-1-yl
(1.7.15)



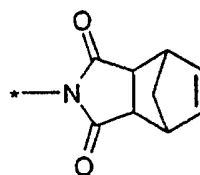
1H-chinazolin-2-on-1-yl
(1.7.16)



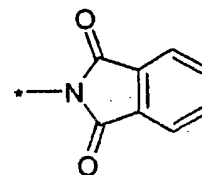
1H-cycloheptimidazol-2-on-1-yl
(1.7.17)



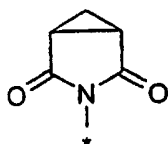
2-azabicyclo[2,2,1]hept-5-en-3-on-1-yl
(1.7.18)



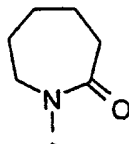
norborn-5-en-2,3-dicarboximid-1-yl
(1.7.19)



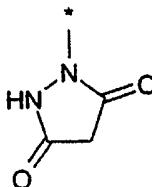
ftalimid-1-yl;
1H-isindol-1,3(2H)-dion-1-yl
(1.7.20)



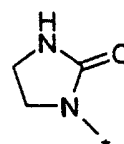
3-azabicyclo[3,1,0]hexan-2,4-dion-3-yl
(1.7.21)



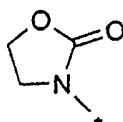
2H-azepin-2-on-1-yl
(1.7.22)



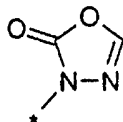
pyrazolidin-3,5-dion-1-yl
(1.7.23)



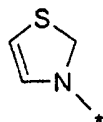
imidazolidin-2-on-1-yl
(1.7.24)



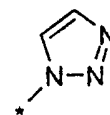
Oxazolidin-2-on-1-yl
(1.7.25)



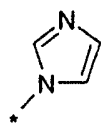
1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on-3-yl
(1.7.26)



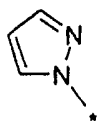
thiazol-3-yl
(1.7.27)



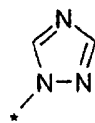
1H-1,2,3-triazol-1-yl
(1.7.28)



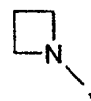
Imidazol-1-yl
(1.7.29)



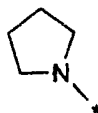
pyrazol-1-yl
(1.7.30)



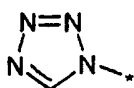
1H-1,2,4-triazol-1-yl
(1.7.31)



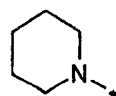
azetidin-1-yl
(1.7.32)



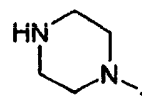
Pyrrolidin-1-yl
(1.7.33)



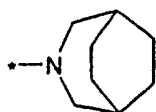
tetrazol-1-yl
(1.7.34)



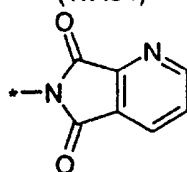
piperidin-1-yl
(1.7.35)



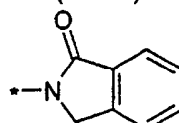
piperazin-1-yl
(1.7.36)



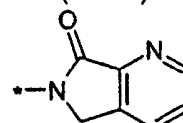
3-azabicyclo[3,2,2]-
non-3-yl
(1.7.37)



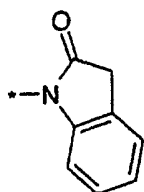
pyrrolo[3,4-b]pyridin-
5,7-dion-6-yl
(1.7.38)



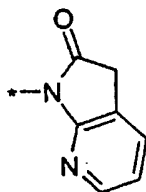
2,3-dihydro-iso-indol-
1-on-2-yl
(1.7.39)



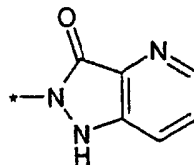
pyrrolo[3,4-b]pyridin-
7-on-6-yl
(1.7.40)



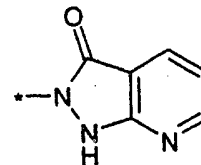
1,3-dihydro-indol-2-
on-1-yl
(1.7.41)



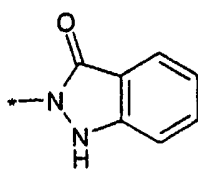
pyrrolo[4,5-b]pyridin-
3-on-2-yl
(1.7.42)



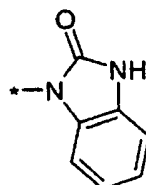
1H-pyrazolo[4,5-
e]pyridin-7-on-2-yl
(1.7.43)



1H-pyrazolo[4,5-
b]pyridin-4-on-2-yl
(1.7.44)



1H-indazol-3-on-2-yl
(1.7.45)

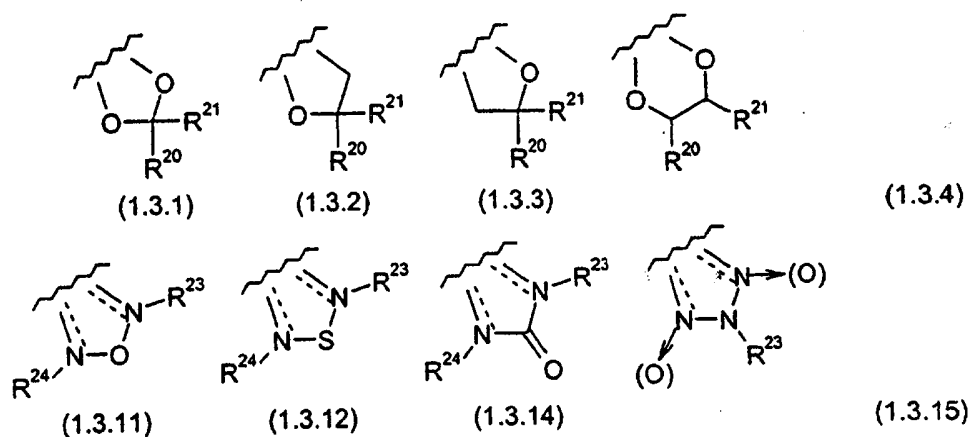


1H-benzimidazol-2-
on-3-yl
(1.7.46)

kde * označuje místo připojení ke zbývajícím částem obecného vzorce 1.0.0, a kde každý atom uhlíku je popřípadě substituován substituentem R^{14} ; a každý atom dusíku je popřípadě substituován substituentem R^{15} , přičemž R^{14} a R^{15} mají význam

uvedený v nároku 1; včetně všech jejích tautomerních forem a popřípadě N-oxidových forem.

6. Sloučeniny podle nároku 1, kde m představuje číslo 1; n představuje číslo 1; W^1 představuje -O-; W^2 chybí; Y představuje $=C(R^1_a)-$; R^1_a představuje -H, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃ nebo OCH₃; každý z R^A a R^B představuje nezávisle -H nebo -CH₃; nebo R^A a R^B jsou brány dohromady za vzniku -(C₃-C₇) cykloalkylového spiro-cyklického zbytku; každý z R^C a R^D představuje -H; a R^5 a R^6 jsou brány dohromady za vzniku zbytku zvoleného ze souboru sestávajícího ze zbytků parciálních vzorců 1.3.1 až 1.3.4, 1.3.11, 1.3.12, 1.3.14 a 1.3.15



kde každý z R^{20} a R^{21} představuje nezávisle -H; -F; -CH₃ nebo -OCH₃; a každý z R^{23} a R^{24} představuje nezávisle -H; -CH₃ nebo -OCH₃; nebo chybí, a v tomto případě přerušovaná čára označuje dvojnou vazbu.

7. Sloučenina podle nároku 1, kterou je

4-(1-hydroxy-1-methylethyl)benzylamid 4-(3-kyanofenoxy)-thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.1;

2-fluor-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)benzylamid 4-(3-kyanofenoxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.2;

4-(1-hydroxycyklobutyl)benzylamid 4-(3-kyanofenoxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.3;

4-(1-hydroxy-1-methylethyl)benzylamid 4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.4;

2-fluor-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)benzylamid 4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.5;

[4-(1-hydroxy-1-methylethyl)cyklohexylmethyl]amid 4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.6;

[4-(1-hydroxyethyl)cyklohexylmethyl]amid 4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.7;

2-fluor-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)benzylamid 4-(pyridin-3-yloxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.8;

4-({[4-(4-fluorfen-4-yloxy)-[1,3]thiazol-5-karbonyl]amino}-methyl)benzoová kyselina vzorce 8.5.9;

4-{[(4-benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-[1,3]thiazol-5-karbonyl]-amino}methyl}benzoová kyselina vzorce 8.5.10;

4-({[4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-[1,3]thiazol-5-karbonyl]-amino}methyl)-3-fluorbenzoová kyselina vzorce 8.5.11;

[4-({[4-(benzo[2,1,3]thiadiazol-5-yloxy)-[1,3]thiazol-5-karbonyl]amino}methyl)fen-4-yloxy]octová kyselina vzorce 8.5.12;

[4-({[4-(benzo[2,1,3]oxadiazol-5-yloxy)-[1,3]thiazol-5-karbonyl]amino}methyl)fenyl-4-yloxy]octová kyselina vzorce 8.5.13;

(±)-2-[4-({[4-(benzo[1,3]-dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karbonyl]amino}methyl)-3-fluorfenoxy]propionová kyselina vzorce 8.5.14;

(±)-2-[4-({[4-(benzo[1,3]-dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karbonyl]amino}methyl)cyklohexyloxy]propionová kyselina vzorce 8.5.15;

2-fluor-4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzylamid 4-(3-methoxy-fenoxi)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.16;

2-fluor-4-[1-(1H-tetrazol-5-yl)ethoxy]benzylamid (±)-4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.17;

4-(1-karbamoylethoxy)-2-fluorbenzylamid (±)-4-(3-kyanofenoxi)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.18;

(±)-2-[3-fluor-4-({[4-(3-nitrofenoxi)thiazol-5-karbonyl]amino}methyl)fenoxi]propionová kyselina vzorce 8.5.19;

4-[1-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)ethoxy]benzylamid (±)-4-(benzo[1,3]dioxol-5-yl-oxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.20;

[4-({[4-(3-kyanofenoxy)thiazol-5-karbonyl]amino}methyl)-3-fluorfenyl]octová kyselina vzorce 8.5.21;

2-[4-({[4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karbonyl]-amino}methyl)-3-fluorfenyl]-2-methylpropionová kyselina vzorce 8.5.22;

4-karbamoylmethyl-2-fluorbenzylamid 4-(3-kyanofenoxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.23;

4-[1-methyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]benzylamid 4-(3-methoxyfenoxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.24;

4-[(2-kyanobenzoylamino)methyl]benzylamid 4-(3-nitrofenoxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.25;

4-({[4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karbonyl]-amino}methyl)-3-fluorbenzylamid pyridin-2-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.26;

3-fluor-4-({[4-(3-methoxyfenoxy)thiazol-5-karbonyl]-amino}methyl)benzylamid 4H-[1,2,4]triazol-3-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.27;

2-fluor-4-[(2-methoxybenzoylamino)methyl]benzylamid 4-(3-kyanofenoxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.28;

4-{[(3H-imidazol-4-karbonyl)amino]methyl}benzylamid 4-(4-fluorfenoxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.29;

4-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisindol-2-ylmethyl)-2-fluorbenzylamid 4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.30;

(±)-2-[4-({[4-(benzo[2,1,3]thiadiazol-5-yloxy)thiazol-5-karbonyl]amino}methyl)fenoxy]propionová kyselina vzorce 8.5.31;

4'-({[4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karbonyl]amino}methyl)-3'-fluorbifenyl-3-karboxylová kyselina vzorce 8.5.32;

4'-({[4-(3-kyanofenoxy)thiazol-5-karbonyl]amino}methyl)-3'-fluorbifenyl-4-karboxylová kyselina vzorce 8.5.33;

(±)-2-[4'-({[4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karbonyl]amino}methyl)-2-fluorbifenyl-4-yloxy]propionová kyselina vzorce 8.5.34;

[2-fluor-4'-({[4-(4-fluorfenoxy)thiazol-5-karbonyl]amino}methyl)bifenyl-4-yl]octová kyselina vzorce 8.5.35;

2-[3'-fluor-4'-({[4-(3-methoxyfenoxy)thiazol-5-karbonyl]amino}methyl)bifenyl-4-yl]-2-methylpropionová kyselina vzorce 8.5.36;

{3,2'-difluor-4'-[1-(1H-tetrazol-5-yl)ethoxy]bifenyl-4-ylmethyl}amid (±)-4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.37;

{4'-[(2-kyanobenzoylamino)methyl]-3-fluorbifenyl-4-ylmethyl}amid 4-(4-fluorfenoxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.38;

[4'-({[4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karbonyl]amino}methyl)-3'-fluorbifenyl-4-ylmethyl]amid pyridin-2-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.39;

[4'-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-ylmethyl)-2'-fluorbifenyl-4-ylmethyl]amid 4-(4-fluorfenoxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.40;

{3-fluor-4'-[(2-methoxybenzoylamino)methyl]bifenyl-4-ylmethyl}amid 4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.41;

{2'-fluor-4'-[1-methyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]bifenyl-4-ylmethyl}amid 4-(3-kyanofenoxi)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.42;

(4'-karbamoylmethyl-3-fluorbifenyl-4-ylmethyl)amid 4-(3-chlor-4-fluorfenoxi)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.43 nebo

(3-fluor-4'-{[(3H-imidazol-4-karbonyl)amino]methyl}bifenyl-4-ylmethyl)amid 4-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)thiazol-5-karboxylové kyseliny vzorce 8.5.44.

8. Farmaceutická kompozice pro použití při léčení subjektu, který trpí chorobou, poruchou nebo stavem zprostředkovaným enzymem PDE4, jako je PDE4 podtypu D, v rámci jeho úlohy regulovat aktivaci a degranulaci lidských eosinofilů, **vyznačující se tím**, že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 podle nároku 1 a farmaceuticky vhodný nosič.

9. Způsob léčení subjektu, který trpí chorobou, poruchou nebo stavem zprostředkovaným enzymem PDE4, jako je PDE4 podtypu D, v rámci jeho úlohy regulovat aktivaci a degranulaci lidských eosinofilů, **vyznačující se tím**, že se subjektu, který takové léčení potřebuje, podává terapeuticky účinné množství

sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 podle nároku 1, přičemž chorobu, poruchu nebo stav představuje jeden nebo více členů zvolených ze souboru sestávajícího

- asthma jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či asthma zvoleného ze souboru sestávajícího z atopického asthma; neatopického asthma; alergického asthma; atopického průduškového asthma zprostředkovaného IgE; průduškového asthma; esenciálního asthma; pravého asthma; asthma z vnitřních příčin vyvolaného patofyziologickými poruchami; asthma z vnějších příčin; esenciálního asthma s neznámou nebo nejasnou příčinou; neatopického asthma; bronchitického asthma; emfyzemoidního asthma; námahového asthma; profesionálního asthma; infekčního asthma vyvolaného bakteriální, fungální, protozoální nebo virovou infekcí; nealergického asthma; počínajícího asthma a syndromu sípavosti u dětí;

- chronické nebo akutní bronchokonstrikce; chronické bronchitis; obstrukce malých cest dýchacích; a emfyzému;

- obstrukčních nebo zánětlivých chorob dýchacích cest jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či obstrukční nebo zánětlivé choroby dýchacích cest, která je zvolena ze souboru sestávajícího z asthma; pneumokoniosy; chronické eosinofilní pneumonie; chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN); CHOPN, která zahrnuje chronickou bronchitis, plicní emfyzém nebo dušnost, které jsou s ní spojeny; CHOPN, která je charakteristická nevratnou, progresivní obstrukcí dýchacích cest; syndromu dechové tísně u dospělých (ARDS) a exacerbace hyperreaktivity dýchacích cest následkem léčení jiným léčivem;

- pneumokoniosy jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či pneumokoniosy zvolené ze souboru sestávajícího z aluminiosy či choroby pracovníků přicházejících do

styku s bauxitem; anthrakosy či uhlokopské choroby; asbestosy či asthma montérů vytápění; chalikosy či choroby brusičů skla; ptilosy vyvolané inhalací prachu ze pštrosího peří; siderosy vyvolané inhalací částeczek železa; silikosy či choroby brusičů kamene; bysinosy či asthmatu z bavlněného prachu a mastkové pneumokoniosy;

- bronchitis jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či bronchitis zvolené ze souboru sestávajícího z akutní bronchitis; akutní laryngotracheální bronchitis; arašídové bronchitis; katarální bronchitis; kruposní bronchitis; suché bronchitis; infekční asthmatické bronchitis; produktivní bronchitis; stafylokokové nebo streptokokové bronchitis; a vesikulární bronchitis;

- bronchiektasie jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či bronchiektasie, která je zvolena z cylindrické bronchiektasie; vakovité bronchiektasie; fusiformní bronchiektasie; kapilární bronchiektasie; cystické bronchiektasie; suché bronchiektasie; a folikulární bronchiektasie;

- sezónní alergické rhinitis; a celoroční alergické rhinitis; a sinusitis jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či sinusitis, která je zvolena ze souboru sestávajícího z hnisavé sinusitis a nehnisavé sinusitis; akutní a chronické sinusitis; ethmoidální sinusitis, frontální sinusitis, maxilární sinusitis a sfenoidní sinusitis;

- rheumatoidní arthrititis jakéhokoliv typu, etiologie a patogeneze; či rheumatoidní arthrititis zvolené ze souboru sestávajícího z akutní arthrititis; akutní dnave arthrititis; chronické zánětlivé arthrititis; degenerativní arthrititis; infekční arthrititis; Lymeské arthrititis; proliferační arthrititis; psoriatické arthrititis; a vertebrální arthrititis;

- dny a horečky a bolesti spojené se zánětem;
- chorob souvisejících s eosinofily jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či chorob souvisejících s eosinofily zvolených ze souboru sestávajícího z eosinofilie; plicní infiltrační eosinofilie; Löfflerova syndromu; chronické eosinofilní pneumonie; tropické plicní eosinofilie; bronchopneumonické aspergilosy; aspergilomu; granulomů obsahujících eosinofily; alergické granulomatosní angiitis či Churg-Straussova syndromu; nodosní polyarteritis (PAN); a systemické nekrotizující vaskulitis;
- atopické dermatitis; či alergické dermatitis; či alergického nebo atopického ekzému;
- kopřivky jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či kopřivky, která je zvolena ze souboru sestávajícího z kopřivky na imunitním základě; kopřivky zprostředkované komplementem; kopřivky indukované urtikagenními látkami; kopřivky indukované fyzikálními faktory; kopřivky indukované stresem; idiopatické kopřivky; akutní kopřivky; chronické kopřivky; angioedému; cholinergické kopřivky; chladové kopřivky v autosomálně dominantní formě nebo v získané formě; kontaktní kopřivky; Quinckeho edému a papulosní kopřivky;
- konjunktivitis jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či konjunktivitis zvolené ze souboru sestávajícího z fotochemické konjunktivitis; akutní katarální konjunktivitis; akutní infekční konjunktivitis; alergické konjunktivitis; atopické konjunktivitis; chronické katarální konjunktivitis; hnisavé konjunktivitis; a jarní konjunktivitis;

- uveitis jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či uveitis zvolené ze souboru sestávajícího ze zánětu celé uvey nebo její části; uveitis anterior; iritis; cyklitis; iridocyklitis; granulomatosní uveitis; negranulomatosní uveitis; fakoantigenní uveitis; uveitis posterior; choroiditis a chorioretinitis;

- psoriasis;

- roztroušené sklerosy jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či roztroušené sklerosy zvolené ze souboru sestávajícího z primární progresivní roztroušené sklerosy; a relabující remitentní roztroušené sklerosy;

- autoimunitních/zánětlivých chorob jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či autoimunitních/zánětlivých chorob zvolených ze souboru sestávajícího z autoimunitních hematologických poruch; hemolytické anémie; aplastické anémie; prosté anémie z nedostatku erythrocytů; idiopatické trombocytopenické purpury; systemického lupus erythematosus; polychondritis; sklerodermie; Wegnerovy granulomatosy; dermatomyositis; chronické aktivní hepatitis; myasthenie gravis; Stevens-Johnsonova syndrom; idiopatické sprue; autoimunitní zánětlivé choroby střev; ulcerosní kolitis; Crohnovy choroby; endokrinní oftalmopatie; Graveho choroby; sarkoidosy; alveolitis; chronické hypersenzitivní pneumonitis; primární biliární cirhosis; juvenilního diabetes či diabetes mellitus typu I; uveitis anterior; granulomatosní uveitis či uveitis posterior; keratokonjunktivitis sicca; epidemické keratokonjunktivitis; difusní intersticiální plicní fibrosy nebo intersticiální plicní fibrosy; idiopatické plicní fibrosy; cystické fibrosy; psoriatické arthritidy; glomerulonefritis popřípadě doprovázené nefrotickým syndromem; akutní glomerulonefritis; idiopatického nefrotického syndromu;

nefropatie s minimálními změnami; zánětlivých/hyperproliferačních chorob kůže; psoriasis; atopické dermatitis; kontaktní dermatitis; alergické kontaktní dermatitis; benigního familiárního pemfigu; pemfigu erythematosus; pemfigu foliaceus a pemfigu vulgaris;

- prevence odmítnutí aloštěpu po transplantaci orgánu;

- zánětlivé choroby střev (IBD) jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či zánětlivé choroby střev zvolené ze souboru sestávajícího z ulcerosní kolitis (UC); kolagenové kolitis; kolitis polyposa; transmurální kolitis a Crohnovy choroby (CD);

- septického šoku jakéhokoliv typu, etiologie nebo patogeneze; či septického šoku zvoleného ze souboru sestávajícího ze selhání ledvin; akutního selhání ledvin; kachexie; malarické kachexie; hypofyzální kachexie; uremické kachexie; srdeční kachexie; kachexie suprarenalis či Addisonovy choroby; kachexie u nádorových onemocnění; a kachexie následkem infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti;

- poškození jater;

- plicní hypertenze; a plicní hypertenze indukované hypoxií;

- chorob s úbytkem kostní hmoty; primární osteoporosy a sekundární osteoporosy;

- poruch centrálního nervového systému jakéhokoliv typu, etiologie a patogeneze; či poruchy centrálního nervového systému zvolené ze souboru sestávajícího z deprese; Parkinsonovy choroby; poruch učení a paměti; tardivní

dyskinese; závislosti na drogách; arteriosklerotické demence a demencí doprovázejících Huntingtonovu choreu; Wilsonovu chorobu, paralysis agitans a atrofií thalamu;

- infekcí, zejména infekcí viry, při nichž viry u svého hostitele zvyšují produkci $\text{TNF-}\alpha$, nebo viry, které jsou citlivé na pozitivní regulaci $\text{TNF-}\alpha$ u svého hostitele, takže se poruší jejich replikace nebo jiná životní aktivita, jako jsou viry zvolené ze souboru sestávajícího z HIV-1, HIV-2 a HIV-3; cytomegaloviru, CMV; chřipkových virů; adenovirů, Herpes virů, jako *Herpes zoster* a *Herpes simplex*;

- kvasinkových a fungálních infekcí, kde kvasinky a plísně jsou citlivé na pozitivní regulaci prostřednictvím $\text{TNF-}\alpha$ nebo u svého hostitele zvyšují produkci $\text{TNF-}\alpha$, je-li podávána spolu s jinými léčivy pro léčení systemických kvasinkových nebo fungálních infekcí, jejichž neomezujícími příklady jsou polymixiny, například Polymycin B; imidazoly, klotrimazol, ekonazol, mikonazol a ketokonazol; triazoly, flukonazol a itranazol; a afmotericiny, Amfotericin B a liposomální Amfotericin B;

- ischemického-reperfusního poškození; autoimunitní diabetes; retinální autoimunity; chronické lymfocytové leukémie; infekcí HIV; lupus erythematosus; chorob ledvin a močových; poruch urogenitálního a gastrointestinálního traktu; a chorob prostaty.

10. Kombinace sloučeniny obecného vzorce 1.0.0 podle nároku 1 s jedním nebo více členy zvolenými ze souboru sestávajícího z

(a) inhibitorů biosyntézy leukotrienů: inhibitorů 5-lipoxygenasy (5-LO) a antagonistů proteinu aktivujícího 5-lipoxy-

genasu (FLAP) zvolených ze souboru sestávajícího ze zileutonu; ABT-761; fenleutonu; tepoxalinu; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-substituovaný)thiofen-2-alkylsulfonamidů obecného vzorce 5.2.8; 2,6-diterc-butylfenolhydrazonů obecného vzorce 5.2.10; třídy methoxytetrahydropyranů, jako je Zeneca ZD-2138 vzorce 5.2.11; sloučeniny SB-210661 vzorce 5.2.12 a třídy sloučenin, k nimž tato sloučenina náleží; třídy pyridinylsubstituovaných 2-kyanonaftalenových sloučenin, k nimž náleží L-739 010; třídy 2-kyanochinolinových sloučenin, k nimž náleží L-746 530; tříd indolových a chinolinových sloučenin, k nimž náleží MK-591, MK886 a BAYx1005;

(b) antagonistů receptorů leukotrienů LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 a LTE_4 zvolených ze souboru sestávajícího z třídy fenothiazin-3-onových sloučenin, k nimž náleží L-651 392; třídy amidinových sloučenin, k nimž náleží CGS-25019c; třídy benzoxaolaminů, k nimž náleží ontazolast; třídy benzenkarboximidamidů, k nimž náleží BIIL 284/260; a tříd sloučenin, k nimž náleží zafir-lukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) a BAYx7195;

(c) inhibitorů PDE4, jako inhibitorů isoformy PDE4D;

(d) inhibitorů 5-lipoxygenasy (5-LO); nebo antagonistů proteinu aktivujícího 5-lipoxygenasu (FLAP);

(e) duálních inhibitorů 5-lipoxygenasy (5-LO) a antagonistů aktivačního faktoru destiček (PAF);

(f) antagonistů leukotrienu (LTRA), jako antagonistů LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 a LTE_4 ;

- (g) antihistaminických antagonistů receptoru H_1 , jako cetirizinu, loratadinu, desloratadinu, fexofenadinu, astemizolu, azelastinu a chlorfeniraminu;
- (h) gastroprotektivních antagonistů receptoru H_2 ;
- (i) vasokonstrikčních sympatomimetických agonistů α_1 - a α_2 -adrenoceptorů podávaných perorálně nebo topicky za účelem snížení překrvení, jako propylhexedrinu, fenylefrinu, fenylpropanolaminu, pseudoefedrinu, nafazolin hydrochloridu, oxymetazolin hydrochloridu, tetrahydrozolin hydrochloridu, xylometazolin hydrochloridu a ethylnorepinefrin hydrochloridu;
- (j) agonistů α_1 - a α_2 -adrenoceptorů v kombinaci s inhibitory 5-lipoxygenasy (5-LO);
- (k) anticholinergických činidel, jako ipratropium bromidu;
- (l) agonistů β_1 - až β_4 -adrenoceptorů, jako isoprenalinu, albuterolu, salbutamolu, formoterolu, salmeterolu, terbutalinu, orciprenalinu, bitolterol mesylátu a pirbuterolu;
- (m) theofylinu a aminofylinu;
- (n) kromoglykanu sodného;
- (o) antagonistů muskarinového receptoru (M_1 , M_2 a M_3);
- (p) inhibitorů COX-1 (NSAID); selektivních inhibitorů COX-2, jako rofecoxibu; oxid dusnatý NSAID;
- (q) mimetik inzulín-like růstového faktoru typu I (IGF-1);
- (r) ciklesonidu;

(s) inhalačních glukokortikoidů se sníženými systemickými vedlejšími účinky, jako flunisolidu, triamcinolon acetonidu, beklometazon dipropionátu, budesonidu, flutikason propionátu a mometason furoátu;

(t) inhibitorů tryptasy;

(u) antagonistů aktivačního faktoru destiček (PAF);

(v) monoklonálních protilátek účinných proti endogenním zánětovým entitám;

(w) IPL 576;

(x) činidel proti faktoru nekrosy nádorů, jako etanerceptu, infliximabu a D2E7;

(y) DMARD, jako leflunomidu;

(z) TCR peptidů;

(aa) inhibitorů enzymu konvertujícího interleukin (ICE);

(bb) inhibitorů IMPDH;

(cc) inhibitorů molekul adheze, jako antagonistů VLA-4;

(dd) kathepsinů;

(ee) inhibitorů MAP kinasy;

(ff) inhibitorů glukosa-6-fosfát dehydrogenasy;

- (gg) antagonistů receptorů kininu- B_1 a kininu- B_2 ;
- (hh) zlata ve formě aurothioskupiny spolu s různými hydrofilními skupinami;
- (ii) imunosupresivních činidel, například cyklosporinu, azathioprinu a methotrexatu;
- (jj) antiuratik, například kolchicinu;
- (kk) inhibitorů xanthin oxidasy, například allopurinolu;
- (ll) urikosurik, například probenecidu, sulfinpyrazonu a benzbromaronu;
- (mm) antineoplastických činidel, zejména antimitotických léčiv, jako alkaloidů Vinca, jako vinblastinu a vinkristinu;
- (nn) sekretagogů růstového hormonu;
- (oo) inhibitorů matričních metaloproteinás (MMP), tj. stromelysinů, kolagenas a želatinas a také agrekanasy; zejména kolagenasy-1 (MMP-1), kolagenasy-2 (MMP-8), kolagenasy-3 (MMP-13), stromelysinu-1 (MMP-3), stromelysinu-2 (MMP-10) a stromelysinu-3 (MMP-11);
- (pp) transformačního růstového faktoru ($TGF\beta$);
- (qq) růstového faktoru pocházejícího z destiček (PDGF);
- (rr) fibroblastového růstového faktoru, například základního fibroblastového růstového faktoru (bFGF);

24.05.04

339

24.05.04

(ss) faktoru stimulující granulocytové makrofágové kolonie (GM-CSF);

(tt) kapsaicinového krému;

(uu) antiemetických činidel, jako antagonistů receptoru NK-1 a D-4418 a

(vv) antidepresiv.

01-1366-03-Ma