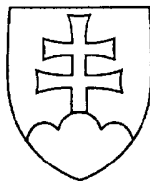


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1617-95**
(22) Dátum podania prihlášky: **2. 7. 1994**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **1. 4. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **4/2003**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **1996/93-9**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **2. 7. 1993**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **CH**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 7. 1996**
Vestník ÚPV SR č.: **07/1996**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **25. 3. 2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP94/02169**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO95/01338**

(11) Číslo dokumentu:

283 263

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C07D 213/75
A61K 31/44
C07C 235/56
A61K 31/165

(73) Majiteľ: **ALTANA Pharma AG, Konstanz, DE;**

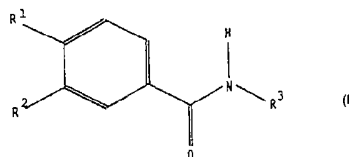
(72) Pôvodca: **Amschler Hermann, Radolfzell, DE;**
Flockerzi Dieter, Allensbach, DE;
Gutterer Beate, Allensbach, DE;
Hatzelmann Armin, Konstanz, DE;
Schudt Christian, Konstanz, DE;
Beume Rolf, Konstanz, DE;
Kilian Ulrich, Reichenau, DE;
Wolf Horst P. O., Allensbach, DE;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Fluóralkoxy substituované benzamidy, spôsob ich výroby a ich použitie ako inhibítorov fosfodiesterázy cyklických nukleotidov**

(57) Anotácia:

Zlúčeniny vzorca (I), v ktorých R^1 je C_{3-7} -cykloalkoxy, C_{3-7} -cykloalkylmetoxy alebo benzyloxy, R^2 je C_{1-4} -alkoxy, ktorý je úplne alebo čiastočne substituovaný fluórom, alebo R^1 je C_{1-4} -alkoxy, ktorý je úplne alebo čiastočne substituovaný fluórom, R^2 je vodík, C_{1-6} -alkoxy, C_{3-7} -cykloalkoxy, C_{3-7} -cykloalkylmetoxy, benzyloxy alebo C_{1-4} -alkoxy, ktorý je úplne alebo čiastočne substituovaný fluórom, a R^3 je fenyl, pyridyl, fenyl, ktorý je substituovaný R^{31} , R^{32} a R^{33} , alebo pyridyl, ktorý je substituovaný R^{34} , R^{35} , R^{36} a R^{37} , kde R^{31} je hydroxyl, halogén, kyano, karboxyl, trifluórmetyl, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy, C_{1-4} -alkoxykarbonyl, C_{1-4} -alkylkarbonyl, C_{1-4} -alkylkarnonyloxy, amino, mono- alebo di- C_{1-4} -alkylamino alebo C_{1-4} -alkylkarbonylamino, R^{32} je vodík, hydroxyl, halogén, amino, trifluórmetyl, C_{1-4} -alkyl alebo C_{1-4} -alkoxy, R^{33} je vodík, halogén, C_{1-4} -alkyl alebo C_{1-4} -alkoxy, R^{34} je hydroxyl, halogén, kyano, karboxyl, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy, C_{1-4} -alkoxykarbonyl alebo amino, R^{35} je vodík, halogén, amino alebo C_{1-4} -alkyl, R^{36} je vodík alebo halogén, a R^{37} je vodík alebo halogén, soli týchto zlúčenín a N-oxidy pyridínov a ich soli. Použitie týchto zlúčenín vo farmaceutickom priemysle na výrobu liekov. Opísané je aj spôsob výroby týchto zlúčenín.



SK 283263 B6

Oblasť techniky

Vynález sa týka fluóralkoxysubstituovaných benzamidov, ktoré sa používajú vo farmaceutickom priemysle na výrobu liekov.

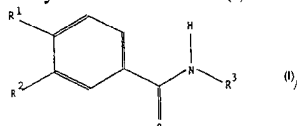
Doterajší stav techniky

Medzinárodná patentová prihláška WO 92/12961 opisuje benzamidy s PDE-inhibičnými vlastnosťami. Medzinárodná patentová prihláška WO93/25517 opisuje trisubstituované fenylderiváty ako selektívne PDE-IV inhibitory. Medzinárodná patentová prihláška WO94/02465 opisuje inhibitory c-AMP fosfodiesterázy a TNF.

Podstata vynálezu

Zistilo sa teraz, že benzamidy, ktoré sú podrobnejšie opísané, ktoré sa líšia od predtým uverejnených zlúčenín najmä fluóralkoxysubstitúciou v polohe 3- alebo 4- na benzamide, majú prekvapujúce a zvlášť výhodné vlastnosti.

Vynález sa teda týka zlúčenín vzorca (I)



kde

R^1 je C_{3-7} -cykloalkoxy, C_{3-7} -cykloalkylmetoxy alebo benzyloxy a

R^2 je C_{1-4} -alkoxy, ktorý je úplne alebo čiastočne substituovaný fluórom, alebo

R^1 je C_{1-4} -alkoxy, ktorý je úplne alebo čiastočne substituovaný fluórom a

R^2 je C_{3-7} -cykloalkylmetoxy alebo benzyloxy a

R^3 je fenyl, pyridyl, fenyl, ktorý je substituovaný R^{31} , R^{32} a R^{33} , alebo pyridyl, ktorý je substituovaný R^{34} , R^{35} , R^{36} a R^{37} , kde

R^{31} je hydroxyl, halogén, kyano, karboxyl, trifluórmetyl, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy, C_{1-4} -alkoxykarbonyl, C_{1-4} -alkylkarbonyl, C_{1-4} -alkylkarbonyloxy, amino, mono- alebo di- C_{1-4} -alkylamino alebo C_{1-4} -alkylkarbonylamino,

R^{32} je vodík, hydroxyl, halogén, amino, trifluórmetyl, C_{1-4} -alkyl alebo C_{1-4} -alkoxy,

R^{33} je vodík, halogén, C_{1-4} -alkyl alebo C_{1-4} -alkoxy,

R^{34} je hydroxyl, halogén, kyano, karboxyl, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy, C_{1-4} -alkoxykarbonyl alebo amino,

R^{35} je vodík, halogén, amino alebo C_{1-4} -alkyl,

R^{36} je vodík alebo halogén a

R^{37} je vodík alebo halogén, soli týchto zlúčenín a N-oxidy pyridínov a ich soli.

C_{3-7} -cykloalkoxy je napríklad cyklopropyloxy, cyklobutyloxy, cyklopentyloxy, cyklohexyloxy a cykloheptyloxy, z ktorých sú výhodné cyklopropyloxy, cyklobutyloxy a cyklopentyloxy.

C_{3-7} -cykloalkylmetoxy je napríklad cyklopropylmetoxy, cyklobutylmetoxy, cyklopentylmetoxy, cyklohexylmetoxy a cykloheptylmetoxy, z ktorých sú výhodné cyklopropylmetoxy, cyklobutylmetoxy a cyklopentylmetoxy.

C_{1-4} -alkoxy, ktorý je úplne alebo čiastočne substituovaný fluórom, je napríklad radikál 1,2,2-trifluóretoxy, 2,2,3,3,3-pentafluórpropoxy, perfluóretoxy a najmä 1,1,2,2-tetrafluóretoxy, trifluórmetoxy, 2,2,2-trifluóretoxy a difluórmetoxy.

Halogénom v zmysle tohto vynálezu je bróm, chlór a fluór.

C_{1-4} -alkylom je lineárny alebo rozvetvený radikál s 1 až 4 atómami uhlíka. Príkladmi sú radikály butyl, izobutyl, sek-butyl, terc-butyl, propyl, izopropyl, etyl a metyl.

C_{1-4} -alkoxy je radikál, ktorý okrem atómu kyslíka obsahuje jeden z uvedených C_{1-4} -alkylových radikálov. Príkladmi sú metoxy a etoxy radikály.

C_{1-4} -alkoxykarbonylom je karbonylová skupina, ku ktorej je viazaný jeden z uvedených C_{1-4} -alkoxy radikálov. Príkladmi sú metoxykarbonyl (CH_3O-CO-) a etoxykarbonyl (CH_3CH_2O-CO-) radikály.

C_{1-4} -alkylkarbonylom je karbonylová skupina, ku ktorej je viazaný jeden z uvedených C_{1-4} -alkylových radikálov. Príkladom je acetylový radikál (CH_3CO-).

C_{1-4} -alkylkarbonyloxy radikály obsahujú okrem atómu kyslíka jeden z uvedených C_{1-4} -alkylkarbonylových radikálov. Príkladom je acetoxy radikál (CH_3CO-O-).

Mono- alebo di- C_{1-4} -alkylamino radikály sú napríklad metylamino, dimethylamino a diethylamino radikály.

C_{1-4} -alkylkarbonylamino radikálom je napríklad acetamidový radikál ($-NH-CO-CH_3$).

Príkladnými fenylovými radikálmi, substituovanými R^{31} , R^{32} a R^{33} sú radikály 2-acetylfenyl, 2-aminofenyl, 2-brómfenyl, 2-chlórfenyl, 2,3-dichlórfenyl, 2,4-dichlórfenyl, 4-diethylamino-2-metylfenyl, 4-bróm-2-trifluórmetylfenyl, 2-karboxy-5-chlórfenyl, 3,5-dichlór-2-hydroxyfenyl, 2-bróm-4-karboxy-5-hydroxyfenyl, 2,6-dichlórfenyl, 2,5-dichlórfenyl, 2,4,6-trichlórfenyl, 2,4,6-trifluórfenyl, 2,6-dibrómfenyl, 2-kyanofenyl, 4-kyano-2-fluórfenyl, 2-fluórfenyl, 2,4-difluórfenyl, 2,6-difluórfenyl, 2-chlór-6-fluórfenyl, 2-hydroxyfenyl, 2-hydroxy-4-metoxifenyl, 2,4-dihydroxyfenyl, 2-metoxifenyl, 2,3-dimetoxifenyl, 2,4-dimetoxifenyl, 2,6-dimetoxifenyl, 2-dimethylaminofenyl, 2-metylfenyl, 2-chlór-6-metylfenyl, 2,4-dimetylfenyl, 2,6-dimetylfenyl, 2,3-dimetylfenyl, 2-metoxykarbonylfenyl, 2-trifluórmetylfenyl, 2,6-dichlór-4-metoxifenyl, 2,6-dichlór-4-kyanofenyl, 2,6-dichlór-4-aminofenyl, 2,6-dichlór-4-metoxykarbonylfenyl, 4-acetylamino-2,6-dichlórfenyl a 2,6-dichlór-4-etoxykarbonylfenyl.

Príkladnými pyridylovými radikálmi, substituovanými R^{34} , R^{35} , R^{36} a R^{37} , sú radikály 3,5-dichlór-4-pyridyl, 2,6-diamino-3-pyridyl, 4-amino-3-pyridyl, 3-metyl-2-pyridyl, 4-metyl-2-pyridyl, 5-hydroxy-2-pyridyl, 4-chlór-3-pyridyl, 3-chlór-2-pyridyl, 3-chlór-4-pyridyl, 2-chlór-3-pyridyl, 2,3,5,6-tetrafluór-4-pyridyl, 3,5-dichlór-2,6-difluór-4-pyridyl, 3,5-dibróm-2-pyridyl, 3,5-dibróm-4-pyridyl, 3,5-dichlór-4-pyridyl, 2,6-dichlór-3-pyridyl, 3,5-dimetyl-4-pyridyl, 3-chlór-2,5,6-trifluór-4-pyridyl a 2,3,5-trifluór-4-pyridyl.

Vhodnými soľami pre zlúčeniny vzorca (I) - v závislosti od substitúcie - sú adičné soli všetkých kyselín, ale najmä všetky soli so zásadami. Zvlášť možno uviesť farmakologicky prijateľné anorganické a organické kyseliny a zásady, zvyčajne používané vo farmácii. Farmakologicky neprijateľné soli, ktoré sa dajú získať napríklad ako produkty procesu v priebehu prípravy zlúčenín podľa tohto vynálezu na priemyselnej úrovni, sa premenia na farmakologicky prijateľné soli spôsobmi, známymi odborníkom v tejto oblasti. Vhodnými sú na jednej strane vo vode rozpustné a nerozpustné adičné soli kyselín s takými kyselinami, ako je napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina dusičná, kyselina sírová, kyselina octová, kyselina citrónová, kyselina D-glukónová, kyselina benzoová, kyselina 2-(4-hydroxybenzoyl)benzoová, kyselina maslová, kyselina sulfosalicylová, kyselina maleínová, kyselina laurová, kyselina jablčonná, kyselina fumarová, kyselina jantárová, kyselina oxálová, kyselina vínna, kyselina embónová, kyselina stearová, kyselina toluénsulfónová, kyselina metánsulfónová alebo kyselina 3-hydroxy-2-naftoová, pričom tieto kyseliny sa používajú pri príprave solí - v závislosti od toho, či ide o jedno- alebo viacsýtnu kyselinu, a v závislosti od toho, aká

solí sa požaduje - v ekvimólovom kvantitatívnom pomere, alebo v pomere odlišnom.

Na druhej strane soli so zásadami sú tiež zvlášť vhodné. Príkladmi zásaditých solí sú tu tiež soli lítia, sodíka, draslíka, vápnika, hliníka, horčíka, titánu, amónia, meglumínu alebo guanidínu, pričom zásady sa tiež používajú pri príprave solí v ekvimólovom kvantitatívnom pomere, alebo v pomere odlišnom.

Zdôrazniť treba zlúčeniny vzorca (I), v ktorých buď

R^1 je $C_{3,5}$ -cykloalkoxy, $C_{3,5}$ -cykloalkylmetoxy alebo benzyloxy a

R^2 je $C_{1,4}$ -alkoxy, ktorý je úplne alebo čiastočne substituovaný fluórom,

alebo

R^1 je $C_{1,4}$ -alkoxy, ktorý je úplne alebo čiastočne substituovaný fluórom a

R^2 je $C_{3,5}$ -cykloalkylmetoxy alebo benzyloxy a

R^3 je fenyl, pyridyl, fenyl, ktorý je substituovaný R^{31} , R^{32} a R^{33} , alebo pyridyl, ktorý je substituovaný R^{34} , R^{35} , R^{36} a R^{37} , kde

R^{31} je halogén, kyano, karboxyl, $C_{1,4}$ -alkyl, $C_{1,4}$ -alkoxy alebo $C_{1,4}$ -alkoxykarbonyl,

R^{32} je vodík, halogén, $C_{1,4}$ -alkyl alebo $C_{1,4}$ -alkoxy,

R^{33} je vodík, halogén, $C_{1,4}$ -alkyl alebo $C_{1,4}$ -alkoxy,

R^{34} je halogén alebo $C_{1,4}$ -alkyl,

R^{35} je vodík alebo halogén,

R^{36} je vodík alebo halogén, a

R^{37} je vodík alebo halogén, soli týchto zlúčenín a N-oxidy pyridínov a ich soli.

Zlúčeninami vzorca (I), ktoré treba zvlášť zdôrazniť, sú tie, v ktorých buď

R^1 je $C_{3,5}$ -cykloalkoxy, $C_{3,5}$ -cykloalkylmetoxy alebo benzyloxy a

R^2 je $C_{1,4}$ -alkoxy, ktorý je úplne alebo čiastočne substituovaný fluórom,

alebo

R^1 je $C_{1,4}$ -alkoxy, ktorý je úplne alebo čiastočne substituovaný fluórom a

R^2 je $C_{3,5}$ -cykloalkylmetoxy alebo benzyloxy a

R^3 je 2-brómfenyl, 2,6-dichlór-4-etoxykarbonylfenyl, 2,6-dimetoxyfenyl, 4-kyano-2-fluórfenyl, 2,4,6-trifluórfenyl, 2-chlór-6-metylfenyl, 2,6-dimetylfenyl, 2,6-difluórfenyl, 2,6-dichlór-4-pyridyl, 3,5-dichlór-4-pyridyl, 3-metyl-2-pyridyl, 2-chlór-3-pyridyl, 3,5-dibróm-2-pyridyl, 2,3,5,6-tetrafluór-4-pyridyl, 3-chlór-2,5,6-trifluór-4-pyridyl, 3,5-dichlór-2,6-difluór-4-pyridyl alebo 2,6-dichlór-3-pyridyl, soli týchto zlúčenín a N-oxidy pyridínov a ich soli.

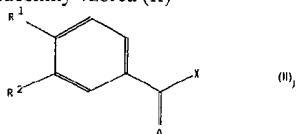
Výhodnými zlúčeninami vzorca (I) sú tie, v ktorých

R^1 je difluórmetyloxy,

R^2 je cyklopropylmetoxy alebo cyklobutylmetoxy a

R^3 je 2-brómfenyl, 2,6-dichlór-4-etoxykarbonylfenyl, 2,6-dimetoxyfenyl, 4-kyano-2-fluórfenyl, 2,4,6-trifluórfenyl, 2-chlór-6-metylfenyl, 2,6-dimetylfenyl, 2,6-difluórfenyl, 2,6-dichlór-4-pyridyl, 3,5-dichlór-4-pyridyl, 3-metyl-2-pyridyl, 2-chlór-3-pyridyl, 3,5-dibróm-2-pyridyl, 2,3,5,6-tetrafluór-4-pyridyl, 3-chlór-2,5,6-trifluór-4-pyridyl, 3,5-dichlór-2,6-difluór-4-pyridyl alebo 2,6-dichlór-3-pyridyl, soli týchto zlúčenín a N-oxidy pyridínov a ich soli.

Vynález sa ďalej týka spôsobu prípravy zlúčenín vzorca (I) a ich solí, a N-oxidov pyridínov a ich solí. Podstatou spôsobu je, že zlúčeniny vzorca (II)



kde R^1 a R^2 majú uvedené významy a X je vhodná odstupujúca skupina, reagujú s aminmi R^3-NH_2 , a tým, že ak je to žiaduce, získané zlúčeniny vzorca (I) sa potom premenia na ich soli a/alebo získané pyridíny sa premenia na N-oxidy a, ak je to žiaduce, potom na ich soli, alebo tým, že, ak je to žiaduce, získané soli zlúčenín vzorca (I) sa potom premenia na voľné zlúčeniny.

Odborníkovi v tejto oblasti sú známe vhodné odstupujúce skupiny X na základe jeho odborných znalostí. Napríklad sa ako východiskové materiály používajú vhodné halogenidy kyselín vzorca (II) ($X = Cl$ alebo Br). Ináč sa reakcia uskutočňuje napríklad tak, ako je opísané v nasledujúcich príkladoch, alebo spôsobom, známym samotným, odborníkom v tejto oblasti (napr., ako je opísané v medzinárodnej patentovej prihláške WO 92/12961).

N-Oxidácia sa uskutočňuje spôsobom, taktiež známym odborníkom v tejto oblasti, napr. pomocou kyseliny m-chlórperoxybenzoovej v dichlórmetáne pri teplote miestnosti. Odborníkovi v tejto oblasti sú známe reakčné podmienky, ktoré sú nevyhnutné na uskutočnenie tohto spôsobu na základe jeho odborných znalostí.

Látky podľa tohto vynálezu sa izolujú a čistia spôsobom, známym samotným, napr. oddestilovaním rozpúšťadla vo vákuu a rekryštalizovaním získaného zvyšku z vhodného rozpúšťadla, alebo jeho podrobením jednej z bežných metód čistenia, ako je stĺpcová chromatografia na vhodnom nosnom materiáli.

Soli sa získajú rozpustením voľnej zlúčeniny vo vhodnom rozpúšťadle, napr. v chlórovanom uhľovodíku, ako je metylénchlorid alebo chloroform, alebo v alifatickom alkohole s nízkou molekulovou hmotnosťou (etanol, izopropanol), ktoré obsahuje požadovanú kyselinu alebo zásadu, alebo ku ktorému sa potom požadovaná kyselina alebo zásada pridá. Soli sa získajú filtráciou, reprecipitáciou, precipitáciou s látkou, ktorá nie je rozpúšťadlom pre adičnú soľ, alebo odparením rozpúšťadla. Získané soli možno premeniť alkalicizáciou alebo oksylením na voľné zlúčeniny, ktoré za možno premeniť na soli. Týmto spôsobom možno farmakologicky neprijateľné soli premeniť na farmakologicky prijateľné soli.

Zlúčeniny vzorca (II) a aminy R^3-NH_2 sú známe alebo ich možno pripraviť známym spôsobom.

Nasledujúce príklady ilustrujú vynález podrobnejšie bez toho, aby ho obmedzovali. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu a východiskové látky možno pripraviť spôsobom, ktorý je analogický spôsobom, opísaným v príkladoch.

Hoci niektoré z nasledujúcich príkladov sa vzťahujú na zlúčeniny, ktoré nepatria do rozsahu vynálezu, vo všeobecnosti názorne ilustrujú vynález. Zvlášť dôležité sú príklady 3, 5, 15 a 16.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Konečné produkty

1. N-(3,5-Dichlórpyrid-4-yl)-4-difluórmetyloxy-3-metoxiben-zamid

6,0 g kyseliny 4-difluórmetyloxy-3-metoxibenzoovej sa zahrieva pod refluxom v 40 ml toluénu s 19,6 g tionylchloridu, kým sa neskončí vývin plynu. Roztok sa odparí dosucha vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v asi 60 ml suchého tetrahydrofuránu. Tento roztok sa pridáva po kvapkách pri 15 až 20 °C k suspenzii - pripravenej zo 4,9 g 4-amino-3,5-dichlórpyridínu a 2,0 g hydridu sodného (80 %-ná koncentrácia v minerálnom oleji) v 60 ml suchého tetrahydrofuránu - za miešania a chladenia. Po miešaní počas jednej

hodiny sa reakčná zmes oxyslí na pH 2 pomocou 1 N kyseliny chlorovodíkovej, toluén/tetrahydrofuranová fáza sa oddelí a vodná fáza sa extrahuje ďalšie 2 razy etylacetátom. Kombinované organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom hydrogenuhlíčanu sodného a vodou, vysušia nad síranom sodným a odparia sa vo vákuu. Zvyšok sa kryštalizuje z izopropanolu. Výťažok 5,8 g (58,6 % teoretickej hodnoty) titulnej zlúčeniny s teplotou topenia 170 °C.

Vychádzajúc z opísaných východiskových zlúčenín, reakcia príslušných kyselín benzoových so 4-amino-3,5-dichlórpyridínom, 4-amino-3,5-dichlór-2,6-difluórpyridínom, 2,6-dichlóranilínom, 2,6-dimetylanilínom, 3-amino-2-chlórpyridínom, 2-amino-3,5-dibrómpyridínom, 4-amino-2,3,5,6-tetrafluórpyridínom, 2,4,6-trifluóranilínom, 2,6-dichlór-2,6-dichlór-4-etoxykarbonylanilínom, 2,6-difluóranilínom, 2-brómanilínom, 2-chlór-6-metylanilínom, 2-metylanilínom, 4-amino-3-chlór-2,5,6-trifluórpyridínom alebo 2-amino-3-metylpyridínom, analogická príkladu 1, dáva opísané konečné produkty:

2. N-(3,5-Dichlór-4-pyridyl)-3,4-bis-difluórmetoxybenzamid (teplota topenia: 134 °C)

3. N-(3,5-Dichlór-4-pyridyl)-3-cyklobutylmetoxy-4-difluórmetoxybenzamid

2,2 g kyseliny 3-cyklobutylmetoxy-4-difluórmetoxybenzoovej sa varí v 30 ml toluénu s 5,8 g tionylchloridu pod refluxom tak dlho, kým sa ukončí vývin plynu. Roztok sa vo vákuu až do sucha odparí a zvyšok sa rozpustí v približne 25 ml suchého tetrahydrofuránu. Tento roztok sa prikvapká do suspenzie - vyrobenej z 1,9 g 4-amino-3,5-dichlórpyridínu a 0,52 g hydridu sodného (80 %-ný v minerálnom oleji) v 25 ml suchého tetrahydrofuránu - za miešania a chladenia na 15 až 20 °C. Po hodine miešania sa reakčná zmes oxyslí prostredníctvom 1 N kyseliny chlorovodíkovej na pH 2, pričom konečný produkt sa vyzráža v kryštalickej forme. Produkt sa odsaje a opakovane premyje vodou a vylisuje. Zvyšok sa kryštalizuje z izopropanolu. Výťažok pripravovanej zlúčeniny je 2,3 g s teplotou topenia 155 °C.

4. N-(3,5-Dichlór-4-pyridyl)-3-cyklopentylmetoxy-4-difluórmetoxybenzamid (teplota topenia: 128,5 až 129 °C)

5. N-(3,5-Dichlór-4-pyridyl)-3-cyklopropylmetoxy-4-difluórmetoxybenzamid

6,5 g kyseliny 3-cyklopropylmetoxy-4-difluórmetoxybenzoovej sa varí v 100 ml toluénu s 18,0 g tionylchloridu pod refluxom tak dlho, kým sa ukončí vývin plynu. Roztok sa vo vákuu až do sucha odparí a zvyšok sa rozpustí v približne 30 ml suchého tetrahydrofuránu. Tento roztok sa prikvapká do suspenzie - vyrobenej z 5,8 g 4-amino-3,5-dichlórpyridínu a 1,6 g hydridu sodného (80 %-ný v minerálnom oleji) v 50 ml suchého tetrahydrofuránu - za miešania a chladenia na 15 až 20 °C. Po hodine miešania sa reakčná zmes oxyslí prostredníctvom 1 N kyseliny chlorovodíkovej na pH 2, pričom konečný produkt sa vyzráža v kryštalickej forme. Produkt sa odsaje a opakovane premyje vodou a vylisuje. Zvyšok sa kryštalizuje z izopropanolu. Výťažok pripravovanej zlúčeniny je 6,1 g s teplotou topenia 158 °C.

6. N-(3,5-Dichlór-2,6-difluór-4-pyridyl)-3-difluórmetoxy-4-metoxybenzamid (teplota topenia: 218 °C)

7. N-(2,6-Dichlórfenyl)-3-difluórmetoxy-4-metoxybenzamid (teplota topenia: 164 °C)

8. N-(2,6-Dimetylfenyl)-3-difluórmetoxy-4-metoxybenzamid (teplota topenia: 164 °C)

9. N-(2-Chlór-3-pyridyl)-3-difluórmetoxy-4-metoxybenzamid (teplota topenia: 165 °C)

10. N-(3,5-Dibróm-2-pyridyl)-3-difluórmetoxy-4-metoxybenzamid (teplota topenia: 143 °C)

11. N-(3,5-Dichlór-4-pyridyl)-3-difluórmetoxy-4-metoxybenzamid (teplota topenia: 178 °C)

12. N-(3,5-Dichlór-4-pyridyl)-3-difluórmetoxy-4-propoxybenzamid (teplota topenia: 159 °C)

13. N-(3,5-Dichlór-4-pyridyl)-3-etoxy-4-difluórmetoxybenzamid (teplota topenia: 134 °C)

14. N-(3,5-Dichlór-4-pyridyl)-benzyloxy-3-difluórmetoxybenzamid (teplota topenia: 152 °C)

15. N-(3,5-Dichlór-4-pyridyl)-4-butoxy-3-difluórmetoxybenzamid (teplota topenia: 146 °C)

16. N-(3,5-Dichlór-4-pyridyl)-4-cyklopropylmetoxy-3-difluórmetoxybenzamid (teplota topenia: 159 °C)

17. N-(3,5-Dichlór-4-pyridyl)-4-difluórmetoxy-3-(1-metyloxy)benzamid (teplota topenia: 99,5 °C)

18. N-(3,5-Dichlór-4-pyridyl)-4-difluórmetoxy-3-(2,2,2-trifluóretoxy)benzamid (teplota topenia: 147 °C)

19. N-(3,5-Dichlór-4-pyridyl)-4-difluórmetoxy-3-(2-metylpropoxy)benzamid (teplota topenia: 153 °C)

20. N-(2,3,5,6-Tetrafluór-4-pyridyl)-4-difluórmetoxy-3-metoxbenzamid (teplota topenia: 146 °C)

21. N-(2,4,6-Trifluórfenyl)-4-difluórmetoxy-3-metoxbenzamid (teplota topenia: 145 °C)

22. N-(2,6-Dichlór-4-etoxykarbonylfenyl)-4-difluórmetoxy-3-metoxbenzamid (teplota topenia: 176 °C)

23. N-(2,6-Dichlórfenyl)-4-difluórmetoxy-3-metoxbenzamid (teplota topenia: 186 °C)

24. N-(2,6-Difluórfenyl)-4-difluórmetoxy-3-metoxbenzamid (teplota topenia: 139 °C)

25. N-(2,6-Dimetylfenyl)-4-difluórmetoxy-3-metoxbenzamid (teplota topenia: 143 °C)

26. N-(2-Brómfenyl)-4-difluórmetoxy-3-metoxbenzamid (teplota topenia: 121 °C)

27. N-(2-Chlór-6-metylfenyl)-4-difluórmetoxy-3-metoxbenzamid (teplota topenia: 144 °C)

28. N-(2-Chlór-3-pyridyl)-4-difluórmetoxy-3-metoxbenzamid (teplota topenia: 137,5 °C)

29. N-(2-Metylfenyl)-4-difluórmetoxy-3-metoxbenzamid (teplota topenia: 125 °C)

30. N-(3,5-Dibróm-2-pyridyl)-4-difluórmetoxy-3-metoxbenzamid (teplota topenia: 141 °C)

31. N-(3,5-Dichlór-2,6-difluór-4-pyridyl)-4-difluórmetoxy-3-metoxbenzamid (teplota topenia: 174 °C)

32. N-(3-Chlór-2,5,6-trifluór-4-pyridyl)-4-difluórmetoxy-3-metoxbenzamid (teplota topenia: 141 °C)

33. N-(3-Metyl-2-pyridyl)-4-difluórmetoxy-3-metoxbenzamid (teplota topenia: 96 °C)

Východiskové zlúčeniny

A1 Kyselina 4-difluórmetoxy-3-metoxbenzoová

Roztok 7,3 g 80 %-ného chloritanu sodného v 15 ml vody sa pridáva po kvapkách za neustáleho miešania k zmesi 10,0 g 4-difluórmetoxy-3-metoxbenzaldehydu, 6,5 g kyseliny amidosulfónovej a 50 ml ľadovej kyseliny octovej. Vnútna teplota sa udržiava medzi 30 a 35 °C chladiacím ľadovou vodou. Keď sa pridávanie po kvapkách skončí, zmes sa mieša ďalšiu 1 h a potom sa sriedi vodou. Precipitovaná kyselina 4-difluórmetoxy-3-metoxbenzoová sa odfiltruje odsávaním, premyje sa vodou, vysuší vo vákuu a kryštalizuje z acetonitrilu/petrolejového éteru (teplota varu 40 °C) 2/8. Výťažok 7,1 g; teplota topenia 170 °C.

Analogicky sa získajú nasledujúce kyseliny benzoové:

A2 Kyselina 3,4-bis(difluórmetoxy)benzoová (teplota topenia: 104,5 °C)

A3 Kyselina 3-cyklobutylmetoxy-4-difluórmetoxybenzoová

K zmesi 4,0 g 3-cyklobutylmetoxy-4-difluórmetoxybenzaldehydu, 2,1 g kyseliny amidosírovej a 30 ml ľadovej kyseliny octovej sa za stáleho miešania prikvapká roztok 2,2 g 80 %-ného chloridu sodného v 10 ml vody. Chladením ľadovou vodou sa udržuje vnútorná teplota medzi 30 a 35 °C. Po ukončení prikvapkávania sa ešte 1 hodinu mieša a následne sa riedi vodou. Vyzrážaná kyselina 3-cyklobutylmetoxy-4-difluórmetoxybenzoová sa odsaje, premyje vodou, vysuší vo vákuu a chromatografuje na kremeline s toluénom ako elučným činidlom. Výťažok 2,5 g; teplota topenia 132 °C.

A4 Kyselina 3-cyklopentylmetoxy-4-difluórmetoxybenzoová (teplota topenia: 125,5 °C)

A5 Kyselina 3-cyklopropylmetoxy-4-difluórmetoxybenzoová

K zmesi 7,0 g 3-cyklopropylmetoxy-4-difluórmetoxybenzaldehydu, 3,9 g kyseliny amidosírovej a 30 ml ľadovej kyseliny octovej sa za stáleho miešania prikvapká roztok 4,1 g 80 %-ného chloridu sodného v 10 ml vody. Chladením ľadovou vodou sa udržuje vnútorná teplota medzi 30 a 35 °C. Po ukončení prikvapkávania sa ešte 1 hodinu mieša a následne sa riedi vodou. Vyzrážaná kyselina 3-cyklopropylmetoxy-4-difluórmetoxybenzoová sa odsaje, premyje vodou a vyľisuje. Filtračný koláč sa v polokoncentrovanom hydroxide amónnom rozpustí, vodná fáza sa extrakciou s toluénom oddelí od všetkých vedľajších produktov. Následne sa kyselina znovu vyzráža pomocou 2 N kyseliny sírovej, odsaje, premyje vodou bez kyseliny a vysuší vo vákuu. Výťažok 6,8 g. Teplota topenia: 118 - 118,5 °C.

A6 Kyselina 3-etoxy-4-difluórmetoxybenzoová (teplota topenia: 157 °C)

A7 Kyselina 4-difluórmetoxy-3-(1-metyl)etoxybenzoová (teplota topenia: 93 °C)

A8 Kyselina 4-difluórmetoxy-3-(2,2,2-trifluóretoxy)benzoová (teplota topenia: 109 °C)

A9 Kyselina 3-difluórmetoxy-4-metoxibenzoová (teplota topenia: 178 °C)

A10 Kyselina 3-difluórmetoxy-4-propoxybenzoová (teplota topenia: 148 °C)

A11 Kyselina 4-benzyloxy-3-difluórmetoxybenzoová (teplota topenia: 169 °C)

A12 Kyselina 4-butoxy-3-difluórmetoxybenzoová (teplota topenia: 136 °C)

A13 Kyselina 4-cyklopropylmetoxy-3-difluórmetoxybenzoová (teplota topenia: 150 °C)

B1 4-Difluórmetoxy-3-metoxybenzaldehyd

Chlórdifluórmetán sa zavádza do zmesi 200 g vanilínu, 6,7 g benzyltrimetylamóniumchloridu, 314 g roztoku hydroxidu sodného s 50 %-nou koncentráciou a 2 litrov dioxánu za prudkého miešania asi 2 h. Zmes sa potom rozdelí medzi ľadovú vodu a etylacetát, organická fáza sa odseparuje, vodná fáza sa dvakrát extrahuje miešaním s etylacetátom a kombinované organické fázy sa vysušia nad síranom horečnatým a skoncentrujú vo vákuu. Aby sa odstránil nezreagovaný vanilín, tento olej sa chromatografuje na neutrálnej kremeline s použitím toluénu. Po odparení eluátu sa získa 249 g 4-difluórmetoxy-3-metoxybenzaldehydu vo forme oleja.

Analogicky sa získajú nasledujúce benzaldehydy:

B2 3-Cyklobutylmetoxy-4-difluórmetoxybenzaldehyd (teplota topenia: 46 °C)

B3 3-Cyklobutylmetoxy-4-difluórmetoxybenzaldehyd (olej)

Do zmesi 15,0 g 3-cyklobutylmetoxy-4-hydroxybenzaldehydu, 1,2 g benzyltrimetylchloridu amónneho, 20 g 50 %-ného ľúhu sodného a 300 ml dioxánu sa za silného miešania počas približne 3 hodín zavedie chlórdifluórmetán. Následne sa zmes rozdelí medzi ľadovú vodu a etylacetát, organická fáza sa oddelí, vodná fáza sa 2-krát extrahuje miešaním s etylacetátom, zlúčené organické fázy sa síranom horečnatým vysušia a vo vákuu zahustia. Na odstránenie nepremeného 3-cyklobutylmetoxy-4-hydroxybenzaldehydu sa olej chromatografuje na neutrálnej kremeline s toluénom. Po odparení eluátu sa získa 15,9 g 3-cyklopropylmetoxy-4-difluórmetoxybenzaldehydu s teplotou topenia 46 °C.

B4 4-Difluórmetoxy-3-(1-metyl)etoxybenzaldehyd (olej)

B5 3-Cyklopropylmetoxy-4-difluórmetoxybenzaldehyd (olej)

Do zmesi 176,3 g 3-cyklopropylmetoxy-1-hydroxybenzaldehydu, 9,3 g benzyltrimetylchloridu amónneho, 240 g 50 %-ného ľúhu sodného a 2 litrov dioxánu sa za silného miešania počas približne 6 hodín zavedie chlórdifluórmetán. Následne sa zmes rozdelí medzi ľadovú vodu a etylacetát, organická fáza sa oddelí, vodná fáza sa 2-krát extrahuje miešaním s etylacetátom, zlúčené organické fázy sa síranom horečnatým vysušia a vo vákuu zahustia. Na odstránenie nepremeného 3-cyklopropylmetoxy-4-hydroxybenzaldehydu sa olej chromatografuje na neutrálnej kremeline s toluénom. Po odparení eluátu sa získa 195,5 g 3-cyklopropylmetoxy-4-difluórmetoxybenzaldehydu vo forme žltkastého oleja.

B6 3,4-bis(Difluórmetoxy)benzaldehyd (olej)

B7 3-Cyklopentylmetoxy-4-difluórmetoxybenzaldehyd (olej)

B8 3-Etoxy-4-difluórmetoxybenzaldehyd (olej)

B9 4-Difluórmetoxy-3-(2-metylpropoxy)benzaldehyd (olej)

B10 3-Difluórmetoxy-4-metoxybenzaldehyd (teplota topenia: 41 °C)

B11 3-Difluórmetoxy-4-propoxybenzaldehyd (olej)

B12 4-Benzyloxy-3-difluórmetoxybenzaldehyd (teplota topenia: 52 až 52,5 °C)

B13 4-Butoxy-3-difluórmetoxybenzaldehyd (olej)

B14 4-Cyklopropylmetoxy-3-difluórmetoxybenzaldehyd (olej)

Priemyselné využitie

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu majú užitočné farmakologické vlastnosti, pre ktoré sú priemyselne využiteľné. Ako inhibítory (konkrétne typu IV) fosfodiesterázy (PDE) cyklických nukleotidov sú vhodné na jednej strane ako bronchiálne terapeutiká (na liečenie nepriechodnosti dýchacích ciest v dôsledku ich dilatáčného účinku, ale tiež v dôsledku ich účinku na zvyšovanie frekvencie a sily dýchania), ale na druhej strane najmä na liečenie ochorení, predovšetkým zápalového charakteru, napr. dýchacích ciest (profylaxia astmy), kože, čriev, očí a kĺbov, ktoré sú sprostredkované mediátormi, ako je histamín, PAF (trombocyty aktivujúci faktor), deriváty kyseliny arachidónovej, ako sú leukotriény a prostaglandíny, cytokíny, interleukíny IL-1 až IL-12, alfa-, beta- a gamainterferón, tumor nekrotizujúci faktor (TNF) alebo voľné kyslíkové radikály a proteázy. V tomto kontexte sa zlúčeniny podľa tohto vynálezu vyznačujú nízkou toxicitou, dobrým črevným vstrebávaním (vy-

sokou biologickou dostupnosťou), veľkým terapeutickým rozsahom a neprítomnosťou významných vedľajších účinkov.

V dôsledku ich PDE-inhibujúcich vlastností možno zlúčeniny podľa tohto vynálezu použiť v humánnej a veterinárnej medicíne ako terapeutiká, kde ich možno použiť napríklad na liečenie a profylaxiu nasledujúcich chorôb: akútne a chronické (najmä zápalové a alergénmi vyvolané) ochorenia dýchacích ciest rôzneho pôvodu (bronchitída, alergická bronchitída, bronchiálna astma); dermatózy (najmä proliferatívneho, zápalového a alergického typu), ako je lupienka (*psoriasis vulgaris*), toxický a alergický kontaktný ekzém, atopický ekzém, seboroický ekzém, Lichen simplex, spálenie slnkom, svrbenie v anogenitálnej oblasti, ložisková plešatosť, hypertrofované jazvy, diskoidný lupus erythematosus, folikulové a rozšírené pyodermie, endogénne a exogénne akné, *acne rosacea* a iné proliferatívne, zápalové a alergické kožné ochorenia; ochorenia, ktorých základom je nadmerné uvoľňovanie TNF a leukotriénov, napríklad ochorenia artritického typu (reumatická artritída, reumatická spondylitída, osteoartritída a iné artritické stavy), poruchy imunitného systému (AIDS), rôzne druhy šokov [septický šok, endotoxínový šok, gramnegatívna sepsa, syndróm toxického šoku a ARDS (syndróm dýchacích ťažkostí pri námahe u dospelých)] a tiež všeobecné zápaly v oblasti tráviaceho traktu (Crohnova choroba a vredová kolitída); ochorenia na základe alergických a/alebo chronických, imunopatologických reakcií v oblasti horných dýchacích ciest (hltan, nos) a v príľahlých oblastiach (paranasálne dutiny, oči), ako sú alergický zápal nosnej sliznice/paranasálnych dutín, chronický zápal nosnej sliznice/paranasálnych dutín, alergický zápal očných spojiviek a tiež nosné polypy; ale tiež ochorenia srdca, ktoré sa dajú liečiť PDE inhibítormi, ako je srdcová nedostatočnosť, alebo ochorenia, ktoré sa dajú liečiť na základe relaxačného účinku PDE inhibítorov na tkanivo, ako je kolika obličiek a močovodov v spojitosti s obličkovými kameňmi.

Vynález sa ďalej týka použitia zlúčenín, ktoré sú vhodné na liečenie cicavcov vrátane ľudí, ktorí trpia na niektorú z uvedených chorôb. Chorému cicavcovi sa podáva terapeuticky účinné a farmakologicky prijateľné množstvo jednej alebo viacerých zlúčenín podľa tohto vynálezu.

Vynález sa ďalej týka použitia zlúčenín podľa tohto vynálezu pri liečení a/alebo profylaxii uvedených chorôb.

Vynález sa tiež týka použitia zlúčenín podľa tohto vynálezu na výrobu liekov, ktoré sa používajú na liečenie a/alebo profylaxiu uvedených chorôb.

Vynález sa navyše týka liekov na liečenie a/alebo profylaxiu uvedených chorôb, ktoré obsahujú jednu alebo viac zlúčenín podľa tohto vynálezu.

Lieky sa pripravujú spôsobmi, ktoré sú samy osebe známe a odborníci v tejto oblasti ich poznajú. Ako liečivá sa zlúčeniny podľa tohto vynálezu (= účinné zlúčeniny) použijú buď samotné, alebo výhodne v kombinácii s vhodnými farmaceutickými pomocnými prostriedkami, napr. vo forme tabletiiek, poťahovaných tabletiiek, kapsúl, čapíkov, náplastí, emulzií, suspenzií, gélov alebo roztokov, pričom obsah účinnej zlúčeniny je výhodne medzi 0,1 a 95 %.

Odborník v tejto oblasti pozná pomocné prostriedky, ktoré sú vhodné pre požadované farmaceutické formulácie, na základe svojich odborných znalostí. Okrem rozpúšťadiel, gélotvorných látok, základov masť a iných excipientov účinných zlúčenín, možno použiť napríklad antioxidyanty, dispergátory, emulzifikátory, konzervačné prostriedky, solubilizátory alebo promótoory prestupnosti.

Na liečenie ochorení dýchacieho traktu sa zlúčeniny podľa tohto vynálezu výhodne podávajú tiež inhalovaním.

Na uskutočnenie inhalovania sa tieto látky buď podávajú priamo ako prášok (výhodne v mikromletej forme), alebo rozprašovaním roztokov alebo suspenzií, ktoré ich obsahujú. Čo sa týka foriem prípravkov a ich podávania, odkazujeme napríklad na podrobnosti Európskeho patentu 163 965.

Na liečenie dermatóz sa zlúčeniny podľa tohto vynálezu podávajú najmä vo forme takých liekov, ktoré sú vhodné na miestnu aplikáciu. Na výrobu liekov sa zlúčeniny podľa tohto vynálezu (= účinné zlúčeniny) výhodne miešajú s vhodnými farmaceutickými pomocnými prostriedkami a spracúvajú sa ďalej, aby sa získali vhodné farmaceutické formulácie. Vhodnými farmaceutickými formuláciami sú napríklad prášky, emulzie, suspenzie, spreje, oleje, masti, masťné masti, krémy, pasty, gély alebo roztoky.

Lieky podľa tohto vynálezu sa pripravujú spôsobmi, ktoré sú samy osebe známe. Podanie účinnej zlúčeniny sa uskutočňuje v množstve poriadku veľkosti, ktorý je bežný pre PDE inhibítory. Formy na miestne podanie (ako sú masti) na liečenie dermatóz teda obsahujú účinné zlúčeniny v koncentrácii napríklad 0,1 až 99 %. Dávka na podanie inhaláciou je obvyčajne medzi 0,01 a 0,5 mg/kg. Bežná dávka v prípade systematického liečenia je medzi 0,05 a 2 mg na deň.

Biologické testy

Pri výskume PDE IV inhibície na bunkovej úrovni sa aktivácii zápalových buniek pripisuje mimoriadny význam. Prikladom je FMLP (N-formylmetionylleucylfenylalanín) - indukovaná produkcia peroxidu z neutrofilných granulocytov, ktorú možno merať luminolom zosilňovanou chemoluminiscenciou. (Mc Phail LC, Strum SL, Leone PA a Sozzani S., The neutrophil respiratory burst mechanism (Neutrofilný dýchací mechanizmus praskania buniek), v „Imunology Series“ 57, 47 až 76, 1992, Ed. Coffey R.G. (Marcel Decker, Inc., New York-Basle-Hong Kong)).

Látkami, ktoré inhibujú chemoluminiscenciu a vylučovanie cytokínov a vylučovanie zápalových mediátorov na zápalových bunkách, najmä neutrofilných a eozinofilných granulocytoch, sú tie, ktoré inhibujú PDE IV. Tento izoenzým skupín fosfodiesteráz je najmä zastúpený v granulocytoch. Jeho inhibícia vedie k zvýšeniu koncentrácie vnútrobunkového cyklického AMP, a teda k inhibícii bunkovej aktivácie. PDE IV inhibícia látkami podľa tohto vynálezu je teda ústredným indikátorom na potlačenie zápalových procesov. (Giembycz M. A., Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma? (Umožňujú izoenzým-selektívne inhibítory fosfodiesterázy, aby bronchodilatačná terapia bola pri liečbe bronchiálnej astmy zbytočná?), Biochem Pharmacol. 43, 2041 až 2051, 1992; Torphy T.J. a spol., Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma (Inhibítory fosfodiesterázy: nové možnosti liečenia astmy), Thorax 46, 512 až 523, 1991; Schudt C. a spol., Zardaverine: a cyclic AMP PDE III/IV inhibitor (Zardaverín: inhibítory cyklického AMP PDE III/IV), v „New Drugs for Asthma Therapy“ („Nové lieky na liečenie astmy“), 379 až 402, Birkhäuser Verlag Basle 1991; Schudt C. a spol., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca_i (Vplyv selektívnych inhibítorov fosfodiesterázy na funkcie ľudských neutrofilov a hladiny cAMP a Ca_i), Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 344, 682 až 690, 1991; Nielson C.P. a spol., Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leucocyte respiratory burst (Účinky selektívnych inhi-

bítorov fosfodiesterázy na respiračné praskanie polymorfonukleárných leukocytov), J. Allergy Clin. Immunol. **86**, 801 až 808, 1990; Schade a spol., The specific type III and IV phosphodiesterase inhibitor zardaverine supresses formation of tumor necrosis factor by macrophages (Špecifický inhibitor fosfodiesterázy typu III a IV zardaverin potláča tvorbu tumor nekrotizujúceho faktora makrofágmi), European Journal of Pharmacology **230**, 9 až 14, 1993).

1. Inhibícia PDE IV aktivity

Metodika

Test aktivity sa uskutočnil podľa metódy Bauera a Schwabeho, ktorá sa upravila pre mikrotitrovacie doštičky (Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. **311**, 193 až 198, 1980). V tomto teste sa PDE reakcia uskutoční v prvom kroku. V druhom kroku sa výsledný 5'-nukleotid štiepi na nenasýtený nukleozid 5'-nukleotidázou hadieho jedu *Ophiophagus hannah* (kobra kráľovská). V treťom kroku sa nukleozid oddelí od zvyšného nabitého substrátu v ionexových stĺpcoch. Stĺpce sa elujú priamo do miniampuliek s použitím 2 ml 30 mM mravčanu amónneho (pH 6,0), ku ktorému sa pridali ďalšie 2 ml scintilačnej kvapaliny na počítanie.

Inhibičné hodnoty, stanovené pre zlúčeniny podľa tohto vynálezu, vyplývajú z nasledujúcej tabuľky 1, v ktorej čísla zlúčenín zodpovedajú číslam príkladov.

Tabuľka 1

Inhibícia PDE IV aktivity

Zlúčenina	$-\log IC_{50}$
1	8,64
2	8,42
3	8,74
5	9,18

2. Účinok dýchavice a migrácie zápalových (imunokompetentných) buniek z krvných ciev do lúmenu dýchacích ciest po alergickej reakcii morčiat pri vedomí

Imunokompetentné krvné bunky (leukocyty) sa objavujú v lúmene dýchacích ciest pod vplyvom alergických, zápalových reakcií. Táto patologická migrácia môže podporovať samu seba, t. j. viesť k chronickým zmenám, a hrá významnú úlohu ako patologický mechanizmus chronických dýchacích ťažkostí (astmy), ale tiež alergického zápalu nosnej sliznice a/alebo zápalu očných spojiviek. Inhibícia tejto migrácie farmaceutikami je dôležitým terapeutickým princípom a je opatrením antialergickej alebo protizápalovej činnosti.

Metodika experimentov na zvieratách, použitá na meranie náhleho účinku alergickej reakcie na dýchanie a migráciu buniek, sama osebe v podstate sleduje opisy P.A. Hudsona a spol. (Am. Rev. Respir. Dis. **137**, 548, 1988) a J.P. Tarayeho a spol. (J. Pharmacol. Meth. **23**, 13, 1990) a tiež R. Beumeho a spol. (Atemw. Lungenkrkh. **11**, 324, 1985).

Definovaná skupina morčiat sa senzibilizuje intraperitoneálne na ovalbumín (20 μ g + 20 mg Al(OH)₃). O 14 dní neskôr sa zvieratá testujú:

- 1 h orálne liečenie,

0 h vyvolanie alergickej reakcie, torakografické meranie latentnej doby do objavenia dýchavice, žiadny výskyt = ochranný účinok.

+ 1 h orálne liečenie,

+24 h anestézia, bronchoalveolárny výplach: Stanovenie celkového množstva buniek, počítanie rozdielu buniek vo

výplachu, určenie obsahu proteínov v bezbunkovom supernatante výplachu.

Kontrolou, ktorá sa používala v každom prípade, bola 1 náhodná vzorka zo senzibilizovaných zvierat: Placebo + imitované vyvolanie alebo liečenie placebom + vyvolanie.

Zlúčenina z príkladu 1 (= zlúčenina 1), 30 μ mol/kg p.o., pôsobí na parametre tohto vzťahu nasledovne:

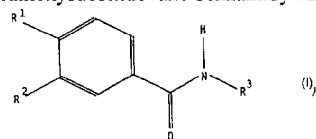
	Placebo + imitované vyvolanie	Placebo + vyvolanie	Zlúčenina 1 + vyvolanie
N, z ktorých je chránených	15	13	14
	15	2	8
Celkové leukocyty ($\times 10^6 / 10$ ml)			
Medián	2,2 (1)	9,8 (4,5)	2,5 (1,1)
min / max	1,1 – 3,8	1,0 – 21,4	1,5 – 4,2
Neutrofilné granulocyty ($\times 10^6 / 10$ ml)			
Medián	0,04 (1)	0,44 (11)	0,0 (0)
min / max	0,01 – 0,1	0,01 – 1,1	0,0 – 0,08
Eozinofilné granulocyty ($\times 10^6 / 10$ ml)			
Medián	0,8 (1)	5,8 (7,3)	1,2 (1,5)
min / max	0,4 – 1,8	0,3 – 14,5	0,6 – 2,5
Makrofágy ($\times 10^6 / 10$ ml)			
Medián	1,5 (1)	3,2 (2,1)	1,2 (0,8)
min / max	0,8 – 2,3	0,7 – 6,2	0,9 – 2,3
Obsah proteínov (mg / 10 ml)			
Medián	3,7 (1)	8,8 (2,4)	4,1 (1,1)
min / max	2,3 – 4,9	3,4 – 22,0	2,6 – 11,0

Žiadne zo zvierat nereaguje na imitované vyvolanie, u 2 zvierat sa nevyvinula žiadna dýchavica napriek vyvolaniu ovalbumínom = spontánne chránené, a 8 zvierat nereaguje na látku = chránené.

Vyvolanie, t. j. spustenie alergickej reakcie, zreteľne zvyšuje prechod buniek a proteínov, aj keď s veľkým rozptylom. Zlúčenina 1 inhibuje tento prechod na základné hodnoty (placebo + imitované vyvolanie).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Fluóralkoxy substituované benzamidy vzorca (I)



v ktorých

R¹ je C₃₋₇-cykloalkoxy, C₃₋₇-cykloalkylmetoxy alebo benzyloxy,

R² je C_{1,4}-alkoxy, ktorý je úplne alebo čiastočne substituovaný fluórom,

alebo

R¹ je C_{1,4}-alkoxy, ktorý je úplne alebo čiastočne substituovaný fluórom,

R² je vodík, C_{1,6}-alkoxy, C₃₋₇-cykloalkoxy, C₃₋₇-cykloalkylmetoxy, benzyloxy alebo C_{1,4}-alkoxy, ktorý je úplne alebo čiastočne substituovaný fluórom a

R³ je fenyľ, pyridyl, fenyľ, ktorý je substituovaný R³¹, R³² a R³³, alebo pyridyl, ktorý je substituovaný R³⁴, R³⁵, R³⁶ a R³⁷, kde

R³¹ je hydroxyl, halogén, kyano, karboxyl, trifluórmetyl, C_{1,4}-alkyl, C_{1,4}-alkoxy, C_{1,4}-alkoxykarbonyl, C_{1,4}-alkyl-

karbonyl, C_{1,4}-alkylkarbonyloxy, amino, mono- alebo di-C_{1,4}-alkylamino alebo C_{1,4}-alkylkarbonylamino,

R³² je vodík, hydroxyl, halogén, amino, trifluórmetyl, C_{1,4}-alkyl alebo C_{1,4}-alkoxy,

R³³ je vodík, halogén, C_{1,4}-alkyl alebo C_{1,4}-alkoxy, R³⁴ je hydroxyl, halogén, kyano, karboxyl, C_{1,4}-alkyl, C_{1,4}-alkoxy, C_{1,4}-alkoxykarbonyl alebo amino,

R³⁵ je vodík, halogén, amino alebo C_{1,4}-alkyl,

R³⁶ je vodík alebo halogén, a

R³⁷ je vodík alebo halogén, soli týchto zlúčenín a N-oxidy pyridínov a ich soli.

2. Fluóralcoxysubstituované benzamidy vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých

R¹ je C_{3,7}-cykloalkoxy, C_{3,7}-cykloalkylmetoxy alebo benzyloxy,

R² je C_{1,4}-alkoxy, ktorý je úplne alebo čiastočne substituovaný fluórom, a

R³ je fenyľ, pyridyl, fenyľ, ktorý je substituovaný R³¹, R³² a R³³, alebo pyridyl, ktorý je substituovaný R³⁴, R³⁵, R³⁶ a R³⁷, kde

R³¹ je hydroxyl, halogén, kyano, karboxyl, trifluórmetyl, C_{1,4}-alkyl, C_{1,4}-alkoxy, C_{1,4}-alkoxykarbonyl, C_{1,4}-alkylkarbonyl, C_{1,4}-alkylkarbonyloxy, amino, mono- alebo di-C_{1,4}-alkylamino alebo C_{1,4}-alkylkarbonylamino,

R³² je vodík, hydroxyl, halogén, amino, trifluórmetyl, C_{1,4}-alkyl alebo C_{1,4}-alkoxy,

R³³ je vodík, halogén, C_{1,4}-alkyl alebo C_{1,4}-alkoxy,

R³⁴ je hydroxyl, halogén, kyano, karboxyl, C_{1,4}-alkyl, C_{1,4}-alkoxy, C_{1,4}-alkoxykarbonyl alebo amino,

R³⁵ je vodík, halogén, amino alebo C_{1,4}-alkyl,

R³⁶ je vodík alebo halogén, a

R³⁷ je vodík alebo halogén, soli týchto zlúčenín a N-oxidy pyridínov a ich soli.

3. Fluóralcoxysubstituované benzamidy vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých

R¹ je C_{1,4}-alkoxy, ktorý je úplne alebo čiastočne substituovaný fluórom,

R² je C_{3,7}-cykloalkylmetoxy alebo benzyloxy, a

R³ je fenyľ, pyridyl, fenyľ, ktorý je substituovaný R³¹, R³² a R³³, alebo pyridyl, ktorý je substituovaný R³⁴, R³⁵, R³⁶ a R³⁷, kde

R³¹ je hydroxyl, halogén, kyano, karboxyl, trifluórmetyl, C_{1,4}-alkyl, C_{1,4}-alkoxy, C_{1,4}-alkoxykarbonyl, C_{1,4}-alkylkarbonyl, C_{1,4}-alkylkarbonyloxy, amino, mono- alebo di-C_{1,4}-alkylamino alebo C_{1,4}-alkylkarbonylamino,

R³² je vodík, hydroxyl, halogén, amino, trifluórmetyl, C_{1,4}-alkyl alebo C_{1,4}-alkoxy,

R³³ je vodík, halogén, C_{1,4}-alkyl alebo C_{1,4}-alkoxy,

R³⁴ je hydroxyl, halogén, kyano, karboxyl, C_{1,4}-alkyl, C_{1,4}-alkoxy, C_{1,4}-alkoxykarbonyl alebo amino,

R³⁵ je vodík, halogén, amino alebo C_{1,4}-alkyl,

R³⁶ je vodík alebo halogén, a

R³⁷ je vodík alebo halogén, soli týchto zlúčenín a N-oxidy pyridínov a ich soli.

4. Fluóralcoxysubstituované benzamidy vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých

R¹ je C_{3,5}-cykloalkoxy, C_{3,5}-cykloalkylmetoxy, benzyloxy,

R² je C_{1,4}-alkoxy, ktorý je úplne alebo čiastočne substituovaný fluórom, a

R³ je fenyľ, pyridyl, fenyľ, ktorý je substituovaný R³¹, R³² a R³³, alebo pyridyl, ktorý je substituovaný R³⁴, R³⁵, R³⁶ a R³⁷, kde

R³¹ je halogén, kyano, karboxyl, C_{1,4}-alkyl, C_{1,4}-alkoxy alebo C_{1,4}-alkoxykarbonyl,

R³² je vodík, halogén, C_{1,4}-alkyl alebo C_{1,4}-alkoxy,

R³³ je vodík, halogén, C_{1,4}-alkyl alebo C_{1,4}-alkoxy,

R³⁴ je halogén alebo C_{1,4}-alkyl,

R³⁵ je vodík alebo halogén,

R³⁶ je vodík alebo halogén, a

R³⁷ je vodík alebo halogén, soli týchto zlúčenín a N-oxidy pyridínov a ich soli.

5. Fluóralcoxysubstituované benzamidy vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých

R¹ je C_{1,4}-alkoxy, ktorý je úplne alebo čiastočne substituovaný fluórom,

R² je C_{3,5}-cykloalkylmetoxy alebo benzyloxy a

R³ je fenyľ, pyridyl, fenyľ, ktorý je substituovaný R³¹, R³² a R³³, alebo pyridyl, ktorý je substituovaný R³⁴, R³⁵, R³⁶ a R³⁷, kde

R³¹ je halogén, kyano, karboxyl, C_{1,4}-alkyl, C_{1,4}-alkoxy alebo C_{1,4}-alkoxykarbonyl,

R³² je vodík, halogén, C_{1,4}-alkyl alebo C_{1,4}-alkoxy,

R³³ je vodík, halogén, C_{1,4}-alkyl alebo C_{1,4}-alkoxy,

R³⁴ je halogén alebo C_{1,4}-alkyl,

R³⁵ je vodík alebo halogén,

R³⁶ je vodík alebo halogén, a

R³⁷ je vodík alebo halogén, soli týchto zlúčenín a N-oxidy pyridínov a ich soli.

6. Fluóralcoxysubstituované benzamidy vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých

R¹ je C_{3,5}-cykloalkoxy, C_{3,5}-cykloalkylmetoxy, benzyloxy,

R² je C_{1,4}-alkoxy, ktorý je úplne alebo čiastočne substituovaný fluórom a

R³ je 2-brómfenyľ, 2,6-dichlór-4-etoxykarbonylfenyľ, 2,6-dimetoxyfenyl, 4-kyano-2-fluórfenyľ, 2,4,6-trifluórfenyľ, 2-chlór-6-metylfenyľ, 2,6-dimetylfenyľ, 2,6-difluórfenyľ, 2,6-dichlór-fenyľ, 3,5-dichlór-4-pyridyl, 3-metyl-2-pyridyl, 2-chlór-3-pyridyl, 3,5-dibróm-2-pyridyl, 2,3,5,6-tetrafluór-4-pyridyl, 3-chlór-2,5,6-trifluór-4-pyridyl, 3,5-dichlór-2,6-difluór-4-pyridyl alebo 2,6-dichlór-3-pyridyl, soli týchto zlúčenín a N-oxidy pyridínov a ich soli.

7. Fluóralcoxysubstituované benzamidy vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých

R¹ je C_{1,4}-alkoxy, ktorý je úplne alebo čiastočne substituovaný fluórom,

R² je C_{3,5}-cykloalkylmetoxy alebo benzyloxy a

R³ je 2-brómfenyľ, 2,6-dichlór-4-etoxykarbonylfenyľ, 2,6-dimetoxyfenyl, 4-kyano-2-fluórfenyľ, 2,4,6-trifluórfenyľ, 2-chlór-6-metylfenyľ, 2,6-dimetylfenyľ, 2,6-difluórfenyľ, 2,6-dichlór-fenyľ, 3,5-dichlór-4-pyridyl, 3-metyl-2-pyridyl, 2-chlór-3-pyridyl, 3,5-dibróm-2-pyridyl, 2,3,5,6-tetrafluór-4-pyridyl, 3-chlór-2,5,6-trifluór-4-pyridyl, 3,5-dichlór-2,6-difluór-4-pyridyl alebo 2,6-dichlór-3-pyridyl, soli týchto zlúčenín a N-oxidy pyridínov a ich soli.

8. Fluóralcoxysubstituované benzamidy vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých

R¹ je difluórmetyoxy,

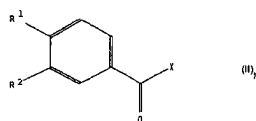
R² je cyklopropylmetoxy a

R³ je 2-brómfenyľ, 2,6-dichlór-4-etoxykarbonylfenyľ, 2,6-dimetoxyfenyl, 4-kyano-2-fluórfenyľ, 2,4,6-trifluórfenyľ, 2-chlór-6-metylfenyľ, 2,6-dimetylfenyľ, 2,6-difluórfenyľ, 2,6-dichlór-fenyľ, 3,5-dichlór-4-pyridyl, 3-metyl-2-pyridyl, 2-chlór-3-pyridyl, 3,5-dibróm-2-pyridyl, 2,3,5,6-tetrafluór-4-pyridyl, 3-chlór-2,5,6-trifluór-4-pyridyl, 3,5-dichlór-2,6-difluór-4-pyridyl alebo 2,6-dichlór-3-pyridyl, soli týchto zlúčenín a N-oxidy pyridínov a ich soli.

9. Fluóralcoxysubstituované benzamidy podľa nároku 1, ktorým je N-(3,5-dichloro-4-pyridyl)-3-cyklopropylmetoxy-4-difluórometyoxybenzamid, jej soli a N-oxidy pyridínov a ich soli.

10. Spôsob prípravy fluóralcoxysubstituovaných benzamidov vzorca (I) podľa nároku 1 až 9 a ich soli a N-

-oxidov pyridínov a ich solí, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že na zlúčeniny vzorca (II)



v ktorých R¹ a R² majú významy, vyznačené v nároku 1, a X je vhodná odstupujúca skupina, sa pôsobí amínmi R³-NH₂, a ak je to žiaduce, získané zlúčeniny vzorca (I) sa potom premenia na ich soli a/alebo získané pyridíny sa premenia na N-oxidy a, ak je to žiaduce, potom na soli, alebo ak je to žiaduce, získané soli zlúčenín vzorca (I) sa potom premenia na voľné zlúčeniny.

10. Liek, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje jednu alebo viac zlúčenín podľa nároku 1.

11. Liek, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje zlúčeninu podľa nároku 9.

12. Fluóralkoxysubstituované benzamidy podľa nároku 1 na použitie ako liečivo.

13. Fluóralkoxysubstituované benzamidy podľa nároku 9 na použitie ako liečivo.

14. Použitie zlúčenín podľa nároku 1 na výrobu liekov na liečenie ochorení dýchacích ciest.

15. Použitie zlúčeniny podľa nároku 9 na výrobu liekov na liečenie ochorení dýchacích ciest.

16. Použitie zlúčenín podľa nároku 1 na výrobu liekov na liečenie dermatóz.

17. Použitie zlúčeniny podľa nároku 9 na výrobu liekov na liečenie dermatóz.

Koniec dokumentu