(19) DANMARK (10) 2001 00432 L

(12) PATENTANSØGNING

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl[7].: C 07 D 487/14

(21) Patentansøgning nr: PA 2001 00432

(22) Indleveringsdag: 2001-03-14

(24) Løbedag: 1999-09-15

(41) Alm. tilgængelig: 2001-03-14

(86) International ansøgning nr: PCT/US99/21103

(86) International indleveringsdag: 1999-09-15

(85) Videreførelsesdag: 1999-09-15

(30) Prioritet: 1998-09-16 US 09/154.435 1999-08-23 US 09/379.300

(71) Ansøger: King Pharmaceuticals and development, Inc., 7001 Weston Parkway, Cary, North Carolina 27513, USA

(72) Opfinder: Pier Giovanni Baraldi, Via Fossato di Montara 17-19, I-44100 Ferrara, Italien
Pier Andrea Borea, Via del Turco 14, I-44100 Ferrara, Italien

(74) Fuldmægtig: Chas. Hude A/S, H.C. Andersens Boulevard 33, 1553 København V, Danmark

(54) Benævnelse: Adenosin-A3-receptormodulatorer

(57) Sammendrag:

Forbindelserne med de heri beskrevne formler, hvori R, R^1, R^2, R^3 og A har de i beskrivelsen angivne betydninger, er forsynet med selektiv A_3-adenosinreceptoragonistaktivitet. Disse forbindelser kan anvendes i en farmaceutisk sammensætning til behandling af forstyrrelser, som forårsages af for kraftig aktivering af A_3-receptoren eller kan benyttes i en diagnostisk anvendelse til bestemmelse af den relative binding af andre forbindelser til A_3-receptoren. Forbindelserne kan mærkes, f.eks. med fluorescerende mærker eller radioaktive mærker, og mærkerne kan anvendes *in vivo* eller *in vitro* til bestemmelse af nærvær af tumorceller, som har en høj koncentration af adenosin-A_3-receptorer.

fortsættes

MÆTNING AF [^{125}I]-AB-MECA-BINDING TIL HUMANE A_3-RECEPTORER UDTRYKT I HEK 293-CELLER

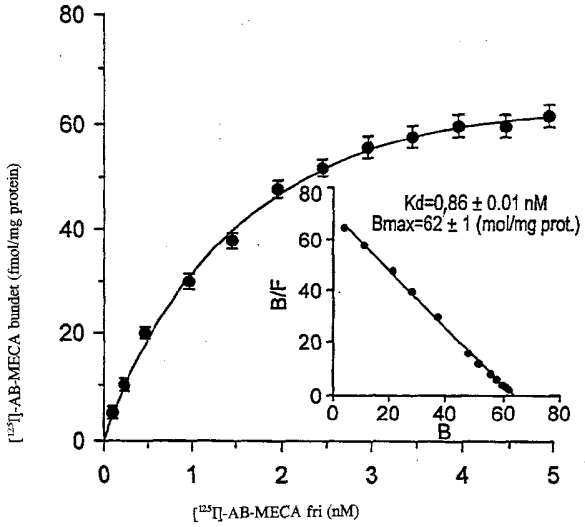
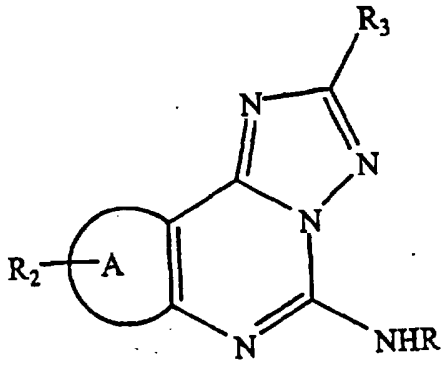


FIG. 1

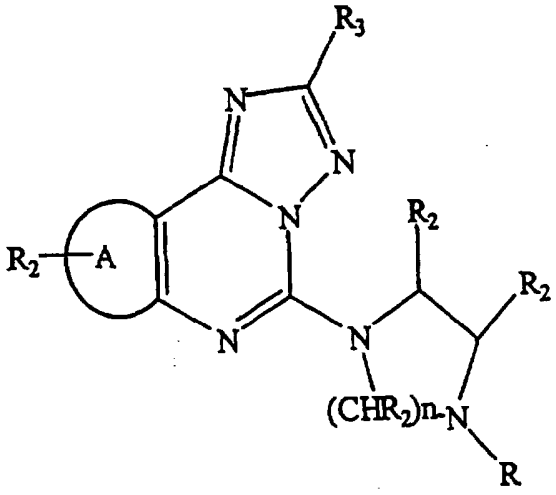
PATENTKRAV

---

1. Forbindelse med formlen:



eller



hvori:

A er imidazol, pyrazol eller triazol;

R er $-C(X)R_1$, $-C(X)-N(R_1)_2$, $-C(X)OR_1$, $-C(X)SR_1$, $-SO_nR_1$, $-SO_nOR_1$, $-SO_nSR_1$ eller $SO_n-N(R_1)_2$;

R_1 er hydrogen, alkyl, substitueret alkyl, alkenyl, substitueret alkenyl, alkynyl, substitueret alkynyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, lavere alkenyl, lavere alkanoyl eller danner,

såfremt den er bundet til et nitrogenatom og derefter tages sammen med nitrogenatomet, en azetidinring eller en 5-6-leddet heterocyklisk ring indeholdende et eller flere heteroatomer, såsom N, O eller S;

R^2 er hydrogen, alkyl, substitueret alkyl, aralkyl, substitueret aralkyl, heteroaryl, substitueret heteroaryl eller aryl;

R^3 er furan, pyrrol, thiophen, benzofuran, benzypyrrol, benzothiophen, eventuelt substitueret med en eller flere substituenter valgt fra gruppen bestående af hydroxy, acyl, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, substitueret alkyl, substitueret alkoxy, substitueret alkenyl, substitueret alkynyl, amino, substitueret amino, aminoacyl, acyloxy, acylamino, alkaryl, aryl, aryloxy, azido, carboxyl, carboxylalkyl, cyano, halogen, nitro, heteroaryl, heteroaryloxy, heterocyclyl, heterocyclooxy, aminoacyloxy, oxyacylamino, thioalkoxy, substitueret thioalkoxy, thioaryloxy, thioheteroaryloxy, -SO-alkyl,-SO-substitueret alkyl, -SO-aryl, -SO-heteroaryl, $-SO_2$-alkyl-, $-SO_2$-substitueret alkyl, $-SO_2$-aryl, $-SO_2$-heteroaryl og trihalogenmethyl;

X er O, S eller NR^1;
n er 1 eller 2;
og farmaceutisk acceptable salte deraf.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R er valgt fra gruppen bestående af urinstofforbindelser, amider, thiourinstofforbindelser, thioamider og sulfonamider.

3. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R^1 er valgt fra gruppen bestående af hydrogen, alkyl, alkenyl og aryl.

4. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R^2 er valgt fra gruppen bestående af hydrogen, alkyl, alkenyl og aryl.

5. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R^3 er furan.

6. Forbindelse ifølge krav 1, hvori X er O.

7. Forbindelse ifølge krav 1, hvori A er en triazolring.

8. Forbindelse ifølge krav 1, hvori A er en pyrazolring.

9. Fremgangsmåde til behandling af hypertension, inflammation, allergiske reaktioner, mastcelledegranulering, tumorer og cardial hypoxi og beskyttelse mod cerebral iskæmi, omfattende administration til en patient med behov for behandling deraf af en effektiv mængde af en forbindelse ifølge krav 1.

10. Fremgangsmåde ifølge krav 9, hvori R er valgt fra gruppen bestående af urinstofforbindelser, amider, thiourinstofforbindelser, thioamider og sulfonamider.

11. Fremgangsmåde ifølge krav 9, hvori R^1 valgt fra gruppen bestående af hydrogen, alkyl, alkenyl og aryl.

12. Fremgangsmåde ifølge krav 9, hvori R^2 er valgt fra gruppen bestående af hydrogen, alkyl, alkenyl og aryl.

13. Fremgangsmåde ifølge krav 9, hvori X er O.

14. Fremgangsmåde ifølge krav 9, hvori A er en pyrazolring.

15. Fremgangsmåde ifølge krav 9, hvori A er en triazolring.

16. Fremgangsmåde ifølge krav 9, hvori den forstyrrelse, der skal behandles, er valgt fra gruppen bestående af cardial hypoxi og cerebral iskæmi.

17. Fremgangsmåde til bestemmelse af nærvær af tumorceller, som besidder en høj koncentration af adenosin-A_3-receptorer i en patient, hvilken fremgangsmåde omfatter, at man:

a) til patienten administrerer en forbindelse ifølge krav 1, som omfatter et mærke, der kan påvises efter binding af forbindelsen til tumorceller,

b) lader forbindelsen binde til tumorcellerne, og

c) påviser mærket.

18. Fremgangsmåde til bestemmelse af nærvær af tumorceller, som har en høj koncentration af adenosin-A_3-receptorer i en celleprøve, hvilken fremgangsmåde omfatter, at man:

a) fremstiller en suspension af cellerne i et cellekulturmedium,

b) til cellerne administrerer en forbindelse ifølge krav 1, som omfatter et mærke, der kan påvises efter binding af forbindelsen til tumorceller,

c) lader forbindelsen binde til tumorcellerne, og

d) påviser mærket.

19. Fremgangsmåde til bestemmelse af tilstedeværelse af resterende tumorceller efter kirurgisk fjernelse af en tumor, hvilken fremgangsmåde omfatter, at man:

a) til patienten før, efter eller under kirurgisk fjernelse af en tumor administrerer en forbindelse ifølge krav 1, som omfatter et mærke, der kan påvises efter binding af forbindelsen til resterende tumorceller,

b) lader forbindelsen binde til de resterende tumorceller, og

c) påviser mærket.

MÆTNING AF [^{125}I]-AB-MECA-BINDING TIL HUMANE A_3-RECEPTORER UDTRYKT I HEK 293-CELLER

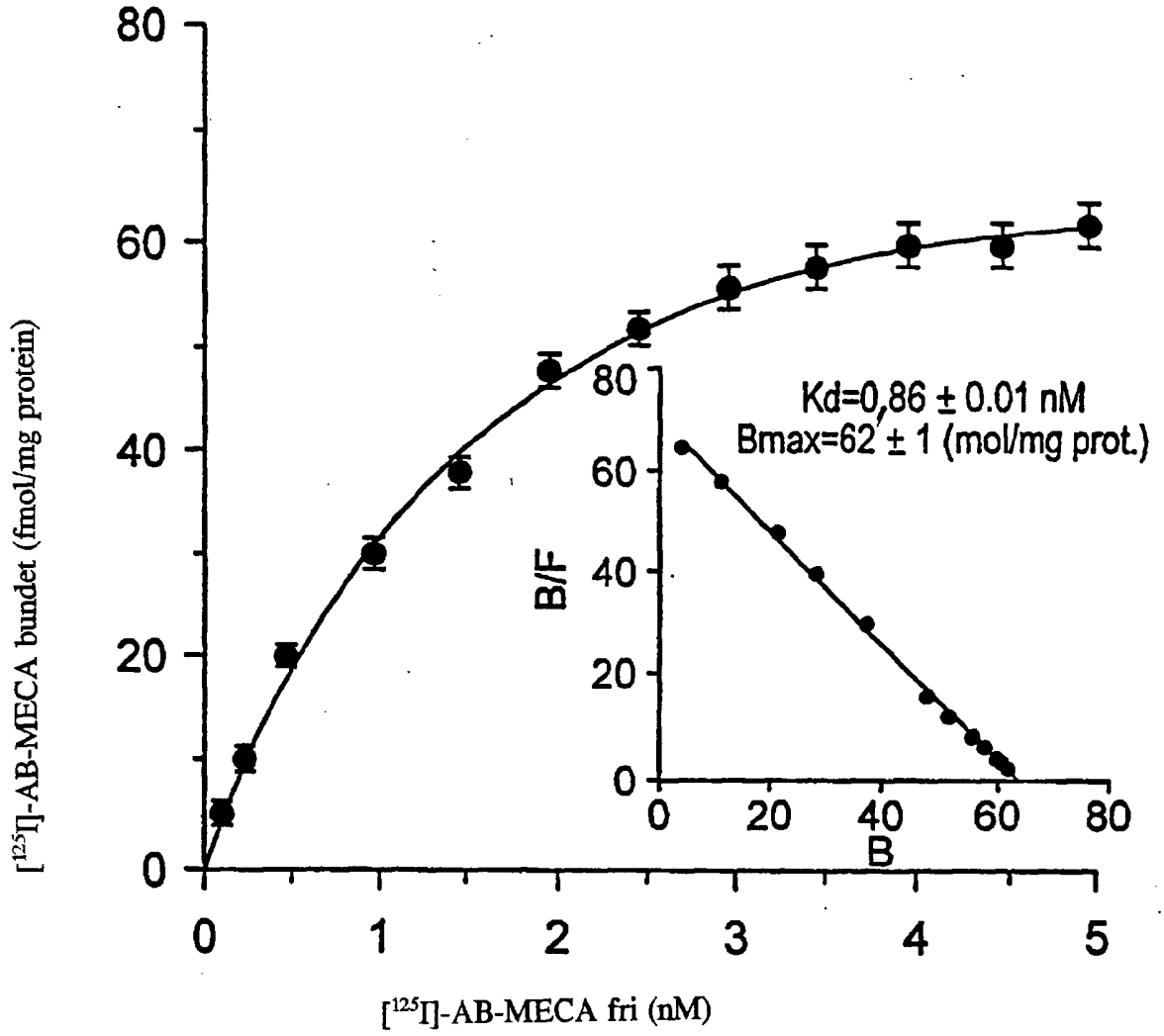


FIG. 1

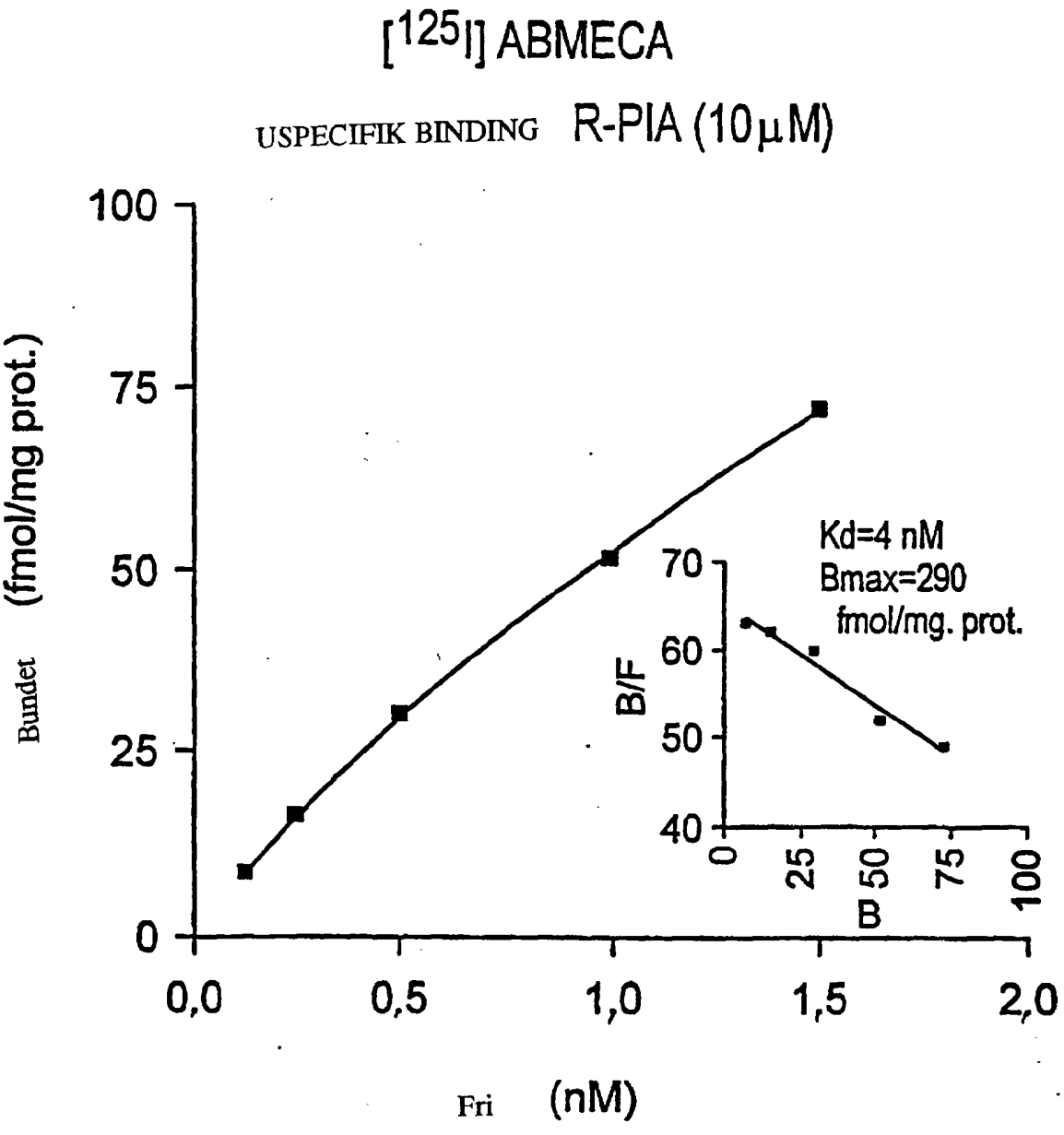

[125I] ABMECA
USPECIFIK BINDING R-PIA (10µM)
Bundet (fmol/mg prot.)
100
75
50
25
0
0,0
0,5
1,0
1,5
2,0
Fri (nM)
Kd=4 nM
Bmax=290
fmol/mg. prot.
B/F
70
60
50
40
0
25
50
75
100
B

FIG. 2

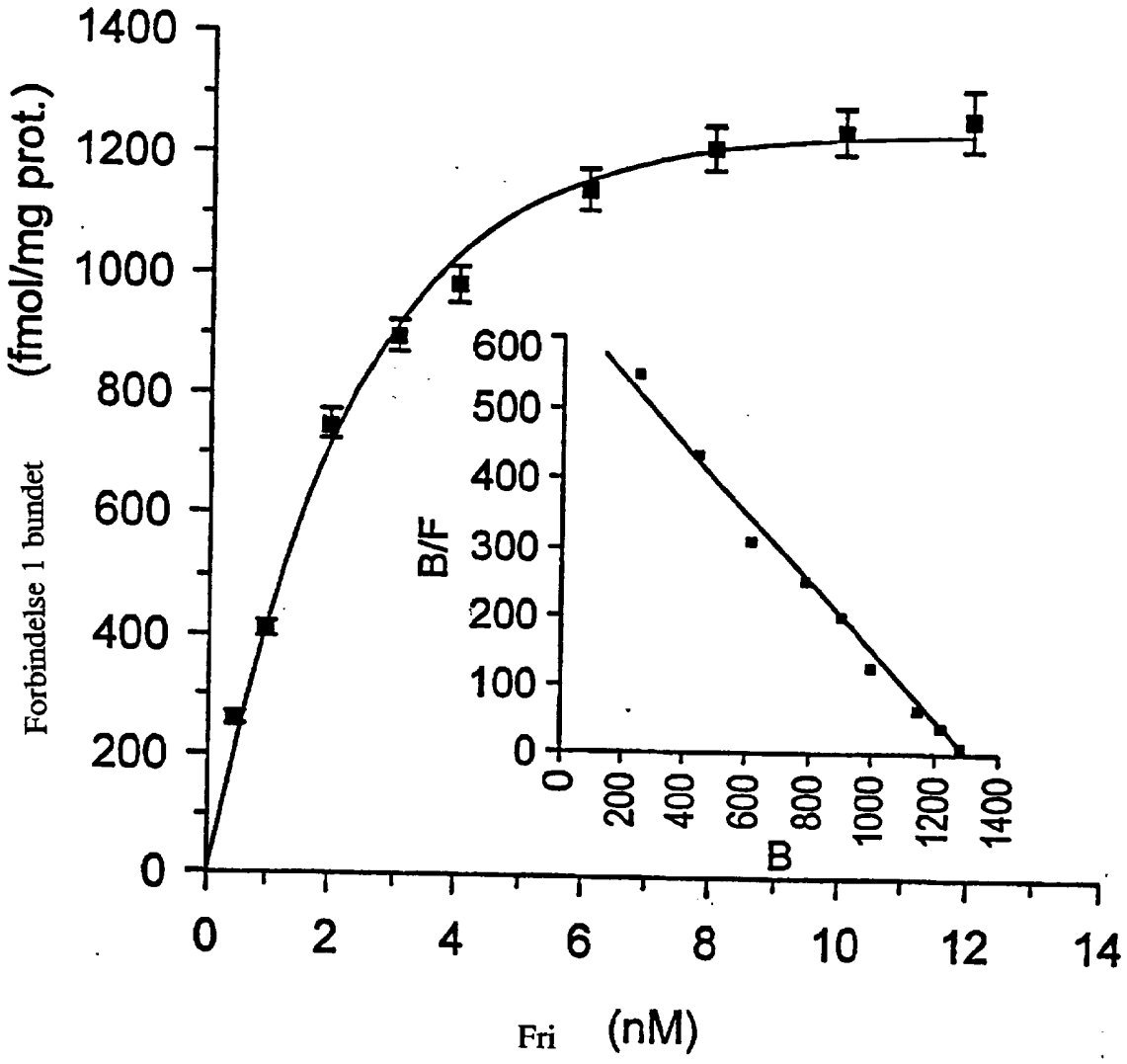

Forbindelse 1 bundet (fmol/mg prot.)
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
2
4
6
8
10
12
14
Fri (nM)
B/F
600
500
400
300
200
100
0
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
B

FIG. 3

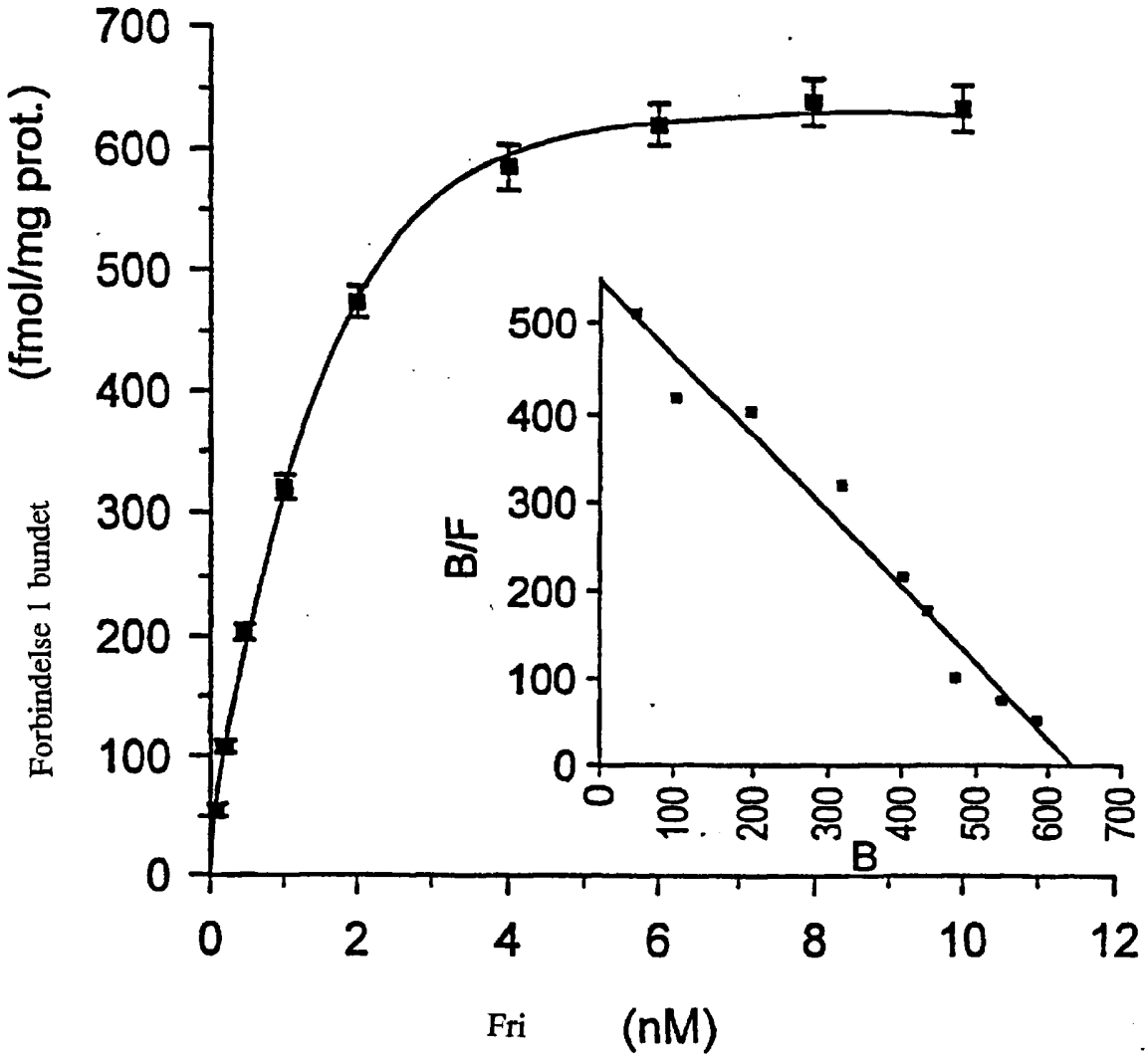

Forbindelse 1 bundet (fmol/mg prot.)
700
600
500
400
300
200
100
0
0
2
4
6
8
10
12
Fri (nM)
B/F
500
400
300
200
100
0
0
100
200
300
400
500
600
700
B

FIG. 4