

Kondenzált gyűrűszubsztituenseket tartalmazó 2-amino- piridinek

K I V O N A T N Y O M D A P É L D Á N Y

A találmány tárgya (I) általános képletű 2-amino-piridin-származékok vagy gyógyászatilag elfogadható sói – ahol

A és B egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy együtt a fenilgyűrűvel kondenzált gyűrűt képez, amely telített vagy telítetlen és 5-7 gyűrűatomot tartalmaz, ezek a gyűrűatomok adott esetben 1-2 heteroatomot, mégpedig egymástól függetlenül nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot képviselnek, azzal a megkötéssel, hogy két szomszédos gyűrűtag nem lehet heteroatom;

X jelentése oxigénatom vagy vegyértékvonal;

Y jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R¹ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy -NR²R³-mal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol R² és R³ egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, alkil-, aril-, aralkil- vagy tetrahydro-naftalin-csoport, ahol az arilcsoport vagy az aralkilcsoport arilrésze fenil- vagy naftilcsoport lehet, az alkilcsoport vagy az aralkilcsoport alkilrésze 1-6 szénatomos és egyenes vagy elágazó láncú lehet, és az arilcsoport, a tetrahydro-naftalin-csoport vagy az aralkilcsoport arilrésze adott esetben 1-3 halogénatommal, nitro-,

ciano-, amino-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkil-amino-csoporttal van helyettesítve;

vagy R^2 és R^3 a kapcsolódó nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt, vagy telített vagy telítetlen ciklusos vagy biciklusos gyűrűt képez.

A találmány szerinti vegyületek gátolják a nitrogén(II)-oxid szintáz (NOS) aktivitását, és ezért hasznosak többek között a központi idegrendszer betegségeinek, állapotainak és rendellenességeinek kezelésére.

Képviseelő:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

NYOMDAPÉLDÁNY

**Kondenzált gyűrűszubsztituenseket tartalmazó 2-amino-
piridinek**

A találmány tárgya kondenzált gyűrűszubsztituenseket tartalmazó bizonyos 2-amino-piridinek, amelyek nitrogén(II)-oxid szintáz (NOS) inhibitor hatásúak, a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, és alkalmazásuk központi idegrendszeri rendellenességek, gyulladáisos rendellenességek, szeptikus sokk, elhízás és egyéb betegségek, rendellenességek és állapotok kezelésére és megelőzésére szolgáló gyógyszer előállítására.

A NOS-nak három izoformája ismert: egy indukálható forma (I-NOS) és két alapforma, mégpedig a neuronális NOS (N-NOS) és az endoteliális NOS (E-NOS). Ezen enzimek mindegyike átalakítja az arginint citrulinná, miközben különböző stimulusok hatására nitrogén(II)-oxid (NO) molekulát termel. Feltételezik, hogy a NOS által termelt nitrogén(II)-oxid (NO) felesleg az emlősök számos betegségének és állapotának patológiájában szerepet játszik. Így például az I-NOS által termelt NO feltehetően olyan betegségeknél játszik szerepet, amelyek szisztémikus alacsony vérnyomással járnak, pl. a toxikus sokk és bizonyos



citokinekkal végzett terápia. Kimutatták, hogy a citokinekkal, pl. interleukin-1-gyel (IL-1), interleukin-2-vel (IL-2) vagy tumor nekrozis faktorról (TNF) kezelt rákos betegek citokin által kiváltott sokkban és alacsony vérnyomásban szenvednek, amely a makrofágokból termelt NO, azaz az indukálható NOS (I-NOS) következménye (Chemical & Engineering News, Dec.20, 33.o. (1993)). Az I-NOS inhibitorok ezt képesek visszafordítani. Azt is feltételezik, hogy az I-NOS szerepet játszik a központi idegrendszer betegségeinek, pl. az iszchémiának a patológiájában. Így például az I-NOS gátlása kimutathatóan csökkentette az agyi iszchémiás károsodást patkányokon (Am. J. Physiol., 268, R286.o. (1995)). Az adjuváns által indukált artritisznek I-NOS szelektív gátlásával történő szuppressziója a következő irodalomban szerepel: Eur. J. Pharmacol, 273, 15-24.o. (1995)).

A N-NOS által termelt NO feltehetően az agyi iszchémia, fájdalom és ópiát tolerancia tekintetében játszik szerepet. Így például az N-NOS gátlása csökkenti az infarktus kiterjedtségét proximális közepagyi érelzáródás után patkányokon (J. Cerebr. Blood Flow Metab., 14, 924-929.o. (1994)). A N-NOS gátlása hatásosnak mutatkozott fájdalomcsillapításnál is, ezt a formalin által indukált hátsó mancs nyalogatás és az ecetsav által kiváltott hasi összehúzódsági kísérletek késői fázisában mutatott hatása igazolja (Br. J. Pharmacol, 10, 219-224.o. (1993)). Ezen túlmenően, Freund-féle adjuváns szubkután beinjektálása patkányba a NOS-pozitív neuronok növekedését váltja ki a gerincagyban, ami fokozott fájdalomérzékenységen mutatkozik meg, és ez NOS inhibitorokkal kezelhető (Japanese Journal of Pharmacology, 75, 327-335.o. (1997)). Végül, rágcsálóknál az

ópiátok megvonási tünetei az N-NOS gátlásával csökkentek (Neuropsychopharmacol, 13, 269-293.o. (1995)).

A találmány (I) általános képletű vegyületekre vagy gyógyászatilag elfogadható sóira vonatkozik, ahol a képletben

A és B együtt a fenilgyűrűvel kondenzált gyűrűt képez, amely telített vagy telítetlen és 5-7 gyűrűatomot tartalmaz, ezek a gyűrűatomok adott esetben 1-2 heteroatomot, mégpedig egymástól függetlenül nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot képviselnek, azzal a megkötéssel, hogy két szomszédos gyűrűtag nem lehet heteroatom;

X jelentése oxigénatom vagy vegyértékvonal;

Y jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

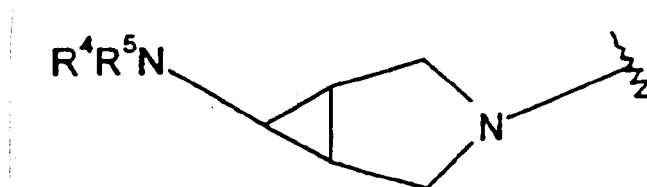
R¹ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy -NR²R³-mal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol R² és R³ egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, alkil-, aril-, aralkil- vagy tetrahydro-naftalin-csoport, ahol az arilcsoport vagy az aralkilcsoport arilrésze fenil- vagy naftilcsoport lehet, az alkilcsoport vagy az aralkilcsoport alkilrésze 1-6 szénatomos és egyenes vagy elágazó láncú lehet, és az arilcsoport, a tetrahydro-naftalin-csoport vagy az aralkilcsoport arilrésze adott esetben 1-3 halogénatommal, nitro-, ciano-, amino-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkil-amino-csoporttal van helyettesítve;

vagy R² és R³ a kapcsolódó nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt, vagy telített vagy telítetlen ciklusos vagy biciklusos gyűrűt képez.



Az R^2 , R^3 -ból képezett heterociklusos gyűrű és a kapcsolódó nitrogénatom előnyösen piperidin-, azetidín-, piperazin- vagy pirrolidíngyűrűt képez, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenssel, mégpedig egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, amino-, 1-8 szénatomos alkil-amino-, di(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoporttal, fenil-szubsztituált 5- vagy 6-tagú, 1-4 gyűrűs nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűvel, benzoil-, benzoil-metil-, benzil-karbonil-, fenil-amino-karbonil-, fenil-etil- vagy fenoxi-karbonil-csoporttal lehet helyettesítve. A piperidin-, azetidín-, piperazin- vagy pirrolidíngyűrű előnyösen egy vagy több szubsztituenssel helyettesített. Ezen kívül a fenti fenil-tartalmú szubsztituensek bármelyikének fenilcsoportja adott esetben egy vagy több szubsztituenssel, mégpedig egymástól függetlenül halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, nitro-, amino-, ciano-, trifluor-metil- vagy OCF_3 csoporttal, előnyösen egy vagy két szubsztituenssel lehet helyettesítve.

Az R^2 , R^3 -ból képezett ciklusos vagy biciklusos gyűrű és a kapcsolódó nitrogénatom előnyösen a következő képletű 6-amino-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il-gyűrű:



ahol R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil-, naftil-, (1-6 szénatomos alkil)- $C(=O)$ -, $HC(=O)$ -, (1-6 szénatomos alkoxi- $C(=O)$ -, fenil- $C(=O)$ -, naftil- $C(=O)$ - vagy $R^6R^7NC(=O)$ - képletű csoport;

R⁶ és R⁷ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

A találmány tárgya továbbá az (I-a) általános képletű előnyös vegyületek, ahol a szaggatott vonal adott esetben jelenlevő kettős kötést jelöl, Y jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, és R¹ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy -NR²R³ csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol R² és R³ jelentése a fenti.

Előnyös (I) általános képletű vegyületek például a következők:

1-[4-(6-amino-piridin-2-il)-naftalin-1-il-oxi-metil]-ciklohexanol;

6-[4-(2-(2-dimetil-amino-etoxi)-etoxi)-naftalin-1-il]-piridin-2-il-amin;

6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-1-il]-piridin-2-il-amin; és

6-[4-(2-(2-dietil-amino-etoxi)-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-1-il]-piridin-2-il-amin.

További (I) általános képletű vegyületek a következők:

6-[4-(2-(2-dietil-amino-etoxi)-etoxi)-naftalin-1-il]-piridin-2-il-amin;

6-[4-(2-(2-dipropil-amino-etoxi)-etoxi)-naftalin-1-il]-piridin-2-il-amin;

6-[4-(2-(2-(N-metil,N-benzil)-amino-etoxi)-etoxi)-naftalin-1-il]-piridin-2-il-amin;

6-[4-(2-(2-(1-piperidinil)-etoxi)-naftalin-1-il)-piridin-2-il-amin;



6-[4-(2-(2-(N-metil-piperazin-4-il)-etoxi)-etoxi)-naftalin-1-il]-piridin-2-il-amin, és

6-[4-(2-(2-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-etoxi)-naftalin-1-il)-piridin-2-il-amin.

A találmány kiterjed egy gyógyszerkészítményre, amely gyógyászatilag elfogadható hordozót és a találmány szerinti vegyület hatásos mennyiségét tartalmazza emlősök, ideértve az embert, különböző betegségeinek, rendellenességeinek és állapotainak kezelésére. A találmány kiterjed továbbá a találmány szerinti vegyület alkalmazására gyógyszer előállítására, amellyel emlősök, ideértve az embert, különböző betegségei, rendellenességei és állapotai kezelhetők.

Ezek a betegségek, rendellenességek és állapotok például az alábbiak lehetnek: akut gerincgnyi sérülések; szorongásos rendellenességek, pl. pánikbetegség, tériszony, pánikbetegség tériszonnal vagy anélkül, tériszony pánikbetegség nélkül, speciális fóbia, közösségi fóbia, kényszerképzet rendellenesség, traumát követő stressz rendellenesség és akut stressz rendellenesség, rák áttéttel vagy anélkül, pl. agydaganat, mell-daganat, vastagbélrák, tüdőrák, májrák, petefészekrák, prosztatatarák, bőr- és gyomorrák, vagy asztrocitóma, karcinóma, glioblasztóma, leukémia, limfóma, melanóma és szarkóma; felismerési rendellenességek, pl. amnéziás rendellenesség (pl. az általános egészségi állapotból fakadó amnézia, anyag által kiváltott perzisztens amnéziás rendellenesség és egyéb amnéziás rendellenesség), delírium (pl. az általános egészségi állapotból fakadó delírium, anyag által kiváltott delírium és egyéb, nem megnevezett delírium), demencia [pl. Alzheimer típusú demencia, vaszkuláris

demencia, az általános egészségi állapotból fakadó demencia (pl. AIDS, Parkinson kór, fejtrauma és Huntington kór által kiváltott demencia), anyag által kiváltott tartós demencia, többféle okra visszavezethető demencia és közelebbről nem meghatározott demencia) és közelebbről nem meghatározott felismerési rendellenességek; hányás; epilepszia; gyomor-bélrendszeri állapotok, pl. Crohn betegség, gyulladós bélszindróma és fekélyes kolitisz; glaukóma; fejfájási rendellenességek, pl. migrén, cluster és vaszkuláris fejfájás; Huntington betegség; gyulladós rendellenességek: vagy elsődleges gyulladásként, vagy olyanok, amelyek a következő betegségek komponenseként gyulladós fázissal járnak: felnőtt légúti disztressz szindróma (ARDS), arthritisz rendellenességek (pl. reumatoid vagy oszteoarthritis), asztma, bőrgyógyászati sérülések, köszvény, gyulladós bélbetegség, üszkösödő vaszkulitidisz (pl. polyarteritis nodosa, vérsavó sűrűség, Wegener-féle granulomatózis és Kawasaki szindróma (Kadison)), neurogén gyulladás, pikkelysömör, reperfúziós sérülés (pl. miokardiális infarktust, trombózist, szeptikus sokkot, szervátültetést követően és diabétesz esetén), stroke és szisztémikus gyulladós reakció szindróma; pigment degeneráció; elhízás; neurodegeneratív betegségek, pl. Alzheimer kór, ALS, szklerózis multiplex és Parkinson kór; patológiás állapotok, pl. kardiomiopátia, diabéteszes neuropátia és diabéteszes nefropátia; pszichotikus állapotok, pl. skizofrénia (pl. paranoid típusú, dezorganizációs típusú, katatonikus típusú, nem differenciált típusú és reziduális típusú skizofrénia), skizofréniaszerű rendellenesség, skizoaffektív rendellenesség, halluciná-



ciós rendellenesség, rövid pszichotikus rendellenesség, járulékos pszichotikus rendellenesség, az általános egészségi állapotból fakadó pszichotikus rendellenességek és nem definiált pszichotikus rendellenességek; alvási rendellenességek, pl. primer alvási rendellenességek (pl. paraszomnia és diszszomnia), egyéb mentális rendellenességhez kapcsolódó alvási rendellenességek (pl. hangulati és szorongásos rendellenességek), az általános egészségi állapotból fakadó, illetve nem definiált alvási rendellenességek; stroke; anyaggal való visszaélésből fakadó rendellenességek, pl. alkohollal kapcsolatos rendellenességek, pl. alkoholizmus (pl. függőség és visszaélés) és alkohol által kiváltott rendellenességek (pl. intoxikáció, elvonás, intoxikációs delírium, elvonási delírium, tartós demencia, tartós amnéziás, hangulati, szorongásos rendellenesség, szexuális működési zavar, alvási rendellenesség stb.), amfetaminnal kapcsolatos rendellenességek, pl. amfetamin használat (pl. függőség és visszaélés) és amfetamin által kiváltott rendellenességek (pl. intoxikáció, elvonás, intoxikációs delírium, pszichotikus hangulati, szorongásos rendellenesség, szexuális működési zavar, alvási rendellenesség stb.), koffeinnel összefüggő rendellenességek, pl. intoxikáció, kiváltott szorongási rendellenesség, kiváltott alvási rendellenesség és nem definiált rendellenességek; hasissal összefüggő rendellenességek, pl. hasisfogyasztás (visszaélés és függőség) és hasis által kiváltott rendellenességek (pl. intoxikáció, intoxikációs delírium, pszichotikus, szorongásos rendellenesség stb.), kokainnal összefüggő rendellenességek, pl. kokainfogyasztás (pl. függőség és visszaélés) és kokain által kiváltott rendellenességek (pl.

intoxikáció, elvonás, intoxikációs delírium, pszichotikus, hangulati, szorongásos rendellenesség, szexuális működési zavar, alvási rendellenesség stb.), hallucinogén anyaggal kapcsolatos rendellenességek, pl. hallucinogén anyag használata (pl. függőség és visszaélés) és hallucinogén anyag által kiváltott rendellenességek (pl. intoxikáció, tartós észlelés, intoxikációs delírium, pszichotikus, hangulati, szorongásos és egyéb rendellenességek), inhalációs szerrel kapcsolatos rendellenességek, pl. inhalációs szer használata (pl. függőség és visszaélés) és inhalációs szer által kiváltott rendellenességek (pl. intoxikáció, intoxikációs delírium, tartós demencia, pszichotikus, hangulat, szorongásos és egyéb rendellenességek), nikotinnal kapcsolatos rendellenességek, pl. függőség, elvonás és egyéb rendellenességek, opioid anyaggal kapcsolatos rendellenességek, pl. opioid anyag használata (pl. függőség és visszaélés) és opioid anyag által kiváltott rendellenességek (pl. intoxikáció, elvonás, intoxikációs delírium, pszichotikus, hangulati rendellenesség, szexuális működési zavar, alvási és egyéb rendellenességek), fenciklidinnel kapcsolatos rendellenességek, pl. fenciklidin használata (pl. függőség és visszaélés) és fenciklidin által kiváltott rendellenességek (pl. intoxikáció, intoxikációs delírium, pszichotikus, szorongásos és egyéb rendellenességek), nyugtató- és altatószerrel kapcsolatos rendellenességek, pl. nyugtató használata (pl. függőség és visszaélés) és nyugtató által kiváltott rendellenességek (pl. intoxikáció, intoxikációs delírium, elvonási delírium, tartós demencia, tartós amnéziás, pszichotikus, hangulati, szorongásos rendellenesség, szexuális működési zavar, alvási és egyéb rendellenességek), több

anyaggal kapcsolatos rendellenesség, más anyagfüggőségi és visszaélési rendellenességek és más anyag által kiváltott rendellenességek (pl. intoxikáció, elvonás, delírium, tartós demencia, tartós amnéziás, pszichotikus, hangulati, szorongásos rendellenesség, szexuális működési zavar, alvási és egyéb rendellenességek); toxémiás állapotok, pl. ARDS, hipovolémiás sokk, idegsejt toxicitás, széptikus sokk és traumás sokk; traumás állapotok, pl. fejtrauma és mellkas trauma; és különböző további betegségek, rendellenességek és állapotok.

A találmány további tárgya gyógyszerkészítmény, amely gyógyászatilag elfogadható hordozót és a találmány szerinti vegyület hatásos mennyiségét tartalmazza nitrogén(II)-oxid szintáz (NOS) hatásának gátlására emlősökben, ideértve az embert. A találmány kiterjed továbbá a találmány szerinti vegyület alkalmazására olyan gyógyszer előállítására, amellyel emlősökben, ideértve az embert, a NOS hatása gátolható.

A találmány további tárgya gyógyszerkészítmény a fenti betegségek, rendellenességek vagy állapotok kezelésére emlősben, ideértve az embert. A gyógyszerkészítmény gyógyászatilag elfogadható hordozót és a találmány szerinti vegyület hatásos mennyiségét tartalmazza NOS hatásának gátlására emlősben.

A találmány szerinti vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóinak megfelelő bázikus vegyületekből történő előállítására nem toxikus savaddíciós sókat, azaz farmakológiailag elfogadható anionokat tartalmazó sókat használhatunk, ilyen pl. a hidroklorid-, hidrobromid-, hidrojodid-, nitrát-, szulfát-, biszulfát-, foszfát-, savfoszfát-, acetát-, laktát-, citrát-,

savcitrát-, tartarát-, bitartarát-, szukcinát-, maleát-, fumarát-, glükonát-, szacharát-, benzoát-, metánszulfonát-, etánszulfonát-, benzolszulfonát-, para-toluolszulfonát- és pamoát- (azaz 1,1-metilén-bisz-(2-hidroxi-3-naftoát)-só.

Az (I) általános képletű vegyületek királis centrumokat tartalmazhatnak, és ezért különböző enantiomer és diasztereomer formában fordulhatnak elő; a találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek összes ilyen optikai és sztereoizomerjére és ezek elegyeire, valamint az ezeket tartalmazó összes gyógyszerkészítményre is.

A találmány további tárgya az (I) általános képletben megadottakkal azonos izotóp-jelzett vegyületekre is, azzal a különbséggel, hogy egy vagy több atomot a természetben rendszerint előfordulótól eltérő atomtömegű vagy atomszámú atom helyettesít. A találmány szerinti vegyületekbe beépíthető izotóp lehet pl. hidrogén-, szén-, nitrogén-, oxigén-, foszfor-, fluor- vagy kénatom, pl. ^2H , ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F vagy ^{36}Cl .

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületekre, prodrugjaira és a vegyületek vagy prodrugjaik gyógyászatilag elfogadható sóira, amelyek a fenti izotópokat és/vagy más atomok más izotópjait tartalmazzák. Bizonyos találmány szerinti izotóp-jelzett vegyületek, pl. azok, amelyekbe radioaktív izotópok, pl. ^3H vagy ^{14}C vannak beépítve, hasznosak a gyógyszer és/vagy anyagszövet disztribúciós kísérletekben. A tríciumozott, azaz ^3H , és szén-14, azaz ^{14}C izotópok különösen előnyösek az előállítás és nyomon követés egyszerűsége miatt. Ezenkívül a nehezebb izotópokkal, pl. a deutériummal, azaz ^2H -val történő

szubsztitúció bizonyos terápiás előnyökkel járhat a nagyobb metabolikus stabilitás miatt, pl. a megnövelt in vivo felezési idő vagy a csökkent adagolási követelmények miatt, és ez bizonyos körülmények között előnyös lehet.

A találmány szerinti izotópicusan jelzett (I) általános képletű vegyületeket és prodrugjait a reakcióvázlatokban és/vagy az alábbi példákban részletezett eljárásokkal állíthatjuk elő oly módon, hogy egy nem izotópicusan jelzett reagenst könnyen előállítható izotópicusan jelzett reagensre cserélünk.

A leírásban szereplő kifejezések jelentése a következő.

Alkil jelentése telített egyértékű szénhidrogén-csoport, amely egyenes vagy elágazó láncú lehet, és ha a szénatomok száma 3-nál nagyobb, akkor ciklusos csoport lehet, valamint ezek kombinációi.

Az „egy vagy több szubsztituens” kifejezés bizonyos számú szubsztituensre utal, ez a szám egytől az elérhető kötési helyek számán alapuló lehetséges szubsztituensek maximális számáig terjed.

A „halo” és „halogén” klór-, fluor-, bróm- és jódatomot jelent.

A „kezelés” kiterjed a betegség, rendellenesség vagy állapot vagy annak egy vagy több tünetének visszafordítására, enyhítésére vagy kifejlődésének gátlására.

Az (I) általános képletű vegyületeket a következő reakcióvázlatokban leírt eljárásokkal állíthatjuk elő. Ellenkező megjelölés hiányában R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és R^7 jelentése és az (I) általános képlet a reakcióvázlatokban és a leírásban a fentiek szerinti.

Az 1. reakcióvázlat az (I) általános képletű vegyület előállításának módszerét mutatja be, ahol X oxigénatom és A és B tetrametilén-gyűrűt képez. A 2. reakcióvázlat az (I) általános képletű vegyület előállítását illusztrálja, ahol X oxigénatom és A és B benzogyűrűt képez. Az 1. és 2. reakcióvázlatban használt kiindulási anyagok a kereskedelemben beszerezhetők vagy szakember számára ismert módon ismert vegyületekből előállíthatók.

Az 1. reakcióvázlat szerint a (II) általános képletű vegyületet tetrabutil-ammónium-tribromiddal reagáltatjuk 1,2-diklóretánban kb. szobahőmérsékleten. Az így kapott terméket ezután benzil-bromiddal és kálium-karbonáttal kezeljük oldószerben, pl. acetonitrilben, kb. a reakcióelegy reflux hőmérsékletén, és így (III) általános képletű vegyületet kapunk.

A (III) általános képletű vegyületet ezután a fenti eljárással 1-benzil-oxi-naftalin-4-bórsavvá alakítjuk (IV) általános képletű bórsav-származék előállítására. Az 1-benzil-oxi-naftalin-4-bórsavat 6-bróm-2-(2,5-dimetil-pirrolil)-piridinnel reagáltatjuk etanolos oldószerben nátrium-karbonát és tetrakisz-trifenil-palládium jelenlétében, kb. a reakcióelegy reflux hőmérsékletén, és így (V) általános képletű vegyületet kapunk, amelyet a következő kétlépéses eljárással (VI) általános képletű vegyületté alakíthatunk: az (V) általános képletű vegyületet ammónium-formiáttal és 10 %-os palládium-csontszénnel reagáltatjuk etanolos oldószerben, kb. a reakcióelegy reflux hőmérsékletén, és így az (V) képletű vegyület analógját kapjuk, ahol az (V) képlet benzil-oxi-csoportját hidroxilcsoport helyettesíti; ezután a fenti hidroxilszármazékot 2-bróm-etil-acetáttal és kálium-

karbonáttal reagáltatjuk acetonitrilben, kb. a reakcióelegy reflux hőmérsékletén, és így kapjuk a (VI) általános képletű vegyületet.

Az (V) általános képletű vegyület bázikus hidrolízise, majd lítium-alumínium-hidriddel vagy bór-metil-szulfiddal vagy más megfelelő fémhidriddel tetrahidrofuránban vagy éterben vagy más éteres oldószerben történő redukciója a kívánt (VI) általános képletű vegyületet eredményezi; a bázikus hidrolízist rendszerint alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxid alkalmazásával THF, metanol és víz elegyében hajtjuk végre kb. szobahőmérsékleten. A (VI) általános képletű vegyületet az alábbiak szerint alakíthatjuk a kívánt (I) általános képletű vegyületté. A 2,5-dimetil-pirrolil-védőcsoportot hidroxil-amin-hidrokloriddal történő reagáltatással távolítjuk el. Ezt a reakciót általában alkoholos vagy vizes alkoholos oldószerben hajtjuk végre szobahőmérséklettől a reakcióelegy reflux hőmérsékletéig terjedő hőmérsékleten, előnyösen reflux hőmérsékleten, kb. 8 – 72 óra alatt.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek abban különböznek a többi (I) általános képletű vegyülettől, hogy A gyűrű jelentése benzocsoporttól eltérő, analóg módon állítjuk elő, a (II) általános képletű vegyület megfelelő analóg vegyületéből kiindulva, ahol a (II) általános képletben szereplő szubsztituátlan benzogyűrűt A gyűrű definíciójában szereplő egyéb gyűrű helyettesíti.

A 2. reakcióvázlatban az ismert (VII) általános képletű 1-fluor-naftalint brómmal brómozzuk ecetsavban szobahőmérséklettől reflux hőmérsékletig terjedő hőmérsékleten 1-48 óra



hosszat, majd a brómot vízmentes tetrahydrofuranban lehűtjük kb. $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra és n-butyl-lítium oldatát adjuk hozzá. A kapott oldatot ezután triethylboráttal kezeljük és hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, így kapjuk a (VIII) általános képletű vegyületet, amelyet ezután 6-brom-2-(2,5-dimethyl-pyrrolil)-pyridinrel reagáltatva kapjuk a (IX) általános képletű vegyületet. Ezt a reakciót általában vizes etanolos oldószerben hajtjuk végre nátrium-karbonát és tetrakis-triphenyl-phosphine jelenlétében, kb. reflux hőmérsékleten.

A (IX) általános képletű vegyületet ezután alkali metal alkoxideval kezelünk, melyet például sodium-hydrideből poláros oldószerben, pl. dimethyl-formamideben állítunk elő szobahőmérséklettől $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ig terjedő hőmérsékleten, 1-48 óra alatt. A kapott (X) általános képletű vegyületről a 2,5-dimethyl-pyrrolil-protecting groupot hydroxyl-amine-hydrochlorideval történő reagáltatással eltávolítjuk. Ezt a reakciót általában alkoholos vagy vizes alkoholos oldószerben, szobahőmérséklettől az elegy reflux hőmérsékletéig terjedő hőmérsékleten hajtjuk végre, kb. 8-72 óra alatt.

Az 1. és 2. reaction scheme utolsó lépéseként az (I) általános képletű vegyület előállítására a nitrogen-protecting groupot 2,5-dimethyl-pyrrolil-gyűrű formájában eltávolítjuk. Az (I) általános képletű vegyületeket azonban általában úgy állíthatjuk elő, hogy egy (I') általános képletű vegyületről a nitrogen-protecting groupot eltávolítjuk. Az (I') általános képletben Z^1 hydrogen atom, Z^2 nitrogen-protecting group; vagy Z^1 és Z^2 együtt nitrogen-protecting groupot képez. Nitrogen-protecting groupként használhatunk alkyl-carbonyl groupot, pl. formyl-, acetyl-, propionyl groupot, stb.; alkoxi-



karbonil-csoportot, pl. t-butoxi-karbonil-csoportot stb.; alkoxi-alkil-karbonil-csoportot, pl. metoxi-acetil-, metoxi-propionil-csoportot stb.; szubsztituált alkoxi-karbonil-csoportot, pl. triklór-etoxi-karbonil-csoportot stb.; szubsztituált alkil-karbonil-csoportot, pl. monoklór-metil-karbonil-, monoklór-etil-karbonil-, diklór-metil-karbonil-, diklór-etil-karbonil-, triklór-metil-karbonil-, triklór-etil-karbonil-, triklór-propil-karbonil-csoportot stb.; aralkoxi-karbonil-csoportot, pl. benzil-oxi-karbonil-csoportot stb.; valamint szubsztituált aralkoxi-karbonil-csoportot, pl. para-nitro-benzil-oxi-karbonil-csoportot stb. A nitrogén-védőcsoport eltávolítása történhet pl. savas kezeléssel a t-butoxi-karbonil-csoport stb. esetében, cinkes és savas kezeléssel a triklór-etoxi-karbonil-csoport stb. esetében, valamint katalitikus redukcióval a para-nitro-benzil-oxi-karbonil-csoport esetében stb. A védőcsoport, ahol Z^1 és Z^2 együtt nitrogén-védőcsoportot képez, gyűrűs szerkezetű lehet, pl. pirrolilcsoport stb., az irodalomból ismert egyéb vegyületeken kívül.

A fenti kísérleti részben nem részletezett egyéb (I) általános képletű vegyületek előállítására a fenti reakciók kombinációjaként történhet a szakember számára nyilvánvaló módon. Ezen kívül a fenti reakciók egyikében sem kritikus a nyomás. Általában elfogadható a 0,5 – 5 atmoszféra nyomás, és előnyös az atmoszférikus, azaz 1 atmoszféra nyomás.

Az (I) általános képletű vegyületek (a találmány szerinti hatóanyagok), amelyek a természetben lúgos formájúak, számos különböző só képezhetnek különböző szervetlen és szerves savakkal. Bár az ilyen sóknak gyógyászatilag elfogadhatóknak kell lenniük az állatok számára történő adagolás céljából, a



gyakorlatban gyakran kívánatos, hogy a reakcióelegyből az (I) általános képletű vegyületet először gyógyászatilag nem elfogadható só formájában izoláljuk, a sót lúgos reagenssel történő kezeléssel visszaalakítjuk a szabad bázissá, majd a szabad bázist gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóvá alakítjuk. A találmány szerinti bázikus hatóanyagok savaddíciós sóit úgy állíthatjuk elő, hogy a bázikus vegyületet lényegében ekvivalens mennyiségű kiválasztott ásványi vagy szerves savval kezeljük vizes oldószer közegben vagy megfelelő szerves oldószerben, pl. metanolban vagy etanolban. Az oldószer óvatos lepárlásával kapjuk a kívánt szilárd sót.

A találmány szerinti vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sói hasznos NOS inhibitorok, azaz a NOS enzimek hatását képesek gátolni emlősökben, ideértve az embert, ezért gyógyszerként használhatók emlősök különböző azon betegségeinek, rendellenességeinek és állapotainak kezelésére, amelyeket a NOS aktivitás túlzott szintje jellemez, ideértve a fent felsoroltakat. A vegyületek NOS aktivitást gátló képességét az irodalomban leírt eljárásokkal határozhatjuk meg. Így például az (I) általános képletű vegyületek azon képességét, hogy gátolják az endoteliális NOS-t, az alábbi irodalmi helyeken leírt eljárásokkal határozhatjuk meg: Schmidt és tsai, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 365-369.o. (1991) és Pollock és tsai, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 88, 10480-10484.o. (1991). Az (I) általános képletű vegyületek indukálható NOS-t gátló hatását a következő irodalmi helyeken leírt eljárások szerint határozhatjuk meg: Schmidt és tsai, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 88, 365-369.o. (1991) és Garvey és tsai, J. Biol. Chem., 269, 26669-26676.o. (1994). Az

(I) általános képletű vegyületek neuronális NOS-ra gyakorolt gátló hatását meghatározó eljárás leírása Bredt és Snyder, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 682-685.o. (1990) irodalmi helyen található. A vizsgált négy (I) általános képletű vegyület mindegyike $IC_{50} < 10 \mu\text{mol}$ gátlási értéket mutatott az indukálható, illetve a neuronális NOS esetében.

A találmány szerinti vegyületeket és gyógyászatilag elfogadható sóit adagolhatjuk orálisan, parenterálisan vagy topikálisan. Ezeket a vegyületeket általában leginkább 0,01 – 250 mg/nap dózisban adagolhatjuk egyszeri vagy osztott dózisokban, pl. naponta 1-4-szer, de más variációk is előfordulhatnak a fajtától, a páciens testsúlyától és állapotától és az adagolás módjától függően. A legkívánatosabb azonban a 0,07-21 mg/testsúly kg napi dózis alkalmazása. Ettől azonban el is lehet térni a kezelendő páciens, a gyógyszerre adott reakciója, a választott gyógyszerkészítmény és az adagolások közötti időintervallumok függvényében. Bizonyos esetekben a fenti tartomány alsó értéke alá eső dózisszint is megfelelő lehet, míg más esetekben ennél magasabb dózisokat alkalmazhatunk anélkül, hogy bármilyen káros mellékhatás lépne fel, feltéve, hogy az ilyen nagyobb dózisokat először több kisebb dózissal osztjuk el a nap folyamán történő többszöri adagolásra.

A találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk külön vagy gyógyászatilag elfogadható hordozókkal vagy hígítókkal együtt a fenti három módon, és az adagolás egyszeri vagy többszöri dózisokban történhet. Közelebbről, a találmány szerinti új gyógyszereket sokféle dózisformában adagolhatjuk, azaz különböző gyógyászatilag elfogadható inert hordozókkal kombinál-

hatjuk őket tablettá, kapszula, drázsé, pasztilla, kemény cukorka, por, spray, krém, balzsam, kúp, zselé, gél, paszta, lotion, kenőcs, vizes szuszpenzió, injektálható oldat, elixír, szirup stb. formájában. A hordozó lehet szilárd hígító vagy töltőanyag, steril vizes közeg és különböző nem toxikus szerves oldószerek stb. Az orális gyógyszerkészítményeket megfelelően édesíthetjük és/vagy ízesíthetjük is. A találmány szerinti, gyógyászati határos vegyületeket általában ilyen dózisformákban alkalmazzuk 5,0 – 70 tömeg% koncentrációban.

Az orális adagolásra alkalmas tabletták különböző segédanyagokat, pl. mikrokristályos cellulózt, nátrium-citrátot, kalcium-karbonátot, dikalcium-foszfátot és glicint tartalmazhatnak különböző szétesést elősegítő szerekkel, pl. keményítővel, előnyösen kukorica-, burgonya- vagy tápiókakeményítővel, alginssavval és bizonyos komplex szilikátokkal, valamint granulálási kötőanyagokkal, pl. polivinil-pirrolidonnal, szacharózzal, zselatinnal és gumiarábikummal együtt. Tablettázási célokra gyakran nagyon hasznosak lehetnek a kenőanyagok, pl. magnézium-sztearát, nátrium-lauril-szulfát és a talkum. Hasonló típusú szilárd készítményeket alkalmazhatunk töltőanyagként zselatin kapszulákban; ebben a vonatkozásban előnyös a laktóz vagy tejcukor, valamint a nagy molekulatömegű polietilén-glikol. Ha vizes szuszpenzió és/vagy elixír a kívánatos orális adagolásra, akkor a hatóanyagot különböző édesítő- vagy ízesítőanyagokkal, színezékekkel vagy festékekkel, valamint kívánt esetben emulgeáló és/vagy szuszpendáló szerekkel kombinálhatjuk, oldószerekkel, pl. vízzel, etanollal, propilén-glikollal, glicerinnel és egyéb kombinációikkal együtt.



Parenterális adagolásra használhatunk a találmány szerinti hatóanyagot tartalmazó oldatot szezám- vagy mogyoróolajban vagy vizes propilén-glikolban. A vizes oldatokat szükség szerint pufferezzük (a pH értéke előnyösen 8-nál nagyobb), és a folyékony oldószert először izotóniássá tesszük. Ezek a vizes oldatokat alkalmazhatók intravénás injekciós célokra. Az olajos oldatok intraartikuláris, intramuszkuláris és szubkután injekciós célokra felelnek meg. Ezen oldatok steril körülmények között történő előállítását a szakember számára az irodalomból jól ismert módon történik.

A találmány szerinti vegyületeket helyileg is alkalmazhatjuk a bőr állapotainak kezelésére; ez történhet krém, zselé, gél, paszta, tapasz, kenőcs stb. formájában, a standard gyógyászati gyakorlatnak megfelelően.

A találmány további részleteit a következő példák illusztrálják. Az olvadáspontokat nem korigáltuk. A proton magmágneses rezonancia spektrumokat ($^1\text{H-NMR}$) és a ^{13}C magmágneses rezonancia spektrumokat ($^{13}\text{C-NMR}$) deutero-kloroform (CDCl_3) vagy CD_3OD vagy CD_3SOCD_3 oldatokra mértük, a csúcshelyzeteket ppm-ben fejeztük ki tetrametil-szilántól lefelé (TMS). A csúcsformák megjelölése a következő: s – szingulett; d – duplett; t – triplett; q – kvartett; m – multipllett; b – széles.

1. példa

6-[4-(2-(-Dietil-amino-etoxi)-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-1-il]-piridin-2-il-amin

A. 4-Bróm-5,6,7,8-tetrahidro-1-benzil-oxi-naftalin

Egy 250 ml-es, adagolótölcsérrel és nitrogéngáz bevezető nyílással felszerelt gömblombikba bemérünk 2,96 g, 20 mmól

5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-1-olt és 50 ml 1,2-diklór-etánt, és keverés közben hozzácsepegtetjük 10 perc alatt 9,64 g, 20 mmól tributil-ammónium-tribromid 30 ml 1,2-diklór-etános oldatát. További 10 percig keverjük szobahőmérsékleten, majd az oldatot vízzel, híg vizes nátrium-biszulfittal és vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A termék és tributil-ammónium-bromid elegyét közvetlenül használjuk fel.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 1,70 (m, 4H), 2,56 (t, $J=6$, 2H), 2,61 (t, $J=6$, 2H), 7,02 (AB, 2H), 8,0 (bs, 1H, OH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3): 22,2, 22,9, 23,8, 30,5, 114,0, 114,7, 126,6, 129,0, 136,7, 154,1.

A fenti olajat feloldjuk 100 ml acetonitrilben és 3,57 ml, 30 mmól benzil-bromiddal és 5,53 g, 40 mmól kálium-karbonáttal kezeljük, majd 14 órát melegítjük visszafolyató hűtő alatt. A vékonyréteg kromatográfiás vizsgálat (TLC) $R_f = 0,3$ -nál mutatja a fő helyet, 10 % metilén-kloridot tartalmazó hexánban (benzil-bromiddal $R_f=0,4$ -nél). Az elegyet lehűtjük, híg vizes sósav/etil-acetát elegybe öntjük, a szerves fázist elválasztjuk, vízzel és telített konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, metilén-kloriddal és hexánnal eluálva 4,0 g, 63 % olajat kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 1,77 (m, 4H), 2,75 (m, 4H), 5,045 (s, 2H), 6,62 (d, $J=9$, 1H), 7,3-7,5 (m, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3): 22,2, 22,9, 24,0, 30,7, 69,9, 109,8, 116,7, 127,1, 127,9, 128,6, 129,1, 129,3, 137,2, 137,5, 155,6.

B. 5,6,7,8-Tetrahidro-1-benzil-oxi-naftalin-4-bórsav

Az 1A. példa szerinti termékből kiindulva butil-lítiumot használunk tetrahidrofuránban -70 °C-on 1 óra hosszat, majd

az elegyet trietil-boráttal kezeljük $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 1 óra hosszat és szobahőmérsékleten 18 óra hosszat, majd sósavval befigasztjuk, etil-acetáttal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk. Hexánnal eldörzsolve fehér szilárd anyagot kapunk 72 %-os termeléssel, op. $199\text{-}205\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 1,72 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 5,005 (s, 2H), 6,66 (m, 1H), 7,01 (d, $J=8$, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3): 22,6, 22,9, 23,4, 30,0, 107,8, 125,9, 127,0, 128,4, 131,1, 140,8, 156,9.

C. 2-(2,5-Dimetil-pirrolil)-6-[4-benzil-oxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-1-il]-piridin

Az 1B. példa szerinti terméket 6-bróm-2-(2,5-dimetil-pirrolil)-piridinnel kondenzáljuk vizes etanolban, katalizátorként tetrakisz-trifenil-foszfín-palládiumot, bázisként nátrium-karbonátot használunk. 18 órát melegítjük visszafolyató hűtő alatt, lehűtjük, víz és etil-acetát között kirázzuk, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, metanol/metilén-klorid elegyével eluálva olajat kapunk 100 %-os termeléssel.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 1,81 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,93 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 6,02 (s, 2H), 6,91 (d, $J=8$, 1H), 7,21 (d, $J=8$, 1H), 7,32 (d, $J=8$, 1H), 7,4-7,6 (m, 6H), 7,89 (t, $J=8$, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3): 13,5, 22,5, 23,0, 24,0, 28,9, 69,8, 106,8, 108,2, 119,6, 123,1, 126,8, 127,2, 127,8, 127,9, 128,6, 132,8, 136,8, 137,6, 138,0, 151,4, 156,8, 160,4.

MS (%): 409 (alap+1, 100).

D. 2-(2,5-Dimetil-pirrolil)-6-[4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-1-il]-piridin

A 1C. példa szerinti terméket ammónium-formiáttal és katalizátorként 10 %-os palládium-csontszénnel kezeljük, etanolban visszafolyató hűtő alatt 3 órát melegítjük, lehűtjük, celiten keresztül leszűrjük, bepároljuk, etil-acetát és vizes nátrium-hidrogén-karbonát között kirázzuk, elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepárolva alacsony olvadáspontú szilárd anyagot kapunk 100 %-os termeléssel.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 1,67 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,63 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 5,89 (s, 2H), 6,3 (bs, 1H, OH), 6,51 (d, $J=8$, 1H), 7,02 (d, $J=8$, 1H), 7,13 (d, $J=8$, 1H), 7,35 (d, $J=8$, 1H), 7,83 (t, $J=8$, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3): 13,3, 22,3, 22,8, 23,3, 28,6, 106,6, 112,1, 119,7, 123,3, 124,2, 127,8, 128,7, 131,9, 136,6, 138,1, 151,2, 154,4, 160,5; MS (%): 319 (alap+1, 100).

E. 2-(2,5-Dimetil-pirrolil)-6-[4-(2-(2-dietil-amino-etoxi)-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-1-il]-piridin

Egy kondenzálóval és nitrogéngáz bevezető nyílással felszerelt 100 ml-es gömblombikba bemérünk 83 mg, 0,18 mmól 2-(2,5-dimetil-pirrolil)-6-[4-(2-(2-dietil-amino-etoxi)-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-1-il]-piridint, 250 mg, 3,6 mmól hidroxil-amin-hidrokloridot, 10 ml etanolt és 1 ml vizet. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 40 órát melegítjük, lehűtjük és 1N sósavba öntjük. A vizes fázist etil-acetáttal mossuk, a pH-t 6N nátrium-hidroxid oldat hozzáadásával 12-re állítjuk, majd metilén-kloriddal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepárolva 76 mg, 100 % olajat kapunk, melyet sósav éte-

res elegyével a hidroklorid sóvá alakítjuk, és így amorf cserszínű szilárd anyagot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 1,02 (t, $J=7$, 6H), 1,64 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 2,59 (q, $J=7$, 4H), 2,69 (m, 6H), 3,66 (t, $J=7$, 2H), 3,81 (t, $J=5$, 2H), 4,10 (t, $J=5$, 2H), 4,78 (bs, 2H), 6,37 (d, $J=8$, 1H), 6,62 (d, $J=8$, 1H), 6,67 (d, $J=8$, 1H), 7,08 (d, $J=8$, 1H), 7,41 (t, $J=8$, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3): 11,47, 13,66, 19,90, 22,40, 22,87, 23,68, 25,47, 28,23, 31,67, 32,57, 47,49, 52,18, 67,58, 69,68, 69,87, 106,32, 107,73, 114,33, 126,41, 126,90, 133,44, 136,32, 137,87, 156,26, 156,39, 157,82, 158,61.

MS (%): 384 (alap+1, 100);

HRMS analízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2$ alapján:

számított: 384,2651; talált: 384,2655.

2. példa

6-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-1-il]- -piridin-2-il-amin

A. 2-(2,5-Dietil-pirrolil)-6-[4-karboetoxi-metoxi-5,6,7,8- -tetrahidro-naftalin-1-il)-piridin

A vegyületet az 1. példa szerinti 2-(2,5-dimetil-pirrolil)-6-[4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-1-il)-piridinből állítjuk elő etil-bróm-acetáttal történő alkilezéssel, kálium-karbonát acetonitriles oldatát alkalmazva. Az elegyet 12 órát melegítjük visszafolyató hűtő alatt, lehűtjük, vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, hexán és etil-acetát elegyével eluálva olajat kapunk 83,5 %-os termeléssel.



$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 1,31 (t, $J=7$, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 4,26 (q, $J=7$, 2H), 4,66 (s, 2H), 5,90 (s, 2H), 6,64 (d, $J=8$, 1H), 7,12 (d, $J=8$, 1H), 7,20 (d, $J=8$, 1H), 7,35 (d, $J=8$, 1H), 7,82 (t, $J=8$, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3): 13,4, 14,2, 22,3, 22,9, 23,7, 28,7, 61,2, 65,5, 106,7, 107,8, 119,6, 123,0, 126,9, 127,7, 128,5, 133,4, 137,0, 138,1, 151,3, 156,0, 160,1, 169,0.

MS (%): 405 (alap +1, 100).

B. 2-(2,5-Dimetil-pirrolil)-6-[4-karboxi-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-1-il]-piridin

A 2A. példa szerinti vegyületből állítjuk elő, tetrahydrofuranban, metanolban és vízben történő hidrolízissel, lítium-hidroxid, mint bázis alkalmazásával szobahőmérsékleten 12 óra hosszat, majd a reakcióelegyet híg sósavba öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepárolva 100 % szilárd anyagot kapunk, amely 199-206 °C-on olvad.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 1,62 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 2,66 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 6,58 (d, $J=8$, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,31 (d, $J=8$, 1H), 7,80 (t, $J=8$, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3): 12,95, 22,1, 22,6, 23,4, 28,4, 65,0, 106,5, 107,7, 119,9, 123,3, 126,7, 127,4, 128,5, 132,8, 136,6, 138,3, 151,1, 155,9, 160,1, 171,2. MS (%): 377 (alap+, 100).

C. 2-(2,5-Dimetil-pirrolil)-6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-1-il]-piridin

Egy kondenzálóval és nitrogéngáz bevezető nyílással ellátott 100 ml-es gömblombikba bemérünk 100 mg, 0,27 mmól 2-(2,5-dimetil-pirrolil)-6-[4-karboxi-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-1-il]-piridint (az 1. példa szerinti termék), 20 ml víz-

mentes tetrahydrofuránt és 0,6 ml, 0,53 mmól lítium-hidrid 1 mólos tetrahydrofurános oldatát. A reakcióelegyet 16 órát melegítjük visszafolyató hűtő alatt, lehűtjük és 1N sósavval befasztjuk. Az elegy pH-ját 1N vizes nátrium-hidroxid oldattal 10-re állítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradék 118 mg, 100 % olajat közvetlenül felhasználjuk a következő lépésben.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 1,69 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,7-2,9 (m, 4H), 3,95 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 5,885 (s, 2H), 6,73 (d, $J=8$, 1H), 7,13 (d, $J=8$, 1H), 7,20 (d, $J=8$, 1H), 7,35 (d, $J=8$, 1H), 7,83 (t, $J=8$, 1H); MS (%): 363 (alap+, 100).

D. 6-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-5,6,7,8-tetrahydro-naftalin-1-il]-piridin-2-il-amin

Egy kondenzálóval és nitrogéngáz bevezető nyílással ellátott 100 ml-es gömblombikba bemérünk 118 mg, 0,27 mmól 2-(2,5-dimetil-pirrolil)-6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-5,6,7,8-tetrahydro-naftalin-1-il]-piridint, 453 mg, 6,5 mmól hidroxil-amin-hidrokloridot, 10 ml etanolt és 1 ml vizet. A reakcióelegyet 40 órát melegítjük visszafolyató hűtő alatt, lehűtjük és 1N sósavba öntjük. A vizes fázist etil-acetáttal mossuk, a pH-t 12-re állítjuk 6N nátrium-hidroxid oldat hozzáadásával, majd metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, metanol és metilén-klorid elegyével eluálva 100 mg, 100 % olajat kapunk, melyet sósav éteres elegyével a hidroklorid sóvá alakítva szilárd anyagot kapunk, amely 170-172 °C-on olvad.



$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 1,65 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,67 (m, 4H), 3,88 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 6,38 (d, $J=8$, 1H), 6,62 (m, 2H), 7,08 (d, $J=8$, 1H), 7,42 (t, $J=8$, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3): 22,27, 22,39, 22,74, 23,53, 28,11, 61,15, 68,96, 106,465, 107,655, 114,20, 126,21, 126,845, 133,395, 136,32, 137,98, 156,10, 156,53, 157,745, 158,26.

MS (%): 285 (alap+1, 100).

HRMS analízis a $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ képlet alapján:

számított: 285,1603; talált: 285,1622.

3. példa

6-[4-(2-(2-Dimetil-amino-etoxi)-etoxi)-naftalin-1-il]- -piridin-2-il-amin

A. 4-Bróm-1-fluor-naftalin

Egy kondenzálóval és nitrogéngáz bevezető nyílással felszerelt 50 ml-es gömblombikba bemérünk 3,75 ml, 5,0 g, 34,25 mmól 1-fluor-naftalint és 10 ml szén-tetrakloridot, majd 3 perc alatt belecsepegtetünk 1,7 ml, 5,5 g, 34,375 mmól brómot. Az elegyet 50-60 °C-ra melegítjük, miközben a hidrogén-bromid elpárolog 2 óra alatt, majd lehűtjük és bepároljuk. A maradékot metanolban feloldjuk és egész éjjel 0 °C-on tartjuk. Hideg metanollal leszűrjük és 4,62 g, 60 % sárga olajat kapunk, amelynek olvadáspontja szobahőmérséklet körüli.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 7,02 (t, $J=8$, 1H), 7,6-7,7 (m, 3H), 8,10 (d, $J=8,5$, 1H), 8,20 (d, $J=8,5$, 1H). GCMS (%): 224/226 (alap, $\text{Br}^{79}/\text{Br}^{81}$ 100).

B. 4-Fluor-naftalin-1-bórsav

Egy válaszfallal és nitrogéngáz bevezető nyílással felszerelt 250 ml-es háromnyakú gömblombikba bemérünk 4,62 g,

20,53 mmól 4-bróm-1-fluor-naftalint és 100 ml vízmentes tetrahidrofuránt. Az oldatot lehűtjük $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra és 5 perc alatt hozzácsepegtetjük 15,4 ml, 24,64 mmól 1,6 mólos butil-lítium hexános oldatát. A reakcióelegy $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 10 percig keverjük, majd hozzáadunk 4,2 ml, 3,59 g, 24,64 mmól trietil-borátot, az elegyet $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 20 percig keverjük és szobahőmérsékletre melegítjük. Egész éjjel keverjük szobahőmérsékleten, majd az elegyet telített vizes ammónium-klorid oldattal befagyasztjuk, 1N sósavval megsavanyítjuk és etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázist telített konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot hexánnal eldörzsölve 1,97 g, 51 % fehéres színű port kapunk monoaril- és diaril-bórsavak elegye formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 7,2-7,4 (m, 1H), 7,5-7,7 (m, 3H), 8,0-8,5 (m, 1H), 8,5 és 9,2 (m, 1H); APCI (-) (%): 189 (alap-1, 60).

C. 2-(2,5-Dimetil-pirrolil)-6-(4-fluor-naft-1-il)-piridin

Egy kondenzálóval és nitrogéngáz bevezető nyílással felszerelt 50 ml-es gömblombikba bemérünk 404 mg, 2,13 mmól 4-fluor-naftalin-1-bórsavat, 534 mg, 2,13 mmól 2-(2,5-dimetil-pirrolil)-6-bróm-piridint, 902 mg, 8,51 mmól nátrium-karbonátot, 150 mg tetrakisz-trifenil-foszfint, 10 ml etanolt és 2 ml vizet. Az elegyet egész éjjel melegítjük visszafolyató hűtő alatt, vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Nagyobb mennyiségű folyadékkal egyesítve, az egyesített szerves fázist telített konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, hexán és etil-acetát elegyével eluálva 4,72 g, 85 % olajat kapunk.



$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 2,25 (s, 6H), 5,92 (s, 2H), 7,1-7,2 (m, 2H), 7,4-7,6 (m, 4H), 7,95 (t, $J=8$, 1H), 8,12 (d, $J=8$, 1H), 8,19 (d, $J=8$, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3): 13,41, 106,97, 108,82, 109,02, 120,18, 120,78, 120,84, 123,42, 123,81, 123,96, 125,48, 126,20, 127,32, 127,68, 127,76, 128,56, 132,35, 133,90, 138,22, 151,87, 157,82, 158,30, 160,34.

MS (%): 317 (alap+1, 100).

HRMS analízis a $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{F}$ (alap+1) képlet alapján:

számított: 317,1454; talált: 317,1462.

D. 2-(2,5-Dimetil-pirrolil)-6-(2-(2-dimetil-amino-etoxi)-etoxi)-naft-1-il)-piridin

Egy kondenzálóval és nitrogéngáz bevezető nyílással felszerelt 20 ml-es gömblombikba bemérünk 126 mg, 0,949 mmól 2-(2-dimetil-amino-etoxi)-etanolt és 2 ml vízmentes dimetil-formamidot, majd 47 mg, 1,187 mmól nátrium-hidridet 60 %-os olajos diszperzió formájában. A reakcióelegyet 70 °C-ra melegítjük az alkoxid tökéletes képződésének biztosítására, majd hozzáadjuk 150 mg, 0,475 mmól 2-(2,5-dimetil-pirrolil)-6-(4-fluor-naft-1-il)-piridin 2 ml vízmentes dimetil-formamidos oldatát, és az elegyet 80 °C-on 30 percig melegítjük. Az elegyet lehűtjük, vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Nagyobb mennyiségű folyadékkal egyesítve, az egyesített szerves fázist telített konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, metanol és metilén-klorid elegyével eluálva 141 mg, 69 % olajat kapunk.



$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 2,24 (s, 6H), 2,32 (s, 6H), 2,61 (t, J=6, 2H), 3,76 (t, J=6, 2H), 3,98 (t, J=5, 2H), 4,35 (t, J=5, 2H), 5,90 (s, 2H), 6,89 (d, J=8, 1H), 7,21 (d, J=8, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,91 (t, J=8, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,36 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3): 13,45, 45,64, 58,68, 67,87, 69,33, 69,46, 104,34, 106,74, 119,71, 122,40, 123,48, 125,11, 125,20, 125,74, 126,87, 128,22, 128,59, 130,39, 131,88, 138,07, 151,68, 155,12, 159,02.

MS (%): 430 (alap+1, 100).

HRMS analízis a $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ (alap+1):

számított: 430,2495; talált: 430,2498.

E. 6-[4-(2-(2-Dimetil-amino-etoxi)-etoxi)-naftalin-1-il]-piridin-2-il-amin

Az 1F. példa szerint állítjuk elő 91 %-os termeléssel, op.: 60-75 °C (bomlik), hidroklorid só formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 2,26 (s, 6H), 2,54 (t, J=6, 2H), 3,71 (t, J=6, 2H), 3,95 (t, J=5, 2H), 4,31 (t, J=5, 2H), 4,59 (bs, 2H), 6,41 (d, J=8, 1H), 6,83 (m, 2H), 7,435 (m, 4H), 8,09 (m, 1H), 8,31 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3): 45,88, 58,93, 67,96, 69,56, 69,68, 104,43, 106,54, 115,20, 122,23, 125,06, 125,88, 126,64, 127,17, 131,60, 132,17, 137,98, 154,71, 157,77, 158,11.

MS (%): 352 (alap+1, 100).

Analízis a $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 9/4\text{H}_2\text{O} \cdot 1/2(\text{C}_4\text{H}_8\text{O})$ képlet alapján:

számított: C, 55,31; H, 7,28; N, 8,64;

talált: C, 55,31; H, 7,28; N, 8,64.



4. példa

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-naftalin-1-il-oxi-metil]-ciklohexanol

A 3. példa szerint járunk el, 1-hidroxi-ciklohexán-metanol alkalmazásával 74 %-os termeléssel kapjuk a hidroklorid sót cserszínű por formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 0,9-1,9 (m, 10H), 4,02 (s, 2H), 4,89 (bs, 2H), 6,54 (d, $J=8$, 1H), 6,87 (m, 2H), 7,5-7,6 (m, 4H), 8,10 (m, 1H), 8,31 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3): 18,98, 21,76, 25,86, 26,34, 29,68, 34,56, 60,40, 71,11, 75,75, 104,52, 107,08, 112,48, 115,21, 121,94, 125,30, 125,61, 125,77, 126,84, 127,48, 130,63, 132,08, 138,55, 154,83, 156,58, 157,79.

MS (%): 349 (alap+1, 100).

HMR analízis a $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ képlet alapján:

számított: 349,1760; talált: 349,1786.



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sói - ahol

A és B együtt a fenilgyűrűvel kondenzált gyűrűt képez, amely telített vagy telítetlen és 5-7 gyűrűatomot tartalmaz, ezek a gyűrűatomok adott esetben 1-2 heteroatomot, mégpedig egymástól függetlenül nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot képviselnek, azzal a megkötéssel, hogy két szomszédos gyűrűtag nem lehet heteroatom;

X jelentése oxigénatom vagy vegyértékvonal;

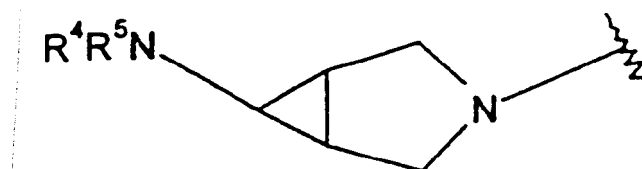
Y jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R¹ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy -NR²R³-mal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol R² és R³ egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, alkil-, aril-, aralkil- vagy tetrahydro-naftalin-csoport, ahol az arilcsoport vagy az aralkilcsoport arilrésze fenil- vagy naftilcsoport lehet, az alkilcsoport vagy az aralkilcsoport alkilrésze 1-6 szénatomos és egyenes vagy elágazó láncú lehet, és az arilcsoport, a tetrahydro-naftalin-csoport vagy az aralkilcsoport arilrésze adott esetben 1-3 halogénatommal, nitro-, ciano-, amino-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkil-amino-csoporttal van helyettesítve;

vagy R² és R³ a kapcsolódó nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt, vagy telített vagy telítetlen ciklusos vagy biciklusos gyűrűt képez.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol az R^2 -ből és R^3 -ból képezett heterociklusos gyűrű piperidin-, azetidín-, piperazin- vagy pirrolidingyűrű, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenssel, mégpedig egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, amino-, 1-8 szénatomos alkil-amino-, di(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoporttal, fenil-szubsztituált 5- vagy 6-tagú, 1-4 gyűrűs nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűvel, benzoil-, benzoil-metil-, benzil-karbonil-, fenil-amino-karbonil-, fenil-etil- vagy fenoxi-karbonil-csoporttal lehet helyettesítve; és az előző szubsztituensek bármelyikének fenil-csoportja adott esetben egy vagy több halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, nitro-, amino-, ciano-, trifluor-metil- vagy OCF_3 csoporttal lehet helyettesítve.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol R^2 és R^3 a kapcsolódó nitrogénatommal együtt 6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]-hex-2-il-csoportot képez, melynek képlete a következő:



ahol R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil-, naftil-, (1-6 szénatomos alkil)- $C(=O)$ -, $HC(=O)$ -, (1-6 szénatomos alkoxi)- $C(=O)$ -, fenil- $C(=O)$ -, naftil- $C(=O)$ - vagy $R^6R^7NC(=O)$ - képletű csoport, és ahol R^6 és R^7 mindegyike egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol A és B együtt a fenilcsoporttal kondenzált gyűrűt képez.



5. A 4. igénypont szerinti vegyület, ahol a kondenzált gyűrű és a fenilgyűrű naftalincsoportot alkot.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol X jelentése oxigénatom.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol Y jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol R^1 jelentése $-\text{NR}^2\text{R}^3$ -mal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport.

9. A 8. igénypont szerinti vegyület, ahol R^1 jelentése $-\text{NR}^2\text{R}^3$ -mal szubsztituált 2-szubsztituált etilcsoport.

10. A 7. igénypont szerinti vegyület, ahol R^2 és R^3 a kapcsolódó nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt képez, amely lehet 3-azabicyclo[3.1.0]hexil-, piperidin- vagy piperazingyűrű.

11. A 10. igénypont szerinti vegyület, ahol a gyűrű 3-azabicyclo[3.1.0]hexil-gyűrű.

12. A 7. igénypont szerinti vegyület, ahol R^2 és R^3 mindegyike egymástól függetlenül metil-, etil- vagy propilcsoport.

13. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol A és B együtt a fenilgyűrűhöz kondenzált gyűrűt képez, a kondenzált gyűrű és a fenilgyűrű együtt naftalincsoportot képez, X jelentése oxigénatom, Y jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, R^1 jelentése $\text{R}^2\text{R}^3\text{NCH}_2\text{CH}-$ képletű csoport, és R^2 és R^3 együtt azabicyclo-hexán-, piperidin- vagy piperazingyűrűt képez, vagy R^2 és R^3 mindegyike egymástól függetlenül metil-, etil- vagy propilcsoport.

14. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely lehet:

1-[4-(6-amino-piridin-2-il)-naftain-1-il-oxi-metil]-ciklohexanol;

6-[4-(2-(2-dimetil-amino-etoxi)-etoxi)-naftalin-1-il]-piridin-2-il-amin;

6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-1-il]-piridin-2-il-amin; vagy

6-[4-(2-(2-dietil-amino-etoxi)-etoxi)-naftalin-1-il]-piridin-2-il-amin.

15. Az 1. igénypont szerinti (I-a) általános képletű vegyület, ahol a szaggatott vonal adott esetben jelenlevő kettős kötést jelent;

Y jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

R¹ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy -NR²R³ csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol

R² és R³ egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, alkil-, aril-, aralkil- vagy tetrahidro-naftalin-csoport, ahol az arilcsoport vagy az aralkilcsoport arilrésze fenil- vagy naftilcsoport lehet, az alkilcsoport vagy az aralkilcsoport alkilrésze 1-6 szénatomos és egyenes vagy elágazó láncú lehet, és az arilcsoport, a tetrahidro-naftalin-csoport vagy az aralkilcsoport arilrésze adott esetben 1-3 halogénatommal, nitro-, ciano-, amino-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkil-amino-csoporttal van helyettesítve;

vagy R² és R³ a kapcsolódó nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt, vagy telített vagy telítetlen ciklusos vagy biciklusos gyűrűt képez.

16. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely a következő lehet:



6-[4-(2-(2-dietil-amino-etoxi)-etoxi)-naftalin-1-il]-piridin-2-il-amin;

6-[4-(2-(2-dipropil-amino-etoxi)-etoxi)-naftalin-1-il]-piridin-2-il-amin;

6-[4-(2-(2-(N-metil,N-benzil)-amino-etoxi)-etoxi)-naftalin-1-il]-piridin-2-il-amin;

6-[4-(2-(2-(1-piperidinil)-etoxi)-naftalin-1-il)-piridin-2-il-amin];

6-[4-(2-(2-(N-metil-piperazin-4-il)-etoxi)-etoxi)-naftalin-1-il]-piridin-2-il-amin; és

6-[4-(2-(2-(6-amino-3-azabiciklo[3.1.0]hex-2-il)-etoxi)-etoxi)-naftalin-1-il]-piridin-2-il-amin.

17. Gyógyszerkészítmény, amely gyógyászati lag elfogadható hordozót és az 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét tartalmazza emlősök betegségének, rendellenességének vagy állapotának kezelésére, amely a következő lehet: akut gerincagyi sérülés; szorongásos rendellenesség, pl. pánikbetegség, tériszony, pánikrendellenesség tériszonnal vagy anélkül, tériszony pánikrendellenesség nélkül, speciális fóbia, közösségi fóbia, kényszerképzet rendellenesség, trauma utáni stressz rendellenesség és akut stressz rendellenesség; rák, pl. agydaganat, mellrák, végbélrák, tüdőrák, májrák, petefészekrák, prosztatarák, bőr- és gyomorrák; továbbá asztrocitóma, karcinóma, glioblasztóma, leukémia, limfóma, melanóma és szarkóma; felismerési rendellenesség, pl. amnéziás rendellenesség, delírium, demencia és egyéb felismerési rendellenességek; hányás; epilepszia; gyomor-bélrendszeri állapot, pl. Crohn betegség, gyulladáshos bélszindróma és fekélyes kolitisz; glaukoma;



fejfájásos rendellenesség, pl. migrén, cluster és vaszkuláris fejfájás; Huntington kór; gyulladásos rendellenesség, pl. felnőtt légúti disztressz szindróma (ARDS), artritiszes rendellenességek, asztma, bőrsérülések, köszvény, gyulladásos bélbetegség, üszkösödő vaszkulitidisz, neurogén gyulladás, pikkelysömör, reperfúziós sérülés, stroke és szisztémikus gyulladásos reakció szindróma; pigment degeneráció; elhízás; neurodegeneratív betegség, pl. Alzheimer kór, ALS, szklerózis multiplex és Parkinson kór; patológiai állapot, pl. kardiomiopátia, diabéteszes neuropátia és diabéteszes nefropátia; pszichotikus állapot, pl. skizofrénia, skizofrénia-szerű rendellenesség, skizoaffektív rendellenesség, hallucinációs rendellenesség, rövid pszichotikus rendellenesség, osztott pszichotikus rendellenesség, az általános egészségi állapotból fakadó pszichotikus rendellenesség és egyéb pszichotikus rendellenességek; alvási rendellenesség, pl. primer alvási rendellenesség, más mentális rendellenességgel összefüggő alvási rendellenesség, az általános egészségi állapotból fakadó alvási rendellenesség és egyéb alvási rendellenességek; stroke; anyaggal való visszaélés rendellenesség, pl. alkohollal, amfetaminnal, koffeinnel, kannabisszal, kokainnal, hallucinogén anyaggal, inhaláló szerrel, nikotinnal, opioid anyaggal, fenciklidinnel, nyugtatóval, altatóval, csillapítószerrel és több anyaggal kapcsolatos rendellenességek; toxémiás (vérmérgezéses) állapot, pl. ARDS, hipovolémiás sokk, neuron toxicitás, szeptikus sokk és traumás sokk; vagy traumás állapot, pl. mellkas trauma és fejtrauma.

18. Az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása gyógyszer előállítására, amellyel a következő betegségek kezelhetők:



akut gerincagyi sérülés; szorongásos rendellenesség, pl. pánikbetegség, tériszony, pánikrendellenesség tériszonnal vagy anélkül, tériszony pánikrendellenesség nélkül, speciális fóbia, közösségi fóbia, kényszerképzet rendellenesség, trauma utáni stressz rendellenesség és akut stressz rendellenesség; rák, pl. agydaganat, mellrák, végbélrák, tüdőrák, májrák, petefészekrák, prosztatatarák, bőr- és gyomorrák; továbbá asztrocitóma, karcinóma, glioblasztóma, leukémia, limfóma, melanóma és szarkóma; felismerési rendellenesség, pl. amnéziás rendellenesség, delírium, demencia és egyéb felismerési rendellenességek; hányás; epilepszia; gyomor-bélrendszeri állapot, pl. Crohn betegség, gyulladásos bélszindróma és fekélyes kolitisz; glaukoma; fejfájásos rendellenesség, pl. migrén, cluster és vaszkuláris fejfájás; Huntington kór; gyulladásos rendellenesség, pl. felnőtt légúti disztressz szindróma (ARDS), artritiszes rendellenességek, asztma, bőrsérülések, köszvény, gyulladásos bélbetegség, üszkösödő vaszkulitidisz, neurogén gyulladás, pikkelysömör, reperfüziós sérülés, stroke és szisztémikus gyulladásos reakció szindróma; pigment degeneráció; elhízás; neurodegeneratív betegség, pl. Alzheimer kór, ALS, szklerózis multiplex és Parkinson kór; patológiai állapot, pl. kardiomiopátia, diabéteszes neuropátia és diabéteszes nefropátia; pszichotikus állapot, pl. skizofrénia, skizofrénia-szerű rendellenesség, skizoaffektív rendellenesség, hallucinációs rendellenesség, rövid pszichotikus rendellenesség, osztott pszichotikus rendellenesség, az általános egészségi állapotból fakadó pszichotikus rendellenesség és egyéb pszichotikus rendellenességek; alvási rendellenesség, pl. primer alvási rendellenesség, más mentális

rendellenességgel összefüggő alvási rendellenesség, az általános egészségi állapotból fakadó alvási rendellenesség és egyéb alvási rendellenességek; stroke; anyaggal való visszaélés rendellenesség, pl. alkohollal, amfetaminnal, koffeinnel, kannabisszal, kokainnal, hallucinogén anyaggal, inhaláló szerrel, nikotinnal, opioid anyaggal, fenciklidinnel, nyugtatóval, alattatóval, csillapítószerrel és több anyaggal kapcsolatos rendellenességek; toxémiás állapot, pl. ARDS, hipovolémiás sokk, neuron toxicitás, szeptikus sokk és traumás sokk; vagy traumás állapot, pl. mellkas trauma és fejtrauma.

19. Gyógyászati készítmény, amely gyógyászatilag elfogadható hordozót és az 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét tartalmazza nitrogén(II)-oxid szintáz (NOS) aktivitásának gátlására emlősnél.

20. Az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása gyógyszer előállítására, amellyel NOS aktivitása gátolható emlősnél.

21. Gyógyászati készítmény betegség, rendellenesség vagy állapot kezelésére emlősnél, ahol a készítmény gyógyászatilag elfogadható hordozót és az 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét tartalmazza NOS aktivitásának gátlására emlősnél, ahol a betegség, rendellenesség vagy állapot a következő lehet: akut gerincagyi sérülés; szorongásos rendellenesség, pl. pánikbetegség, tériszony, pánikrendellenesség tériszonnal vagy anélkül, tériszony pánikrendellenesség nélkül, speciális fóbia, közösségi fóbia, kényszerképzet rendellenesség, trauma utáni stressz rendellenesség és akut stressz rendellenesség; rák, pl. agydaganat, mellrák, végbélrák, tüdőrák, májrák, petefészekrák, prosztatatarák, bőr- és



gyomorrák; továbbá asztrocitóma, karcinóma, glioblasztóma, leukémia, limfóma, melanóma és szarkóma; felismerési rendellenesség, pl. amnéziás rendellenesség, delírium, demencia és egyéb felismerési rendellenességek; hányás; epilepszia; gyomor-bélrendszeri állapot, pl. Crohn betegség, gyulladásos bélszindróma és fekélyes kolitisz; glaukoma; fejfájásos rendellenesség, pl. migrén, cluster és vaszkuláris fejfájás; Huntington kór; gyulladásos rendellenesség, pl. felnőtt légúti disztressz szindróma (ARDS), artritiszes rendellenességek, asztma, bőrsérülések, köszvény, gyulladásos bélbetegség, üszkösödő vaszkulitidisz, neurogén gyulladás, pikkelysömör, reperfúziós sérülés, stroke és szisztémikus gyulladásos reakció szindróma; pigment degeneráció; elhízás; neurodegeneratív betegség, pl. Alzheimer kór, ALS, szklerózis multiplex és Parkinson kór; patológiai állapot, pl. kardiomiopátia, diabéteszes neuropátia és diabéteszes nefropátia; pszichotikus állapot, pl. skizofrénia, skizofrénia-szerű rendellenesség, skizoaffektív rendellenesség, hallucinációs rendellenesség, rövid pszichotikus rendellenesség, osztott pszichotikus rendellenesség, az általános egészségi állapotból fakadó pszichotikus rendellenesség és egyéb pszichotikus rendellenességek; alvási rendellenesség, pl. primer alvási rendellenesség, más mentális rendellenességgel összefüggő alvási rendellenesség, az általános egészségi állapotból fakadó alvási rendellenesség és egyéb alvási rendellenességek; stroke; anyaggal való visszaélés rendellenesség, pl. alkohollal, amfetaminnal, koffeinnel, kannabisszal, kokainnal, hallucinogén anyaggal, inhaláló szerrel, nikotinnal, opioid anyaggal, fenciklidinnel, nyugtatóval, altatóval, csillapítószerrel

és több anyaggal kapcsolatos rendellenességek; toxémiás (vérmérgezéses) állapot, pl. ARDS, hipovolémiás sokk, neuron toxicitás, szeptikus sokk és traumás sokk; vagy traumás állapot, pl. mellkas trauma és fejtrauma.

22. Az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása gyógyszer előállítására, amellyel NOS aktivitása gátolható emlősnél, ahol a betegség, rendellenesség vagy állapot a következő lehet: akut gerincagyi sérülés; szorongásos rendellenesség, pl. pánikbetegség, tériszony, pánikrendellenesség tériszonnal vagy anélkül, tériszony pánikrendellenesség nélkül, speciális fóbia, közösségi fóbia, kényszerképzet rendellenesség, trauma utáni stressz rendellenesség és akut stressz rendellenesség; rák, pl. agydaganat, mellrák, végbélrák, tüdőrák, májrák, petefészekrák, prosztatatarák, bőr- és gyomorrák; továbbá asztrocitóma, karcinóma, glioblasztóma, leukémia, limfóma, melanóma és szarkóma; felismerési rendellenesség, pl. amnéziás rendellenesség, delírium, demencia és egyéb felismerési rendellenességek; hányás; epilepszia; gyomor-bélrendszeri állapot, pl. Crohn betegség, gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegség és fekélyes kolitisz; glaukoma; fejfájásos rendellenesség, pl. migrén, cluster és vaszkuláris fejfájás; Huntington kór; gyulladáshoz kapcsolódó rendellenesség, pl. felnőtt légúti disztressz szindróma (ARDS), artritiszes rendellenességek, asztma, bőrsérülések, köszvény, gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegség, üszkösödő vaszkulitidisz, neurogén gyulladás, pikkelysömör, reperfüziós sérülés, stroke és szisztémikus gyulladáshoz kapcsolódó reakció szindróma; pigment degeneráció; elhízás; neurodegeneratív betegség, pl. Alzheimer kór, ALS, szklerózis multiplex és Parkinson kór; patológiai állapot,



pl. kardiomiopátia, diabéteszes neuropátia és diabéteszes nefropátia; pszichotikus állapot, pl. skizofrénia, skizofréniaszerű rendellenesség, skizoaffektív rendellenesség, hallucinációs rendellenesség, rövid pszichotikus rendellenesség, osztott pszichotikus rendellenesség, az általános egészségi állapotból fakadó pszichotikus rendellenesség és egyéb pszichotikus rendellenességek; alvási rendellenesség, pl. primer alvási rendellenesség, más mentális rendellenességgel összefüggő alvási rendellenesség, az általános egészségi állapotból fakadó alvási rendellenesség és egyéb alvási rendellenességek; stroke; anyaggal való visszaélés rendellenesség, pl. alkohollal, amfetaminnal, koffeinnel, kannabisszal, kokainnal, hallucinogén anyaggal, inhaláló szerrel, nikotinnal, opioid anyaggal, fenciklidinnel, nyugtatóval, altatóval, csillapítószerrel és több anyaggal kapcsolatos rendellenességek; toxémiás (vérmérgezéses) állapot, pl. ARDS, hipovolémiás sokk, neuron toxicitás, szeptikus sokk és traumás sokk; vagy traumás állapot, pl. mellkas trauma és fejtrauma.

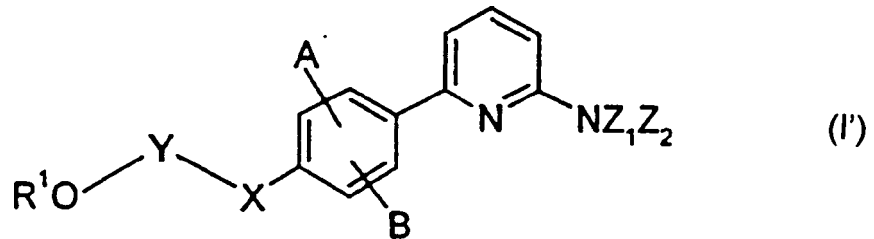
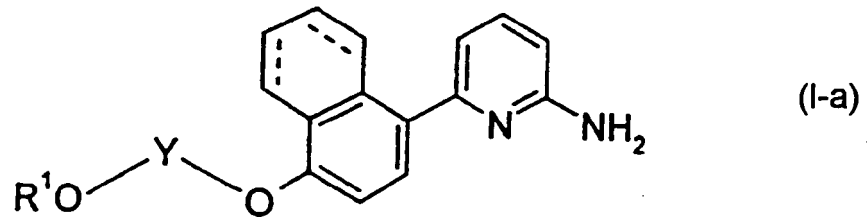
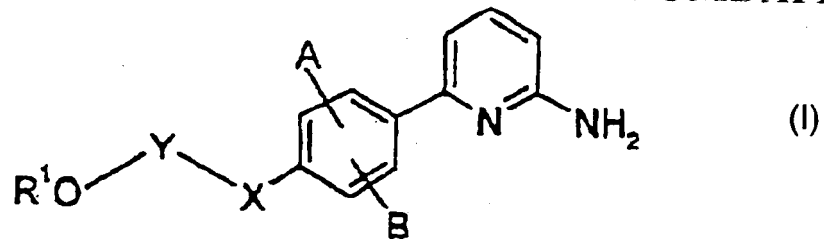
A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

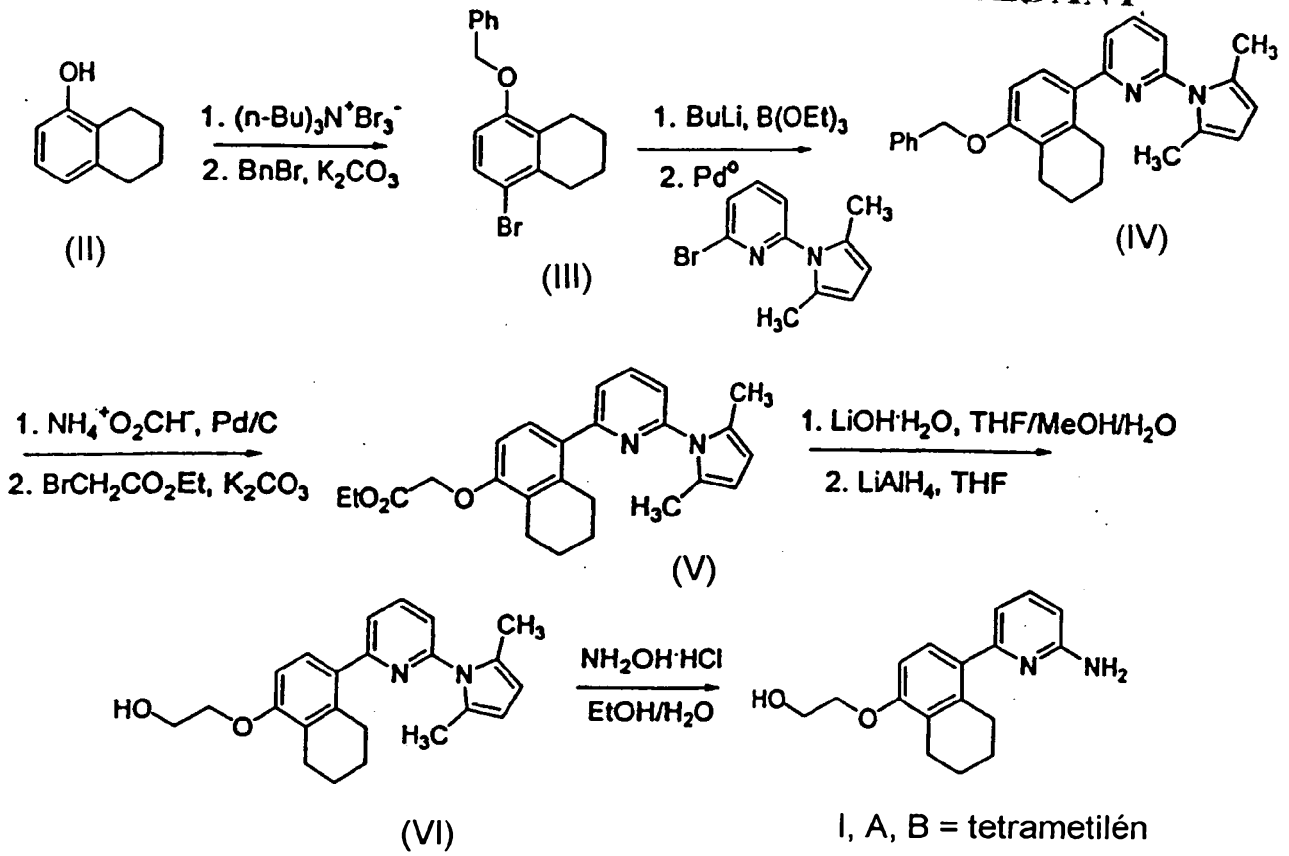

Kerény Judit
szabadalmi ügyvivő

NYOMDAPÉLDÁNY



1. reakcióvázlat

NYOMDAPÉLDÁNY



2. reakcióvázlat

