

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

eljárás az előállítására
Kondenzált piridinszármazékok és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények vanilloid receptor antagonistaként fájdalom kezelésére

A találmány tárgyát az új (I) általános képletű kondenzált piridinszármazékok és e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik; e vegyületek és készítmények vanilloid receptor antagonistaként alkalmazhatók fájdalom, csont- és reumás ízületi gyulladás, inhuvelygyulladás és köszvény kezelésére. A találmány tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárás is; az (I) általános képletű vegyületben a szubsztituensek jelentése az alábbi:

R^1 és R^2 együttes jelentése például $-NH-C(SCH_3)=N-C(O)-$,
 $-N=C(Cl)-NH-C(O)-$, $-N=C(Cl)-N=C(Cl)-$, $-N=C(Cl)-N=C(NH_2)-$,
 $-N=C(OCH_3)-N=C(NH_2)-$, (a) vagy (b) képletű csoport, $-NH-C(SR^6)=N-C(O)-$,
 $-NR^{11}-X-NR^{12}C(O)-$, $-NH-X-N=C(R^{13})-$, $-N=Z-NH-C(O)-$ vagy $-N=Z-N=C(R^{14})-$, ahol
X jelentése $C(O)-$ vagy $C(S)$, Z jelentése CR^{15} , R^6 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, R^{11} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, $C(O)O(1-4$ szénatomos alkil)-csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport; R^{12} jelentése hidrogénatom, $-NH_2$, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport; R^{13} jelentése halogénatom vagy 1-4 szénatomos

alkoxicsoport; R^{14} jelentése hidroxilcsoport, halogénatom, $-NH_2$ vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport; továbbá R^{15} jelentése halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy $-SCH_2C(O)OC(CH_3)_3$ képletű csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, $-OH$, $-CN$, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy $C(O)O(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ csoport;

R^4 jelentése $-CN$, fenil-, fenilcsoport, amely OH csoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos halogén-alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal van szubsztituálva; benzil- vagy $-OH$ csoporttal szubsztituált benzoilcsoport;

R^5 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogén-benzil-csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy piridilcsoport; azzal a feltétellel, hogy az (I) általános képletű vegyület pirido[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diontól és 6-klór-2-metil-4-oxo-pirido[3,2-d]pirimidin-csoporttól eltérő.

Az (I) általános képletű vegyületek előállításánál úgy járnak el, hogy (II) általános képletű vegyületet, ahol a képletben R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fentiekben megadottal azonos, (III) általános képletű vegyülettel reagáltatnak, ahol a képletben R^1 és R^2 jelentése a fentiekben megadottal azonos,

majd az így nyert vegyületet szabad bázis vagy savaddíciós só formájában különítik el.

PK

feladások (I), (II) és (III) általános képletek

P 0 3 0 3 6 2 3

77.388/SZE

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvédi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

A2

03623

eljárás az előállítására

Kondenzált piridinszármazékok és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények vanilloid receptor antagonistaként fájdalom kezelésére

KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát új piridinszármazékok, valamint ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik; a találmány tárgyához tartozik a vegyületek előállítására szolgáló eljárás is, valamint a vegyületek alkalmazása gyógyászati készítmények előállítására.

Közelebbről, a találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű vegyületek szabad bázis alakban vagy savaddíciós só formájában; az (I) általános képletben

R^1 és R^2 együttes jelentése $-NH-C(SR^6)=N-C(O)-$, $-NR^7-C(R^8)=N-C(O)-$, $-N=C(SR^9)-NR^{10}-C(O)-$, $-NR^{11}-X-NR^{12}C(O)-$, $-NH-X-NH-$, $-NH-X-N=C(R^{13})-$, $-NH-X-NH-CH_2-$, $-N=Z-NH-$, $-N=Z-NH-CH_2-$, $-N=Z-NH-C(O)-$ és $-N=Z-N=C(R^{14})-$, ahol X jelentése $C(O)$, $C(S)$ vagy $C(O)-C(O)$; Z jelentése N vagy CR^{15} , R^6 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport; R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport vagy R^7 és R^8 a szomszédos atomokkal együtt 5- vagy 6 tagú heterociklusos gyűrűt képeznek; R^9 és R^{10} együttes jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport; R^{11} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, $C(O)OC-(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport; R^{12} jelentése hidrogénatom, $-NH_2$, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport; R^{13} je-



lentése hidrogénatom, halogénatom, $-\text{NH}_2$ vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport;

R^{14} jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, $-\text{NH}_2$, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport; továbbá R^{15} jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy

$-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ képletű csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy $\text{C}(\text{O})\text{OC}$ (1-4 szénatomos alkil) képletű csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, halogénatom, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, 1-6 szénatomos alkil-, $-\text{OH}$ csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport; fenilcsoport; $-\text{OH}$ csoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos halogén-alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport; benzil- vagy $-\text{OH}$ csoporttal szubsztituált benzoilcsoport; vagy $\text{C}(\text{O})\text{OC}$ -(1-6 szénatomos alkil) képletű csoport; 5- vagy 6 tagú aromás vagy alifás heterociklusos gyűrű;

R^5 jelentése hidrogénatom; $-\text{OH}$; $-\text{NH}_2$; halogénatom; 1-6 szénatomos alkil; halogén-benzil-csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport; 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenil-; piridil-; $-\text{NH}$ (1-4 szénatomos alkil) csoport; vagy $-\text{N}=\text{CHN}$ (1-4 szénatomos alkil) $_2$ csoport;

azzal a feltétellel, hogy az (I) általános képletű vegyületek pirido-[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diontól és 6-klór-2-metil-4-oxo-pirido[3,2]-pirimidintől eltérőek.

A találmány szerinti vegyületek szabad alak formájában vagy sóként, így például savaddíciós só vagy bázisaddíciós só formájában képződhetnek. A találmány tárgyához tartoznak az (I) általános képletű vegyületek szabad alakjai, valamint só formái, így például trifluor-acetát vagy hidroklorid sói. A gyógyászati célra alkalmazható gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sók közül különösen előnyös a hidrokloridsó.



Az (I) általános képletben R^1 és R^2 jelentésére példaként említjük meg az alábbi csoportokat: $-NR^{11}C(O)NR^{12}C(O)-$, $-NHC(S)NHC(O)-$, $-NH-C(O)-NH-$, $-NH-C(S)-NH-$, $-NH-C(O)-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-N=C(Cl)-$, $-NH-C(O)-N=C(OCH_3)-$, $-NHC(O)-N=C(NH_2)-$, $-NH-C(O)-N=CH-$, $-NH-C(O)-NH-CH_2-$, $-NH-C(SCH_3)=N-C(O)-$, $-N=CH-NH-$, $-N=N-NH-$, $-N=CH-NH-CH_2-$, $-N=C[SCH_2C(O)OC(CH_3)_3]-NH-C(O)-$, $-N=CH-NH-C(O)-$, $-N=C(Cl)-NH-C(O)-$, $-N=C(NH_2)-NH-C(O)-$, $-N=C(CH_3)-NH-C(O)-$, $-N=C(Cl)-N=C(Cl)-$, $-N=C(Cl)-N=C(NH_2)-$, $-N=C(OCH_3)-N=C(OCH_3)-$, $-N=C(OCH_3)-N=C(NH_2)-$, $-N=CH-N=(NH_2)-$, $-N=CH-N=CH-$, (a) és (b) képletű csoport.

Az R^4 helyében álló 5- vagy 6 tagú aromás vagy alifás heterociklusos gyűrűk közül a korlátozás szándéka nélkül példaként megemlítyük a tienil-, furil-, imidazolil-, piridil-, pirimidil-, pirrolidinil-, piperidil-, piperazinilcsoportot és ezek származékait (így például 1-4 szénatomos alkil-, $-O(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, halogénszármazékait és hasonlókat).

Az (I) általános képletű vegyületekben jelenlévő alkilcsoportok lehetnek egyenes vagy elágazó láncúak.

Az (I) általános képletű vegyületekben előnyösen az alábbi jelentések, ezek kombinációi vagy alkombinációi szerepelhetnek:

- (a) R^1 és R^2 együtt $-NHC(O)NHC(O)-$ vagy $-NHC(S)NHC(O)-$ kétértékű csoportot képeznek;
- (b) R^3 jelentése hidrogénatom;
- (c) R^4 jelentése fenilcsoport; $-OH$ csoporttal, halogénatommal, így például klóratommal, fluoratommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos halogén-alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport; továbbá



(d) R^5 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, így például izopropil-, terc-butil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport.

Legelőnyösebbek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^1 és R^2 együttes jelentése $-NH-C(S)-NH-C(O)-$; R^3 jelentése hidrogénatom; R^4 jelentése fenilcsoport; vagy olyan fenilcsoport, ami halogénatommal, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal van szubsztituálva; továbbá R^5 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport.

A találmány tárgyát képezi egy eljárás is az (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelynek során úgy járunk el, hogy (II) általános képletű vegyületet, ahol a képletben R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fentiekben megadottal azonos, (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol a képletben R^1 és R^2 jelentése a fentiekben megadottal azonos; majd az így nyert vegyületet szabad bázis vagy savaddíciós só formájában elkülönítjük.

A fenti eljárással nyert (I) általános képletű vegyületek további származékokká alakíthatók át, így például (I') általános képletű vegyületet, ahol a képletben R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fentiekben megadottal azonos, valamint R^1 és R^2 együttes jelentése $-N=C(OH)-N=C(OH)-$, például $POCl_3$ -mal reagáltatunk, amikor is olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelynek képletében R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fentiekben megadottal azonos, továbbá R^1 és R^2 együttes jelentése $-N=(R^{15})-N=C(R^{14})-$, ahol R^{14} jelentése Cl és R^{15} jelentése $-OH$ vagy ahol R^{14} és R^{15} jelentése egyaránt klóratom. Ez a két vegyület standard módszerek segítségével további származékokká alakítható át, így olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelynek képletében R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fentiekben megadottal azonos, továbbá R^1 és R^2 együttes jelentése $-N=C(R^{15})-N=C(R^{14})-$, ahol R^{14} és R^{15} jelentése a fentiekben megadottal azonos.



Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fentiekben megadottal azonos, továbbá R^1 és R^2 együttes jelentése -N=C(Cl)-N=C(Cl)-, standard körülmények között hidrogénnel reagáltathatók, amikor is olyan (I) általános képletű vegyületekhez jutunk, amelyek képletében R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fentiekben megadottal azonos, továbbá R^1 és R^2 együttes jelentése -N=CH-NH-CH₂-.

Általában a reakciókat standard eljárások szerint végezzük. Azonban az (I) általános képletű vegyület hozamának javítására minimalizálni kell az enaminnak ketonná, így például 1-(4-klór-fenil)-3,3-dimetil-2-butanonná való visszaalakulását hidrolízis révén. Az első 12-20 óra alatt a reakcióelegy hőmérsékletét 75°C alatt, előnyösen 73°C alatt tartjuk. Ezután a reakcióelegyet mintegy 100°C hőmérsékletre felmelegítjük és ezen a hőmérsékleten tartjuk 2-4 óra hosszat, előnyösen 3 óra hosszat. Az oldószert toluol-heptán eleggyel eltávolítjuk. Alkalmazhatók egyéb oldószerkeverégek is, így aromás szénhidrogén oldószereknek rövidszénláncú (3-8 szénatomos) alifás szénhidrogén oldószerekkel képzett elegyei. Vizes feldolgozás és lecsapás után szabad bázishoz jutunk. A só alakokat a szakember számára jól ismert standard műveletek segítségével állítjuk elő, így például 6-(4-klór-fenil)-7-(1,1-dimetil-etil)-2,3-dihidro-2-tioxo-pirido[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ont káliumsó formájában tisztítjuk, majd a kapott vegyületet szabad savvá alakítjuk etanolból és vízből átkristályosítva vagy pedig a nyers szabad savat elkülönítjük és ezután etanolból és vízből átkristályosítjuk. Az (I) általános képletű vegyületekből különböző származékokat képezve további (I) általános képletű vegyületekhez jutunk.

A (II) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy például az első lépésben pinakolont 4-bróm-klór-benzollal arilezünk, Pd katalizátor és nátrium-terc-butoxid (1,5-3,0 ekvivalens) jelenlétében toluolos közegben, így keton

közbenső termékhez jutunk. Pd katalizátorként szerepelhet palládium-acetát vagy egyéb palládium katalizátor, mint például $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. A nátrium-terc-butoxid bázisként szolgál, de alkalmazhatók egyéb megfelelő bázisok is, mint lítium-bisz(trimetil-szilil)-amid, nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid. A reakciót toluolos oldatban végezzük. Egyéb oldószerként alkalmazható THF vagy xilol. A reakció hőmérséklete mintegy 80-110°C. A toluolos közegben képződött nyers terméket közvetlenül használjuk fel a következő lépésben, miután a palládiumot extrakciós úton eltávolítjuk (L-cisztein és nátrium-tioszulfát vizes oldatával végzett kezeléssel), majd a vizet azeotrópos művelettel ledesztilláljuk. A katalizátor eltávolítására más módszerek is alkalmazhatók, így például végezhető aktívszenes kezelés. A második reakciólépésben a keton közbenső terméket például N,N-dimetilformamid-dimetil-acetállal reagáltatva 2-(4-klór-fenil)-1-(dimetil-amino)-4,4-dimetil-1-pentén-3-on enamín közbenső terméket kapunk. Ezen reakciólépést előnyösen toluolban végezzük vagy alkalmazható egyéb megfelelő aromás vagy alifás szénhidrogén oldószer is, a művelet visszafolyatós hűtő alkalmazásával az elegy forráspontján történik. A (II) általános képletű vegyületek előállíthatók például az 1. és 2. példában bemutatottak szerint.

A (III) általános képletű vegyületek ismertek vagy a megfelelő ismert vegyületekből állíthatók elő, például az 1. és 2. példában leírtak szerint.

A találmány szerinti vegyületek és ezek gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sói (a továbbiakban „találmány szerinti hatóanyag”-ként említve) gyógyászati hatással rendelkeznek és eredményesen alkalmazhatók gyógyászati készítmények formájában. A találmány szerinti hatóanyagok képesek a humán vanilloid receptor-1-t (hVR1) blokkolni.

A találmány szerinti hatóanyagoknak a vanilloid receptorokra kifejtett hatását a vegyületek azon képessége alapján szemléltetjük, hogy a vegyületek képesek a vanilloid receptor-1 ioncsatornán keresztül történő ionáramlást blokkolni; így például mérjük az intracelluláris kalciumszintet, például kalciumra érzékeny festéket alkalmazva fluorometriás kalciummeghatározást végzünk, mint például az FLIPR módszer szerint járunk el vagy meghatározzuk a ^{45}Ca -felvételt vagy a ^{14}C -guanidínium kiáramlást; ezen vizsgálati módszert az alábbiakban ismertetjük.

Fluoreszcenciás vizsgálat:

Humán vanilloid receptor-1 ioncsatornákat expresszáló kínai hörcsög petefészek (CHO) sejtenyészetet készítünk standard előírások szerint [McIntyre és munkatársai, British Journal of Pharmacology, 132, 1084-1094 (2001)]. A vizsgálati vegyületek hatását fluoreszcenciás módszerrel ellenőrizzük, amikor is kalciumra érzékeny festéket alkalmazva mérjük a Ca^{2+} ionokban mutatkozó változást. A sejteket 25000 sejt/lyuk sűrűséggel visszük fel 96 lyukú Costar-féle átlátszó fedekű fekete lemezekre, a lemezeket 37°C hőmérsékleten 5 % CO_2 jelenlétében MEM tápközegben egy éjszakán át inkubáljuk. A vizsgálati napon a sejteket 2 $\mu\text{mol/l}$ fura-2/AM vagy 2 $\mu\text{mol/l}$ fura-6F (Molecular Probes) tartalmú oldatban inkubáljuk vizsgálati puffert alkalmazva [Hank-féle kiegyensúlyozott sóoldat (HBSS, Invitorgén); a vizsgálati puffer összetétele: 10 mmól/l N-2-(hidroxi-etil)-piperazin-N'-[2-etánszulfonsav) (HEPES), pH = 7,4] 0,01 % pluron F-127 jelenlétében 30 percig szobahőmérsékleten. Vizsgálati pufferral kétszer mosást végzünk, ezután 100 μl vizsgálati puffert vagy vizsgálati vegyületet tartalmazó oldatot (1 nmól/l - 10 $\mu\text{mol/l}$ végső koncentráció) oldatot adunk minden egyes lyukba, majd a lemezt Molecular Devices Flexstationra helyezzük. A fluoreszcenciát 1 percen keresztül mérjük 4 másodpercenként; gerjesztés hullámhossza: 340 és

380 nm, emisszió: 520 nm-nél. A humán vanilloid receptor-1 ioncsatornákat kapszaicin agonistával vagy alacsony pH-val stimuláljuk. 17 másodperc eltelte után 20 μ l kapszaicin-oldatot adunk a sejtekhez (ez a szükséges végső koncentráció hatszorosa). A pH kísérleteknél a sejtekhez 100 μ l HBSS-t önmagában adunk 7,4 pH-n (ami a vizsgálati vegyületet tartalmazza), majd a sejtekhez 20 μ l 60 mmól/l koncentrációjú 2-[N-morfolino]-etánszulfonsav (MES) HBSS-sel készült oldatát adjuk. Az oldat pH-ját kívánt értékre állítjuk úgy, hogy 1:6-szoros hígítás esetén a kívánt pH-t kapjuk. A 340 és 380 nm-nél történő gerjesztés után megjelenő fluoreszcencia intenzitások arányát mindegyik időpontban kiszámítjuk. Az agonistával előidézett válaszokat középérték formájában adjuk meg, ahol a stimulálást követő négy időpontban mért arányokból kivonjuk az alaparányt.

A találmány szerinti hatóanyagok 1 nmól/l - 10 μ mól/l koncentrációban eredményesen blokkolják a Ca felvételt.

A találmány szerinti hatóanyagok analgetikus hatását standard vizsgálati módszerekkel ellenőrizhetjük, például az alábbi eljárással.

Anti-hiperalgégiás hatás vizsgálata neuropátiás fájdalomra vonatkozó patkánymodell segítségével

A találmány szerinti hatóanyagok orális beadást követően hatásos antihiperalgégiás szereknek bizonyultak az alábbi patkánymodell szerint végezve a vizsgálatot. A baloldali csípőideget részben lekötve, perifériás neuropátiát idézünk elő. A mechanikusan előidézett hiperalgégiát (fokozott fájdalomérzetet) a mancs visszahúzás küszöbértékének meghatározásával értékeljük az azonos oldalon (lekötött) és a szemben lévő oldalon (nem lekötött) lévő hátsó mancsoknál, a vizsgálatoknál standard nyomást adunk az állatok lábára. A gyógyszer hatását a lekötés utáni 11-15 napon vizsgáljuk. A mancs visszahúzás küszöbértékének átlagát ($\pm$ s.e.m.) megállapítjuk a baloldalon (lekötött mancs esetében), az



így kapott értéket a jobboldali (nem lekötött) mancsnál kapott értékkel hasonlítjuk össze.

A találmány szerinti hatóanyagokat adhatjuk például orálisan, 1 ml-t 20 %-os kremofor/víz oldatban. A hatóanyaggal való kezelés után nyert százalékos hiperalgémia értékeket a hatóanyaggal való kezelést megelőzően a jobboldali mancsnál (nem lekötött) nyert értékekhez hasonlítjuk. Ez az érték a hiperalgémiaában mutatkozó csökkenés valódi mértékét adja anélkül, hogy a hatóanyagnak a jobb mancsra kifejtett hatását külön figyelembe kellene venni. A találmány szerinti hatóanyagból beadott egyetlen orális adag már igen hatásosan csökkenti az idegeitől részben megfosztott hátsó mancsnál mechanikusan előidézett hiperalgéziát. A találmány szerinti hatóanyagok már 0,1-100 mg/kg dózisban megfordítják a mechanikusan előidézett hiperalgéziát, a hatás gyorsan lép fel és hosszú ideig tart.

A találmány szerinti hatóanyagok eredményesen alkalmazhatók vanilloid receptor blokkoló szerként, így például olyan betegségek és állapotok kezelésénél, ahol a vanilloid receptor aktiválás szerepet játszik. Ezen állapotokhoz tartoznak különösen a fájdalom, így például csont- vagy ízületi fájdalom (osteoarthritis), rákos fájdalom, izompólya fájdalom (izomsérülésnél, fibromyalgia esetében) sebészeti beavatkozással kapcsolatos fájdalom (általános sebészeti és nőgyógyászati sebészeti beavatkozásnál).

A találmány szerinti hatóanyagok különösen eredményesen alkalmazhatók a krónikus fájdalom megelőzésére vagy kezelésére, különösen gyulladásos, így például krónikus gyulladásos fájdalomnál, gyulladásos betegségeknél, például gyulladásos légúti betegségeknél, mint például a krónikus elzáródásos tüdőbetegségnél (COPD), a találmány szerinti vegyületekkel kezelhető betegségként említhető továbbá az asztma, köhögés, vizelet inkontinencia, migrén, vizcerális rendellenességek (így például gyulladásos bélbetegség), nátha, húgyhólyag

gyulladás, hasnyálmirigy gyulladás, uvea gyulladás, gyulladásos bőrrendellenességek valamint reumás ízületi gyulladás.

A találmány szerinti hatóanyagok így eredményesen alkalmazhatók vanilloid receptor antagonistaként, így például különböző eredetű fájdalmak kezelésére, így gyulladásellenes szerként és/vagy ödémaellenes szerként a gyulladásos reakciók, betegségek vagy állapotok, valamint az allergiás válaszok kezelésére. Tekintetbe véve a találmány szerinti vegyületek, analgetikus/ gyulladásellenes profilját, a vegyületek eredményesen alkalmazhatók a gyulladásal kapcsolatos fájdalmak kezelésére, hiperalgémia kezelésére és különösen a súlyos krónikus fájdalom kezelésére. A találmány szerinti vegyületek eredményesen adhatók traumát követően fájdalom, gyulladás és/vagy ödéma kezelésére, így például amelyek égéssel, rándulással, töréssel vagy hasonlóval állnak kapcsolatban, a sebészeti beavatkozásokat követően, így például műtétet követő fájdalomcsillapításnál, valamint a különböző eredetű gyulladásos fájdalmak kezelésére, így például a csont- és a reumás ízületi gyulladás, inthüvelygyulladás és köszvény esetében. A találmány szerinti vegyületek eredményesen alkalmazhatók a fájdalommal kapcsolatos rendellenességek, így például angina, menstruációs fájdalmak vagy rákos eredetű fájdalmak kezelésére. Mint gyulladásellenes/ödémaellenes szerek a találmány szerinti vegyületek eredményesen adhatók a gyulladásos bőrrendellenességek, például psoriasis és ekcéma kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek mint vanilloid receptor blokkoló szerek eredményesen alkalmazhatók simaizom relaxánsként, így például a gyomor- és béltraktus görcseinek vagy méhgörcsök kezelésére, így például a Chron-féle betegség, fekélyes colitis vagy hasnyálmirigy gyulladás esetében.

A találmány szerinti hatóanyagok különösen eredményesen adhatók a légutak hiperaktivitásának kezelésére, továbbá a légúti betegségekkel kapcsolatos gyulladások kezelésére, így különösen asztma esetében. Ezen túlmenően, a



találmány szerinti hatóanyagok alkalmazhatók például az asztma esetében jelentkező légúti hiperaktivitás mérséklésére, enyhítésére vagy megfordítására.

Azon gyulladásos vagy elzáródásos légúti megbetegedések közül, amelyekhez a találmány szerinti hatóanyagok eredményesen alkalmazhatók, megemlítjük a bármilyen eredetű asztmát, akár belső akár külső eredetű legyen is. Így a találmány szerinti hatóanyagok eredményesen adhatók az allergiás asztma kezelésére, valamint például a túlzott fizikai megerőltetéssel kapcsolatban fellépő asztma, foglalkozással kapcsolatos asztma, bakteriális fertőzés nyomán fellépő asztma vagy egyéb nem allergiás eredetű asztma és „ziháló gyermek szindróma” esetében.

Az asztma kezelés eredményességét a szimptomás rohamok gyakoriságának csökkenése vagy súlyosságának enyhülése igazolja, így például az akut asztmatikus vagy hörgőszűkületnél fellépő rohamok, továbbá az egyéb kezelések iránti igény csökkenése, például a gyulladásellenes (mint kortikoszteroidokkal) vagy hörgőtágítókkal (mint például β_2 adrenergiás szerekkel) történő kezelésnél.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók olyan gyulladásos vagy elzáródásos légúti betegségek kezelésére, mint a pneumoconiosisnál (porbelégzés okozta tüdőmegbetegedés, gyulladásos, gyakran foglalkozással összefüggő tüdőmegbetegedés, ami igen gyakran az ismételt porbelégzés nyomán lép fel) bármi is legyen ezen betegség típusa vagy előidéző oka, ezek közül megemlítjük példaként az aluminozist, antrakozist, azbesztozist, chalikoizist, ptilozist, siderozist, szilikozist, tabakozist és különösen a gyapot által előidézett bissinozist.

A találmány szerinti hatóanyagok alkalmazhatók olyan gyulladásos vagy elzáródásos légúti betegségek és állapotok kezelésére is, mint a felnőttkori légzőszervi nehézség szindrómája (ARDS), a krónikus elzáródásos tüdő- vagy légúti betegség (COPD vagy COAD) és bronchitis. A találmány szerinti hatóanyagok adhatók ezen kívül az allergiás eredetű és vazomotoros nátha kezelésére.



A találmány szerinti vegyületek eredményesen alkalmazhatók szeptikus sokk kezelésére is, így például a vérmenyiség csökkenése és/vagy alacsony vérnyomás elleni szerként, a gyulladásos bélbetegség, agyi ödéma, fejfájás, migrén és gyulladásos bőrbetegség, mint ekcéma és psoriasis, továbbá a gyulladásos bél rendellenességek, mint túlérzékeny bélszindróma, Chron-féle betegség, fekélyes vastagbélgyulladás, húgyhólyag gyulladás, így például szövetközi hólyaggyulladás, vesegyulladás vagy uvea gyulladás kezelésére.

A találmány szerinti hatóanyagok adhatók in vivo körülmények között önmagukban vagy egyéb gyógyászati szerekkel kombinálva olyan betegségek és állapotok esetében, amelyeknél a vanilloid receptoraktivitás játszik szerepet vagy amelyekben a vanilloid receptoraktivitás részt vesz, ideértve a ciklooxygenáz-2 (COX-2) inhibitorokat, mint a specifikus COX-2 inhibitorokat (mint például celekoxib és rofekoxib), valamint a nem szteroid gyulladásgátló szereket (NSAID-eket) (így például az acetil-szalicilsavat, propionsav származékokat), a triciklusos antidepresszánsokat (így például Anafranil[®], Asendin[®], Aventyl[®], Elavil[®], Endep[®], Norfanil[®], Norpramin[®], Pamelor[®], Sinequan[®], Sumontil[®], Tipramin[®], Tofranil[®], Vivactil[®], Tofranil-PM[®], a görcsoldó szereket (így például karbamazepin, oxkarbazepin, gabapentin), bradikinin B1 vagy B2 antagonistákat, valamint GABA_B agonistákat (így például L-baklofént).

A kombinációban részt vevő komponensek egymástól elkülönített beadására, valamint kombináció formájában történő együttes beadásra alkalmas készítményeket (azaz legalább két kombinációs komponenst tartalmazó, egyetlen galenusi készítmény formájában) a találmány szerinti megoldás értelmében a ismert módon állítjuk elő enterális, így orális vagy rektális, valamint parenterális beadás céljára emlősöknek, ideértve a humán betegeket, ahol a készítmények gyógyászatilag hatásos mennyiségben legalább egy gyógyászatilag hatásos



kombinációs partnert, valamint egy vagy több gyógyászatilag megfelelő, enterális vagy parenterális beadásra alkalmas vivőanyagot tartalmaznak.

A fenti indikációs célokra szánt találmány szerinti hatóanyagok dózisa magától értetődően változik például a kezelt betegről, a beadás módjától, a kezelendő állapot természetétől és súlyosságától, valamint a találmány szerinti, választott hatóanyag viszonylagos hatáserősségétől függően. Így például a hatóanyag szükséges mennyisége meghatározható az ismert in vitro és in vivo módszerekkel annak alapján, hogy egy adott hatóanyag koncentrációja a vérplazmában milyen hosszú ideig marad a terápiás hatás biztosítása szempontjából elfogadható szinten. Általában a kezelt állatok esetében kielégítő eredményeket kapunk amennyiben a napi dózisszint mintegy 0,01 és mintegy 20,0 mg/kg között van p.o. beadás esetében. Humán betegeknek a napi dózis mintegy 0,7 és 1400 mg/nap p.o., így például mintegy 50 és 200 mg közötti, ami adható naponta egyszeri alkalommal vagy kisebb dózisokra felosztva akár négy alkalommal vagy tartós hatóanyagleadás formájában. Az orális dózisalakok ennek értelmében célszerűen mintegy 0,2 vagy 2,0 és mintegy 700 vagy 1400 mg közötti hatóanyagot tartalmaznak gyógyászatilag alkalmas hígítószerrel vagy vivőanyaggal elegyítve.

A találmány szerinti hatóanyagok adhatók például helyi kezelés formájában, krém, gél vagy hasonló alakban, például a bőr fentiekben említett állapotainak kezelésére vagy adhatók inhalálás révén, így például száraz por alakjában, például az asztma kezelésére.

A találmány szerinti hatóanyagokat tartalmazó készítményekre példaként említjük meg a szilárd diszperziókat, a vizes oldatokat, így például amelyek szolubilizáló szert, mint ciklodextrint tartalmaznak, a mikroemulziókat és a szuszpenziókat, például amelyek az (I) általános képletű vegyület mikronizált HCl sóját tartalmazzák, például vizes metil-cellulóz-oldatban 0,1-1 %-os, így például 0,5 %-



os koncentrációban. A készítmény tartalmazhat pufferanyagokat is, így például a pH beállítható 3,5 és 9,5 közötti tartományra, így például 4,5-ös pH-ra, megfelelő puffer, így például almasav alkalmazásával.

A találmány szerinti hatóanyagok eredményesen hasznosíthatók kutatási vegyszerként is.

A fentieket figyelembe véve, a találmány tárgyát képezik:

- (1) az (I) általános képletű vegyületek szabad bázis vagy gyógyászatiilag megfelelő savaddíciós só formájában vanilloid receptorblokkoló szerként alkalmazva például bármely fentiekben említett indikáció esetében;
- (2) gyógyászati készítmények, amelyek (I) általános képletű vegyületet tartalmaz az (1) pont szerinti szabad bázis vagy gyógyászatiilag megfelelő savaddíciós só formájában gyógyászatiilag megfelelő hígítószerrel vagy vivőanyaggal elegyítve;
- (2') (I) általános képletű vegyületek szabad bázis vagy gyógyászatiilag megfelelő savaddíciós só formájában olyan betegség vagy állapot kezelésére vagy megelőzésére, amelynél a vanilloid receptor játszik szerepet vagy vesz részt, ahol az (I) általános képletű vegyületek vivőanyaggal vannak elegyítve;
- (3) kezelési eljárás a fentiekben megadott indikációk esetében olyan betegek-nél, akiknél ilyen kezelésre van szükség, ahol a kezelési eljárásnál hatásos mennyiségben (I) általános képletű vegyületet adunk az (1)pont szerinti szabad bázis vagy gyógyászatiilag megfelelő savaddíciós só formájában;
- (3') eljárás olyan betegség vagy állapot kezelésére vagy megelőzésére, ahol a vanilloid receptor játszik szerepet vagy vesz részt, ahol az eljárás során az em-lősnek, akinek ilyen kezelésre van szüksége, gyógyászatiilag hatásos mennyiség-ben (I) általános képletű vegyületet adunk szabad bázis vagy gyógyászatiilag megfelelő savaddíciós só formájában;



- (4) az (I) általános képletű vegyületek alkalmazása szabad bázis vagy gyógyszer előállítására, ami ad-
ászatilag megfelelő savaddíciós só formájában gyógyszer előállítására, ami ad-
ható olyan betegség vagy állapot kezelésére vagy megelőzésére, ahol a vanilloid
receptor szerepet játszik vagy részt vesz;
- (5) eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására az (1) pont szerinti
szabad bázis vagy gyógyszerileg megfelelő savaddíciós só formájában;
- (6) a fentiek szerinti eljárás több komponenssel végzett együttes kezelésre, így
például a komponenseket egyidejűleg vagy egymást követően beadva, ahol társ-
-hatóanyagként gyógyszerileg hatásos mennyiségben vanilloid receptor
antagonistát, így például (I) általános képletű vegyületet adunk szabad bázis
vagy gyógyszerileg megfelelő savaddíciós só formájában, valamint egy második
hatóanyagot, ahol ezen második hatóanyag alkalmazható például bármely fenti-
ekben említett indikációnál;
- (7) kombinációs készítmény, amely gyógyszerileg hatásos mennyiségben
szabad bázis vagy gyógyszerileg megfelelő savaddíciós só formájában (I) álta-
lános képletű vegyületet, valamint egy második hatóanyagot tartalmaz, ahol ezen
második hatóanyag alkalmas bármely fentiekben említett indikáció esetében vég-
zett kezeléshez.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyös a 7-terc-butil-6-(4-klór-
-fenil)-2-tioxo--2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-on (a 2. példa szerinti ve-
gyület). Ezen vegyület hatásos vanilloid receptor-1 (VR1) ioncsatorna blokkoló
szer; in vitro körülmények között (humán VR1 esetében fluoreszcenciás vizsgá-
lattal ellenőrizve $IC_{50} = 65,1 \text{ nmól/l}$; patkány VR1 esetében $IC_{50} = 19,2 \text{ nmól/l}$). A
fent említett neuropátiás fájdalomra vonatkozó patkánymodellnél a hatóanyag
dózisától függő mértékben a mancs visszahúzási küszöbérték legalább 6 órával

csökkent, amennyiben a fenti hatóanyagot 0,3-30 mg/kg p.o. dózisban adtuk be a hiperalgémia kialakulását követően.

A találmány szerinti megoldást az alábbi példák szemléltetik.

A példákban az alábbi rövidítéseket alkalmazzuk: DMF: dimetil-formamid, THF: tetrahidrofurán; LCTS: folyadékkromatográfiás tömegspektrometria.

1. példa

6-Benzil-7-izopropil-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-dion előállítás

(a) Alacsony hőmérséklet mérésére alkalmas hőmérővel ellátott, lánggal szárított 250 ml térfogatú gömblombikba 27 mmól lítium-kloridot és 13,46 mmól réz(I)-kloridot mérünk be. 50 ml vízmentes THF hozzáadása után az elegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, amikor is sárgászöld színű zavaros oldathoz jutunk. Az oldatot -55°C hőmérsékletre lehűtjük, majd 6,75 ml (13,5 mmól, THF-fel készült 2 mól/l koncentrációjú) izopropil-magnézium-klorid-oldatot töltünk hozzá. 15 perc eltelte után -60°C hőmérsékleten gyorsan 13,46 mmól hidrocinnamoil-kloridot adunk az elegyhez, majd lassan egy éjszaka alatt hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. Az elegyet 100 ml vízzel meghígítjuk és 20 ml 35 %-os ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Az elegyet 1 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd 3x50 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, MgSO_4 -gyel szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük; így 4-metil-1-fenil-pentán-3-ont kapunk.

(b) 10,2 mmól 4-metil-1-fenil-pentán-3-on és 16 mmól terc-butoxi-bisz(dimetil-amino)-metán elegyét 110°C hőmérsékleten 17 óra hosszat hőkezeljük. Csökkentett nyomáson a reagens feleslegét eltávolítva (E/Z)-2-benzil-1-dimetil-amino-4-metil-pent-1-én-3-ont kapunk.



(c) 8,66 mmól (E/Z)-2-benzil-1-dimetil-amino-4-metil-pent-1-én-3-on és 10,7 mmól 4-amino-2,6-dihidroxi-pirimidin 10 ml etanollal készült elegyéhez 90 ml 10 %-os vizes ecetsavoldatot adunk. Az elegyet száraz nitrogénatmoszférában 18 óra hosszat 120°C hőmérsékleten hőkezeljük, ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, majd a keletkezett színtelen szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük. Izopropanollal készült 10 %-os jégecet-oldattal végzett átkristályosítás után 6-benzil-7-izopropil-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diont kapunk. LC-TS: MH+: 296; > 97 % tisztaságú 214 és 254 nm-nél; retenciós idő = 5,72 perc.

2. példa

7-terc-Butil-6-(4-klór-fenil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-on

előállítás

(a) 0,1 mól 4-klór-benzil-bromidot és 200 ml vízmentes dietil-étert szobahőmérsékleten lánggal szárított kétnyakú gömblombikba töltünk. Az oldatot közömbös atmoszférában keverjük, miközben részletekben 0,1 mól magnézium reszeléket adagolunk az elegyhez. 0,1 mól trimetil-acetonitril és ezután 100 ml vízmentes m-xilol hozzáadása következik. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd a dietil-étert olajfürdőről (az olajfürdő hőmérséklete: 130°C) ledesztilláljuk. Újabb adag trimetil-acetonitril (5 ml) hozzáadása után a keletkezett szuszpenziót visszafolyató hűtő alkalmazásával száraz nitrogéngáz atmoszférában egy éjszakán át forraljuk. Ezután az elegyet 0°C hőmérsékletre lehűtjük, majd óvatosan 22 ml koncentrált sósav 40 ml vízzel készült oldatát adagoljuk hozzá. A keletkezett szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük, vákuumszárítás után 1-(4-klór-benzil)-2,2-dimetil-propilidén-amin-hidrokloridot kapunk.

(b) 61 mmól 1-(4-klór-benzil)-2,2-dimetil-propilidén-amin-hidrokloridot 200 ml 2 normál vizes sósavoldatban szuszpendálunk, majd a szuszpenziót visszafolyató hűtő alkalmazásával 3 óra hosszat forraljuk. Az így nyert kétfázisú elegyet 0°C



hőmérsékletre lehűtjük, diklór-metánnal háromszor extraháljuk, majd az egyesített DCM extraktumokat MgSO_4 -gyel szárítjuk, csökkentett nyomáson ledesztillálva 1-(4-klór-fenil)-3,3-dimetil-butan-2-ont kapunk.

(c) 30 mmól 1-(4-klór-fenil)-3,3-dimetil-butan-2-on és 31,5 mmól terc-butoxi-bisz(dimetil-amino)-metán elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával egy éjszakán át forraljuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, a felesleges mennyiségű terc-butoxi-bisz(dimetil-amino)-metánt csökkentett nyomáson eltávolítva 2-(4-klór-fenil-1-dimetil-amino-4,4-dimetil-pent-1-én-3-ont kapunk.

(d) 30 mmól 2-(4-klór-fenil)-1-dimetil-amino-4,4-dimetil-pent-1-én-3-on 20 ml etanollal készült oldatát 31,5 mmól 4-amino-6-hidroxi-2-merkaptó-pirimidin-monohidrát 200 ml 10 %-os vizes ecetsavoldattal készült szuszpenziójához csepegtetjük keverés közben. Az elegyet ezután visszafolyató hűtő alkalmazásával egy éjszakán át forraljuk. A hűtőt ezután eltávolítva az etanolt 2 óra alatt forralással eltávolítjuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, majd a képződött szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük és jéghideg vízzel mossuk. A keletkezett szilárd anyagot ezután metanolban feloldjuk, a nemkívánatos mellékterméket szűréssel eltávolítjuk, majd csökkentett nyomáson a metanos oldatot betöményítve kristályosodást indítunk el. A keletkezett kristályokat elkülönítjük, dietil-éterben feloldjuk, a keletkezett oldhatatlan mellékterméket szűréssel eltávolítjuk, majd a szűrletet szárazra betöményítjük. Az így nyert szilárd anyagot vákuumban 3 napig szárítva 7-terc-butyl-6-(4-klór-fenil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pi-rimidin-4-ont kapunk. Retenciós idő: 7,25 perc [Phenomenex C18 R HPLC analitikai oszlop, 30 mm x 4,6 mm, gradiens eluálás: 90:10 $\rightarrow$ 0:100 (víz + 0,1 % TFA/MeCN) 10 percig]; NMR DMSO-d_6 (400 MHz a maradék DMSO-hoz viszonyítva δ 2,5): 1,17 (s, 9H), 7,37 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,75 (s, 1H), 12,56 (s, 1H), 13,07 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$: 346/348;

***vagy másik megoldásként:***

(a') Mechanikus keverővel, digitális hőmérővel, adagolótölcsérrel, fűtőköpenyvel, hűtővel és nitrogéngáz bevezetővel és kivezetővel ellátott 5 liter térfogatú négynyakú gömblombikba 100,0 g nátrium-terc-butoxidot és 300 ml vízmentes toluolt töltünk. Az elegyet ezután 23-27°C hőmérsékleten keverjük, majd 1,48 g palládium-acetát és 125,0 g 4-bróm-klór-benzol 850 ml vízmentes toluóval készült oldatához adagoljuk. Az elegyet ezután 40 perc alatt 95-100°C hőmérsékletre felmelegítjük (a fűtőköpeny hőmérséklete mintegy 95-125°C). 45-60 perc alatt 98,1 g pinakolon 300 ml toluóval készült oldatát adagoljuk az elegyhez, miközben a belső hőmérsékletet 95-100°C-on tartjuk. Az elegyet ezután további 9 óra hosszát keverjük, majd 30 perc alatt 23-25°C belső hőmérsékletre lehűtjük. 10 perc alatt 600 g 15 %-os ammónium-klorid-oldatot adagolunk az elegyhez, miközben ennek belső hőmérsékletét 20-27°C-on tartjuk. Az elegyet keverjük, a szerves fázist elkülönítjük, ezt 600 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist mechanikus keverővel, digitális hőmérővel, adagolótölcsérrel, fűtőköpennyel és nitrogéngáz ki- és bevezetővel ellátott hűtővel felszerelt 5 liter térfogatú gömblombikba töltjük, majd ehhez 150,0 g L-cisztein 900 ml vízzel készült oldatát adagoljuk. Az elegyet 40 perc alatt 84-90°C belső hőmérsékletre felmelegítjük, majd a forrásban lévő elegyet további 5 óra hosszát keverjük. Lehűtés után a vi-
zes fázist eltávolítjuk, a szerves fázist 20,0 g Celitet tartalmazó Büchner tölcseren átszűrjük. A Celit szűrőlepenyt 200 ml toluóval átmoszuk, a szűrlethez 75,0 g L-cisztein és 2,5 g nátrium-tioszulfát-pentahidrát 600 ml vízzel készült oldatát adagoljuk. Az elegyet 78-82°C belső hőmérsékletre felmelegítjük. Fokozatosan fehér színű szilárd termék kezd leválni. A háromfázisú elegyet ezen a hőmérsék-
leten további 5 óra hosszát keverjük, ezután lehűtjük, majd a szerves fázist elkü-
lönítjük. A szerves fázist 20,0 g Celit tartalmú szűrőn átszűrjük, a szűrőlepenyt



200 ml toluollal mossuk. Az egyesített szűrleteket ismét 400 ml felített NaCl oldattal mossuk. A szerves fázist szűrve és mintegy 800 ml oldószert ledesztillálva nyers 1-(4-klór-fenil)-3,3-dimetil-2-butanon mintegy 1,0 liter térfogatú toluolos oldatát kapjuk, amit úgy ahogy van, használunk fel a következő reakciólépésben. Elméleti hozam: 137,6 g (Pd 2 ppm).

(b') Mechanikus keverővel, digitális hőmérővel, visszafolyató hűtővel és nitrogéngáz bevezetővel és kivezetővel ellátott 3 liter térfogatú négynyakú gömblombikba 953 g 1-(4-klór-fenil)-3,3-dimetil-2-butanon (1,05 liter) toluolos oldatát és 173 g (200 ml) toluolt töltünk; ezután 232 g (259 ml) N,N-dimetil-formamid-dimetil-acetált szívatunk be az elegybe. Az oldatot ezután visszafolyató hűtő alkalmazásával 97-109°C hőmérsékletre felmelegítjük, majd ezen a hőmérsékleten 5 óra hosszat keverjük. Ezután 0,5 óra alatt 100 ml oldószert ledesztillálunk. A desztilláció befejeződése után az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 107-114°C belső hőmérsékletre felmelegítjük. Az elegyet egy további óra hosszat ezen a hőmérsékleten keverjük. Hasonló módon három további desztillációt végzünk. Ezután a reakcióelegyet 1 óra alatt 20-25°C belső hőmérsékletre hagyjuk lehűlni, ezután ezen a hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, 70 g Celitet tartalmazó szűrőn átszűrjük, majd a szűrőlepenyt 300 ml toluollal átöblítjük. Az egyesített szűrleteket ($4,0 \times 10^3$ - $1,0 \times 10^4$ Pa értéken) vákuumban betöményítjük, e műveletnél az elegy belső hőmérséklete 25-40°C (a köpeny hőmérséklete maximum 50°C), így mintegy 800 g (925 ml) oldószert gyűjtünk össze és 275 g nyers 2-(4-klór-fenil)-1-(dimetil-amino)-4,4-dimetil-1-pentén-3-onhoz jutunk (elméleti hozam: 173,6 g). Az így nyert nyers terméket 440 ml (380 g) toluolban feloldjuk, majd a felesleges mennyiségű N,N-dimetil-formamid-dimetil-acetál eltávolítását $^1\text{H-NMR}$ vizsgálattal ellenőrizzük. Az oldatot nitrogéngáz bevezetése közben 21-23°C hőmérsékleten tartjuk, majd úgy ahogy van, használjuk fel a következő lépésben.



(c') Mechanikus keverővel, digitális hőmérővel, visszafolyatós hűtővel, nitrogéngáz bevezetővel és kivezetővel, valamint adagolótölcsérrel felszerelt 3 liter térfogatú négynyakú gömblombikba 84,3 g 4-amino-6-hidroxi-2-merkaptó-pirimidin-monohidráttal és 655 ml (687 g) ecetsavat töltünk. A szuszpenziót 22-25°C belső hőmérsékleten 30 percig keverjük. Ezután 30 perc alatt 655 g 2-(4-klór-fenil)-1-(dimetil-amino)-4,4-dimetil-1-pentén-3-on toluóllal készült oldatát adjuk az elegyhez, miközben a belső hőmérsékletet 22-30°C-on tartjuk (kismértékben exoterm reakció indul el). Az adagolótölcsért 50-50 ml, azonos térfogatú toluol adaggal átöblítjük, a mosófolyadékot a reakcióelegyhez adjuk. Az elegyet $70 \pm 3^\circ\text{C}$ belső hőmérsékletre felmelegítjük, majd 15 óra hosszat ezen a hőmérsékleten keverjük. Az elegyet ezután lehűtjük, vákuumban ($4,0 \times 10^3$ - $1,0 \times 10^4$ Pa) 25-40°C belső hőmérsékleten betöményítjük (külső hőmérséklet 30-45°C), így 980 g oldószert gyűjtünk össze (a sarzs térfogata mintegy 300 ml). A maradékhoz 1,6 liter toluolt adunk, majd az elegyet ($4,0 \times 10^3$ - $1,0 \times 10^4$ Pa) vákuumban betöményítjük, a művelet közben a belső hőmérsékletet 25-40°C hőmérsékleten tartva; így 1250 g (1,4 liter) oldószert kapunk (a sarzs térfogata mintegy 400 ml). A műveletet megismétljük. A maradékhoz 2,0 liter toluolt adunk, a szuszpenziót 30 percig 22-26°C belső hőmérsékleten keverjük, majd mechanikus keverővel, digitális hőmérővel, visszafolyatós hűtővel, nitrogéngáz bevezetővel és kivezetővel, valamint adagolótölcsérrel felszerelt 12 liter térfogatú négynyakú gömblombikba töltjük. A szuszpenziót 5,2 liter toluóllal meghígítjuk. Az elegyet 30 perc alatt 95-100°C belső hőmérsékletre (külső hőmérséklet 100-120°C) felmelegítjük, majd ezen a hőmérsékleten 2 óra hosszat erélyesen keverjük. Ezután az elegyet lehűtjük, a szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük, a szűrőleplemet 0,4 liter toluóllal mossuk. Az egyesített szűrőlepleket ($4,0 \times 10^3$ - $1,0 \times 10^4$ Pa alkalmazásával) vákuumban betöményítve 5,5 liter oldószert kapunk (a tétel térfogata mintegy 1,9 liter). Az így nyert elegyhez 2 óra alatt 7,0 liter heptánt adagolunk, miközben a



belső hőmérsékletet 20-25°C-on tartjuk. Az elegyet 8 óra hosszát keverjük, a szilárd anyagot elkülönítjük, 0,6 liter heptánnal mossuk, majd 60-65°C hőmérsékleten vákuumban szárítjuk; így 148 g nyers 7-terc-butil-6-(4-klór-fenil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ont kapunk. Mechanikus keverővel, digitális hőmérővel, visszafolyató hűtővel, nitrogéngáz bevezetővel és kivezetővel ellátott 12 liter térfogatú négynyakú gömblombikba 148 g, előző lépés szerint nyert nyers 7-terc-butil-6-(4-klór-fenil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ont és 5,18 liter etil-alkoholt (200) töltünk. A szuszpenziót visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 óra alatt 76-80°C belső hőmérsékletre felmelegítjük (külső hőmérséklet 85-100°C), majd ezen a hőmérsékleten 2 óra hosszát tovább keverjük, amikor is tiszta oldathoz jutunk. Az elegyet ezután 20 perc alatt 70-75°C hőmérsékletre lehűtjük, nyomás alatt szűrjük és elkülönítjük. Az így nyert oldatot mechanikus keverővel, digitális hőmérővel, visszafolyató hűtővel, nitrogéngáz bevezetővel és kivezetővel, valamint adagolótölcsérrel ellátott 12 liter térfogatú négynyakú gömblombikba töltjük, visszafolyató hűtő alkalmazásával 30 perc alatt 76-80°C hőmérsékletre felmelegítjük, ezután 3,11 liter vizet adunk hozzá (az etanol és víz aránya 1,0:0,6 térfogat/térfogat), az adagolást 1,5 óra alatt végezzük, miközben a belső hőmérsékletet 76-83°C hőmérsékleten tartjuk (visszafolyató hűtő alkalmazása, külső hőmérséklet 90-115°C). Az elegyhez 0,09 g tiszta 7-terc-butil-6-(4-klór-fenil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-on oltókristályt adunk 2 ml vízzel és 2 ml etanollal készült elegy formájában, miközben az elegy belső hőmérsékletét 70-75°C-on tartjuk. A reakcióelegyet 2 óra alatt 20-25°C-ra lehűtjük (mintegy 65°C-nál kristályképződés indul el), majd 20-25°C hőmérsékleten 12 óra hosszát keverjük. A keletkezett szilárd anyagot polipropilén szűrőpapír alkalmazásával Büchner tölcséren keresztül szívatással végzett szűréssel elkülönítjük; az szűrőlepenyt 300-300 ml azonos térfogatú etil-alkohol/víz 1:1 térfogat/térfogatarányú elegyével átmossuk. A szilárd anyagot $1,3 \times 10^3$ - $2,6 \times 10^3$ Pa al-



kalmazásával vákuumban 60-65°C hőmérsékleten szárítjuk nitrogéngáz bevezetése közben (amíg < 0,5 % LOD eredményhez nem jutunk); így 96 g 7-terc-butil-6-(4-klór-fenil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ont kapunk. Elméleti hozam: 224 g; hozam: 43 % (a három lépésre számítva). Tisztaság: 98,4 % [HPLC Pd (0,02 ppm), toluol (0 %), ETOH (0,01 %), H₂O (0,27 %)].

A fenti példákban ismertetett módszer szerint eljárva állítjuk elő azon (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R¹ és R² együttes jelentése -NR¹¹-C(O)-NR¹²-C(O)- és R³ jelentése hidrogénatom; a vegyületek jellemző adatait az alábbi táblázat foglalja össze:

példa száma	R ⁴	R ⁵	R ¹¹	R ¹²	HPLC (retenció idő percben)
1.1	fenil-	etil-	H	H	7,19**
1.2	fenil-	etil-	metil-	H	8,16**
1.3	-CN	terc-butil-	H	H	7,01**
1,4	4-metil-fenil	terc-butil-	H	H	6,35***
1,5	fenil-	terc-butil-	H	H	5,9*

* LC-TS: Kingsorb 3 mikron C18 oszlop, 30 mm x 4,6 mm; gradiens eluálás: 10 %

MeCN/víz (+ 0,1 % TFA → 100 % MeCN 10 percig,

** HPLC rendszer: oszlop: Merck. LiChrosphere 60 RP (RP C-18), oldószerek: A: H₂O, 0,1 % TFA, B: CH₃CN, 0,1 % TFA, gradiens: 5 → 100 %, B 10 percig,

*** Phenomenex C-18 R HPLC analitikai oszlop 30 mm x 4,6 mm, gradiens: víz + 0,1 % TFA/MeCN 90:10 → 0:100, 10 percig.

A fenti példákban leírtak szerint eljárva állítjuk elő azon (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R¹ és R² jelentése együttesen -NH-C(S)-NH-C(O)-, továbbá R³ jelentése hidrogénatom; a vegyületek jellemző adatait az alábbi táblázat foglalja össze:



példa száma	R ⁴	R ⁵	HPLC (retenciós idő percben) vagy op. °C-ban	NMR (DMSO) vagy TS adatok
2.1	fenil-	etil-	7,65**	
2.2	fenil-	terc-butil	6,6*	1,17 (s, 9H), 7,31 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 12,5 (0,3 H, részben felcserélve, széles s), 13,0 (0,3H- részben felcserélve széles, s)
2.3	4-meti-fenil-	terc-butil	7,15***	1,16 (s, 9H), 2,37 (s, 3H), 7,18 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,24 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,70 (s, 1H), 12,5 (0,8H, részben felcserélve, széles s), 13,1 (0,8H részben felcserélve, széles s).
2.4	4-bróm-fenil-	terc-butil	7,23***	1,16 (s, 9H), 7,29 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,74 (s, 1H), 12,6 (0,8H, részben felcserélve, széles s), 13,1 (0,8H, részben felcserélve, széles s).
2.5	fenil-	ciklopropil-	5,89***	1,03 (m, 2H), 1,17 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,94 (s, 1H), 12,5 (0,8H, részben felcserélve, széles s), 12,9 (0,8H, részben felcserélve, széles s).
2.6	4-klór-fenil-	izopropil-	6,8*	1,16 (d, 6H, J = 6,7 Hz), 3,14 (m, 1H), 7,42 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,56 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,96 (s, 1H),



				12,6 (0,4H, részben felcserélve, széles s), 13,1 (0,4H, részben felcserélve, széles s).
2.7	4-trifluor- -metil-fenil-	terc-butil-	7,24***	[M+H] ⁺ = 346/348.
2.8	4-metoxi-fenil-	terc-butil-	6,5***	1,17 (s, 9H), 3,81 (s, 3H), 6,99 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,22 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,71 (s, 1H), 12,6 (0,2H, részben felcserélve, széles s), 13,1 (0,2H, részben felcserélve, széles s).
2.9	4-fluor-fenil-	terc-butil-		1,19 (s, 9H), 7,29 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,76 (s, 1H); [M-H] ⁻ = 328.
2.10	2-klór-fenil-	terc-butil-	6,90***	
2.11	4-hidroxi-fenil-	terc-butil-	5,25*	
2.12	fenil-	metil-	274-275°C	
2.13	3-klór-fenil-	terc-butil-	7,07***	[M+H] ⁺ = 380
2.14	4-terc-butil- -fenil-	terc-butil-	8,36***	
2.15	3-metoxi-fenil-	terc-butil-	6,5*	
2.16	4-fluor-fenil-	izopropil-		1,17 (d, 6H), 3,16 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,96 (s, 1H). [M-H] ⁻ = 314

* LC-TS: Kingsorb 3 mikro C18 oszlop, 30 mm x 4,6 mm; gradiens eluálás: 10 %

MeCN/víz (+ 0,1 % TFA) → 100 % MeCN 10 percig,

** HPLC rendszer: oszlop: Merck. LiChrosphere 60 RP (RP C-18), oldószer: A:

H₂O, 0,1 % TFA, B: CH₃CN, 0,1 % TFA, gradiens: 5 → 100 % B 10 percig,



*** Phenomenex C-18 R HPLC analitikai oszlop 30 mm x 4,6 mm, gradiens: víz +

0,1 % TFA/MeCN 90:10 → 0:100, 10 percig.

A fentiekben leírtak szerint eljárva és különböző átalakításokat végezve állítjuk elő az alábbi (I) általános képletű vegyületeket; a vegyületek jellemző adatait az alábbi táblázat foglalja össze:

példa száma	R ¹ és R ² együttes jelentése	R ³	R ₄	R ⁵	TS adatok	olvadáspont (°C)
3.1	-N=C(Cl)-N=C(Cl)-	H	fenil-	terc-butil-	EI-TS: [M+H] ⁺ = 330, 332	135-136
3.2	-NH-C(O)-N=C(Cl)-	H	fenil-	terc-butil-	EI-TS: [M-H] ⁺ = 312	176-179
3.3	-NH-C(O)-N=C(OCH ₃)-	H	fenil-	terc-butil-	ES-TS: [M-H] ⁻ = 308	254-256 (hidroklorid)
3.4	-NH-C(SCH ₃)=N-C(O)-	H	fenil-	terc-butil-	ES-TS: [M-H] ⁻ = 324	> 250
3.5	-N=C(Cl)-NH-C(O)-	H	fenil-	terc-butil-	ES-TS: [M-H] ⁻ = 312; ES+TS: [M+H] ⁺ = 314	
3.6	-N=C(NH ₂)-NH-C(O)-	H	fenil-	terc-butil-	ES-TS: [M-H] ⁻ = 293	amorf



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek szabad bázis vagy savaddíciós só formájában olyan gyógyszerek előállítására használva, amelyek azon betegségek és állapotok kezelésére adhatók, amelyeknél az vanilloid receptor aktiválása játszik szerepet vagy vesz részt, ahol a képletben

R^1 és R^2 együttes jelentése $-NH-C(SCH_3)=N-C(O)-$,
 $-N=C[SCH_2C(O)OC(CH_3)_3]-NH-C(O)-$, $-N=C(Cl)-NH-C(O)-$, $-N=C(NH_2)-NH-C(O)-$,
 $-N=C(Cl)-N=C(Cl)-$, $-N=C(Cl)-N=C(NH_2)-$, $-N=C(OCH_3)-N=C(OCH_3)-$,
 $-N=C(OCH_3)-N=C(NH_2)-$, (a) vagy (b) képletű csoport, $-NH-C(SR^6)=N-C(O)-$,
 $-NR^{11}-X-NR^{12}C(O)-$, $-NH-X-N=C(R^{13})-$, $-N=Z-NH-C(O)-$ vagy $-N=Z-N=C(R^{14})-$, ahol
X jelentése $C(O)-$ vagy $C(S)$, Z jelentése CR^{15} , R^6 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, R^{11} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, $C(O)O(1-4$ szénatomos alkil)-csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport; R^{12} jelentése hidrogénatom, $-NH_2$, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport; R^{13} jelentése halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoport; R^{14} jelentése hidroxilcsoport, halogénatom, $-NH_2$ vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoport; továbbá R^{15} jelentése halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy $-SCH_2C(O)OC(CH_3)_3$ képletű csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, $-OH$, $-CN$, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy $C(O)O(1-4$ szénatomos alkil) csoport;

R^4 jelentése $-CN$, fenil-, fenilcsoport, amely OH csoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos halogén-alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxycsoporttal van szubsztituálva; benzil- vagy $-OH$ csoporttal szubsztituált benzoilcsoport;



R^5 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogén-benzil-csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy piridilcsoport; azzal a feltétellel, hogy az (I) általános képletű vegyület pirido-[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diontól és 6-klór-2-metil-4-oxo-pirido[3,2-d]pirimidin-csoporttól eltérő.

2. (I) általános képletű vegyületek szabad bázis vagy savaddíciós só formájában, ahol a képletben

R^1 és R^2 együttes jelentése $-NH-C(SCH_3)=N-C(O)-$,
 $-N=C[SCH_2C(O)OC(CH_3)_3]-NH-C(O)-$, $-N=C(Cl)-NH-C(O)-$, $-N=C(NH_2)-NH-C(O)-$,
 $-N=C(Cl)-N=C(Cl)-$, $-N=C(Cl)-N=C(NH_2)-$, $-N=C(OCH_3)-N=C(OCH_3)-$,
 $-N=C(OCH_3)_3-N=C(NH_2)-$, (a) vagy (b) képletű csoport, $-NH-C(SR^6)=N-C(O)-$,
 $-NR^{11}-X-NR^{12}C(O)-$, $-NH-X-N=C(R^{13})-$, ahol X jelentése $C(O)-$ vagy $C(S)$, R^6 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, R^{11} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, $C(O)O(1-4$ szénatomos alkil) csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport; R^{12} jelentése hidrogénatom, $-NH_2$, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport; R^{13} jelentése halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, $-OH$, $-CN$, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy $C(O)O(1-4$ szénatomos alkil) csoport;

R^4 jelentése $-CN$, fenil-, fenilcsoport, amely OH csoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos halogén-alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoporttal van szubsztituálva; benzil- vagy $-OH$ csoporttal szubsztituált benzoilcsoport;

R^5 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogén-benzil-csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy



piridilcsoport; azzal a feltétellel, hogy az (I) általános képletű vegyület pirido-[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diontól és 6-klór-2-metil-4-oxo-pirido[3,2-d]pirimidin-csoporttól eltérő.

3. (I) általános képletű vegyületek szabad bázis vagy savaddíciós só formájában, ahol a képletben

R^1 és R^2 együttes jelentése $-NH-C(SCH_3)=N-C(O)-$,
 $-N=C[SCH_2C(O)OC(CH_3)_3]-NH-C(O)-$, $-N=C(Cl)-NH-C(O)-$, $-N=C(NH_2)-NH-C(O)-$,
 $-N=C(Cl)-N=C(Cl)-$, $-N=C(Cl)-N=C(NH_2)-$, $-N=C(OCH_3)-N=C(OCH_3)-$,
 $-N=C(OCH_3)_3-N=C(NH_2)-$, (a) vagy (b) képletű csoport, $-NH-C(SR^6)=N-C(O)-$,
 $-NR^{11}-X-NR^{12}C(O)-$, $-NH-X-N=C(R^{13})-$, ahol X jelentése $C(O)-$ vagy $C(S)$, R^6 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, R^{11} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, $C(O)O(1-4$ szénatomos alkil)-csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport; R^{12} jelentése hidrogénatom, $-NH_2$, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport; R^{13} jelentése halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoport;
 R^3 jelentése hidrogénatom, $-OH$, $-CN$, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy $C(O)O(1-4$ szénatomos alkil) csoport;
 R^4 jelentése $-CN$, fenil-, fenilcsoport, amely $-OH$ csoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos halogén-alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxycsoporttal van szubsztituálva; benzil- vagy $-OH$ csoporttal szubsztituált benzoilcsoport;
 R^5 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogén-benzil-csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy piridilcsoport; azzal a feltétellel, hogy az (I) általános képletű vegyület pirido-[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diontól és 6-klór-2-metil-4-oxo-pirido[3,2-d]pirimidin-csoporttól eltérő.



4. (I) általános képletű vegyületek szabad bázis vagy savaddíciós só for-

májában, ahol

R^1 és R^2 együttes jelentése $-\text{NH}-\text{C}(\text{SCH}_3)=\text{N}-\text{C}(\text{O})-$,

$-\text{N}=\text{C}[\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3]-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}=\text{C}(\text{Cl})-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$,

$-\text{N}=\text{C}(\text{Cl})-\text{N}=\text{C}(\text{Cl})-$, $-\text{N}=\text{C}(\text{Cl})-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)-$, $-\text{N}=\text{C}(\text{OCH}_3)-\text{N}=\text{C}(\text{OCH}_3)-$,

$-\text{N}=\text{C}(\text{OCH}_3)_3-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)-$, (a) vagy (b) képletű csoport, $-\text{NH}-\text{C}(\text{SR}^6)=\text{N}-\text{C}(\text{O})-$,

$-\text{NR}^{11}-\text{X}-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})-$ vagy $-\text{NH}-\text{X}-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{13})-$, ahol X jelentése $\text{C}(\text{O})-$ vagy $\text{C}(\text{S})$, R^6

jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, R^{11} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénato-

mos alkil-, $\text{C}(\text{O})\text{O}(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos

alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport; R^{12} je-

lentése hidrogénatom, $-\text{NH}_2$, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált

fenilcsoport; R^{13} jelentése halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy

$\text{C}(\text{O})\text{O}(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ csoport;

R^4 jelentése $-\text{CN}$, fenil-, fenilcsoport, amely $-\text{OH}$ csoporttal, halogénatommal,

1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos halogén-alkil- vagy 1-6 szénatomos

alkoxics csoporttal van szubsztituálva; benzilcsoport vagy $-\text{OH}$ csoporttal

szubsztituált benzoilcsoport;

R^5 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogén-benzil-csoporttal

szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy

piridilcsoport; azzal a feltétellel, hogy az (I) általános képletű vegyület pirido-

[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diontól és 6-klór-2-metil-4-oxo-pirido[3,2-d]pirimidin-

-csoporttól eltérő; továbbá

azzal a feltétellel, hogy R^5 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoporttól eltérő,

amennyiben R^3 jelentése hidrogénatom, R^4 jelentése fenilcsoport, továbbá R^1 és

R^2 együttes jelentése $-\text{NR}^{11}-\text{X}-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})-$, ahol X jelentése CO vagy CS, továbbá

R^{11} és R^{12} jelentése egyaránt hidrogénatom vagy R^1 és R^2 együttes jelentése  $-N=C(CH_2)-NH-C(O)-$.

5. (I) általános képletű vegyület, ami 7-terc-butil-6-(4-klór-fenil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ont képez szabad bázis vagy savaddíciós só alakjában.

6. Eljárás a 3. igénypont szerint definiált (I) általános képletű vegyület vagy e vegyület sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy (II) általános képletű vegyületet, ahol a képletben R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fentiekben megadottal azonos, (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol a képletben R^1 és R^2 jelentése a fentiekben megadottal azonos,

majd az így nyert vegyületet szabad bázis vagy savaddíciós só formájában különítjük el.

7. 1. igénypont szerinti vegyület szabad bázis vagy gyógyászatilag megfelelő savaddíciós só formájában gyógyszerként való alkalmazásra.

8. 1. igénypont szerinti vegyület szabad bázis vagy gyógyászatilag megfelelő savaddíciós só formájában olyan betegség vagy állapot kezelésére vagy megelőzésére, amely betegségnél vagy állapotnál a vanilloid receptor aktiválása játszik szerepet.

9. Gyógyászati készítmény, amely 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz szabad bázis vagy gyógyászatilag megfelelő savaddíciós só formájában gyógyászatilag megfelelő vivőanyaggal vagy hígítószerrel elegyítve.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása szabad bázis vagy gyógyászatilag megfelelő savaddíciós só formájában gyógyszerként olyan betegség vagy állapot kezelésére vagy megelőzésére, ahol a vanilloid receptor aktiválása szerepet játszik vagy részt vesz.



11. Az 1. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása szabad bázis vagy gyógyászatilag megfelelő savaddíciós só formájában olyan gyógyászati készítmények előállítására, amelyek adhatók olyan betegség vagy állapot kezelésére vagy megelőzésére, ahol a vanilloid receptor aktiválása szerepet játszik vagy részt vesz.

12. Eljárás olyan betegség vagy állapot kezelésére vagy megelőzésére, ahol a vanilloid receptor aktiválása szerepet játszik vagy részt vesz, azzal jellemezve, hogy az emlősnek, akinek ilyen gyógyászati kezelésre szüksége van, hatásos mennyiségű 1. igénypont szerinti vegyületet adunk szabad bázis vagy gyógyászatilag megfelelő savaddíciós só formájában.

13. Eljárás 7-terc-butil-6-(4-klór-fenil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido-[2,3-d]pirimidin-4-on vagy e vegyület sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy

(i) pinakolont palládium katalizátor és nátrium-terc-butoxid jelenlétében 4-bróm-klór-benzollal arilezünk toluolos közegben, az így nyert 1-(4-klór-fenil)-3,3-dimetil-2-butanon közbenső terméket L-cisztein és nátrium-tioszulfát vizes oldatával kezelve, majd a vizet azeotrópos desztillációval eltávolítva 2-(4-klór-fenil)-1-(dimetil-amino)-4,4-dimetil-1-pentén-3-on közbenső terméket kapunk, majd e vegyületet

(ii) N,N-dimetil-formamid-dimetil-acetállal kezeljük, ezután

(iii) a 2-(4-klór-fenil)-1-(dimetil-amino)-4,4-dimetil-1-pentén-3-on közbenső terméket 4-amino-6-hidroxi-2-merkaptó-pirimidin-monohidráttal reagáltatjuk toluol és ecetsav elegyében 70°C hőmérsékleten 15 óra hosszat, majd 100°C hőmérsékleten 2 óra hosszat;

majd az így nyert vegyületet tisztítjuk és szabad bázis vagy savaddíciós só formájában elkülönítjük.

14. Kombináció, amely tartalmaz (a) gyógyászatilag hatásos mennyiségben 1. igénypont szerinti vegyületet szabad bázis vagy gyógyászatilag megfelelő só



formájában, valamint (b) egy második hatóanyagot, amely második hatóanyag alkalmazható például krónikus fájdalom, csont- és reumás ízületi gyulladás, ínhüvelygyulladás és köszvény kezelésére és megelőzésére, ahol a hatóanyagok minden esetben szabad alakban vagy gyógyászatilag megfelelő só formájában lehetnek jelen, adott esetben legalább egy gyógyászatilag megfelelő vivőanyaggal együtt, aholis a kombináció komponenseit egyidejűleg, egymástól elkülönítve vagy egymást követően adjuk be.

A meghatalmazott:

ifj. Szentpéteri Ádám

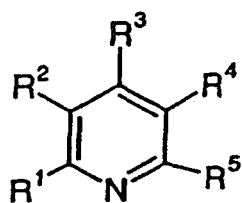
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

Oklatással

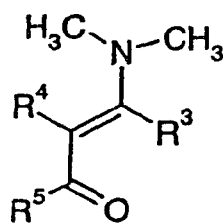
2003. 11. 26.

TR

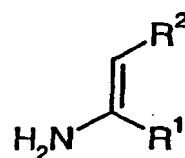
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



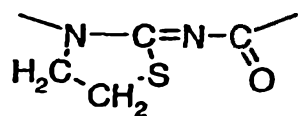
(I)



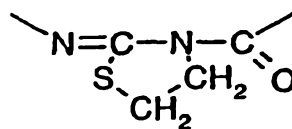
(II)



(III)



(a)



(b)