



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 80567

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61P 11/00

C07D 209/22

C07D 209/42

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ГІДРОКСИІНДОЛИ, ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ІНГІБІТОРІВ ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ-4 ТА СПОСІБ ЇХ
ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) а200504467

(22) 14.11.2003

(24) 10.10.2007

(86) РСТ/ЕР03/12742, 14.11.2003

(31) 102 53 426.8

(32) 15.11.2002

(33) DE

(72) ГЬОФГЕН НОРБЕРТ, КУСС ХІЛЬДЕГАРД,
ЕГЕРЛАНД УТЕ, РУНДФЕЛЬДТ КРІС,
ГАРТЕНГАУЕР ХЕЛЬГА, ГАСПАРІЧ АНТЬЄ

(73) ЕЛЬБІОН АГ

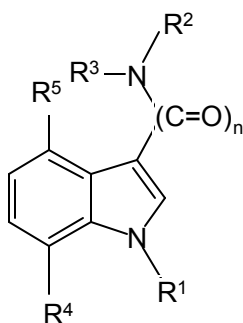
(56) DE 19818964 A

DE 10053275 A

US 5567711 A

US 6008321 A

(57) 1. Сполуки загальної формули 1



де

n - 1 або 2, i

R1 є

(i) -C₁-C₁₀-алкіл нормальної або розгалуженої будови, факультативно заміщений одним або кількома з таких замісників: моно-, бі- або трициклічні насичені або моно- або поліненасичені 3-14-членні карбоцикли, причому ці карбоциклічні замісники, у свою чергу, є заміщеними одним або кількома замісниками NO₂ та можуть бути факультативно заміщені одним або кількома з таких замісників: C₁-C₆-алкіл, -OH, -NH₂, -NHC₁-C₆-алкіл, -N(C₁-C₆-алкіл)₂, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C₁-C₆-алкіл, -S-C₁-C₆-алкіл, -SO₃H, -SO₂-C₁-C₆-алкіл, -OSO₂-C₁-C₆-алкіл, -COOH, -(CO)C₁-C₅-алкіл,

-O(CO)C₁-C₅-алкіл, причому ці алкільні групи при згаданих карбоциклічних замісниках, у свою чергу, можуть бути факультативно заміщені одним або кількома з таких замісників: -OH, -SH, -NH₂, -F, -Cl, -Br, -I, -SO₃H, -COOH; R² та R³

(i) кожний, незалежно від іншого, є атом водню або C₁-C₅-алкіл, факультативно заміщений одним або кількома з таких замісників: -OH, -SH, -NH₂, -NHC₁-C₆-алкіл, -N(C₁-C₆-алкіл)₂, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C₁-C₆-алкіл, -S-C₁-C₆-алкіл, -феніл, -піридил,

- феніл,

факультативно заміщений одним або кількома з таких замісників: -C₁-C₃-алкіл, -OH, -SH, -NH₂, -NHC₁-C₃-алкіл, -N(C₁-C₃-алкіл)₂, -NO₂, -CN, -COOH, -COOC₁-C₃-алкіл, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C₁-C₃-алкіл, -S-C₁-C₃-алкіл, -O(CO)C₁-C₃-алкіл, - піридил,

факультативно заміщений одним або кількома з таких замісників: C₁-C₃-алкіл, -OH, -SH, -NO₂, -CN, -COOH, -COOC₁-C₃-алкіл, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C₁-C₃-алкіл, -S-C₁-C₃-алкіл, -O(CO)C₁-C₃-алкіл, причому тільки один із замісників R² та R³ може бути атомом водню, і алкільні групи при згаданих карбоциклічних та гетероциклічних замісниках, у свою чергу, можуть бути факультативно заміщені одним або кількома з таких замісників: -OH, -SH, -NH₂, -F, -Cl, -Br, -I, -SO₃H, -COOH, -(CO)C₁-C₅-алкіл або -O(CO)C₁-C₅-алкіл; або

(ii) NR²R³ спільно утворюють насичений або ненасичений п'яти- або шестичленний цикл, який може містити до 3 гетероатомів, серед яких перевагу віддають N, O та S, факультативно заміщені одним або кількома з таких замісників: -C₁-C₃-алкіл, -OH, -SH, -NO₂, -CN, -COOH, -COOC₁-C₃-алкіл, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C₁-C₃-алкіл, -S-C₁-C₃-алкіл та -O(CO)C₁-C₃-алкіл; R⁴ та R⁵ є -H або -OH, причому щонайменше один із цих двох замісників має бути -OH; або солі таких сполук формули 1.

2. Сполуки за п. 1 з асиметричним атомом вуглецю у D-формі або в L-формі, або у формі D,L-сумішей, а також, у випадку наявності кількох асиметричних атомів вуглецю, у діастереомерних формах.

3. Сполуки за п. 1 або п. 2, причому n=2.

(13) C2

(11) 80567

(19) UA

4. Сполуки за одним із пп. 1-3, причому R^4 є -OH, а R^5 є -H.

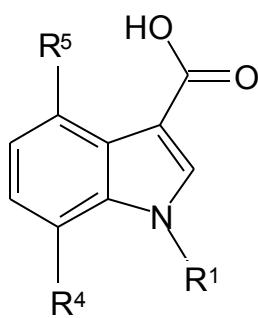
5. Сполуки за одним з пп. 1-4, причому $-NR^2R^3$ є феніламіногрупа або піридиламіногрупа, заміщена одним або кількома атомами галогенів.

6. Сполуки за одним з пп. 1-4, причому R^1 є заміщений бензильний залишок.

7. Сполуки за п. 6, причому згаданий бензильний залишок має щонайменше один замісник при бензильному циклі в орто-положенні.

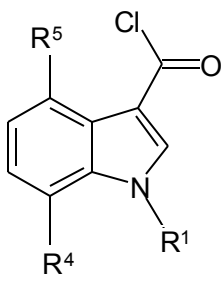
8. Сполука за одним із пп. 1-7: амід N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-[1-(3-нітробензил)-7-гідроксііндол-3-іл]-гліоксилової кислоти, та її фізіологічно прийнятні солі.

9. Спосіб одержання сполук за п. 1, де $n=1$, який **відрізняється** тим, що індол-3-карбонові кислоти формули 2



2

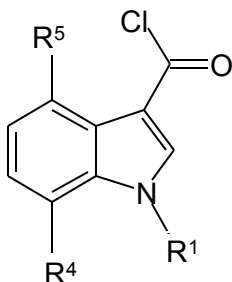
дією хлорангідридів кислот перетворюють в аналогічні хлорангідриди індол-3-карбонових кислот формули 3



3,

які шляхом проведення реакції з первинними або вторинними амінами перетворюють у відповідні амід і шляхом відщеплення захисної групи одержують у вільній формі сполуки формули 1, де $n=1$.

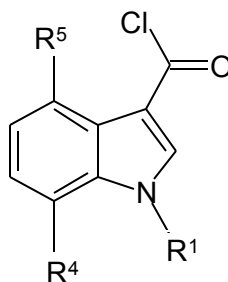
10. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що як хлорангідриди кислот для синтезу хлорангідридів індол-3-карбонових кислот формули 3



3

застосовують тіонілхлорид або оксалілхлорид.

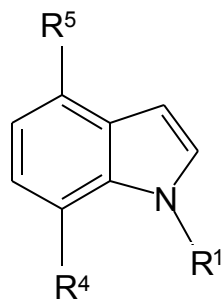
11. Спосіб за п. 9 або п. 10, який **відрізняється** тим, що реакцію хлорангідридів індол-3-карбонових кислот формули 3



3

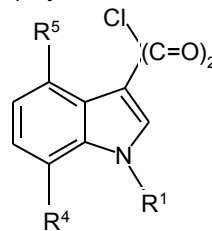
з первинними або вторинними амінами проводять у присутності допоміжної основи, за варіантом, якому віддають перевагу, у присутності надлишку аміну, з яким проводять реакцію, третинного аміну, наприклад, піридину або триетиламіну, а також неорганічних основ, за варіантом, якому віддають перевагу, гідроксидів або гідридів лужних металів.

12. Спосіб одержання сполук формули 1 за п. 1, де $n=2$, який **відрізняється** тим, що індоли формули 4



4

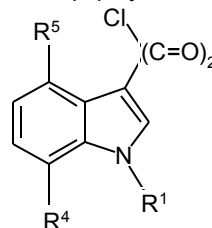
дією оксалілхлориду перетворюють в аналогічні хлорангідриди індол-3-ілгліоксилових кислот формули 5



5,

які шляхом проведення реакції з первинними або вторинними амінами перетворюють у відповідні амід і шляхом відщеплення захисної групи одержують у вільній формі сполуки формули 1, де $n=2$.

13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що реакцію хлорангідридів індол-3-ілгліоксилових кислот формули 5



5

з первинними або вторинними амінами проводять у присутності допоміжної основи, за варіантом, якому віддають перевагу, у присутності надлишку аміну, з яким проводять реакцію, третинного аміну, наприклад, піридину або триетиламіну, а також неорганічних основ, за варіантом, якому віддають перевагу, гідроксидів або гідридів лужних металів.

14. Застосування сполук за одним із пп. 1-8 як терапевтично активних речовин для виготовлення лікарських засобів для лікування захворювань, при яких терапевтично корисним є інгібування фосфодіестерази-4.

15. Застосування сполук за одним із пп. 1-8 як терапевтично активних речовин для виготовлення лікарських засобів для лікування захворювань, пов'язаних із впливом еозинofilів.

16. Застосування сполук за одним із пп. 1-8 як терапевтично активних речовин для виготовлення

лікарських засобів для лікування захворювань, пов'язаних із впливом нейтрофілів.

17. Лікарський засіб, який містить одну або кілька сполук за пп. 1-8, а також звичайні фізіологічно прийнятні носії та/або розріджувачі або допоміжні речовини.

18. Спосіб виготовлення лікарського засобу за п. 17, який **відрізняється** тим, що одну або кілька сполук за одним із пп. 1-8 переробляють спільно зі звичайно уживаними фармацевтичними носіями та/або розріджувачами або іншими допоміжними речовинами у фармацевтичні препарати або, відповідно, надають їм форму, придатну для терапевтичного застосування.

19. Застосування сполук за одним із пп. 1-8 та/або лікарського засобу за п. 17 в комбінації одна/один з одною/одним або в комбінації з іншими фармацевтично активними речовинами.

Цей винахід стосується заміщених 4- або/та 7-гідроксидролітів, способів їх одержання, фармацевтичних препаратів, які містять ці сполуки, а також фармацевтичного застосування цих сполук, які є інгібіторами фосфодіестерази-4, як активних речовин для лікування захворювань, на які можна вплинути шляхом інгібування активності фосфодіестерази-4 в імункомпетентних клітинах (наприклад, макрофагах та лімфоцитах) під впливом сполук за цим винаходом.

Активування рецепторів клітинної мембрани трансмітерами спричиняє активацію систем "вторинних месенджерів". Під впливом аденілатциклази з AMP та GMP синтезуються відповідно активний циклічний AMP (сAMP) та циклічний GMP (сGMP). Під впливом цих сполук відбувається, наприклад, релаксація клітин гладких м'язів або інгібування вивільнення або синтезу медіаторів у запальних клітинах. Розклад "вторинних месенджерів" сAMP та сGMP відбувається під впливом фосфодіестераз (PDE). На даний час відомі 11 груп (сімейств) ферментів PDE (PDE1-11), які розрізняються за специфічністю до субстрату (до сAMP, сGMP або до обох сполук) та з залежністю від інших субстратів (наприклад, від кальмодуліну). Ці ізоферменти виконують в організмі різні функції та експресуються різною мірою в окремих типах клітин [див. Бейво та ін., "Множинні фосфодіестерази циклічних нуклеотидів" - Beavo J.A. et al., Mol. Pharmacol. 1994, 46:399-405; Холл, "Інгібітори фосфодіестераз, селективні до ізоферментів: потенціальне клінічне застосування" - Hall I.P. Br. J. Clin. Pharmacol. 1993, 35: 1-7]. Внаслідок інгібування різних типів ізоферментів PDE відбувається нагромадження сAMP або сGMP у клітинах, яке можна використати з терапевтичною метою [Торфі та ін., "Нові інгібітори фосфодіестераз для терапії астми" - Torphy T.J. et al., Drug News and Perspectives 1993, 6: 203-214].

У клітинах, які відіграють важливу роль при запаленні (лімфоцитах, соскоподібних клітинах, еозинофільних гранулоцитах, макрофагах) переважаючим типом серед ізоферментів PDE є тип 4 [Торфі та Андем, "Інгібітори фосфодіестераз: нові можливості для терапії астми" - Torphy T.J., Undem B.J., Thorax 1991, 46:512-523]. Тому інгібування PDE-4 відповідними інгібіторами розглядається як важливий захід при лікуванні численних захворювань алергічного походження [Шудт та ін., "Інгібітори фосфодіестераз" - Schudt et al., Phosphodiesterase Inhibitors, Acad. Press London, 1996].

Важливою властивістю інгібіторів фосфодіестерази-4 є інгібування вивільнення α -фактора некрозу пухлин (TNF- α) із запальних клітин. TNF- α є важливим запальним цитокіном, який впливає на численні біологічні процеси. TNF- α вивільнюється, наприклад, з активованих макрофагів, активованих Т-лімфоцитів, соскоподібних клітин, базофілів, фібробластів, ендотеліальних клітин та астроцитів у мозку. Він викликає ефект аутоактивації нейтрофілів, еозинофілів, фібробластів та ендотеліальних клітин, внаслідок чого вивільнюються різноманітні медіатори, що руйнують клітини. У моноцитах, макрофагах та Т-лімфоцитах TNF- α обумовлює посилене продукування інших запальних цитокінів, наприклад, GM-CSF (фактор стимуляції колоній гранулоцитів-макрофагів) або інтерлейкіну-8. Внаслідок стимулювання запалення та катаболічного впливу TNF- α відіграє вирішальну роль при численних захворюваннях, наприклад, при запаленнях дихальних шляхів, запаленнях суглобів, ендотоксичному шоку, відторгненні тканин, СНІД та багатьох інших захворюваннях імунологічного походження. Таким чином, інгібітори фосфодіестерази-4 є придатними також для лікування таких захворювань, пов'язаних із впливом TNF- α .

Хронічні обструктивні легеневі захворювання (COPD) дуже поширені серед населення, і мають також значний вплив на економіку. Наприклад, у розвинутих країнах захворювання групи COPD обумовлюють приблизно 10-15% загальних витрат на охорону здоров'я, і у США приблизно 25% усіх смертних випадків пов'язано з такими захворюваннями [Норман, "COPD: Нові розробки та терапевтичні можливості" - Norman P., *Drug News and Perspectives* 11(7), 431-437, 1998]. Проте слід зазначити, що на момент смерті більшість пацієнтів має вік понад 55 років [Нольте, "Хронічний бронхіт - поширене захворювання багатфакторного походження" - Nolte D., *Atemw.-Lungenkrkh.* 20(5), 260-267, 1994]. За оцінками ВОЗ, у найближчі роки COPD посядуть третє місце серед причин смерті за частотою.

Клінічна картина хронічних обструктивних легневих захворювань (COPD) охоплює різноманітні клінічні картини хронічних бронхітоподібних захворювань із симптомами кашлю та виділення мокротиння, а також прогресивного та незворотного погіршення функції легенів (особливо вражається функція видихання). Перебіг захворювання є епізодичним, і часто ускладнюється бактеріальними інфекціями [Реннард, "COPD: огляд визначень, епідеміологія та фактори впливу на розвиток" - Rennard S.I., *Chest*, 113(4) Suppl., 235S-241S, 1998]. На протязі захворювання функція легенів постійно погіршується, поступово розвивається емфізема легенів, і у пацієнтів ясно спостерігається задишка. Це захворювання явно впливає на якість життя пацієнтів (задишка, низька витривалість до фізичних навантажень) і значно скорочує очікувану тривалість життя. До основних факторів ризику, окрім факторів довкілля, є куріння [Куммер, "Астма та COPD" - Kummer R., *Atemw.-Lungenkrkh.* 20(5), 299-302, 1994; Реннард - див. вищезгадане посилання], і тому чоловіків захворювання уражає явно частіше, ніж жінок. Проте у майбутньому слід очікувати зсуву цієї картини внаслідок змін у життєвих звичках та зростання кількості жінок, які курять.

Сучасна терапія спрямована тільки на полегшення симптомів без впливу на причини розвитку захворювання. Застосування бета-2-агоністів (наприклад, сальметеролу), у відповідних випадках у комбінації з мускаринергічними антагоністами (наприклад, з іпратропіумом), покращує функцію легенів внаслідок розширення бронхів і використовується у широких масштабах (Норман, див. вищезазначене посилання). Значну роль у розвитку COPD відіграють бактеріальні інфекції, які доводиться лікувати антибіотиками [Уілсон, "Роль інфекцій при COPD" - Wilson R., *Chest*, 113(4) Suppl., 242S-248S, 1998; Гроссман, "Цінність антибіотиків та наслідки терапії антибіотиками при ускладненнях COPD" - Grossman R.F., *Chest*, 113(4) Suppl., 249S-255S, 1998]. Терапія цього захворювання на даний час є ще незадовільною, особливо з точки зору постійного погіршення функції легенів. Нові терапевтичні підходи, спрямовані проти медіаторів запалення, протеаз або адгезивних сполук,

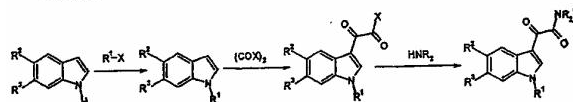
можуть бути дуже перспективними [Барнс, "Хронічне обструктивне захворювання: нові можливості для розроблення ліків" - Barnes P.J., *TIPS* 10(19), 415-423, 1998].

Незалежно від бактеріальних інфекцій, які ускладнюють захворювання, у бронхах можна виявити хронічне запалення, на яке впливають нейтрофільні гранулоцити. Вважається, що за структурні зміни в дихальних шляхах (емфізему) відповідальними є, поряд з іншими факторами, медіатори та ферменти, які вивільнюються нейтрофільними гранулоцитами. Таким чином, інгібування активності нейтрофільних гранулоцитів є раціональним підходом до профілактики або уповільнення розвитку COPD (погіршення параметрів функції легенів). Важливим стимулятором активації гранулоцитів є запальний цитокін TNF- α (фактор некрозу пухлин). Так, відомо, що TNF- α стимулює утворення кисеньвісних радикалів у нейтрофільних гранулоцитах [Йерсманн та ін., "Посилення індукованого ліпополісахаридами продукування кисеньвісних радикалів у нейтрофілах під впливом TNF- α " - Jersmann H.P.A. et al., *Infection and Immunity*, 4, 1744-1747, 1998]. Інгібітори PDE-4 здатні з високою ефективністю інгібувати вивільнення TNF- α з різноманітних клітин і, таким чином, пригнічувати активність нейтрофільних гранулоцитів. Неспецифічний інгібітор PDE-4 пентоксифілін здатен інгібувати як утворення кисеньвісних радикалів, так і фагоцитозну здатність нейтрофільних гранулоцитів [Веніш та ін., "Вплив пентоксифіліну *in vitro* на продукування реакційноздатного кисню та фагоцитозну здатність нейтрофілів за даними цитометрії в потоці" - Wenisch C. et al., *Clin. Drug Invest.*, 13(2): 99-104, 1997].

На цей час відомі різноманітні інгібітори PDE-4. У першу чергу мова йде про похідні ксантину, аналоги роліпраму або похідні нітраквасону [огляд подано у роботі Карлссона та Альдоса "Інгібітори фосфодіестерази-4 для лікування астми" - Karlsson J.-A., Aldos D., *Exp. Opin. Ther. Patents* 1997, 7: 989-1003]. Жодну з цих сполук до цього часу не вдалося ввести у клінічну практику. Довелось констатувати, що відомі інгібітори PDE-4 виявляють побічні впливи, наприклад, нудоту та блювання, яким до цього часу не вдавалось ефективно протидіяти. Тому необхідним є віднайдення нових інгібіторів PDE-4 з покращеним терапевтичним діапазоном.

Аміди індол-3-ілглюкілової кислоти та способи їх одержання вже багаторазово описані. У всіх випадках індоли, не заміщені у положенні 3, синтезовані шляхом заміщення наявних на ринку індолів у положенні 1, шляхом реакції з галогенангідридами щавлевої кислоти перетворюють у галогенангідриди індол-3-ілглюкілової кислоти, які потім шляхом реакції з аміаком або з первинними чи вторинними амінами перетворюють у відповідні аміди індол-3-ілглюкілової кислоти (Схема 1).

Схема 1



X=галоген

Так, [у патентах США №2,825,734 та №3,188,313] описано різноманітні аміді індол-3-ілгліюкислової кислоти, одержані за Схемою 1. Ці сполуки застосовують як проміжні продукти для одержання похідних індолу, які утворюються при відновленні. Аміді індол-3-ілгліюкислової кислоти описано також [у патенті США №3,642,803].

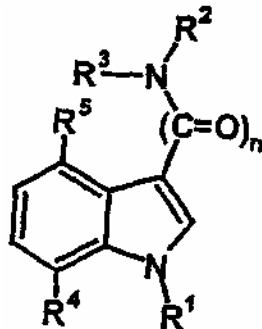
[У журналі *Farmaco* 22 (1967), 229-244], описано одержання амідів 5-метоксііндол-3-ілгліюкислової кислоти. В цьому разі застосовану похідну індолу також вводять у реакцію з оксалілхлоридом, і одержаний хлорангідрид індол-3-ілгліюкислової кислоти вводять у реакцію з аміном.

Крім того, аміді індол-3-ілгліюкислової кислоти та способи їх одержання розкрито [в патенті США №6,008,231]. За цим патентом також використовують представлені на Схемі 1 стадії та умови реакцій. Похідні 4- або 7-гідроксііндолів не описані.

Заміщені аміді 5-гідроксііндоліл-гліюкислової кислоти та 6-гідроксііндоліл-гліюкислової кислоти, а також способи їх одержання та їх застосування як інгібіторів PDE-4 вперше описано [у заявці на патент DE 198 18 964 A1].

Проте похідні 4- або 7-гідроксііндолів, їх одержання та застосування не описані.

Цей винахід стосується заміщених гідроксііндолів загальної формули 1



де

n може дорівнювати 1 або 2, і

(i) $-C_1-C_{10}$ -алкіл нормальної або розгалуженої будови,

факультативно заміщений одним або кількома такими замісниками: $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_1-C_6$ -алкіл, $-N(C_1-C_6-алкіл)_2$, $-NHC_1-C_{14}$ -арил, $-N(C_6-C_{14}-арил)_2$, $-N(C_1-C_6-алкіл)(C_6-C_{14}-арил)$, $-NO_2$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_1-C_6$ -алкіл, $-O-C_6-C_{14}$ -арил, $-S-C_1-C_6$ -алкіл, $-S-C_6-C_{14}$ -арил, $-SO_3H$, $-SO_2-C_1-C_6$ -алкіл, $-SO_2-C_6-C_{14}$ -арил, $-OSO_2-C_1-C_6$ -алкіл, $-OSO_2-C_6-C_{14}$ -арил, $-COOH$, $-(CO)C_1-C_5$ -алкіл, $-O(CO)C_1-C_5$ -алкіл, моно- бі- або трициклічними насиченими або моно- або поліненасиченими 3-14-членними карбоциклами, моно- бі- або трициклічними насиченими або моно- або поліненасиченими 5-15-членними гетероциклами, які містять 1-6

гетероатомів, серед яких перевагу віддають N, O та S,

причому C_6-C_{14} -арили та карбоциклічні та гетероциклічні замісники, у свою чергу, можуть бути факультативно заміщені одним або кількома такими замісниками: C_1-C_6 -алкіл, $-OH$, $-NH_2$, $-NHC_1-C_6$ -алкіл, $-N(C_1-C_6-алкіл)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_1-C_6$ -алкіл, $-S-C_1-C_6$ -алкіл, $-SO_3H$, $-SO_2-C_1-C_6$ -алкіл, $-OSO_2-C_1-C_6$ -алкіл, $-COOH$, $-(CO)C_1-C_5$ -алкіл, $-O(CO)C_1-C_5$ -алкіл, і

причому алкільні групи при згаданих карбоциклічних та гетероциклічних замісниках, у свою чергу, можуть бути факультативно заміщені одним або кількома такими замісниками: $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-SO_3H$, $-COOH$; або

(ii) моно- або поліненасичений $-C_2-C_{10}$ -алкеніл нормальної або розгалуженої будови,

факультативно заміщений одним або кількома такими замісниками: $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_1-C_6$ -алкіл, $-N(C_1-C_6-алкіл)_2$, $-NHC_1-C_6$ -арил, $-N(C_6-C_{14}-арил)_2$, $-N(C_1-C_6-алкіл)(C_6-C_{14}-арил)$, $-NO_2$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_1-C_6$ -алкіл, $-O-C_6-C_{14}$ -арил, $-S-C_1-C_6$ -алкіл, $-S-C_6-C_{14}$ -арил, $-SO_3H$, $-SO_2-C_1-C_6$ -алкіл, $-SO_2-C_6-C_{14}$ -арил, $-OSO_2-C_1-C_6$ -алкіл, $-OSO_2-C_6-C_{14}$ -арил, $-COOH$, $-(CO)C_1-C_5$ -алкіл, $-O(CO)C_1-C_5$ -алкіл, моно-, бі- або трициклічними насиченими або моно- або поліненасиченими 3-14-членними карбоциклами, моно-, бі- або трициклічними насиченими або моно- або поліненасиченими 5-15-членними гетероциклами, які містять 1-6 гетероатомів, серед яких перевагу віддають N, O та S,

причому C_6-C_{14} -арили та карбоциклічні та гетероциклічні замісники, у свою чергу, можуть бути факультативно заміщені одним або кількома такими замісниками: C_1-C_6 -алкіл, $-OH$, $-NH_2$, $-NHC_1-C_6$ -алкіл, $-N(C_1-C_6-алкіл)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_1-C_6$ -алкіл, $-S-C_1-C_6$ -алкіл, $-SO_3H$, $-SO_2-C_1-C_6$ -алкіл, $-OSO_2-C_1-C_6$ -алкіл, $-COOH$, $-(CO)C_1-C_5$ -алкіл, $-O(CO)C_1-C_5$ -алкіл, і

причому алкільні групи при згаданих карбоциклічних та гетероциклічних замісниках, у свою чергу, можуть бути факультативно заміщені одним або кількома такими замісниками: $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-SO_3H$, $-COOH$;

R^2 та R^3

(i) кожний, незалежно від іншого, є атомом водню або C_1-C_5 -алкіл,

факультативно заміщений одним або кількома такими замісниками: $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_1-C_6$ -алкіл, $-N(C_1-C_6-алкіл)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_1-C_6$ -алкіл, $-S-C_1-C_6$ -алкіл, $-феніл$, $-піридил$,

$-феніл$,

факультативно заміщений одним або кількома такими замісниками: $-C_1-C_3$ -алкіл, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_1-C_3$ -алкіл, $-N(C_1-C_3-алкіл)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COOC_1-C_3$ -алкіл, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_1-C_3$ -алкіл, $-S-C_1-C_3$ -алкіл, $-O(CO)C_1-C_3$ -алкіл,

$-піридил$,

факультативно заміщений одним або кількома такими замісниками: C_1-C_3 -алкіл, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COOC_1-C_3$ -алкіл, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_1-C_3$ -алкіл, $-S-C_1-C_3$ -алкіл, $-O(CO)C_1-C_3$ -алкіл,

причому тільки один із замісників R^2 та R^3 може бути атомом водню і

причому алкільні групи при згаданих карбоциклічних та гетероциклічних замісниках, у свою чергу, можуть бути факультативно заміщені одним або кількома такими замісниками: -OH, -SH, -NH₂, -F, -Cl, -Br, -I, -SO₃H, -COOH, -(CO)C₁-C₅-алкіл або -O(CO)C₁-C₅-алкіл, або

(ii) NR²R³ спільно утворюють насичений або ненасичений п'яти- або шестичленний цикл, який може містити до 3 гетероатомів, серед яких перевагу віддають N, O та S, факультативно заміщені одним або кількома такими замісниками: -C₁-C₃-алкіл, -OH, -SH, -NO₂, -CN, -COOH, -COOC₁-C₃-алкіл, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C₁-C₃-алкіл, -S-C₁-C₃-алкіл або -O(CO)C₁-C₃-алкіл,

R⁴ та R⁵ є -H або -OH, причому щонайменше один із цих двох замісників має бути -OH.

За варіантами, яким віддають перевагу, n у сполуках формули 1 має значення 2. Далі, за варіантами, яким віддають перевагу, R⁴ має значення OH, а R⁵ має значення H. NR²R³ за варіантами, яким віддають перевагу, означає феніламіногрупу або піридиламіногрупу, заміщену одним або кількома атомами галогенів, наприклад, F, Cl, Br, I. Доцільно, якщо R¹ є заміщенням бензильним залишком, причому замісник при фенільному циклі за варіантами, яким віддають перевагу, стоїть в орто-положенні відносно метиленової групи бензильного залишку. Особлива перевага віддається також сполукам, вказаним в експериментальних прикладах.

Далі, винахід стосується фізіологічно толерантних солей сполук формули 1.

Фізіологічно толерантні солі одержують звичайним способом, шляхом нейтралізації основ неорганічними або органічними кислотами або нейтралізації кислот неорганічними або органічними основами. Прикладами неорганічних кислот є хлористоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота або бромистоводнева кислота, а прикладами органічних кислот є, наприклад, карбонові, сульфонові кислоти та сульфіннові кислоти, наприклад, оцтова кислота, винна кислота, молочна кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, малінова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, дубильна кислота, бурштинова кислота, альгінова кислота, бензойна кислота, 2-феноксibenзойна кислота, 2-ацетоксibenзойна кислота, корична кислота, мигдалева кислота, лимонна кислота, яблучна кислота, саліцилова кислота, 3-аміносаліцилова кислота, аскорбінова кислота, ембонова кислота, нікотинова кислота, ізонікотинова кислота, цавлева кислота, амінокислоти, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, 2-гідроксі-етансульфонова кислота, етан-1,2-дисульфорова кислота, бензолсульфонова кислота, 4-метилбензолсульфонова кислота або нафталін-2-сульфонова кислота. Прикладами неорганічних основ є гідроксид натрію, гідроксид калію, аміак, а прикладами органічних основ є аміни, причому перевагу віддають третинним амінам, таким, як, наприклад, триметиламін, триетиламін, піридин, N,N-диметиламілін, хінолін, ізохінолін, α-піколін, β-піколін, γ-піколін, хінальдин або піримідин.

Крім того, фізіологічно толерантні солі сполук формули I можна одержати шляхом перетворення похідних, які містять третинні аміногрупи, у четвертинні амонієві солі відомим способом із застосуванням кватернізаційних реагентів. Кватернізаційними реагентами можуть бути, наприклад, алкілгалогени, такі, як метилйодид, етилбромід та н-пропілхлорид, але також арилалкілгалогени, наприклад, бензилхлорид або 2-фенілетилбромід.

Крім того, цей винахід стосується D-форм, L-форм та D,L-сумішей сполук формули I, які містять асиметричний атом вуглецю, а також, у випадку присутності кількох асиметричних атомів вуглецю, діастереомерних форм. Сполуки формули 1, які містять асиметричні атоми вуглецю і одержуються, як правило, у формі рацематів, можна відомими способами, наприклад, за допомогою оптично активної кислоти, розділити на оптичні ізомери. Можливо також із початку синтезу застосовувати оптично активну вихідну речовину, причому як кінцевий продукт утворюється відповідна оптично активна або діастереомерна сполука.

У сполуках за цим винаходом виявлено фармацевтично важливі властивості, які можуть бути використані з терапевтичною метою. Сполуки формули I можна застосовувати поодиночі, в комбінаціях двох або більше сполук або у комбінаціях з іншими активними речовинами. Сполуки за цим винаходом є інгібіторами фосфодіестерази-4. Тому предмет винаходу пов'язаний з тим фактом, що сполуки формули 1, а також фармацевтичні препарати, що містять ці сполуки або їхні солі, можна застосовувати для лікування захворювань, при яких корисним є інгібування фосфодіестерази-4.

До таких захворювань належать, наприклад, запалення суглобів, в тому числі артрит та ревматоїдний артрит, а також інші захворювання типу артритів, наприклад, ревматоїдний спондиліт та остеоартрит. До інших можливостей застосування належить лікування пацієнтів, які страждають на остеопороз, сепсис, септичний шок, грам-негативний сепсис, синдром токсичного шоку, синдром задишки, астму або інші хронічні легеневі захворювання, наприклад, COPD, захворювання, пов'язані з резорбцією кісток або з реакцією на відторгнення трансплантатів, або на інші автоімунні захворювання, наприклад, червоний вовчак, розсіяний склероз, гломерулонефрит або увеїт, інсуліно-залежний цукровий діабет, а також на хронічну демієлінізацію.

Крім того, сполуки за цим винаходом можна застосовувати для лікування інфекцій, наприклад, вірусних та паразитарних інфекцій, наприклад, для лікування малярії, лейшманіозу, зумовленої інфекцією лихоманки, зумовлених інфекцією м'язових болів, СНІД та кахексії, а також неалергічного риніту.

Сполуки за цим винаходом можна застосовувати також як бронходилатори та для профілактики астми.

Крім того, сполуки формули I є інгібіторами нагромадження еозинофілів та їх активності.

Відповідно, сполуки за цим винаходом можна застосовувати також при захворюваннях, в яких певну роль відіграють еозинофіли. До таких захворювань належать, наприклад, запальні захворювання дихальних шляхів, наприклад, бронхіальна астма, алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт, атопічний дерматит, екземи, алергічний ангіт, опосередковані еозинофілами запалення, наприклад, еозинофільний фасциїт, еозинофільна пневмонія та синдром PIE (легенева інфільтрація з еозинофілією), уртикарія, виразковий коліт, хвороба Крона та проліферативні шкірні захворювання, наприклад, псоріаз або кератоз.

Крім того, предмет цього винаходу пов'язаний з тим, що сполуки формули I та їхні солі здатні інгібувати індуквану ліпополісахаридами (LPS) легенева інфільтрацію нейтрофілів у пацієнтів *in vivo*. Виявлені фармакологічно важливі властивості свідчать, що сполуки формули 1 та їхні солі, а також фармацевтичні препарати, що містять ці сполуки або їхні солі, можна застосовувати з терапевтичною метою для лікування хронічних обструктивних легених захворювань.

Крім того, сполуки за цим винаходом мають нейропротекторні властивості і можуть застосовуватися для лікування захворювань, при яких корисною є нейропротекція. До таких захворювань належать, наприклад, вікова деменція (хвороба Альцгеймера), втрата пам'яті, хвороба Паркінсона, депресія, нервові напади та переміжна кульгавість.

До інших можливостей застосування сполук за цим винаходом належать профілактика та лікування захворювань простати, наприклад, доброякісної гіперплазії простати, полакіурії, ніктурії, а також для лікування нетримання сечі, колік, спричинених каменями у сечовому міхурі, та сексуальних дисфункцій у чоловіків та жінок.

Нарешті, сполуки за цим винаходом можна застосовувати для попередження виникнення залежності від лікарських засобів при систематичному вживанні аналгетиків, наприклад, морфіну, а також для обмеження розвитку звикання при систематичному вживанні цих аналгетиків.

Для виготовлення лікарських засобів застосовують ефективні дози сполук за цим винаходом або їхніх солей спільно зі звичайними допоміжними речовинами, носіями та домішками. Дози активних речовин можуть варіювати залежно від способу введення в організм, віку та маси тіла пацієнта, типу та тяжкості захворювання, що підлягає лікуванню, та аналогічних факторів. Добова доза може застосовуватися у формі одиничної дози або може бути розділена на дві або кілька часткових доз і становить, як правило, 0,001-100мг. Особливу перевагу віддають добовим дозам у межах від 0,1мг до 50мг.

Як лікарські форми можна застосовувати препарати для перорального, парентерального, внутрішньовенного, черезшкірного, місцевого, інгеляційного та назального введення. Особливу перевагу віддають препаратам сполук за цим

винаходом для місцевого, інгеляційного та назального введення. Для застосування придатні звичайні форми галенових препаратів, наприклад, таблетки, драже, капсули, порошки для диспергування, грануляти, водні розчини, суспензії на водній або олійній основі, сиропи, соки або краплі.

Тверді лікарські форми можуть містити інертні наповнювачі та носії, якими є, наприклад, карбонат кальцію, фосфат кальцію, фосфат натрію, лактоза, крохмаль, маніт, альгірати, желатин, гуарова камедь, стеарат магнію або алюмінію, метилцелюлоза, тальк, високодисперсні кремнієві кислоти, силіконова олія, високомолекулярні жирні кислоти (наприклад, стеаринова кислота), желатин, агар-агар або жири та олії тваринного або рослинного походження, тверді високомолекулярні полімери (наприклад, поліетиленгліколь); препарати для перорального застосування можуть додатково містити за потребою смакові домішки та/або підсолоджувачі.

Рідкі лікарські форми можуть бути стерилізованими та/або містити в разі потреби допоміжні речовини, наприклад, консерванти, стабілізатори, загусники, пенетранти, емульгатори, агенти, що сприяють розтіканню, солюбілізатори, солі, цукор або цукроспирти для регулювання осмотичного тиску або як буферні сполуки та/або регулятори в'язкості.

Такими домішками є, наприклад, тартратні та цитратні буфери, етанол, комплексотворювачі (наприклад, етилендіамінтетраоцтова кислота та її нетоксичні солі). Для регулювання в'язкості можна використовувати високомолекулярні полімери, до яких належать, наприклад, рідкий поліетиленоксид, мікрокристалічні целюлози, карбоксиметилцелюлози, полівінілпіролідони, декстрини або желатини. Твердими носіями є, наприклад, крохмаль, лактоза, маніт, метилцелюлоза, тальк, високодисперсні кремнієві кислоти, високомолекулярні жирні кислоти (наприклад, стеаринова кислота), желатин, агар-агар, фосфат кальцію, стеарат магнію, тверді високомолекулярні полімери (наприклад, поліетиленгліколь).

Суспензії на олійній основі для парентерального або місцевого застосування можуть містити природні, синтетичні або напівсинтетичні олії, якими є, наприклад, рідкі складні ефіри жирних кислот з 8-22 атомами вуглецю у ланцюгу жирної кислоти, наприклад, пальмітинової, лауринової, тридеканової, маргіринової, стеаринової, арахінової, міристинової, бегенової, пентадеканової, лінолевої, елаїдинової, брасидинової, ерукової або олеїнової кислоти, естерифіковані одно-, дво- або трьохатомними спиртами з 1-6 атомами вуглецю, якими є, наприклад, метанол, етанол, пропанол, бутанол, пентанол або їхні ізомери, гліколь або гліцерин. До таких складних ефірів жирних кислот належать, наприклад, наявні на ринку мігліюлі, ізопропілмірилат, ізопропілпальмітат, ізопропілстеарат, ПЕГ-6-капринова кислота, складні ефіри каприлової та капринової кислот із насиченими жирними спиртами,

поліоксидетиленглікольтриолеати, етилолеат, воскоподібні складні ефіри жирних кислот, наприклад, штучний жир куприкової залози качок, ізопропіловий складний ефір жирних кислот кокосової олії, олеїловий складний ефір олеїнової кислоти, дециловий складний ефір олеїнової кислоти, етиловий складний ефір молочної кислоти, дибутилфталат, діізопропіловий складний ефір адипінової кислоти, складні ефіри поліолів із жирними кислотами тощо. Для цієї мети придатними є також силіконові олії різної в'язкості або жирні спирти, наприклад, ізотридециловий спирт, 2-октилдодеканол, цетилстеариловий спирт або олеїловий спирт, жирні кислоти, наприклад, олеїнова кислота. Крім того, можна застосовувати природні олії, якими є, наприклад, рицинова олія, мигдалева олія, оливкова олія, кунжутна олія, бавовняна олія, арахісова олія або соєва олія.

Як розчинники, гелеутворювачі та солюбілізатори можна застосовувати воду або розчинники, що змішуються з водою. До них належать спирти, наприклад, етанол або ізопропіловий спирт, бензиловий спирт, 2-октилдодеканол, поліетиленгліколі, фталати, адипінати, пропіленгліколь, гліцерин, ди- або трипропіленгліколь, воски, метилцелозоль, целозоль, складні ефіри, морфолін, діоксан, диметилсульфоксид, диметилформамід, тетрагідрофуран, циклогексанон тощо.

Як плівкоутворювачі можна застосовувати прості ефіри целюлози, які розчиняються або набухають як у воді, так і в органічних розчинниках, наприклад, гідроксипропілметилцелозолу, метилцелозолу, етилцелозолу або розчинні різновиди крохмалю.

Можливі також змішані форми між гелеутворювачами та плівкоутворювачами. У цьому зв'язку слід згадати передусім йонні макромолекули, прикладами яких є натрієва карбоксиметилцелозола, поліакрилова кислота, поліметакрилова кислота та їхні солі, натрійамілопектин-напівгліколят, альгінова кислота або пропіленглікольальгінат у формі натрієвої солі, гуміарабік, ксантанова камедь, гуарова камедь або карагінан. Прикладами подальших допоміжних речовин для лікарських препаратів є гліцерин, парафіни різної в'язкості, триетаноламін, колаген, алантоїн, новантизолова кислота. Для виготовлення лікарських препаратів можуть виявитися необхідними також поверхнево-активні речовини, емульгатори або змочувачі, наприклад, лаурилсульфат натрію, сульфати простих ефірів жирних спиртів, динатрій-N-лаурил-β-імінодипропіонат, поліоксидетиленована рицинова олія або сорбітан-моноолеат, сорбітан-моностеарат, полісорбати (наприклад, Твій (Tween)), цетиловий спирт, лецитин, гліцеринмоностеарат, поліоксидетилен-стеарат, полігліколевий простий ефір алкілфенолу, хлорид цетилтриметиламонію або моноетаноламінової солі моно/діалкілполігліколь-складний ефір-ортофосфорної кислоти. При виготовленні бажаних препаратів можна застосовувати також стабілізатори для стабілізації емульсій, наприклад, монтморілоніти або колоїдні кремнієві кислоти,

або агенти, що запобігають розкладу активної речовини, наприклад, антиоксиданти, як-от токоферолі або бутілгідроксіанізол, або консерванти, наприклад, складні ефіри п-гідроксибензойної кислоти.

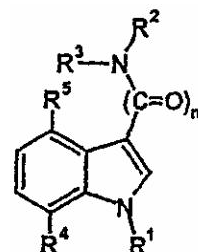
Препарати для парентерального застосування можуть виготовлятися у формі окремих дозованих одиниць, наприклад, ампул або флаконів. Перевагу віддають застосуванню розчинів активних речовин, за варіантом, якому віддають перевагу, водних розчинів і, передусім, ізотонічних розчинів, але застосовуються також суспензії. Ці препарати для ін'єкцій можна виготовляти у формі готових препаратів або підготувати для застосування шляхом змішування активної сполуки, наприклад, ліофілізованої, факультативно з домішками твердих носіїв, із бажаним розчинником або середовищем для суспендування безпосередньо перед застосуванням.

Препарати для назального застосування можна виготовляти у формі олійних розчинів або суспензій на водній чи олійній основі. Вони можуть бути виготовлені також у формі ліофілізатів, які перед застосуванням змішують із бажаним розчинником або середовищем для суспендування.

Виготовлення, фасування та герметизацію препаратів виконують у відомих антимікробних та асептичних умовах.

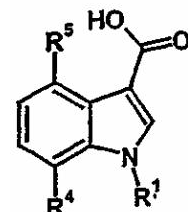
Крім того, винахід стосується способів одержання сполук за цим винаходом.

Згідно з винаходом, сполуки загальної формули 1, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 відповідають поданим вище визначенням і $n=1$



1

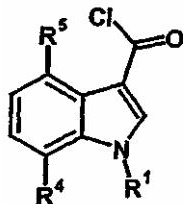
одержують шляхом перетворення індол-3-карбонових кислот формули 2



2

з тим самим значенням R^1 , де R^4 та R^5 є -H, -OR⁶, причому щонайменше один з останніх двох замісників має бути групою -OR⁶, і R^6 є захисна або відщеплювана група, зокрема, алкіл, циклоалкіл, ариалкіл, арил, гетероарил, ацил, алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, амінокарбоніл, N-заміщений амінокарбоніл, силіл, сульфоніл, а також комплексуютьгрупа, наприклад, сполука борної кислоти, фосфорної кислоти, а також

ковалентно або координаційно зв'язаний метал, наприклад, цинк, алюміній або мідь, відомим способом за допомогою хлорангідридів кислот, серед яких перевагу віддають тіонілхлориду або оксалілхлориду, спочатку в аналогічні хлорангідриди індол-3-карбонових кислот формули 3.



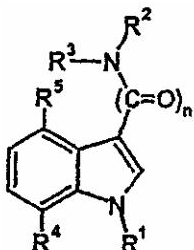
3

3 виділених хлорангідридів індол-3-карбонових кислот формули 3 потім одержують шляхом проведення реакції з первинними або вторинними амінами сполуки загальної формули I, де R^1 , R^2 , R^3 відповідають поданим вище визначенням і $n=1$, а значення R^4 та R^5 відповідають визначенням, поданим при описі формул 2 і 3. Перевагу віддають проведенню реакції у присутності допоміжної основи. Як допоміжні основи можна застосовувати надлишок аміну, з яким проводять реакцію, третинний амін, за варіантом, якому віддають перевагу, піридин або триетиламін, а також неорганічні основи, за варіантом, якому віддають перевагу, гідроксиди або гідриди лужних металів.

Сполуки формули 1 за цим винаходом одержують у вільній формі шляхом відщеплення присутньої у замісниках R^4 та/або R^5 відщеплюваної групи R^6 .

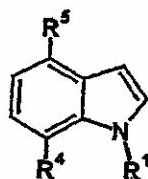
Для відщеплення замісника $-R^6$ використовують як кислоти, так і основи, наприклад, бромистоводневу, хлористоводневу або йодистоводневу кислоти чи відповідно гідроксид натрію, гідроксид калію, а також карбонат натрію або калію, а також активуючі кислоти Льюїса, наприклад, $AlCl_3$, BF_3 , BBr_3 або $LiCl$. Реакція відщеплення відбувається у відсутності або у присутності додаткових активаторів, наприклад, етан-1,2-дитіолу або бензилмеркаптану, а також шляхом розщеплення простого ефіру за допомогою водню при підвищеному або нормальному тиску у присутності відповідних каталізаторів, наприклад, паладієвих або іридієвих каталізаторів.

За цим винаходом, сполуки загальної формули I, де R^1 , R^2 , R^3 відповідають поданим вище визначенням і $n=2$



1

одержують шляхом перетворення індолів формули 4

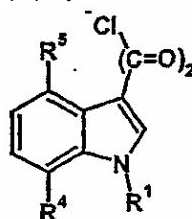


4

з тим самим значенням R^1 ,

де R^4 та R^5 є -H, $-OR^6$, причому щонайменше один з останніх двох замісників має бути групою $-OR^6$, і R^6 є захисна або відщеплювана група, зокрема, алкіл, циклоалкіл, арилалкіл, арил, гетероарил, ацил, алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, амінокарбоніл, N-заміщений амінокарбоніл, силіл, сульфоніл, а також комплексуюча група, наприклад, сполука борної кислоти, фосфорної кислоти, а також ковалентно або координаційно зв'язаний метал, наприклад, цинк, алюміній або мідь,

відомим способом шляхом ацилювання оксалілхлоридом спочатку в аналогічні хлорангідриди індол-3-іл-глюксілових кислот формули 5.



5

3 виділених хлорангідридів індол-3-іл-глюксілових кислот формули 5 потім одержують шляхом проведення реакції з первинними або вторинними амінами сполуки загальної формули 1, де R^1 , R^2 , R^3 відповідають поданим вище визначенням і $n=2$, а значення R^4 та R^5 відповідають визначенням, поданим при описі формул 4 і 5. Перевагу віддають проведенню реакції у присутності допоміжної основи. Як допоміжні основи можна застосовувати надлишок аміну, з яким проводять реакцію, третинний амін, за варіантом, якому віддають перевагу, піридин або триетиламін, а також неорганічні основи, за варіантом, якому віддають перевагу, гідроксиди або гідриди лужних металів.

Сполуки формули I за цим винаходом одержують у вільній формі шляхом відщеплення присутньої у замісниках R^4 та/або R^5 відщеплюваної групи R^6 .

Для відщеплення замісника $-R^6$ використовують як кислоти, так і основи, наприклад, бромистоводневу, хлористоводневу або йодистоводневу кислоти чи відповідно гідроксид натрію, гідроксид калію, а також карбонат натрію або калію, а також активуючі кислоти Льюїса, наприклад, $AlCl_3$, BF_3 , BBr_3 або $LiCl$. Реакція відщеплення відбувається у відсутності або у присутності додаткових активаторів, наприклад, етан-1,2-дитіолу або бензилмеркаптану, а також шляхом розщеплення простого ефіру за допомогою водню при підвищеному або нормальному тиску у присутності відповідних каталізаторів, наприклад, паладієвих або іридієвих каталізаторів.

Приклади

Приклад 1: Одержання аміду N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-[1-(4-фторбензил)-4-гідроксііндол-3-іл]-карбонової кислоти

Цей приклад ілюструє спосіб одержання сполук за цим винаходом формули I, де $n=1$.

3,22г 4-бензилокси-1-(4-фторбензил)-індол-3-карбонової кислоти (8,6ммоль) суспендували у 15мл дихлорметану. При охолодженні водою додавали 1,8мл оксалілхлориду (17,4ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 8 год. При цьому випадав в осад кристалічний хлорангідрид 4-бензилокси-1-(4-фторбензил)-індол-3-карбонової кислоти. Продукт відділяли і розчиняли у 18мл тетрагідрофурану (THF).

1,14г гідриду натрію (60%) суспендували у 21мл THF. При перемішуванні при температурі приблизно 10°C додавали краплями розчин 1,5г 4-аміно-3,5-дихлорпіридину (8,6ммоль) у 21мл THF. Приблизно через 15хв. додавали до реакційної суміші краплями попередньо приготований розчин хлорангідриду 4-бензилокси-1-(4-фторбензил)-індол-3-карбонової кислоти. Потім суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3год. Після охолодження додавали до реакційної суміші 36мл етилового складного ефіру оцтової кислоти та 36мл води. Розділяли фази, і промивали органічну фазу водою. Розчинник видаляли дистиляцією, залишок перекристалізовували з етанолу і сушили.

Одержаний таким чином амід N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-[4-бензилокси-1-(4-фторбензил)-4-гідроксііндол-3-іл]-карбонової кислоти розчиняли в 100мл дихлорметану. Нагрівали розчин до кипіння, і додавали краплями розчин 1мл BBr_3 у 10мл дихлорметану. Після цього суміш нагрівали зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 3год. Після охолодження до 10°C додавали 100мл 1М розчину NaHCO_3 , причому досягалось значення рН 8-9. При цьому слід підтримувати температуру нижче за 20°C. Перемішували суміш ще протягом 3год. Продукт, що кристалізувався, відділяли фільтруванням із відсмоктуванням, промивали водою і сушили. Неочищений продукт перекристалізовували з етанолу.

Вихід: 1,4г (37,8% теоретичного).

Т.пл.

Приклад 2: Одержання аміду N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-[1-(4-хлорбензил)-7-гідроксііндол-3-іл]-гліоксилової кислоти

Цей приклад ілюструє спосіб одержання сполук за цим винаходом формули 1, де $n=2$.

5,9г 7-бензилокси-1-(4-хлорбензил)-індолу (17ммоль) розчиняли у 50мл трет-бутилметилового простого ефіру. При температурі 0°C додавали краплями при перемішуванні розчин 2,6мл оксалілхлориду (30ммоль) у 10мл трет-бутилметилового простого ефіру. Потім суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год. Видалили розчинник дистиляцією у вакуумі. Одержаний хлорангідрид 7-бензилокси-1-(4-хлорбензил)-індол-3-іл-гліоксилової кислоти у вигляді твердого залишку суспендували у 50мл тетрагідрофурану (THF).

До суспензії 2,7г гідриду натрію у 80мл THF при температурі -5°C додавали краплями розчин 2,77г 4-аміно-3,5-дихлорпіридину (17ммоль) у 20мл THF. Суміші давали нагрітисся при перемішуванні до 20°C протягом 1год. Потім додавали краплями при температурі приблизно 0°C попередньо приготовану суспензію хлорангідриду 7-бензилокси-1-(4-хлорбензил)-індол-3-іл-гліоксилової кислоти. Після цього реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 год. Видалили розчинник у вакуумі. Одержаний залишок розмішували у 50мл етилового складного ефіру оцтової кислоти та 50мл води. Розділяли фази. Органічну фазу промивали водою. Розчинник видаляли дистиляцією у вакуумі. Залишок перекристалізовували з ізопропанолу.

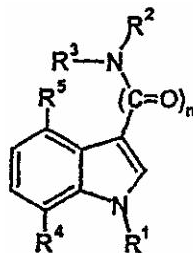
Одержаний таким чином амід N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-[7-бензилокси-1-(4-хлорбензил)-індол-3-іл]-гліоксилової кислоти розчиняли в 100мл дихлорметану. Нагрівали розчин до кипіння і додавали краплями розчин 1мл BBr_3 у 10мл дихлорметану. Після цього «суміш нагрівали зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 3год. Після охолодження до 10°C додавали 100мл 1М розчину NaHCO_3 , причому досягалось значення рН 8-9. При цьому слід підтримувати температуру нижче 20°C. Перемішували суміш ще протягом 3год. Продукт, що кристалізувався, відділяли фільтруванням із відсмоктуванням, промивали водою і сушили. Неочищений продукт перекристалізовували з етанолу.

Вихід: 3,8г (47,5% теоретичного).

Т.пл. 245-247°C.

Приклад 3: Одержання інших сполук

Застосовуючи описаний вище спосіб, можна одержати численні інші сполуки формули 1. Деякі з них вказано нижче як приклади.



1

Сполука	-R ¹	-NR ² R ³
1	4-фторбензил-	3,5-дихлор-4-піридиламіно-
2	4-хлорбензил-	3,5-дихлор-4-піридиламіно-
3	4-хлорбензил-	3,5-дихлор-4-піридиламіно-
4	4-фторбензил-	3,5-дихлор-4-піридиламіно-
5	4-фторбензил-	3,5-дихлор-4-піридиламіно-
6	2-фторбензил-	3,5-дихлор-4-піридиламіно-
7	3-нітробензил-	3,5-дихлор-4-піридиламіно-
8	2,6-дифторбензил-	3,5-дихлор-4-піридиламіно-
9	2,4-дифторбензил-	3,5-дихлор-4-піридиламіно-
10	2-хлорбензил-	3,5-дихлор-4-піридиламіно-
11	2,6-дихлорбензил-	3,5-дихлор-4-піридиламіно-
12	2-метилбензил-	3,5-дихлор-4-піридиламіно-
13	2,6-диметилбензил	3,5-дихлор-4-піридиламіно-
14	n-гексил-	3,5-дихлор-4-піридиламіно-

15	ізобутил-	3,5-дихлор-4-піридил-аміно-	сполук за цим винаходом	2,43-246
16	циклопропілметил-	3,5-дихлор-4-піридил-аміно-	сполук за цим винаходом	243-246
17	4-фторбензил-	2,6-дихлорфеніл-аміно-	сполук за цим винаходом	225-227
18	2-фторбензил-	2,6-дихлорфеніл-аміно-	сполук за цим винаходом	225-227
19	2-фторбензил-	4-піридиламіно-	сполук за цим винаходом	309-312
20	4-піридилметил-	3,5-дихлор-4-піридиламіно-	сполук за цим винаходом	296-299
21	4-фторбензил-	піперидил-	сполук за цим винаходом	301-304
22	4-гідроксибензил-	3,5-дихлор-4-піридиламіно-	сполук за цим винаходом	282-285
23	2-хлор-6-фторбензил-	3,5-дихлор-4-піридиламіно-	сполук за цим винаходом	293-296
24	2-трифторметил-бензил-	3,5-дихлор-4-піридиламіно-	сполук за цим винаходом	293-296
25	2-фторбензил-	N-метил-4-піридиламіно-	сполук за цим винаходом	293-296
26	2-фторбензил-	2,6-диметил-4-піридил-аміно-	сполук за цим винаходом	293-296
27	2-карбоксибензил-	3,5-дихлор-4-піридиламіно-	сполук за цим винаходом	293-296

Сполуки за цим винаходом є сильними інгібіторами фосфодіестерази-4. Їхній терапевтичний потенціал можна оцінити, наприклад, шляхом визначення ступеня інгібування астматичної реакції пізньої фази (еозинофілії) *in vivo*, а також інгібування індукованої LPS нейтрофіли у пацієнтів.

Приклад 4: Інгібування фосфодіестерази-4

Активність PDE-4 визначали з використанням препаратів ферменту з поліморфно-ядерних лімфоцитів (PMNL) людини. Людську кров (світлі шари кров'яних згустків) стабілізували цитратом для запобігання згортанню. Шляхом центрифугування при 700×g протягом 20хв. при кімнатній температурі (RT) відділяли від еритроцитів та лейкоцитів збагачену тромбоцитами плазму у вигляді надосадової рідини. PMNL для визначення PDE-4 виділяли шляхом осадження декстраном із подальшим градієнтним центрифугуванням із застосуванням Ficoll-Paque. Після дворазового промивання клітин залишкові еритроцити лізували додаванням 10мл гіпотонічного буфера (155mM NH₄Cl, 10mM NaHCO₃, 0,1mM EDTA, pH7,4) на протязі 6хв. при 4°C. PMNL, які залишалися ще інтактними, промивали ще двічі PBS і лізували за допомогою ультразвуку. Надосадову рідину після центрифугування протягом 1год. при 48000×g і температурі 4°C, яка містила цитозольну фракцію PDE-4, використовували для визначення PDE-4.

Активність фосфодіестерази визначали модифікованим методом фірми Amersham Pharmacia Biotech за процедурою випробування SPA (сцинтиляційним випробуванням спорідненості). Реакційні суміші містили буфер (50mM Трис-HCl, рН 7,4, 5mM MgCl₂, 100mM cGMP), випробовувані інгібітори у різних концентраціях та відповідний препарат ферменту. Реакцію ініціювали додаванням субстрату - 0,5мкМ [³H]-cAMP. Кінцевий об'єм сумішей становив 100 мкл. Випробовувані речовини додавали у формі вихідних розчинів у DMSO. Об'ємна концентрація DMSO у реакційних сумішах становила 1%. Такі концентрації DMSO не впливають на активність PDE. Після ініціювання реакції додаванням субстрату проби інкубували при 37°C протягом 30хв. Додаванням визначеної кількості гранул для SPA реакцію припиняли, і через 1год. вимірювали радіоактивність проб за допомогою бета-лічильника. Неспецифічну активність ферменту (у

2	0,002
4	0,938
5	0,015
6	0,001
7	0,002
8	0,002
15	0,020
16	0,030
17	0,141
22	0,003

Приклад 5: Інгібування пізньої фази еозинофілії через 48год. після інгаляційної провокації овальбуміном у активно сенсibilізованих норвезьких бурих пацюків

Інгібування легеневої інфільтрації еозинофілів під впливом сполук за цим винаходом випробовували на самцях норвезьких бурих пацюків із масою тіла 200-250г, активно сенсibilізованих до овальбуміну (OVA). Сенсibilізацію виконували шляхом підшкірних ін'єкцій кожній тварині у 1-й, 14-й та 21-й дні досліду суспензії 10мкг OVA з 20мг гідроксиду алюмінію як підсилювача у 0,5мл фізіологічного сольового розчину. Крім того, у ті самі моменти часу тваринам вводили внутрішньочеревинно по 0,25мл розведеної вакцини Bordetella pertussis. На 28-й день досліду тварин поодиночі вміщували у плексигласові бокси місткістю 1л, з'єднані з пристроєм для експозиції голови та носа. Тварин піддавали впливу аерозолі 1,0% суспензії овальбуміну (провокація алергеном). Аерозоль овальбуміну одержували за допомогою розпилювача, що працював на стисненому повітрі (0,2МПа) (Bird micro nebulizer, вироб фірми Palm Springs, CA USA). Тривалість експозиції становила 1год., причому контрольних тварин піддавали впливу аерозолі 0,9% розчину хлориду натрію також протягом 1год.

Через 48год. після провокації алергеном мала місце масивна імміграція еозинофілів гранулоцитів у легені тварин. У цей момент часу тварин анастезували надлишковою дозою етилетану (1,5г/кг маси тіла внутрішньочеревинно) і виконували бронхоальвеолярне промивання (BAL) балансованим розчином Ганка (Hank) (3×4мл). Потім за допомогою автоматичного приладу для диференціації клітин (Bayer Diagnostics Technicon HIE) визначали загальну кількість клітин та

кількість еозинофільних гранулоцитів у зібраній промивній рідині після BAL. Для кожної тварини розраховували кількість еозинофілів (EOS) у рідині після BAL у мільйонах на тварину: $\text{EOS/мкл} \times \text{кількість рідини BAL(мл)} = \text{EOS/тварину}$. У кожному досліді обробляли паралельно дві контрольні групи (оброблення розпиленням фізіологічним розчином та оброблення розпиленням розчином OVA).

Ступінь інгібування еозинофілів (у процентах) для дослідної групи тварин, які одержували випробовувану речовину, розраховували за формулою

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

(SC - тварини контрольної групи, оброблені носієм і провоковані 0,9% розчином хлориду натрію; OVAC - тварини контрольної групи, оброблені носієм і провоковані 1,0% суспензією овальбуміну; OVAD - тварини дослідної групи, оброблені випробовуваною речовиною і провоковані 1,0% суспензією овальбуміну).

Випробовувані сполуки вводили тваринам внутрішньоочеревинно або перорально у формі суспензії в 10% поліетиленгліколі-300 та 0,5% 5-гідроксі-етилцелюлозі за 2 год. до провокації алергеном. Контрольним групам вводили носій способом, який відповідав способу введення випробовуваної сполуки.

Сполуки за цим винаходом інгібують еозинофілію пізньої фази після внутрішньоочеревинного введення у дозі 10 мг/кг на 30-100%, а після перорального введення у дозі 30 мг/кг - на 30-75%.

Таким чином, сполуки за цим винаходом особливо придатні для виготовлення лікарських засобів для лікування захворювань, які пов'язані зі впливом еозинофілів.

Приклад 6: Інгібування індукованої ліпополісахаридами (LPS) легеневої нейтрофілії у пацюків Льюїса

Інгібування легеневої інфільтрації нейтрофілів під впливом сполук за цим винаходом випробовували на самцях пацюків Льюїса з масою тіла 250-300 г. В день досліді тварин поодиночі вміщували у плексигласові бокси місткістю 1 л, з'єднані з пристроєм для експозиції голови та носа. Тварин піддавали впливу аерозолі суспензії ліпополісахаридів (100 мкг LPS/мл 0,1% розчину гідроксиламіну) у PBS (провокація LPS). Аерозоль LPS/гідроксиламіну одержували за допомогою розпилювача, що працював на стисненому повітрі (0,2 МПа) (Bird micro nebulizer, виріб фірми Palm Springs, CA USA). Тривалість експозиції становила 40 хв., причому контрольних тварин піддавали впливу аерозолі 0,1% розчину гідроксиламіну також протягом 40 хв.

Через 6 год. після провокації LPS мала місце максимальна масивна імміграція нейтрофільних гранулоцитів у легені тварин. У цей момент часу тварин анастезували надлишковою дозою етилетану (1,5 г/кг маси тіла внутрішньоочеревинно), і виконували бронхоальвеолярне промивання (BAL) балансованим розчином Ганка (Hank) (3×4 мл).

Потім за допомогою автоматичного приладу для диференціації клітин (Bayer Diagnostics Technicon HIE) визначали загальну кількість клітин та кількість нейтрофільних гранулоцитів у зібраній промивній рідині після BAL. Для кожної тварини розраховували кількість нейтрофілів (NEUTRO) у рідині після BAL у мільйонах на тварину: $\text{NEUTRO/мкл} \times \text{кількість рідини BAL(мл)} = \text{NEUTRO/тварину}$.

У кожному досліді обробляли паралельно дві контрольні групи (оброблення розпиленням розчином гідроксиламіну в PBS та оброблення розпиленням розчином 100 мкг LPS/мл 0,1% розчину гідроксиламіну у PBS). Ступінь інгібування нейтрофілів (у процентах) для дослідної групи тварин, які одержували випробовувану речовину, розраховували за формулою

$$\{[(\text{LPSC-SC})-(\text{LPSC-SC})]/(\text{LPSC-SC})\} \times 100\% = \% \text{ інгібування}$$

SC - тварини контрольної групи, оброблені носієм і провоковані 0,1% розчином гідроксиламіну; LPSC - тварини контрольної групи, оброблені носієм і провоковані LPS (100 мкг/мл 0,1% розчину гідроксиламіну); LPSC - тварини дослідної групи, оброблені випробовуваною речовиною і провоковані LPS (100 мкг/мл 0,1% розчину гідроксиламіну).

Випробовувані сполуки вводили тваринам у формі суспензії в 10% поліетиленгліколі-300 та 0,5% 5-гідроксіетилцелюлозі за 2 год. до провокації LPS. Контрольним групам вводили носій способом, який відповідав способу введення випробовуваної сполуки.

Сполуки за цим винаходом інгібують нейтрофілію після перорального введення у дозі 1 мг/кг на 30-90% і тому особливо придатні для виготовлення лікарських засобів для лікування захворювань, які пов'язані зі впливом нейтрофілів.