

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 106811 A

7(51) C 07 D 471/04

A 61 K 31/505

A 61 P 29/00

//(C 07 D 471/04

C 07 D 239:00

C 07 D 221:00)

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 106811 A

(22) Заявено на 11.06.2002

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 9904624 (32) 17.12.99 (33) HU

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 12 на 29.12.2002

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

SYNTHELABO, PARIS (FR)

PARIS (FR)

(72) Изобретател(и):

Peter Aranyi

Sandor Batori, Budapest (HU)

Stephane Dessila, Canet (FR)

Istvan Hermecz

Zoltan Kapui

Ferenc Levai

Endre Mikus, Budapest (HU)

Marc Pascal, Dremi-Lafage (FR)

Lajos T. Nagy, Budapest (HU)

Bruno Simonot, Montpellier (FR)

Katalin Urban Szabo, Budapest

Marton Varga, Dunakeszi

Lelle Vasvarine Debreczy, Budapest (HU)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

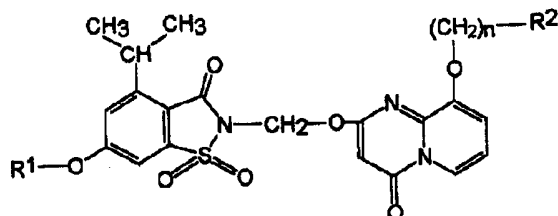
PCT/HU00/00130, 14.12.2000

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO01/44245, 21.06.2001

(54) ПРОИЗВОДНИ НА ЗАХАРИН КАТО ОРАЛНИ АКТИВНИ ИНХИБИТОРИ НА ЕЛАСТАЗА

(57) Изобретението се отнася до активни съединения с обща формула



в която R¹ означава метилова, етилова или 2-морфолинетилова група, R² е пиперидинова, морфолинова или 4-метилпиперазинова група, n има стойност 2 или 3. Изобретението се отнася също до техни соли, солвати и хидрати.

31 претенции, 3 фигури

BG 106811 A

11.05.02

2191/02-ГП

106 811

ПРОИЗВОДНИ НА ЗАХАРИН КАТО ОРАЛНИ АКТИВНИ ИНХИБИТОРИ НА ЕЛАСТАЗА

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Настоящото изобретение се отнася до активни съединения за орална употреба с обща формула (I), които са полезни, като еластазен тип ензимни инхибитори, например инхибитори на левкоцитна еластаза при човек; до техни соли, солвати, хидрати на съединенията или техни соли, до фармацевтични състави, съдържащи тези съединения, до употребата на съединенията с обща формула (I), до получаването на съединенията с обща формула (I) и до новите междинни продукти с общата формула (III), които се използват за тяхното получаване.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

От литературата е известно, че някои групи от съединения притежават еластаза, преди всичко инхибиторна активност на човешка левкоцитна еластаза. Такъв тип съединения са например производни на

2
11.06.03

пептидилтрифлуорметилкетон, производни на 7-дибромцефам или производни на бензоизотиазолонa.

В Европейска патентна заявка N° 626.378 и 483.928 и в J. Med. Chem. 38 (23) 4687-4692 (1995) са описани ред производни на 1,2-бензизотиазол-(H)-3-он с *in vitro* с инхибиторна активност върху човешка левкоцитна еластаза. Типични представители на тези съединения са 2-(3-хлор-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]-пиримидин-2-ил)-оксиметил-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-(1H)-3-он-1,1-диоксид (EP-0626378A, Пример 4D) и 2-[9-(2-пиролидиноетокси)-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-2-ил]-оксиметил-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-(1H)-3-он-1,1-диоксид (EP-0626378A, Пример 9E), за тези съединения, обаче в горната литература или в която и да е друга публикация от областта не е отбелязана орална активност.

ОПИСАНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Ние целяхме да открием нови молекули, които са инхибитори на еластаза, показващи висока орална инхибиторна активност срещу еластазен тип, по-специално човешки левкоцитен еластазен тип ензими, показващи добра стабилност, дълготраен ефект и в двете *in vivo* и *in vitro*, висока избирателност, добра абсорбция и благоприятни фармакохимични, физикохимични характеристики, които ги правят добри кандидати за подобряване на лекарства.

Ние открихме, че в случаят на структурата на 2-(4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]-пиримидин-2-ил)-оксиметил-4-изопропил-6-заместен-1,2-бензизотиазол-(1H)-3-он-1,1-диоксид, ако въведем специален заместител в положение 9 на пиридо[1,2-a]пиримидинов остатък и метокси, етокси или 2-морфолинетокси група в положение 6 на бензизотиазоловия остатък, ние получаваме нови инхибитори на ензими, притежаващи много значителна орална активност, комбинирано с ред от желаните благоприятни свойства.

ПОДРОБНО ОПИСАНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Настоящото изобретение се отнася именно до съединенията с обща формула (I), където

R^1 означава метилова група, етилова група или 2-морфолинетилова група;

R^2 означава пиперидинова, морфолинова или 4-метилпиперазинова група;

n е 2 или 3,

и до техни соли, солвати, включително хидрати.

Солвати означават солватите на съединенията с общата формула (I) или солвати на соли на съединенията притежаващи обща формула (I).

Солеобразуващ партньор на съединенията с общата формула (I) може да бъде всяко фармацевтично приемливо органично или неорганично съединение, например като рацемични или оптически активни органични съединения: янтьрна киселина, малеинова киселина, фумарова киселина, винена киселина, лимонена киселина, бензоена киселина, α -хидроксифенилоцетна киселина и като неорганични съединения: солна, бромоводородна, азотна, фосфорна или сярна киселина.

Особено предпочетени представители на съединенията с общата формула (I) съдържат метокси група или 2-морфолинетилова група, като заместител R^1 , пиперидинова, 4-метилпиперазинова или морфолинова група за R^2 и n е 2 или 3.

Следващ предмет на настоящето изобретение е методът за получаването на съединенията с общата формула (I), който включва взаимодействие на съединение с общата формула (II), където R^1 е същото, както по-горе и X означава халогенен атом, със съединение с общата формула (III), където значението на R^2 и n са същите, както е дадено по-горе, и ако е желателно, превръщане на получените съединения с общата формула (I), където значението на R^1 , R^2 и n са същите, както по-горе, в техни соли или освобождавайки ги от техни соли.

Взаимодействието на съединения с общата формула (II) и (III) предпочетено се провежда в органичен разтворител, като например диметил-формаид, в присъствието на средство свързващо киселина, предпочетено в присъствието на органична или неорганична база, като например триетиламин, при или над стайната температура.

Получаване на познатите съединения с общата формула (II) и на новите съединения с общата формула (III), започва от съединения, които са търговски продукти, чрез познати методи.

Получени са подходящите 3-заместени пиридини чрез взаимодействие на 2-амино-3-хидроксипиридин (*Biochem. J.* 46, 506-508 (1950)) с 1-(2-халогенетил)-пиперидин или 1-(3-халогенпропил)-морфолин или 2-(4-метил-пиперазин)-етанол. Взаимодействие на халогенопроизводни с 2-амино-3-хидроксипиридин се провежда в смес от вода и органичен разтворител, предпочетено в присъствието на катализатор за фазов пренос. Заместените алкохоли се свързват с 2-амино-3-хидроксипиридин чрез реакция на Mitsunobu (*Organic reaktions/* Editor D. Hughes/ Vol 42, 335-656 John Wiley and Sons, New York 1992).

Като следващ предмет на настоящето изобретение, получените 2-амино-3-заместени пиридини се подлагат на взаимодействие с активен естер на малоновата киселина, напр. с бис-2,4,6-трихлорфенилов естер на киселината (*Monatsch. Chem.* 89 S 143-153 (1958)), предпочетено при повишена температура, евентуално в присъствието на фосфорилхлорид, до получаването на 2-хидрокси-9-заместени-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]-пиримидини, новите съединения с общата формула (III), където значението на R² и n е същото, както е дадено по-горе.

Получени са съединенията с общата формула (II), където значението на R¹ е същото, както е определено по-горе и X означава халогенен атом, предпочетено хлорен или бромнен атом, чрез получаване на 4-изопропил-6-метокси- или 4-изопропил-6-етокси-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксид (*J. Med. Chem.* 38 (23), 4687-4692 (1995), Synlett, November 1994, 933-934)),

подобно на описанието в Европейски патент N° 626378A1 Пример 1(b) или 483928A1 Пример 5I и превръщането им в подходящите 2-хлор-метилови или 2-бромметилови производни.

Получено е 2,4-дихлорбензоилоксиметловото производно, съгласно методът от Пример 1A от последният от двата Европейски патента. 2,4-Дихлорбензоилоксиметловото производно може също така да бъде превърнато в 2-халогенетилловото производно.

6-Хидроксилната група на 2-(2,4-дохлорбензоилоксиметл)-4-изо-пропил-6-хидрокси-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксид описан в EP-483928A1 Пример 1AW може да бъде превърната в хетероарилалкилоксидова група.

По-нататъшен предмет на настоящето изобретение са фармацевтичните продукти, които съдържат съединенията с общата формула (I) и/или техните соли, солвати, хидрати, които предпочетено са продукти за орално приложение, но продуктите за инхалация и парентералните продукти също така оформят предмета на изобретението. Горните лекарствени продукти могат да бъдат твърди или течни, като например таблетки, капсули, разтвори, суспензии или емулсии. Предпочетени са твърди форми на лекарствения продукт, преди всичко таблетки и капсули. Горните лекарствени продукти се получават чрез прилагане на добавки и технологични методи, които се използват общоприето във фармацевтичната индустрия.

Съединенията с общата формула (I), съгласно настоящето изобретение са полезни за лечението на болести, чиято поява е свързана с освобождаване, висока концентрация и протеолитична активност на ензима еластаза. Такива са например възпалителни чревни болести (страдание от крайно чувствителни черва, синдром на крайно чувствителни черва, болест на *Crohn*, възпален колит), белодробно високо кръвно налягане, педиатрична бронхобелодробна дисплазия, ринит, болест на хронично затрудняване на белия дроб (*chronic obstructive lung disease*, COPD),

цистит, цистални фибрози, остър панкреатит, хепатит, имуниологично възпаление предизвикано от имунокомплекс III.тип (еритематодна кожна туберкулоза, синдром на Goodpasture, хроничен хепатит, алвеолит), дерматит, псориазис, розацея, васкулит, IV. тип имунологична възпалителна реакция (напр. в курса на туберкулоза, лепроза, Лесманиоза (*Leishmaniosis*), Блостомикоза (*Blastomycosis*), Хистомиаза (*Schistomiasis*), гломерулен нефрит, подагра-артрит, множествена склероза, бронхиална астма, синдром на затруднено дишане при възрастни (ARDS), загуба на α_1 -антитрипсин, хроничен бронхит, емфизем (включително неонатален белодробен емфизем), пневмония от неутрофилен произход, хирургическа операция, сепсис, травма, остри възпаления, инфекции, DIC-синдром, инфаркт на миокарда, ревматичен артрит и рак.

Левкоцитни, протеолитни ензими освободени от левкоцити, като еластази също така играят съществена роля при развитието на различните увреждания на тъканите, причинени от повторно обливане, което се появяващо се след исхемичен случай.

Следващ предмет на изобретението е използването на съединенията с общата формула (I) за лечението на болестите изброени горе.

Съдържанието от всички публикации, включително, но не ограничено до патенти и патентни заявки цитирани в тази спецификация са включени тук чрез цитат.

Също така, ще бъде очевидно за специалистите от областта, че съединение с общата формула (I) може да бъде приложено съвместно с други терапевтични и/или профилактични средства и/или лекарства, които не са медицински несъвместими с него.

Съединения с общите формули (I) и (II), състави и тяхната биологична активност са демонстрирани чрез следващите примери, без ограничаване на претенциите до примерите.

11.05.02

ОПИСАНИЕ НА ПРИМЕРИТЕ

Пример 1

2-амино-3-(2-пиперидинетокси)пиридин

2-Амино-3-хидроксипиридин (110.12 g, 1 мол) (*Biochem. J.* **46**, 506-508 (1950)) се разтваря в 500 ml 40%-ен разтвор на натриева основа. Кафяво-оцветен разтвор се продухва с аргон и се прибавят 2 g от тетрабутиламониев йодид в 500 ml дихлорметан, след това се прибавят 184.11 g (1 мол) от 1-(2-хлоретил)пиперидин хидрохлорид (*Chem. Ber.* **38** S 3136-3139 (1905)), при разбъркване. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 5 дни, след това се прибавят 500 ml дихлорметан и 200 ml вода, фазите се смесват добре и се разделят. Водната фаза се екстрахира с 2 x 150 ml дихлорметан, обединената органична фаза се промива с 3 x 200 ml вода, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Червено-кафявият кристален суров продукт се прекристализира из ацетон.

Продукт: 144.71 g (38%) 2-амино-3-(2-пиперидинетокси)-пиридин (т.т. 105-106°C)

ЯМР, δ_H (200 MHz, диметилсулфоксид- d_6 (DMCO- d_6)):

1.37 (2H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 1.48 (4H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 2.42 (4H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 2.64 (2H, t, $J=5.8$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.01 (2H, t, $J=5.8$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.63 (2H, s, NH_2), 6.47 (1H, dd, $J=7.7, 5.0$, 5-H), 7.03 (1H, dd, $J=7.7, 1.2$, 6-H), 7.51 (1H, dd, $J=5.0, 1.2$, 4-H).

Пример 2

2-хидрокси-9-(2-пиперидинетокси)-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]-пиримидин

Смес от 88.5 g (0.4 мола) от 2-амино-3-(2-пиперидинетокси)-пиридин и 550 ml сух ацетон се загрява до температура на кипене на обратен хладник, след това към нея на малки порции се прибавят 185.2 g (0.4 мола) от бис-2,4,6-трихлорфенилмалонат. Загряването продължава още 1.5 часа и тогава сместа се охлажда и се държи в хладилник за една нощ. Утаените

11.05.00

кристали се филтруват, матерният разтвор се концентрира до получаване на допълнителни кристали, всички кристали се обединяват и се промиват с ацетон. Полученият суров продукт се пречиства чрез флеш хроматография. Първо се елуира остатъчния 2,4,6-трихлорфенол чрез дихлорметан, след това съединението от заглавието чрез смес метанол - дихлорметан (1 : 1). Вторият елуат се изпарява и суши под вакуум.

Продукт: 69.31 g (60%) 2-хидрокси-9-(2-пиперидинетокси)-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин (т.т. 171-172°C)

ЯМР, δ_H (200 MHz, диметилсулфоксид- d_6 (DMCO- d_6)): 1.39 (2H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 1.50 (4H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 2.50 (4H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 2.83 (2H, t, $J=5.9$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.27 (2H, t, $J=5.9$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.63 (2H, s, NH_2), 5.16 (1H, s, 3-H), 7.13 (1H, t, $J=7.3$, 7-H), 7.50 (1H, d, $J=7.3$, 8-H), 8.50 (1H, d, $J=6.4$, 6-H).

Пример 3

2-(9-(2-пиперидинетокси)-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-

1,1-диоксид

2-Хидрокси-9-(2-пиперидинетокси)-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин (57.57 g, 0.2 мола) се разтварят в 400 ml сух диметилформамид и при стай-на температура към него се прибавят 31 ml триетиламин и 69.66 g (0.2 мола) от 2-бромметил-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксид. Суспензията се разбърква под атмосфера от аргон при стайна температура в продължение на 6 часа. Суспензията се изсипва върху 1200 ml лед-вода, Утаените кристали се филтруват, матерният разтвор се концентрира до кристалите се филтруват и прекристализират из метанол.

Продукт: 15.39 g (17 %) 2-(9-(2-пиперидинетокси)-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксид (т.т. 138-139°C).

Елементен анализ:

$C_{27}H_{32}N_4O_7S$	C	H	N	S
Изчислено	58.26	5.79	10.07	5.76
Намерено	57.41	6.02	9.77	5.39

ЯМР, δ_H (200 MHz, $CDCl_3$): 1.30 (6H, d, $J=6.8$, $(CH_3)_2CH$), 1.62 (4H, m, $CH_2(CH_2CH_2)_2N$), 2.64 (4H, m, $CH_2(CH_2CH_2)_2N$), 2.98 (2H, t, $J=5.8$, NCH_2CH_2O), 3.96 (3H, s, CH_3O), 4.23 (1H, m, $J=6.8$, $(CH_3)_2CH$), 4.32 (2H, t, $J=5.8$, NCH_2CH_2O), 5.90 (1H, s, 3'-H), 6.23 (2H, s, NCH_2O), 7.05 (1H, t, $J=7.4$, 7'-H), 7.14 (1H, dd, $J=7.7$, 1.3, 8'-H), 7.19 - 7.21 (2H, m, 5-H, 7-H), 8.72 (1H, dd, $J=7.0$, 1.3, 6'-H).

Пример 4

2-(9-(2-пиперидинетокси)-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-

1,1-диоксид хидрохлорид

2-(9-(2-Пиперидинетокси)-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксид (1.5 g, 2.7 мола) се разтваря в 100 ml диетилов етер и се прибавят 2.5 ml от 20% (маса/обем) солна киселина в диетилов етер. Реакционната смес се разбърква 1 час при стайна температура, получените кристали се филтрат, сушат се в ексикатор над натриева основа до постоянно тегло.

Продукт: 1.55 g (97 %) 2-(9-(2-пиперидинетокси)-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксид хидрохлорид (т.т. 115-120°C).

ЯМР, δ_H (200 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (6H, d, $J=6.8$, $(CH_3)_2CHO$), 1.71 (2H, m, $CH_2(CH_2CH_2)_2N$), 3.64 (4H, m, $CH_2(CH_2CH_2)_2N$), 2.64 (4H, m, $CH_2(CH_2CH_2)_2N$), 2.98 (2H, t, $J=5.8$, NCH_2CH_2O), 3.96 (3H, s, CH_3O), 4.23 (1H, m, $J=6.8$, $(CH_3)_2CHO$), 4.62 (2H, t, $J=5.8$, NCH_2CH_2O), 5.78 (1H, s, 3'-H), 6.10 (2H, s,

10
11.05.00

NCH_2O), 7.31 - 7.40 (2H, m, 5-H, 7'-H), 7.63 (1H, d, $J=7.0$, 8'-H), 7.79 (1H, d, $J=2.3$, 7-H), 8.65 (1H, d, $J=7.3$, 6'-H), 10.26 (1H, s).

Пример 5

2-(9-(2-пиперидинетокси)-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-

1,1-диоксид -D-монотартарат

2-(9-(2-Пиперидинетокси)-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксид (1.5 g, 2.7 мола) се разтваря в 70 ml горещметанол и към разтворът се прибавят 1.2 g (8.0 ммola) от D-винена киселина. Реакционната смес се разбърква 15 минути и след това се охлажда до 10°C ; получените кристали се филтруват, промиват и сушат под вакуум.

Продукт: 4.63 g (82 %) от съединението от заглавието (т.т. 158°C).

Пример 6

2-(9-(2-пиперидинетокси)-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-

1,1-диоксид-монофумарат

Следва се методът описан в Пример 5, но се използват 5.0 g (9.0 ммola) от базата и 1.05 g (9.0 ммola) от фумарова киселина, като се получава 4.20 g (69 %) продукт от съединението от заглавието (т.т. 183°C).

Пример 7

2-(9-(2-пиперидинетокси)-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-

1,1-диоксид -бензоат

Следва се методът описан в Пример 5, но се използват 4.88 g

11
11.05.00

(8.76 ммолa) от базата и 1.07 g (8.76 ммолa) от бензоена киселина, като се получава продукт, накрая прекристализиран из метил-трет-бутилов етер, 4.00 g (67 %) от съединението от заглавието (т.т. 114°C).

Пример 8

2-(9-(2-пиперидинетокси)-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксид -моноцитрат

Следва се методът описан в Пример 5, но се използват 7.30 g (13.11 ммолa) от базата и 2.52 g (13.11 ммолa) от лимонена киселина, като се получава продукт, накрая прекристализиран из метил-трет-бутилов етер, 10.80 g (количествен добив) от съединението от заглавието (т.т. 152°C).

Пример 9

Сол на 2-(9-(2-пиперидинетокси)-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксид -L-α-хидроксифенилоцетна киселина

Следва се методът, който е описан в Пример 5, но се използват 7.00 g (12.58 ммолa) от базата и 1.91 g (12.58 ммолa) от L-α-хидроксифенилоцетна киселина, като се получава продукт, накрая прекристализиран из циклохексан, 7.60 g (85 %) от съединението от заглавието (т.т. 102°C).

Пример 10

2-(9-(2-пиперидинетокси)-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксид 4-изопропил-6-метокси-захаринат

2-(9-(2-Пиперидинетокси)-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксид (55.7 mg) се разтваря в 2 ml метанол и към разтворът се прибавят 25.5 mg

от 4-изопропил-6-метокси-захарин, разтворен в 2 ml етанол. Реакционната смес се разбърква 30 минути при стайна температура, получените кристали се филтрат, промиват с 2 x 1 ml студен метанол и сушат под вакуум при стайна температура.

Продукт: 45.6 mg (60 %) от съединението от заглавието
(т.т. 203 - 205°C).

Пример 11

2-амино-3-(3-морфолинпропокси)пиридин

2-Амино-3-хидроксипиридин (4.62 g, 0.042 мол) се прибавят към 1.68 g (0.042 мола) натриева основа, разтворена в 40 ml метанол. Сместа се разбърква в продължение на 20 минути, след това се изпарява до сухо. Остатъкът се прибавя към 40 ml от метилсулфоксид и към сместа се прибавят бавно и при охлаждане на ледена баня 6.91 g (0.042 мола) от 1-(3-хлор-пропил)морфолин. Сместа се разбърква 18 часа при стайна температура, излива се в 200 ml лед-вода и се екстрахира с 3 x 30 ml хлороформ. Събраната органична фаза се промива с 5 x 30 ml вода, суши се над безводен натриев сулфат и се изпарява.

Продукт: 7.45 g (74%) 2-амино-3-(3-морфолинпропокси)-пиридин
(т.т. 79 - 81°C)

ЯМР, δ_H (200 MHz, $CDCl_3$): 2.07 (2H, m, $J=6.2$, $CH_2CH_2CH_2$), 2.44 - 2.52 (6H, m, $CH_2N(CH_2CH_2)_2O$), 3.72 (4H, t, $J=4.6$, $N(CH_2CH_2)O$), 4.04 (2H, t, $J=6.2$, $CH_2CH_2CH_2O$), 4.69 (2H, s, NH_2), 6.57 (1H, dd, $J=7.7$, 5.0, 5-H), 6.93 (1H, dd, $J=7.7$, 1.2, 6-H), 7.77 (1H, dd, $J=5.0$, 1.2, 4-H).

Пример 12

2-хидрокси-9-(3-морфолинпропокси)-4-оксо-4H-пиридо-

[1,2-a]пиримидин

От 2-амино-3-(3-морфолинпропокси)-пиридин, като се следва методът описан в Пример 2, се получават кристали на 2-хидрокси-9-(3-морфо-

линпропокси)-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин (т.т. 200 - 202⁰С), добив 63%.

ЯМР, δ_H (200 MHz, ДМСО- d_6): 1.97 (2H, m, J=4.6, CH₂CH₂CH₂), 2.35 - 2.52 (6H, m, CH₂N(CH₂CH₂)₂O), 3.56 (4H, t, J=4.6, N(CH₂CH₂)O), 4.20 (2H, t, J=6.4, CH₂CH₂CH₂O), 5.19 (1H, s, 3-H), 7.18 (1H, t, J=7.3, 7-H), 7.50 (1H, dd, J=7.7, 0.9, 8-H), 8.51 (1H, d, J=7.0, 0.9, 6-H).

Пример 13

2-(9-(3-морфолинпропокси)-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-

1,1-диоксид

От 2-гидрокси-9-(3-морфолинпропокси)-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин, като се следва методът описан в Пример 3, се получават кристали на 2-(9-(3-морфолинпропокси)-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксид (т.т. 76 - 80⁰С), добив 17.5%.

Елементен анализ:

C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₈ S	C	H	N
Изчислено	56.63	5.63	9.78
Намерено	56.57	5.76	9.56

ЯМР, δ_H (200 MHz, CDCl₃): 1.30 (6H, d, J=6.8, (CH₃)₂CHO), 2.18 (2H, m, J=6.8, CH₂CH₂CH₂), 2.52 (4H, t, J=4.5, N(CH₂CH₂)₂O), 2.67 (2H, t, J=7.1, NCH₂CH₂CH₂O), 3.72 (4H, t, J=4.5, N(CH₂CH₂)O), 3.96 (3H, s, CH₃O), 4.22 - 4.28 (3H, m, (CH₃)₂CH, NCH₂CH₂CH₂O), 5.91 (1H, s, 3'-H), 6.26 (2H, s, NCH₂O), 7.08 (1H, t, J=7.4, 7'-H), 7.14 (1H, dd, J=7.7, 1.3, 8'-H), 7.19 (1H, s, 5-H), 7.26 (1H, s, 7-H), 8.72 (1H, dd, J=7.0, 1.3, 6'-H).

Пример 142-(9-(3-морфолинпропокси)-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил-6-(2-морфолинетокси)-1,2-бензизотиазол-3(2Н)-он-1,1-диоксид

От 2-хидрокси-9-(3-морфолинпропокси)-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]-пиримидин и 2-бромметил-4-изопропил-6-(2-морфолинетокси)-1,2-бензизотиазол-3(2Н)-он-1,1-диоксид, като се следва методът описан в Пример 3, се получават кристали на 2-(9-(3-морфолинпропокси)-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил-6-(2-морфолинетокси)-1,2-бензизотиазол-3(2Н)-он-1,1-диоксид (т.т. 145-150°C), добив 13.4%.

Елементен анализ:

$C_{31}H_{39}N_5O_9S$	C	H	N
Изчислено	56.61	5.98	10.65
Намерено	57.41	6.34	9.59

ЯМР, δ_H (200 MHz, $CDCl_3$): 1.30 (6H, d, $J=6.8$, $(CH_3)_2CHO$), 2.18 (2H, m, $J=6.8$, $CH_2CH_2CH_2$), 2.51 - 2.61 (8H, m, $2^*N(CH_2CH_2)_2O$), 2.69 (2H, t, $J=7.1$, $NCH_2CH_2CH_2O$), 2.85 (2H, t, $J=5.6$, NCH_2CH_2O), 3.71 - 3.77 (8H, m, $2^*N-(CH_2CH_2)O$), 4.19 - 4.28 (5H, m, $(CH_3)_2CH$, NCH_2CH_2O , $NCH_2CH_2CH_2O$), 5.91 (1H, s, 3'-H), 6.26 (2H, s, NCH_2O), 7.09 (1H, t, $J=6.5$, 7'-H), 7.14 (1H, dd, $J=6.5$, 1.5, 8'-H), 7.21 (1H, s, 5-H), 7.27 (1H, s, 7-H), 8.72 (1H, dd, $J=6.5$, 1.5, 6'-H).

Пример 152-амино-3-(2-(4-метилпиперазин)етокси)пиридин

Към 50 ml сух тетраhydroфуран под аргон се прибавят 2.6 g (0.02 мола) от 2-(4-метилпиперазин)етанол и 6.4 g трифенилфосфин. Към сместа се прибавят 2.2 g (0.02 мола) от 2-амино-3-хидроксипиридин при 0 - 5°C и след

това се прикапват 4.2 g от диетилазодикарбоксилат. Реакционната смес, която се превръща първо в лилаво-, а след това в кафяво-оцветена, се разбърква в продължение на 4 часа при стайна температура, и след това се изпарява. Остатъкът се хроматографира върху колана със силикагел при използване на смес дихлорметан-метанол (19:1) като елуент. Фракциите, които съдържат чистия продукт се обединяват и изпаряват.

Продукт: 1.2 g (25%) 2-амино-3-(2-(4-метилпиперазин)етокси)-пиридин, като червено-кафяво масло.

ЯМР, δ_H (200 MHz, ДМСО- d_6): 2.13 (3H, s, CH_3N), 2.37 (4H, s, $CH_3N(CH_2)_2$), 2.48 (4H, m, $(CH_2)_2NCH_2$), 2.68 (2H, t, $J=5.8$, NCH_2CH_2O), 4.02 (2H, t, $J=5.8$, NCH_2CH_2O), 5.60 (2H, s, NH_2), 6.47 (1H, dd, $J=7.7$, 5.0, 5-H), 7.02 (1H, dd, $J=7.7$, 1.2, 6-H), 7.50 (1H, dd, $J=5.0$, 1.2, 4-H).

Пример 16

2-хидрокси-9-(2-(4-метилпиперазин)етокси)-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]-пиримидин

От 2-амино-3-(2-(4-метилпиперазин)етокси)пиридин, като се следва методът описан в Пример 2, се получават кристали на 2-хидрокси-9-(2-(4-метилпиперазин)етокси)-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин (т.т. 180 - 182°C). Добив 34%.

ЯМР, δ_H (200 MHz, ДМСО- d_6): 2.16 (3H, s, CH_3N), 2.34 (4H, s, $CH_3N(CH_2)_2$), 2.50 (4H, s, $(CH_2)_2NCH_2$), 2.76 (2H, t, $J=5.8$, NCH_2CH_2O), 4.23 (2H, t, $J=5.8$, NCH_2CH_2O), 5.15 (1H, s, 3-H), 7.09 (1H, t, $J=7.4$, 7-H), 7.44 (1H, d, $J=7.7$, 8-H), 8.48 (1H, d, $J=6.9$, 6-H).

Пример 17

2-(9-(2-(4-метилпиперазин)етокси)-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-

1,1-диоксид

От 2-хидрокси-9-(2-(4-метилпиперазин)етокси)-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин, като се следва методът описан в Пример 3, се получават кристали на 2-(9-(2-(4-метилпиперазин)етокси)-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2Н)-он-1,1-диоксид (т.т. 103 - 106°C). Добив 19%.

Елементен анализ:

$C_{27}H_{33}N_5O_7S$	C	H	N
Изчислено	56.73	5.82	12.25
Намерено	54.51	5.17	11.02

ЯМР, δ_H (400 MHz, DMSO- d_6): 1.25 (6H, d, $J=6.8$, $(CH_3)_2CH$), 2.12 (3H, s, CH_3N), 2.33 (4H, s, $CH_3N(CH_2)_2$), 2.61 (4H, s, $(CH_2)_2NCH_2$), 2.84 (2H, t, $J=5.2$, NCH_2CH_2O), 3.98 (3H, s, CH_3O), 4.11 (1H, m, $J=6.8$, $(CH_3)_2CH$), 4.29 (2H, t, $J=5.2$, NCH_2CH_2O), 5.76 (1H, s, 3'-H), 6.11 (2H, s, NCH_2O), 7.30 (1H, t, $J=7.4$, 7'-H), 7.38 (1H, d, $J=1.8$, 5-H), 7.53 (1H, d, $J=7.6$, 8'-H), 7.79 (1H, d, $J=1.8$, 7-H), 8.58 (1H, d, $J=6.9$, 6'-H).

Пример 18

2-((2,4-дихлорбензоил)оксиметил)-4-изопропил-6-(2-морфолинетокси)-1,2-бензизотиазол-3(2Н)-он-1,1-диоксид

Към разтвор от 0.13 g (1.0 ммол) от 2-морфолинетанол, 0.44 g (1.0 ммол) от 2-((2,4-дихлорбензоил)оксиметил)-4-изопропил-6-хидрокси-1,2-бензизотиазол-3(2Н)-он-1,1-диоксид (EP-483928A1 - Пример 1А) и 0.22 g (1.2 ммол) от диетилазодикабоксилат в 10 ml сух тетраhydroфуран бавно се прибавят 0.33 g от трифенилфосфин при 0 - 5°C и под атмосфера от аргон. Разтворът се разбърква в продължение на 20 минути при стайна температура и след това се изпарява под вакуум.

Полученото масло се разстрива с абсолютен етанол до получаване на бял кристален продукт. Кристалите се филтрират, промиват с абсолютен етанол и сушат под вакуум.

Продукт: 40 mg (72%) от 2-((2,4-дихлорбензоил)оксиметил)-4-изопропил-6-(2-морфолинетокси)-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксид (т.т. 134 - 136°C).

ЯМР, δ_H (200 MHz, DMSO- d_6): 1.25 (6H, d, $J=6.9$, $(CH_3)_2CH$), 2.12 (4H, m, $O(CH_2CH_2)_2N$), 2.73 (2H, t, $J=5.5$, NCH_2CH_2O), 3.56 (4H, m, $O(CH_2)_2N$), 4.05 (1H, m, $J=6.9$, $(CH_3)_2CH$), 4.35 (2H, t, $J=5.5$, NCH_2CH_2O), 6.04 (2H, s, NCH_2O), 7.38 (1H, d, $J=2.0$, 7-H), 7.58 - 7.61 (3H, m, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.85 (1H, d, $J=2.0$, 5-H).

Пример 19

2-(бромметил)-4-изопропил-6-(2-морфолинетокси)-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксид

Към смес от 1.2 g (2 ммол) от 2-((2,4-дихлорбензоил)оксиметил)-4-изопропил-6-(2-морфолинетокси)-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксид, 5 ml ледена оцетна киселина, 0.5 ml оцетен анхидрид се прибавят при стай-на температура 6.0 ml 36 %-ен (обем/тегло) разтвор на бромоводород в оцетна киселина, реакционната смес се разбърква в продължение на 4 часа при 80°C и след това се изпарява. Остатъкът се стрива с диетилов етер до получаване на бял кристален продукт. Кристалите се филтрират, промиват с диетилов етер и сушат под вакуум.

Продукт: 0.75 g (80%) от 2-(бромметил)-4-изопропил-6-(2-морфолинетокси)-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксид (т.т. 192 - 194°C).

ЯМР, δ_H (200 MHz, $CDCl_3$): 1.31 (6H, d, $J=6.8$, $(CH_3)_2CH$), 3.60 (4H, m, $O(CH_2CH_2)_2N$), 3.60 (2H, t, $J=5.5$, NCH_2CH_2O), 4.20 (4H, m, $O(CH_2CH_2)_2N$), 4.22 (1H, m, $J=6.8$, $(CH_3)_2CH$), 4.88 (2H, t, $J=5.5$, NCH_2CH_2O), 5.49 (2H, s, NCH_2O), 7.26 (1H, d, $J=2.0$, 7-H), 7.38 (1H, d, $J=2.0$, 5-H).

Получаване на 2-(9-(2-пиролидинетокси)-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]-
пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-
3(2Н)-он-1,1-диоксид, описано в патентна заявка EP-0626378, Пример 9Е,
използуван за сравнителни биологични експерименти

2-Хидрокси-9-(2-пиролидинетокси)-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]-
 пиримидин 0.27 g (1.0 ммол), известен от патентна заявка EP-0626378,
 получен чрез методите описани по-горе, се разтваря при стайна темпе-
 ратура в 5 ml сух диметилформаид, към разтворът се прибавят 0.29 ml
 триетиламин и 0.32 g (0.9 ммол) от 2-бромметил-4-изопропил-6-метокси-
 1,2-бензизотиазол-3(2Н)-он-1,1-диоксид. Суспензията се продухва с аргон,
 разбърква се при стайна температура в продължение на 60 минути, след
 което се изсипва върху 200 ml лед-вода. Утаените кристали се филтруват,
 прекристализират из етанол, промиват с хексан и се сушат. Суровият
 продукт се хромато-графира върху колона със силикагел, при използване
 на смес метан : метанол (98 : 2), като елуент. Чистите фракции се
 обединяват и изпаряват, кристалите се сушат.

Продукт: 67 mg (5%) от 2-(9-(2-пиролидинетокси)-4-оксо-4Н-
 пиридо[1,2-а]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-(1-изопропил-6-метокси-1,2-
 бензизотиазол-3(2Н)-он-1,1-диоксид, (т.т. 84 - 90°C).

Елементен анализ:

$C_{26}H_{30}N_4O_7S$	C	H	N	S
Изчислено	57.55	5.57	10.33	5.91
Намерено	52.8	5.40	8.80	

ЯМР, δ_H (200 MHz, $CDCl_3$): 1.30 (6H, d, $J=6.8$, $(CH_3)_2CH$), 1.93 (4H, m, $(CH_2CH_2)_2N$), 2.97 (4H, m, $(CH_2CH_2)_2N$), 3.28 (2H, t, $J=5.8$, NCH_2CH_2O), 3.96 (3H, s, CH_3O), 4.21 (1H, m, $J=6.8$, $(CH_3)_2CH$), 4.45 (2H, t, $J=5.8$, NCH_2CH_2O), 5.90 (1H, s, 3'-H), 6.23 (2H, s, NCH_2O), 7.06 (1H, t, $J=7.4$, 7'-H), 7.14 - 7.27 (3H, m, 5-H, 7-H, 8'-H), 8.72 (1H, dd, $J=7.0, 1.3$, 6'-H).

Продуктът е идентичен с продукта описан в патентна заявка EP-0626378, пример 9E.

Силната инхибиторна активност на съединенията с общата формула (I) върху еластаза при орално приложение е представена чрез следващите опитни резултати:

Инхибиране на остро увреждане на белия дроб, ефект причинен от човешки левкоцитен еластазен ензим, определено върху мишки.

Описание на метода:

На мъжки NMRI мишки, приблизително на възраст 6 - 8 седмици, тежащи между 22 - 26 g се подава доза *per os* от 0.1% (тегло/обем) разтвор в карбоксиметилцелулоза на изследваните съединения с общата формула (I) или от познатото сравнително съединение, съответно. Шестдесет минути по-късно на мишките се дава през трахеята 12.5 международни единици от човешки левкоцитен еластазен ензим, който е разтворен в 25.0 μ l стерилен физиологичен разтвор на натриев хлорид.

Животните се умъртвяват 3 часа по-късно със свръхдоза от уретан и в белия дроб се вкарва 1 ml физиологичен солен разтвор, за измиване.

Трахеята се открива при рана посредством разтварящи шева щипки и малък разрез направен за вкарване на полиетиленова канула закрепена на място с хирургически конци. Размер 18 x 1 $\frac{1}{2}$ инчова игла, прикрепена към спринцовка от 1.00 ml, се вкарва в канулата и 0.5 ml въздух се издърпват от въздушните пътища. След това един милилитър се вкарва на капки. След това гърдите се масажират кратко и внимателно. Спринцовката се отстранява от канулата и бронхоалвеолната промиваща течност се оставя да се изцеди в 10.0 ml градуиран съд за определяне на общия обем на промивна течност възвръщаща се от белите дробове, докато животното е в легнало положение. Методът на вливане споменат по-горе се повтаря три пъти. След това към събраната бронхоалвеолна промиваща течност (крайна концентрация, 0.2% обем/обем) се прибавя

Тритон X100 за осигуряване на клетъчно разпределение и съдържанието на хемоглобин се определя спектрофотометрично при 540 nm.

Ефективността на съединението за инхибиране на еластазен ензим се определя на основата на реакцията на кръвоизтичане, съгласно следната формула:

$$\% \text{инхибиране} = [(VE - DE) / (VE - VS)] \times 100$$

където:

VE = означава абсорбиране на бронхоалвеолна промиваща течност от групата, която е обработена орално само с разтворител, но вътрешно-трахейно с еластаза;

DE = абсорбиране на всяка бронхоалвеолна промиваща течност от животни, които са обработени орално с потенциално инхибиращо съединение и вътрешно-трахейно с еластаза;

VS = означава абсорбиране на бронхоалвеолна промиваща течност от групата, която е обработена орално с разтворител и вътрешно-трахейно със стерилен физиологичен солен разтвор.

За сравнение се използва съединение, което е структурно най-близко до познато съединение описано в патентна заявка EP-0626378, пример 9E. Неговото получаване е описано по-горе в примера за сравнителното съединение.

Опитните резултати са обобщени по-долу в Таблица 1.

Съединение/ Пример N°	р.о. доза mg/bw kg мишки	инхиби- ране %
2-(9-(2-пиперидинетокси)-4-оксо-4Н-пиридо- [1,2-а]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил- 6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2Н)-он-1,1-диоксид Пример 3.	10	80
2-(9-(3-морфолинпропокси)-4-оксо-4Н-пиридо- [1,2-а]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил-6- метокси-1,2-бензизотиазол-3(2Н)-он-1,1-диоксид Пример 13.	10	56
2-(9-(2-(4-метилпиперазин)етокси)-4-оксо-4Н- пиридо[1,2-а]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4- изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2Н)- он-1,1-диоксид Пример 11.	10	42
2-(9-(3-морфолинпропокси)-4-оксо-4Н-пиридо- [1,2-а]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил- 6-(2-морфолинетокси)-1,2-бензизотиазол-3(2Н)- он-1,1-диоксид Пример 14.	10	70
Сравнителни съединения 2-(9-(2-пиролидинетокси)-4-оксо-4Н-пиридо- [1,2-а]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил- 6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2Н)-он-1,1-диоксид (EP-626378, Пример 9E).	10	15

Както е описано от горният метод, *per os* ED₅₀ при мишки е 2.6 mg/bw kg в случая на новото 2-(9-(2-пиперидинетокси)-4-оксо-4H-пиридо-[1,2-a]пиримидин-2-ил-оксиметил)-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксид.

За известното сравнително съединение (EP-626378, Пример 9E) е както описано от горният метод, *per os* ED₅₀ при мишки е 23 mg/bw kg.

Може да се види, че съединенията с общата формула (I) от настоящето изобретение показват силна орална активност, където оралната активност на структурно свързано известно съединение е слаба.

Фигура 1 показва общата формула (I), Фигура 2 показва общата формула (II), Фигура 3 показва общата формула (III).

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединенията с обща формула (I),

където

R^1 означава метилова група, етилова група или 2-морфолинетилова група;

R^2 означава пиперидинова, морфолинова или 4-метилпиперазинова група;

n е 2 или 3,

и техни соли, солвати и хидрати.

2. Съединения с общата формула (I), съгласно претенция 1,

характеризиращи се с това, че в тях

R^1 е метилова група,

R^2 и n са определени, както в претенция 1,

и техни соли, солвати и хидрати.

3. Съединения с общата формула (I), съгласно претенция 1,

характеризиращи се с това, че в тях

R^1 е пиперидинова група,

R^2 и n са определени, както в претенция 1,

и техни соли, солвати и хидрати.

4. 2-[9-(2-пиперидинетокси)-4-оксо-4H-пиридо-[1,2-a]пиримидин-2-ил-оксиметил]-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксид и неговите соли, солвати и хидрати.

5. 2-[9-(3-морфолинпропокси)-4-оксо-4H-пиридо-[1,2-a]пиримидин-2-ил-оксиметил]-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксид и неговите соли, солвати и хидрати.

6. 2-[9-(2-(4-метилпиперазин)-етокси)-4-оксо-4H-пиридо-[1,2-a]пиримидин-2-ил-оксиметил]-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксид и неговите соли, солвати и хидрати.

7. 2-[9-(3-морфолинпропокси)-4-оксо-4Н-пиридо-[1,2-а]пиримидин-2-ил-оксиметил]-4-изопропил-6-(2-морфолинетокси)-1,2-бензизотиазол-3(2Н)-он-1,1-диоксид и неговите соли, солвати и хидрати.

8. 2-[9-(2-пиперидинетокси)-4-оксо-4Н-пиридо-[1,2-а]пиримидин-2-ил-оксиметил]-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2Н)-он-1,1-диоксид хидрохлорид.

9. 2-[9-(2-пиперидинетокси)-4-оксо-4Н-пиридо-[1,2-а]пиримидин-2-ил-оксиметил]-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2Н)-он-1,1-диоксид тартаратни соли.

10. 2-[9-(2-пиперидинетокси)-4-оксо-4Н-пиридо-[1,2-а]пиримидин-2-ил-оксиметил]-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2Н)-он-1,1-диоксид фумаратни соли.

11. 2-[9-(2-пиперидинетокси)-4-оксо-4Н-пиридо-[1,2-а]пиримидин-2-ил-оксиметил]-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2Н)-он-1,1-диоксид бензоатна сол.

12. 2-[9-(2-пиперидинетокси)-4-оксо-4Н-пиридо-[1,2-а]пиримидин-2-ил-оксиметил]-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2Н)-он-1,1-диоксид цитратни соли.

13. 2-[9-(2-пиперидинетокси)-4-оксо-4Н-пиридо-[1,2-а]пиримидин-2-ил-оксиметил]-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2Н)-он-1,1-диоксид манделатни соли.

14. 2-[9-(2-пиперидинетокси)-4-оксо-4Н-пиридо-[1,2-а]пиримидин-2-ил-оксиметил]-4-изопропил-6-метокси-1,2-бензизотиазол-3(2Н)-он-1,1-диоксид 4-изопропил-6-метокси-захаринатна сол.

15. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа едно или повече съединения с общата формула (I), където значенията на R^1 , R^2 и n са съгласно претенция 1, и/или техни соли заедно с един или повече допълнителни средства прилагани във фармацевтичната индустрия.

16. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че съдържа едно или повече съединения съгласно претенции 4 –

14, и един или повече допълнителни средства прилагани във фармацевтичната индустрия.

17. Фармацевтичен състав подходящ за лечението на синдроми възникващи поради повишена концентрация на еластаза, характеризиращ се с това, че съдържа едно или повече съединения с общата формула (I), където значенията на R^1 , R^2 и n са съгласно претенция 1, и/или техни соли заедно с един или повече допълнителни средства прилагани във фармацевтичната индустрия.

18. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 17, за лечението на болест на хронично затрудняване на белия дроб (COPD), синдром на затруднено дишане при възрастни (ARDS), пулмонално високо кръвно налягане, астма, ревматичен артрит, болест свързана с възпаление на червата и рак, характеризиращ се с това, че съдържа едно или повече съединения с общата формула (I), където значенията на R^1 , R^2 и n са съгласно претенция 1, и/или техни соли, солвати, включително хидрати, заедно с един или повече допълнителни средства прилагани във фармацевтичната индустрия.

19. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 17, характеризиращ се с това, че съдържа едно или повече от съединенията, съгласно претенции 4 - 14, колкото за съединения с общата формула (I).

20. Употребата на съединенията с обща формула (I), където значенията на R^1 , R^2 и n са съгласно претенция 1, за лечението на синдроми възникващи поради повишена концентрация на еластаза.

21. Употребата на съединенията с общата формула (I), съгласно претенция 20, където значенията на R^1 , R^2 и n са дадени в претенция 1, за лечението на болест на хронично затрудняване на белия дроб (COPD), синдром на затруднено дишане при възрастни (ARDS), пулмонално високо кръвно налягане, астма, ревматичен артрит, болест свързана с възпаление на червата и рак.

22. Метод за получаването на съединения с общата формула (I), където значенията на R^1 , R^2 и n са дадени в претенция 1 и техни соли, характеризиращ се с това, че съединение с общата формула (I), където R^1 има същото значение, както е дадено в претенция 1, X е халогенен атом, предпочетено хлорен или бромов атом, взаимодействува със съединение с общата формула (III), където значението на R^2 и n е, както е дадено в претенция 1, и полученото съединение с общата формула (I), където R^1 , R^2 и n са, както са дадени по-горе, евентуално е превърнато в неговата сол или освободено от неговата сол.

23. Метод, съгласно претенция 22, характеризиращ се с това, че по време на взаимодействието се използва съединение, което е подходящо за киселинно свързване.

24. Метод, съгласно претенция 22, характеризиращ се с това, че взаимодействието се провежда в среда, която съдържа органичен разтворител.

25. Метод, съгласно претенция 23, характеризиращ се с това, че като съединение подходящо за киселинно свързване се използват органични амини, предпочетено триетиламин.

26. Метод, съгласно претенция 24, характеризиращ се с това, че като органичен разтворител се използва диметилформамид.

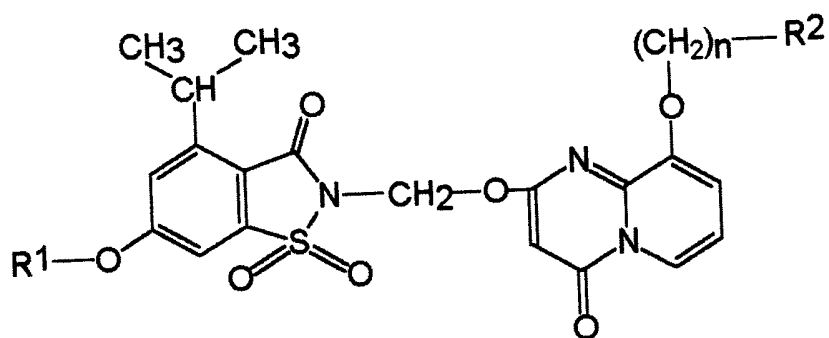
27. Съединения с общата формула (III), където R^2 е пиперидинова, морфолинова или 4-метилпиперазинилова група, n е 2 или 3, и техни соли.

28. 2-Хидрокси-9-(2-пиперидинетокси)-4-оксо-4H-пиридо-[1,2-a]-пиримидин.

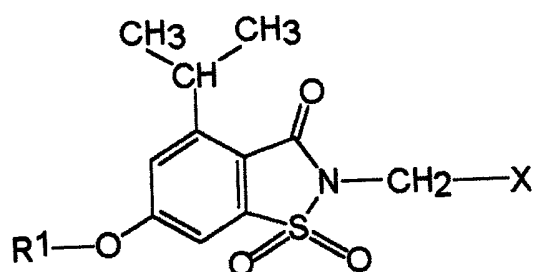
29. 2-Хидрокси-9-(3-морфолинпропокси)-4-оксо-4H-пиридо-[1,2-a]-пиримидин.

30. 2-Хидрокси-9-(2-(4-метилпиперазин)-етокси)-4-оксо-4H-пиридо-[1,2-a]пиримидин.

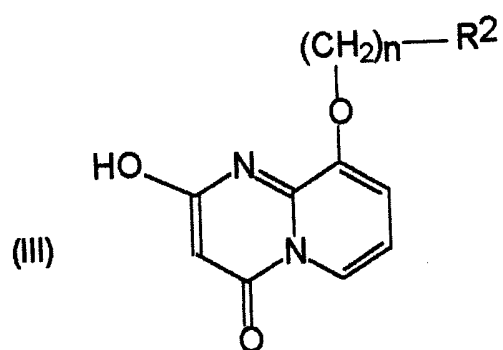
31. Употребата на съединения с общата формула (III) или техни соли, където значението на R^2 и n са съгласно претенция 27, за получаването на съединения с общата формула (I).



(I) Фиг. 1



(II) Фиг. 2



Фиг. 3