

61.682/SM

K I V O N A T

Gyulladást elősegítő citokinek szelektív inhibitoraiként alkalmazható új,
karbociklusos nukleozid szerek

Merrell Pharmaceuticals Inc., CINCINNATI, Ohio, Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1994. 05. 25.

Elsőbbsége: 1993. 06. 21. (08/080,249) Amerikai Egyesült Államok

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US94/05916

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/00514

A találmány az (I) általános képletű vegyületekre vagy gyógyszerészeti-
leg elfogadható sóikra, valamint az azokat hatóanyagként tartalmazó gyógy-
szerkészítményekre vonatkozik, ahol a képletben

X jelentése N_3 , NH_2 , NHR , $N(R)_2$, CN , CH_2NH_2 , $CONH_2$, CO_2H , CH_2OH ,
SH, SR vagy OR_1 képletű csoport; ahol R jelentése 1-4 szénatomos
alkilcsoport vagy $(CH_2)_n-\phi$ általános képletű csoport; ahol n értéke 0, 1,
2, 3 vagy 4; ϕ jelentése fenilcsoport, amely szubsztituátlan vagy 1-3
szubsztituenssel szubsztituálva van, és mindegyik szubsztituens jelen-
tése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos
alkoxycsoport, halogénatom, CF_3 , OCF_3 , OH, CN, NO_2 vagy NH_2 képletű
csoport; R_1 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $(CH_2)_m-NR_2R_3$
általános képletű csoport, ahol m értéke 1, 2, 3 vagy 4; R_2 és R_3 jelenté-
se egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos
perfluor-alkil- vagy cikloalkilcsoport;

az X szubsztituens a ciklopentanilgyűrűn transz-konfigurációban van a biciklusos szubsztituenshez viszonyítva;

Y jelentése nitrogénatom vagy CH-csoport;

Z₁ és Z₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy aminocsoport; és

----- jelentése egyesítés vagy kettőskötés.

A találmány szerinti vegyületek tumor nekrosis faktor- α gátló hatásúak, így széles körben alkalmazhatók autoimmun betegségek, és más, megnövekedett TNF- α aktivitással járó betegségek kezelésére. A találmány tárgyát képezi továbbá az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati alkalmazása.

1. mell. ábra: (I)

4-5'

3689/95

8092

61.682/SM

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

A

Gyulladást elősegítő citokinek szelektív inhibitoraiként alkalmazható új,
karbociklusos nukleozid szerek

Merrell Pharmaceuticals Inc., CINCINNATI, Ohio,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók: EDWARDS Carl Keith III, SUPERIOR, Colorado,

BORCHERDING David Roger, LOVELAND, Ohio,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1994. 05. 25.

Elsőbbsége: 1993. 06. 21. (08/080,249)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US94/05916

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/00514



Autoimmun és gyulladásos megbetegedések több mint ötven millió amerikai érintenek. A molekuláris és celluláris immunológia területén az elmúlt tíz-tizenöt év folyamán végzett alapkutatás eredményeként megváltozott ezen immunológiai alapon kifejlődő betegségek diagnosztizálásának, kezelésének és megelőzésének a megközelítése. Az immunrendszer egyes komponenseinek részletes vizsgálatával részben megtörtént, részben folyamatban van azoknak a sejteknek, receptoroknak és mediátoroknak a tisztítása, amelyek kritikusak az immunválaszok kiváltásában és progressziójában. A fő hisztokompatibilitási komplexben kódolt fehérjék krisztallográfiai analízise, egy antigénspecifikus T sejt receptor azonosítása, valamint a komplex citokin hálózat alapvető megértésének a fejlődése mind hozzájárult az immunológiában végbement forradalomhoz. Az alapvető immun mechanizmusokra vonatkozó új és meghatározó információk birtokában a gyulladásos és autoimmun megbetegedések kezelésének szelektív és racionális megközelítése fejleszthető ki.

A legutóbbi évtizedig az immunológiai alapú rendellenességeket kizárólag nemspecifikus immunszuppresszív szerekkel kezelték. Ezek közé tartozott számos gyógyszer, úgymint a kortikoszteroidok, malária ellenes szerek, methotrexát, azathioprin adagolása és az olyan kezelések mint a totális limfoid bersugárzás. Bár ezek közül néhány kezelési mód az immunválasz egyik komponensére jobban hathat mint egy másikra, hatásukban nemspecifikusak maradnak, és a kezelés gyakran súlyos mellékhatásokkal jár. Nagyon hasznos lenne olyan új gyógyszerek felfedezése és kifejlesztése, amelyek immunsejt szelektívek vagy mediátorspecifikusak, és amelyek gátolják azokat a folyamatokat, amelyek kritikusak bizonyos immunológiai alapú betegségekkel együttjáró akut és krónikus gyulladásos folyamatok kiváltása, progressziója és fenntartása szempontjából.



Az autoimmun és gyulladásos folyamatokban lejátszódó immunválasz szempontjából két legfontosabb sejt a T limfocita és a monocita/makrofág.

A T sejt kritikus minden celluláris immunválasz szempontjából, amelyet antigén vált ki. A T sejteknek legalább két nagyobb szubpopulációjuk van: a helper T sejtek (CD^{4+}) és a citotoxikus T sejtek (CD^{8+}). A T sejtek egy egyedülálló membránreceptor - a T sejt antigén receptor (TCR) - révén ismerik fel az antigént. A TCR csak a fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) molekulákként ismert sejtfelszíni fehérjékkel asszociálva tudja felismerni az antigént. Az MHC II. osztályú molekulákkal bemutatott (prezentált) antigénre válaszol a helper T sejtek számos oldható faktort választanak ki, ezeket együttvéve limfokinek nevezzük. A limfokinek alapvető szerepet töltenek be az immunválasz valamennyi sejtjének aktivációjában, differenciálódásában és expansiójában. A helper T sejt ellentétben a citotoxikus T sejt az MHC I. osztályú molekulákkal kapcsolt antigénre válaszol. Ha a citotoxikus T limfociták aktiválódtak, képesek eliminálni az olyan sejteket, amelyek víusból, tumorsejtből vagy idegen szövet graftból származó specifikus antigént mutatnak be.

A mononukleáris fagocita makrofágok a test minden részében előfordulnak, és nagy struktúrális és funkcionális heterogenitást mutatnak. A makrofágok a cirkuláló monocitákból származnak, amelyek az extravaszkuláris szövetekbe vándorolnak. A perifériális vér monociták migrációja egyúttal az endotheliumhoz való tapadással, az endotheliális sejtek közötti migrációval és ezt követően a szubendotheliális struktúrákon keresztüli mozgással. A monocitáknak az endotheliumhoz való tapadása nagy molekulatömegű glükoproteineket involvál, úgymint limfocita funkció-asszociált antigén 1-et (LFA-1; CD11a/CD18), amely kölcsönhatásba lép az intercelluláris adhézións molekula 1-gyel (ICAM-1; CD54), amely a vaszkuláris endothel sejteken van jelen. A



monociták és a makrofágok számos gyulladást előidéző mediátort (citokint) termelnek, úgymint interleukin-1-et (IL-1), interleukin 6-ot (IL-6) és tumor nekrosis faktort (TNF). Ezeknek a citokineknek számos hatása van az immunrendszeren belüli és kívüli sok sejtre, úgymint elősegítik az aktivációt, a differenciálódást, az expansziót vagy az apoptózist. Ezen felül a citokinek, úgymint az IL-1, növelik az adhéziós molekulák, így az ICAM-1 kifejeződését, és nagymértékben elősegítik a monocitáknak a gyulladásos helyre történő migrációját. A monocita/makrofág továbbá a helper T sejt aktiválásához szükséges antigén bemutató sejtek egyik fő típusa.

Az utóbbi évtizedben az immunpatológiás reakciók megértése nagyot fejlődött annak eredményeként, hogy jellemezték a citokineket és az interleukinokat, amelyek szabályozzák az immunrendszer sejtjei és más nemimmun szövetek és sejtek, úgymint endotheliális sejtek, fibroblasztok és adipociták közötti kölcsönhatásokat. Egy fő citokin, melyet mindinkább központi mediátorként ismernek fel a fiziológiás és immun funkciók széles spektrumában, a makrofágból származó Tumor Necrosis Factor- α , amelyet TNF- α vagy Catechin néven is ismerünk. Azt találták, hogy a TNF- α annyira eltérő hatásokat közvetít mint a tumoros aktivitás, krónikus betegséggel járó sorvadás és fogyás, reumatikus arthritis esetén a porcerózió és az ízületek destrukciójának elősegítése, továbbá sejtek aktiválása, hogy hatékonyabban vegyenek részt a szervezetnek az invazív hatásra adott válaszában. Ezen felül növekvő számú bizonyíték van arra, hogy a TNF- α központi mediátor szerepet tölt be a szeptikus sokk kifejlődésében.

A TNF- α biológiai funkciója jóval meghaladja a kezdeti felfedezést, amely szerint a tumor nekrosis mediátora. Mindinkább felismerik, hogy a gazda

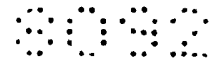


citokinek kölcsönható környezete, amely lokálisan és szisztémásan van jelen, rendkívül fontos hálózat, amely meghatározza számos immun és gyulladásos betegség patogenézisét. Úgy tűnik, hogy a TNF- α kritikusan fontos szerepet játszik ebből a szempontból azon képessége folytán, hogy a sejttípusok széles tartományát aktiválja, hogy elősegítse számos kulcs citokin (például IL-1 β , IL-1 α és IL-6), számos bioaktív eikozanoid, valamint vérlemezke (platelet) aktiváló faktor (PAF) termelését.

A citokinok megnövekedett mértékű szintézisét és kibocsátását megfigyelték sok akut és krónikus gyulladásos folyamat során és mindinkább felismerik, hogy sok esetben a TNF- α túltermelése különféle immunológiai alapú megbetegedéssel járó gyulladás, sejsérülés és sejthalál fő okozója.

Bizonyíték van annak a kimutatására, hogy a TNF- α a szeptikus sokk primer mediátora. A TNF- α más citokinokkal együtt azokat a gyulladásos és metabolikus válaszokat irányítja, amelyeket a szepszisnek és a szeptikus sokknak tulajdonítanak, beleértve a felnőtt légzőszervi distressz szindrómát (adult respiratory distress syndrome, ARDS), a lázat és a szétszórt intravaszkuláris koagulációt. Az ARDS-t megnövekedett tüdő-hajszálér permeabilitás jellemzi, ami nemkardiogén tüdőödémát, csökkent tüdőtéljesítményt és csökkent tüdőtérfogatot eredményez. Bár az ARDS gyakran jár együtt szepszissel, előfordul füst inhaláció, pankreatitisz és hosszúcsontok törése eredményeként is.

A humán immunhiány vírussal (HIV-vel) megfertőzött betegeknél egy hosszú klinikai látencia periódus előzi meg a klinikailag megjelenő betegséget. A HIV megfertőzi a T sejteket, valamint a monocitákat és a makrofágokat, és a látens vagy marginálisan aktív HIV-fertőzött sejtek aktivációját részben előse-



gíthetik a citokinek, közöttük a $\text{TNF-}\alpha$. A $\text{TNF-}\alpha$ ugyancsak részt vesz a láz, a cachexia (sorvadási szindróma) és a *Mycobacterium tuberculosis* fertőzések patogenézisében a szerzett immunhiányos szindrómában (AIDS-ben) szenvedő betegek esetén.

Ismeretes, hogy a citokinok, közöttük a $\text{TNF-}\alpha$, fontos szerepet játszanak a gyulladásos bélbetegségek patogenézisében. A gyulladásos bélbetegségek két szokásos formája az ulcerativ colitis (vastagbélgyulladás) és a Crohn-betegség.

Az egymásra ható citokinok, közöttük a $\text{TNF-}\alpha$ komplex rendszere, valamint az arachidonsav metabolizmusnak a központi idegrendszerben lokálisan keletkező termékei hozzájárulnak a bakteriális meningitis káros mellékhatásaihoz.

A reumatoid arthritis heterogén, szisztémás betegség, melynek kóroktana nem ismert, és a reumatoid arthritisben szenvedő betegeknél tipikusan fellép ízületi hártya gyulladás (synovitis). A klinikai tünetek a synovitis előrehaladásával nyilvánulnak meg, a betegség progresszióját a citokinok termelése és az aktivált makrofágokból való felszabadulása okozza a T limfociták aktiválásával, angiogenezissel (érképződéssel) és neutrofileknek az ízületi üregekbe való vonzásával együtt. A citokinek indukálják az ízületi (synoviális) sejtek szaporodását, és ez a folyamat az üregi porcok megtámadására és destrukciójára vezet. Feltételezik, hogy a synovialis fibroblastokat gyulladást előidéző mediátorok, úgymint $\text{TNF-}\alpha$, aktiválják, hogy sokféle citokint és növekedési faktort válasszanak el. A reumatoid arthritisben fellépő $\text{TNF-}\alpha$ aktivitás magában foglalja a PMNL leukociták szaporodását és aktivációját, sejtproliferációt, megnövekedett proszttaglandin és mátrix lebontó proteáz aktivitást, lázat, csont és porc



reszorpciót. A TNF- α és a TNF- α által indukált IL-1 indukálja a kollagenáznak és a stromelizinnek a synoviociták általi szintézisét, és ez hozzájárul a normális ízületi integritás és funkció csökkenéséhez.

Más betegségek/szindrómák, amelyekben részt vesz a TNF- α , a következők: érsérülések/atherosclerosis, I-típusú diabetes mellitus, Kawasaki-betegség, lepra, sclerosis multiplex, krónikus betegség, ultraibolya sugárzás eredetű anémia, *Helicobacter pylori* gastritis/fekély megbetegedés, paracoccidioidomycosis, szeptikus melioidosis, szívelégtelenség, familiáris mediterrán láz, toxikus sokk szindróma, krónikus fáradtság szindróma, allograft rejekció (kilökődés), graft-versus-gazdaszervezet betegség, schistosomiasis.

Ennélfogva felmerül az igény a TNF- α aktivitásának gátlására számos betegség esetén. A találmány tárgya eljárás a TNF- α aktivitás gátlására. A találmány tárgyát képezi ennélfogva azoknak a betegeknek a kezelése, akik a következő betegségekben, illetve állapotokban szenvednek: akut és krónikus gyulladásos folyamatok, amelyek különféle immunológiai alapú betegséggel járnak, melyek közé tartozik a szeptikus sokk, ARDS, gyulladásos bélbetegség beleértve az ulceratív colitist és a Crohn-betegséget, a bakteriális meningitis, reumatoid arthritis, AIDS-es betegeknél fellépő láz/cachexia (sorvadásos szindróma)/*Myobacterium tuberculosis* fertőzések, továbbá az érsérülések/atherosclerosis, I-típusú diabetes mellitus, Kawasaki-betegség, lepra, sclerosis multiplex, krónikus betegség, ultraibolya sugárzás eredetű anémia, *Helicobacter pylori* gastritis/fekély megbetegedés, paracoccidioidomycosis, szeptikus melioidosis, szívelégtelenség, familiáris mediterrán láz, toxikus sokk szindróma, krónikus fáradtság szindróma, allograft rejekció (kilökődés), graft-versus-gazdaszervezet betegség, schistosomiasis. A találmány további tárgya



olyan kezelés, amely gátolja az AIDS-es betegek esetén a látens vagy marginálisan aktív HIV-fertőzött sejtek aktivációját.

A találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű vegyületek vagy azok gyógyszerészetileg elfogadható sói, ahol a képletben

X jelentése N_3 , NH_2 , NHR , $N(R)_2$, CN , CH_2NH_2 , $CONH_2$, CO_2H , CH_2OH , SH , SR vagy OR_1 képletű csoport; ahol R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $(CH_2)_n-\phi$ általános képletű csoport; ahol n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; ϕ jelentése fenilcsoport, amely szubsztituátlan vagy 1-3 szubsztituenssel szubsztituálva van, és mindegyik szubsztituens jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, CF_3 , OCF_3 , OH , CN , NO_2 vagy NH_2 képletű csoport; R_1 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $(CH_2)_m-NR_2R_3$ általános képletű csoport; ahol m értéke 1, 2, 3 vagy 4, R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos perfluor-alkil vagy cikloalkilcsoport;

az X szubsztituens a ciklopentanilgyűrűn transz-konfigurációban van a biciklusos szubsztituenshez viszonyítva;

Y jelentése nitrogénatom vagy CH-csoport;

Z_1 és Z_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy aminocsoport; és

----- jelentése egyesítés vagy kettőskötés.

A találmány tárgyát képezik továbbá a (II) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik, ahol a képletben

Q jelentése metánszulfonátcsoport, trifluor-metánszulfonát-csoport, p-toluolszulfonátcsoport, 2-nitro-benzolszulfonát-csoport, 3-nitro-benzolszulfonát-csoport, 4-nitro-benzolszulfonát- vagy 4-bróm-benzolszulfonát-



- csoport;
- Q a biciklusos szubsztituenshez viszonyítva cisz-konfigurációban van;
- Y jelentése nitrogénatom vagy CH csoport;
- Z₁ és Z₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy aminocsoport; és
- jelentése egyesítés vagy kettőskötés.

A találmány további tárgya eljárás betegek TNF- α aktivitásának gátlására annak szükségessége esetén, azzal jellemezve, hogy a betegnek valamely (I) általános képletű vegyület hatékony gyulladásgátló mennyiségét adjuk be.

A találmány további tárgya eljárás szeptikus sokkban szenvedő páciens kezelésére, azzal jellemezve, hogy a páciensnek valamely (I) általános képletű vegyület hatékony gyulladásgátló mennyiségét adjuk be.

a) A leírásban az „1-4 szénatomos alkilcsoport” telített, egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogéncsoportot jelent, amely 1-4 szénatomot tartalmaz. Ez a definíció magában foglalja a metil-, az etil-, az n-propil-, az izopropil-, az n-butil-, az izobutilcsoportot és hasonlókat.

b) Az „1-4 szénatomos alkoxics csoport” definíció olyan alkoxics csoportokat jelent, amelyek oxigénatomból és az ahhoz kapcsolódó telített, egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomos szénhidrogéncsoportból épülnek fel. Ez a definíció magában foglalja a metoxics csoportot, etoxics csoportot, propil-oxi-csoportot, izopropil-oxi-csoportot, n-butil-oxi-csoportot, izobutil-oxi-csoportot, szek-butil-oxi-, terc-butil-oxi-csoportot és hasonlókat.

c) A „halogénatom” jelentése klóratom, brómatom, jódatom.

d) Az „Lg” megjelölés kilépő csoportot jelent, úgymint metánszulfonát-csoportot, trifluor-metánszulfonát-csoportot, p-toluol-szulfonát-csoportot, 2-nitro-



benzolszulfonát-csoportot, 3-nitro-benzolszulfonát-csoportot, 4-nitro-benzolszulfonát- vagy 4-bróm-benzolszulfonát-csoportot és hasonlókat.

e) A „cikloalkilcsoport” jelentése 3-7 szénatomot tartalmazó cikloalkil-csoport, úgymint ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptilcsoport és hasonlóak.

f) Az „1-4 szénatomos perfluor-alkil-csoport” olyan 1-4 szénatomos perfluor-alkil-csoportot jelent, mint amilyen a trifluor-metil-csoport, 1,1,1-trifluor-etil-csoport, 2-fluor-etil-csoport, 1,3-difluor-propil-csoport és hasonlóak.

g) A „ ϕ ” csoport jelentése fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy 1-3 szubsztituénst tartalmaz, ahol mindegyik szubsztituens jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, CF_3 , OCF_3 , OH, CN, NO_2 vagy NH_2 -csoport. Ezek a szubsztituensek azonosak vagy eltérőek lehetnek, és az orto-, meta- vagy para-helyzetek bármelyikében lehetnek.

h) A $(\text{CH}_2)_n-\phi$ általános képletű csoportok olyan fenil-alkil-csoport szubsztituenseket jelentenek, amelyekben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 és ϕ jelentése az előbbi g) pontban megadott. E definíciónak megfelelő csoportok közé tartozik a benzilcsoport, 2-nitro-benzil-csoport, 2-amino-benzil-csoport, 2-metil-benzil-csoport, 3-metil-benzil-csoport, 4-metil-benzil-csoport, 3,4-dimetoxi-benzil-csoport, 2,5-dimetil-benzil-csoport, 3,4-dimetil-benzil-csoport, 4-(terc-butil)-benzil-csoport, 2-klór-benzil-csoport, 3-klór-benzil-csoport, 4-klór-benzil-csoport, 4-ciano-benzil-csoport, 4-(trifluor-metoxi)-benzil-csoport, 2-(trifluor-metil)-benzil-csoport, 3-(trifluor-metil)-benzil-csoport, 2-(p-klór-fenil)-etil-csoport, 2-(p-metoxi-fenil)-etil-csoport, 3-(p-klór-fenil)-propil-csoport, 3-(p-metoxi-fenil)-propil-csoport, 3-fenil-propil-csoport és hasonlóak.



i) A $(\text{CH}_2)_m\text{-NR}_2\text{R}_3$ általános képletű csoportok olyan alkil-amino-szubsztituenseket jelentenek, amelyekben m értéke 1, 2, 3 vagy 4, és R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül a fenti a) pontban definiált 1-4 szénatomos alkilcsoport, a fenti f) pontban definiált 1-4 szénatomos perfluor-alkil-csoport vagy a fenti e) pontban definiált cikloalkilcsoport. Ez a definíció magában foglalja a 2-(dimetil-amino)-etil-csoportot, a 2-(dietil-amino)-etil-csoportot, a 3-(dimetil-amino)-propil-csoportot, a 2-(dipropil-amino)-etil-csoportot, a 2-(dibutil-amino)-etil-csoportot, a 3-(dietil-amino)-1-propil-csoportot és hasonlókat.

j) A „gyógyszerészetileg elfogadható só” definíció olyan sókra vonatkozik, amelyek lényegében nem toxikusak azokban a dózisokban, amelyeket a kívánt hatás elérése érdekében adagolunk, és önállóan nem rendelkeznek jelentős farmakológiai hatással. E sók közé tartoznak a hidrobromid, hidroklorid, kénsav, foszforsav, salétromsav, hangyasav, ecetsav, propionsav, borostyánkősav, glikolsav, tejsav, almasav, borkősav, citromsav, aszkorbinsav, α -ketoglutársav, glutaminsav, aszparaginsav, maleinsav, hidroximaleinsav, piro-szőlősav, fenil-ecetsav, benzoésav, p-amino-benzoésav, antranilsav, p-hidroxibenzoésav, szalicilsav, hidroxietánszulfonsav, etilénszulfonsav, halogénbenzolszulfonsav, toluolszulfonsav, naftalinszulfonsav, metánszulfonsav, szulfanilsav sók és hasonló savak sói. Az (I) és (II) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóként előnyösek a hidrokloridok.

Az (I) általános képletű vegyületek ciklopentanilgyűrűjén lévő X szubsztituens tranz-konfigurációban van a biciklusos szubsztituenshez viszonyítva. Megállapítható továbbá, hogy az (I) általános képletű vegyületek számos sztereoizomer konfigurációban létezhetnek, amennyiben az (I) általános képletű vegyületeknek két királis központjuk van, ami azt eredményezi, hogy négy sztereoizomerjük fordulhat elő. A királis centrumok az (I) általános képletű



vegyületek ciklopentanil szubsztituensének az 1- és 3-helyzetében vannak. Ezek a sztereoizomerek különösen beletartoznak a találmány tárgykörébe.

A (II) általános képletű vegyületek ciklopentanilgyűrűjén lévő Q szubsztituens továbbá cisz-konfigurációban van a biciklusos szubsztituenshez viszonyítva. Megállapítható továbbá, hogy a (II) általános képletű vegyületek számos sztereoizomer konfigurációban létezhetnek, amennyiben a (II) általános képletű vegyületek két királis centrumot tartalmaznak, ami azt eredményezi, hogy négy sztereoizomerjük fordulhat elő. A királis centrumok a (II) általános képletű vegyületek ciklopentanil szubsztituensének 1- és 3-helyzetében vannak.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben X jelentése N_3 , NHR , $N(R)_2$, CN , SH , SR vagy OR_1 csoport, ahol R és R_1 , továbbá Y, Z_1 és Z_2 jelentése a fenti, valamint a (II) általános képletű vegyületeket az I. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő. Minden más szubsztituens jelentése eltérő utalás hiányában a fenti. A reagensek és a kiindulási anyagok a szakember számára könnyen hozzáférhetők.

Az I. reakcióvázlat szerinti (1) általános képletű cisz-hidroxi-származékokat az ismert eljárásokkal analóg kémiai reakciókkal állíthatjuk elő, úgymint Borcharding és munkatársai által kidolgozott eljárásokkal, amelyeket a 0,475,411 számmal (1992. március 18-án) és a 0,475,413 számmal (1992. március 18-án) közzétett európai szabadalmi bejelentésekben ismertetnek. Az A lépésben az (1) általános képletű 3'-cisz-hidroxi-származékokat alkalmas szulfonil-kloriddal kezeljük, és így a (II) általános képletű szulfonát-származékokat kapjuk.

Úgy járunk el például, hogy valamely (1) általános képletű 3'-cisz-hidroxi-származékot, úgymint 1R,3S,cisz-1-(9-adenil)-hidroxi-ciklopentánt alkalmas



szerves oldószerben, úgymint metilén-klorid és tetrahidrofuran 5:3 arányú elegyében oldunk. Alkalmas szulfonil-kloridok például a metánszulfonil-klorid, trifluor-metánszulfonil-klorid, p-toluolszulfonil-klorid, 2-nitro-benzolszulfonil-klorid, 3-nitro-benzolszulfonil-klorid, 4-nitro-benzolszulfonil-klorid vagy a 4-bróm-benzolszulfonil-klorid. A felsoroltak között előnyös a metánszulfonil-klorid. Az elegyhez trietil-amint adunk és 30 perc-3 óra közötti időn át keverjük. A reakciót víz hozzáadásával leállítjuk, az elegyet alkalmas szerves oldószerrel, úgymint metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat alkalmas szárítószeren, úgymint vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük majd vákuumban besűrítjük, és így (II) általános képletű szulfonát-származékot kapunk.

Az I. reakcióvázlat B lépésében a (II) általános képletű szulfonát-származékokon alkalmas nukleofil szubsztitúciót végzünk, így (I') általános képletű vegyületeket kapunk, amelyek transz-konfigurációjúak a biciklusos szubsztituenshez viszonyítva.

Eljárhatunk például úgy, hogy valamely (II) általános képletű szulfonát-származékot, úgymint 1R,3S-cisz-1-(9-adenil)-3-(metán-szulfoxi)-ciklopentánt feloldunk alkalmas szerves oldószerben, úgymint etanolban, dimetil-szulfoxidban vagy dimetil-formamidban, és feleslegben lévő alkalmas nukleofil vegyülettel reagáltatjuk. Alkalmas nukleofil reagens például a nátrium-azid, nátrium-cianid, kálium-cianid, lítium-cianid, metil-amin, dimetil-amin, metil-merkaptid, nátrium-hidrogén-szulfid, nátrium-2-(dimetil-amino)-1-etoxid, kálium-ftálimid, kálium-tioacetát és hasonlóak. A reakcióelegyet körülbelül 24 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd reflux hőmérsékleten tartjuk 2-6 órán át. Alternatív módon a reakcióelegyet közvetlenül reflux hőmérsékleten tarthatjuk 2-6 órán át. A reakcióelegyet ezután vákuumban besűrítjük, majd a maradékot a szak-



ember számára ismert módon tisztítjuk. Úgy járunk el például, hogy a maradékot feloldjuk alkalmas szerves oldószerkegyben, úgymint 9:1 arányú metilén-klorid:metanol elegyben, majd szilikagél dugón (plug) keresztül engedjük át. A szüredéket ezután vákuumban betöményítjük, és így megkapjuk az (I') általános képletű nukleofil szubsztitúciós terméket.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, melyekben X jelentése CH_2NH_2 , CO_2H , CONH_2 és CH_2OH , Z_1 , Z_2 és Y jelentése a fenti, a II. reakcióvázlatnak megfelelően állíthatjuk elő. A reakcióvázlatban minden további szubsztituens jelentése a fentiekben megadott, hacsak másként nem jelöljük. A reagensek és a kiindulási anyagok könnyen hozzáférhetők a szakember számára.

A II. reakcióvázlat értelmében az adott esetben végzett A lépésben a (2) általános képletű cianovegyületeket (melyeket az I. reakcióvázlat szerint állítottunk elő) a (4) általános képletű, megfelelően szubsztituált amino-metil-vegyületekké redukálhatjuk.

Úgy járunk el például, hogy valamely (2) általános képletű cianovegyületet, úgymint 1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-ciano-ciklopentánt, feloldunk alkalmas oldószerben, úgymint tetrahidrofuránban, és feleslegben lévő alkalmas redukálószerrel, úgymint tetrahidrofuránnal készített 2M alumínium-hidrid-oldattal reagáltatunk. A reakcióelegyet 2-6 órán át visszafolyóhűtő alatt forraljuk. A redukálószer feleslegét óvatosan elbontjuk úgy, hogy az elegyet acetonnal reagáltatjuk, majd pH = 7 érték eléréséig megsavanyítjuk. Az elegyet ezután leszűrjük, és a szüredéket vákuumban betöményítjük. A maradékot a szakember számára ismert technikák szerint tisztítjuk. Úgy járunk el például, hogy a maradékot flash kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen, 17:3 arányú metilén-klorid:metanol oldószerkegyet alkalmazva eluensként és így megkapjuk a (3)

általános képletnek megfelelő 1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-(amino-metil)-ciklopentánt.

A II. reakcióvázlat értelmében adott esetben végzett B lépés szerint a (2) általános képletű cianovegyületeket a (4) általános képletű, megfelelően szubsztituált amidokká hidrolizáljuk.

Ezt a lépést például úgy végezzük, hogy valamely (2) általános képletű cianovegyületet, úgymint 1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-ciano-ciklopentánt alkalmas oldószerben, úgymint metanolban feloldunk, és ekvivalens mennyiségű alkalmas bázissal, úgymint kálium-hidroxiddal reagáltatunk. A reakcióelegyet visszafolyóhűtő alatt forraljuk 1-5 órán át, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot ezután a szakember számára ismert módon tisztítjuk. A maradékot tisztíthatjuk például szilikagélen végzett flash kromatográfiával alkalmas eluens, úgymint metilén-klorid:metanol alkalmazásával, így tisztított (4) általános képletű amidot kapunk.

A II. reakcióvázlat értelmében adott esetben végzett C lépés szerint a (2) általános képletű cianovegyületeket az (5) általános képletű, megfelelően szubsztituált savakká hidrolizáljuk.

Ezt a lépést például úgy végezzük, hogy valamely (2) általános képletű cianovegyületet, úgymint 1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-ciano-ciklopentánt alkalmas oldószerben, úgymint tetrahidrofuránban feloldunk. Feleslegben lévő alkalmas bázist, úgymint kálium-hidroxidot adunk hozzá, és az elegyet körülbelül 6 órán át forraljuk visszafolyóhűtő alatt. Az elegyet lehűtjük, alkalmas savval, úgymint 6N sósavval semlegesítjük, és a terméket ismert módon tisztíthatjuk. A terméket tisztíthatjuk például ioncserélő kromatográfiával, így megkapjuk az (5) általános képletnek megfelelő 1R,3R-transz-1-(9-adenil)-ciklopentán-3-karbonsavat.



A II. reakcióvázlat D lépése szerint az (5) általános képletű karbonsavakat a megfelelően szubsztituált, (6) általános képletű alkoholokká redukáljuk.

Ezt a lépést például úgy végezzük, hogy valamely (5) általános képletű karbonsavat, úgymint 1R,3R-transz-1-(9-adenil)-ciklopentán-3-karbonsavat alkalmas szerves oldószerben, úgymint tetrahidrofuránban oldunk. Feleslegben lévő alkalas redukálószer, úgymint tetrahidrofuránnal készült 2M lítium-alumínium-hidrid-oldatot adagolunk cseppenként a reakcióelegyhez. A reakcióelegyet reflux hőmérsékleten tartjuk 2-6 órán át. Az elegyet lehűtjük, a feleslegben lévő redukálószer acetonnal végzett reakcióval elbontjuk majd hígított sósavval, pH = 7 értékre állítjuk be. Az elegyet ezután leszűrjük, és a szűrédekét vákuumban betöményítjük. A maradékot ezután ismert módon tisztítjuk. Tisztíthatjuk például a maradékot flash kromatográfiával 17:3 arányú metilén-klorid:metanol elegy eluens alkalmazásával, és így megkapjuk a (6) általános képletnek megfelelő 1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-(hidroxi-metil)-ciklopentánt.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben X jelentése NH_2 -csoport, a III. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő. A reakcióvázlatban minden szubsztituens jelentése a fentiekben megadott, hacsak másként nem jelöljük. A reagensek és a kiindulási anyagok a szakember számára könnyen hozzáférhetők.

A III. reakcióvázlat szerint a (7) általános képletű azidokat, melyek előállítását az I. reakcióvázlat B lépésében ismertettünk, a (8) általános képletű primer aminokká redukáljuk.

Ezt a lépést például úgy végezzük, hogy valamely (7) általános képletű azidot, úgymint 1R,3R-transz-(9-adenil)-3-azido-ciklopentánt alkalmas szerves oldószerben, úgymint tetrahidrofuránban oldunk, és feleslegben lévő alkalmas



redukálószerrel, úgymint tetrahidrofuránnal készült 2M lítium-alumínium-hidrid oldattal redukáljuk. A reakcióelegyet 2-6 órán át tartjuk reflux hőmérsékleten. Az elegyet lehűtjük, majd a redukálószer felesleget vízzel elbontjuk, az elegyet leszűrjük, és a szüredéket vákuumban betöményítjük. A maradékot ezt követően a szakember számára ismert módon tisztítjuk. Tisztíthatjuk például a maradékot flash kromatográfiával szilikagél és alkalmas szerves eluens, úgymint 17:3 arányú metilén-klorid:metanol elegy alkalmazásával, így megkapjuk a (8) általános képletnek megfelelő 1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-amino-ciklopentánt.

Az (I) és (II) általános képletű enantiomereket a kémiában ismert eljárásokkal rezolválhatjuk, úgymint átkristályosítással Jacques, J. et al.

„Enantiomers, Racemates, and Resolutions” John Wiley and Sons, Inc., 1981 közleménye szerint vagy királis oszlopkromatográfiával.

A következő példák az I., II. és III. reakcióvázlatokkal ismertetett tipikus szintéziseket mutatnak be. Ezeket a példákat úgy kell tekintenünk, hogy csak a találmány bemutatását szolgálják, és semmilyen módon sem befolyásolják az igényelt oltalmi kört. Az alkalmazott jelölések jelentése a következő: „eq” jelentése ekvivalens; „g” jelentése gram; „mg” jelentése milligram; „mmol” jelentése millimol; „ml” jelentése milliliter; „°C” jelentése Celsius fok; „TLC” jelentése vékonyréteg-kromatográfia és „δ_h” jelentése ppm eltolódás a tetrametil-szilántól lefelé.



1a. példa

1R,3S-cisz-1-(9-adenil)-3-(metán-szulfoxi)-ciklopentán [(IIa) képletű vegyület]

I. reakcióvázlat, A lépés:

150 mg (0,7 mmol) 1R,3S-cisz-1-(9-adenil)-3-hidroxi-ciklopentánt feloldunk 15 ml metilén-kloridban és 9 ml tetrahidrofuránban. Feleslegben adunk hozzá metánszulfonil-kloridot és trietil-amint, majd az elegyet 30 percig keverjük. 50 ml vizet adunk hozzá, majd elválasztjuk a fázisokat. A vizes fázist 50 ml metilén-kloriddal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Szűrjük, és betöményítjük, így 190 mg címbeli vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

1b. példa

1R,3S-cisz-1-(9-adenil)-3-(metán-szulfoxi)-4-ciklopentén [(IIb) képletű vegyület]

I. reakcióvázlat, A lépés:

Az 1a. példával analóg módon állíthatjuk elő a címbeli vegyületet 1R,3S-cisz-1-(9-adenil)-3-hidroxi-4-ciklopenténből.

2a. példa

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-azido-ciklopentán [(I'a) képletű vegyület]

I. reakcióvázlat, B lépés:

170 mg (0,6 mmol) 1R,3S-cisz-1-(9-adenil)-3-(metán-szulfoxi)-ciklopentánt és 60 mg (1,2 mmol) lítium-azidot feloldunk 10 ml etanolban. Egy éjjelen át keverjük szobahőmérsékleten és azután 3 órán át forraljuk visszafolyóhűtő alatt. A reakcióelegyet vákuumban besűrítjük és a maradékot tisztítjuk úgy, hogy metilén-klorid:metanol 9:1 arányú elegyében feloldjuk, és utána szilikagélen (szilikagél dugón) bocsátjuk át az oldatot. A szüredéket vákuum-

ban bepároljuk, így 120 mg címbeli vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

O.p.: 109,5-110°C;

IR (azid, 2100, 61 cm^{-1});

$[\alpha]_D = -16,8^\circ$ ($c = 0,519$, metanol);

UV = 261 nm (H_2O);

CI/MS (CH_4) 245 (M^{+1}), 202 (bázis);

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 156, 152, 149, 139, 119, 61, 53, 38, 30, 29;

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.2 (bs, 2H, csere D_2O), 5.02 (p, 1H), 4.48 (m, 1H), 2.56-2.0 (m, 5H), 1.75 (m, 1H).

2b. példa

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-azido-4-ciklopentén [(l'b) képletű vegyület]

I. reakcióvázlat, B lépés:

A 2a. példával analóg módon állítjuk elő a címbeli vegyületet 1R,3S-cisz-1-(9-adenil)-3-(metán-szulfoxi)-4-ciklopenténből.

3a. példa

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-ciano-ciklopentán [(l'c) képletű vegyület]

I. reakcióvázlat, B lépés:

0,6 mmol 1R,3S-cisz-1-(9-adenil)-3-(metán-szulfoxi)-ciklopentánt és 1,2 mmol kálium-cianidot feloldunk dimetil-szulfoxidban. A reakcióelegyet 75°C-on 6 órán át melegítjük és utána vákuumban besűrítjük. A 2a. példában leírtakkal analóg módon tisztítjuk, így megkapjuk a címbeli vegyületet.



3b. példa

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-ciano-4-ciklopentén [(l'd) képletű vegyület]

l. reakcióvázlat, B lépés:

A 3a. példával analóg módon állíthatjuk elő a címbeli vegyületet 1R,3S-cisz-1-(9-adenil)-3-(metán-szulfoxi)-4-ciklopenténből.

4a. példa

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-ciklopentán-3-tiol [(l'e) képletű vegyület]

l. reakcióvázlat, B lépés:

0,6 mmol 1R,3S-cisz-1-(9-adenil)-3-(metán-szulfoxi)-ciklopentánt és 1,2 mmol nátrium-hidrogén-szulfátot etanolban oldunk. A reakcióelegyet 3 órán át hevítjük visszafolyóhűtő alkalmazásával, és utána vákuumban besűrítjük. A 2. példával analóg módon tisztítjuk, így megkapjuk a címbeli vegyületet.

4b. példa

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-4-ciklopentán-3-tiol [(l'f) képletű vegyület]

l. reakcióvázlat, B lépés:

A 4a. példával analóg módon állíthatjuk elő a címbeli vegyületet 1R,3S-cisz-1-(9-adenil)-3-(metán-szulfoxi)-4-ciklopenténből.

5a. példa

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-N-(metil-amino)-ciklopentán [(l'g) képletű vegyület]

l. reakcióvázlat, B lépés:

0,6 mmol 1R,3S-transz-1-(9-adenil)-3-(metán-szulfoxi)-ciklopentánt és 1,2 mmol metil-amint etanolban oldunk. Visszafolyóhűtő alkalmazásával 3 órán át melegítjük a reakcióelegyet, és utána vákuumban besűrítjük. A 2. példával analóg módon tisztítjuk, így megkapjuk a címbeli vegyületet.



5b. példa

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-N-(metil-amino)-4-ciklopentén [(l'h) képletű vegyület]

I. reakcióvázlat, B lépés:

Az 5a. példával analóg módon állíthatjuk elő a címbeli vegyületet 1R,3S-cisz-1-(9-adenil)-3-(metán-szulfoxi)-4-ciklopenténből.

6a. példa

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-N,N-(dimetil-amino)-ciklopentán [(l'i) képletű vegyület]

I. reakcióvázlat, B lépés:

0,6 mmol 1R,3S-cisz-1-(9-adenil)-3-(metán-szulfoxi)-ciklopentánt és 1,2 mmol dimetil-amint feloldunk etanolban. Az elegyet 3 órán át melegítjük visszafolyatóhűtő alatt és utána vákuumban besűrítjük. A 2. példával analóg módon tisztítjuk, így megkapjuk a címbeli vegyületet.

6b. példa

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-N,N-(dimetil-amino)-4-ciklopentén [(l'j) képletű vegyület]

I. reakcióvázlat, B lépés:

A 6a. példával analóg módon állíthatjuk elő a címbeli vegyületet 1R,3S-cisz-1-(9-adenil)-3-(metán-szulfoxi)-4-ciklopenténből.

7a. példa

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-(metil-merkaptó)-ciklopentán [(l'k) képletű vegyület]

I. reakcióvázlat, B lépés:

0,6 mmol 1R,3S-cisz-1-(9-adenil)-3-(metán-szulfoxi)-ciklopentánt és 1,2 mmol kálium-hidroxidot metanolban elegyítünk. Metil-merkaptánt buborékoltá-



tunk az oldaton keresztül, míg az oldat telítődik, és utána 3 órán keresztül melegítjük az elegyet visszafolyóhűtő alkalmazásával. A reakcióelegyet vákuumban betöményítjük, és a 2. példával analóg módon tisztítjuk. Így megkapjuk a címbeli vegyületet.

7b. példa

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-(metil-merkaptó)-ciklopentén [(l'l) képletű vegyület]

I. reakcióvázlat, B lépés:

A 7a. példával analóg módon állíthatjuk elő a címbeli vegyületet 1R,3S-cisz-1-(9-adenil)-3-(metán-szulfoxi)-4-ciklopenténből.

8a. példa

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-(2-dimetil-amino-1-etoxi)-ciklopentán [(l'm) képletű vegyület]

I. reakcióvázlat, B lépés:

0,6 mmol 1R,3S-cisz-1-(9-adenil)-3-(metán-szulfoxi)-ciklopentánt és 1,2 mmol nátrium-2-(dimetil-amino)-1-etoxidot tetrahidrofuránban oldunk. Visszafolyóhűtő alatt 3 órán keresztül forraljuk a reakcióelegyet, utána vákuumban betöményítjük. A 2. példával analóg módon tisztítjuk, így megkapjuk a címszerinti vegyületet.

8b. példa

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-(2-dimetil-amino-1-etoxi)-4-ciklopentén [(l'n) képletű vegyület]

I. reakcióvázlat, B lépés:

A 8a. példával analóg módon állíthatjuk elő a címbeli vegyületet 1R,3S-cisz-1-(9-adenil)-3-(metán-szulfoxi)-4-ciklopenténből.



9a. példa

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-(amino-metil)-ciklopentán [(l'o) képletű vegyület]

I. reakcióvázlat, B lépés:

1R,3S-cisz-1-(9-adenil)-3-ciano-ciklopentánt tetrahidrofuránban oldunk és feleslegben lévő 2 molos lítium-alumínium-hidrid oldatot - melyet tetrahidrofuránnal készítettünk - csepegtetünk hozzá. Visszafolyóhűtő alatt forraljuk az elegyet 2-6 órán keresztül. A lítium-alumínium-hidrid felesleget elbontjuk, az elegyet szűrjük és vákuumban besűrítjük. A maradékot flash kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél), eluensként metilén-klorid:metanol (17:3) arányú elegyét használjuk, így kapjuk meg a címbeli vegyületet.

9b. példa

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-amino-metil-4-ciklopentén [(l'p) képletű vegyület]

I. reakcióvázlat, B lépés:

A 9a. példával analóg módon állíthatjuk elő a címbeli vegyületet 1R,3S-cisz-1-(9-adenil)-3-ciano-4-ciklopenténből.

10a. példa

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-ciklopentán-3-karboxamid [(l'q) képletű vegyület]

I. reakcióvázlat, B lépés:

1 mmol 1R,3S-cisz-1-(9-adenil)-3-ciano-ciklopentánt metanolban oldunk és 1 mmol kálium-hidroxiddal reagáltatunk. A reakcióelegyet 2 órán keresztül hevítjük visszafolyóhűtő alatt. Lehűlés után az elegyet vákuumban besűrítjük, és a maradékot flash kromatográfiával tisztítjuk (metilén-klorid/metanol, 17:3, szilikagél), így megkapjuk a címbeli vegyületet.



10b. példa

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-4-ciklopentén-3-karboxamid [(l'r) képletű
vegyület]

I. reakcióvázlat, B lépés:

A 10a. példával analóg módon készíthetjük el a címbeli vegyületet
1R,3S-cisz-1-(9-adenil)-3-ciano-ciklopenténből.

10c. példa

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-ciklopentán-3-karbonsav [(l's) képletű
vegyület]

I. reakcióvázlat, C lépés:

1R,3S-cisz-1-(9-adenil)-3-ciano-ciklopentánt tetrahidrofuránban oldunk,
és feleslegben adunk hozzá kálium-hidroxidot. Az elegyet körülbelül 6 órán ke-
resztül visszafolyóhűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet 6N sósavval semlegesít-
jük és ioncserélő kromatográfiával tisztítjuk, így megkapjuk a címbeli vegyüle-
tet.

10d. példa

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-4-ciklopentán-3-karbonsav [(l't) képletű
vegyület]

I. reakcióvázlat, C lépés:

A 10c. példával analóg módon állítjuk elő a címbeli vegyületet 1R,3S-
-cisz-1-(9-adenil)-3-ciano-ciklopenténből.



11a. példa

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-(hidroxi-metil)-ciklopentán [(I'u) képletű vegyület]

I. reakcióvázlat, B lépés:

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-ciklopentán-3-karbonsavat feoldunk tetrahidrofuránban, és cseppenként hozzáadunk feleslegben lévő tetrahidrofuránnal készült 2 mol lítium-aluminium-hidrid oldatot. Visszafolyóhűtő alatt forraljuk az elegyet 2-6 órán keresztül. A lítium-aluminium-hidrid felesleget elbontjuk, a reakcióelegyet szűrjük, vákuumban besűrítjük és a 9. példával analóg módon tisztítjuk, így megkapjuk a címbeli vegyületet.

11b. példa

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-(hidroxi-metil)-4-ciklopentén [(I'v) képletű vegyület]

I. reakcióvázlat, B lépés:

A 11a. példával analóg módon állíthatjuk elő a címbeli vegyületet 1R,3R-transz-1-(9-adenil)-4-ciklopentén-3-karbonsavból.

12a. példa

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-amino-ciklopentán [(8a) képletű vegyület]

III. reakcióvázlat:

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-azido-ciklopentánt feloldunk tetrahidrofuránban és feleslegben adunk hozzá cseppenként tetrahidrofuránnal készült 2 mol lítium-aluminium-hidrid oldatot. Visszafolyóhűtő alatt forraljuk az elegyet 2-6 órán át. A lítium-aluminium-hidrid felesleget megbontjuk, az elegyet szűrjük, vákuumban besűrítjük és a 9. példával analóg módon tisztítjuk, így megkapjuk a címbeli vegyületet.



12b. példa

1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-amino-4-ciklopentén [(8b) képletű vegyület]

III. reakcióvázlat:

A 12a. példával analóg módon állíthatjuk elő a címbeli vegyületet 1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-azido-ciklopenténből.

A találmány további tárgya eljárás betegek TNF- α aktivitásának gátlására annak szükségessége esetén azzal jellemezve, hogy a betegeknek valamely (I) általános képletű vegyület gyulladásgátló mennyiségét adjuk be. A találmány további tárgya eljárás autoimmun vagy más olyan betegségben szenvedő betegek kezelésére, amely betegségek progressziója megnövekedett TNF- α aktivitással jár együtt, azzal jellemezve, hogy a betegeknek valamely (I) általános képletű vegyületet adunk be.

A leírásban a „beteg” vagy a „páciens” megnevezés meleggérű állatokra vonatkozik, úgymint emlősökre, amelyek akut vagy krónikus gyulladásban, immunológiai alapú megbetegedéssel járó szövetsérülésben vagy sejthalálban szenvednek vagy ezekkel veszélyeztetve vannak. Az emberek, egerek és patkányok értelemszerűen benne foglaltatnak a „páciens” definíciójában.

Ha az (I) általános képletű vegyületeket beadjuk a betegeknek, az szelektív gyulladásgátló hatást eredményez. Közelebbről, ha valamely (I) általános képletű vegyületet beadjuk a betegnek, az a betegben a TNF- α aktivitás gátlását eredményezi, ami szelektíven gátolja a TNF- α által közvetített gyulladásos folyamatokat. Más szóval, ha a beteget valamely (I) általános képletű vegyülettel kezeljük, gátoljuk vagy elnyomjuk a TNF- α által közvetített gyulladásos választ és más citokinek ezt követő inhibícióját - amelyek számos betegséggel



együttjárnak -, ahhoz az állapothoz viszonyítva, amely a kezelés hiányában lép fel.

A beteg akkor szorul rá TNF- α aktivitást gátló szerrel végzett kezelésre - úgymint valamely (I) általános képletű vegyület adagolására - ha bizonyos autoimmun betegségekben szenved vagy olyan más betegségekben, amelyek megnövekedett TNF- α aktivitással járnak együtt, és ez a megnövekedett aktivitás hozzájárul a betegség progressziójához. Az „autoimmun betegség” megnevezés olyan betegségeket és állapotokat jelent, amelyekben a beteg immunválasza saját szervezete ellen irányul, és nemkívánatos, sokszor borzalmas legyengítő állapotokra vezet.

Azok a betegségek szorulnak rá a szelektív gyulladásgátló szerekkel - úgymint az (I) általános képletű vegyületekkel - végzett kezelésre, akik autoimmun betegségekben szenvednek, úgymint a következőkben: szeptikus sokk, ARDS, gyulladáshas bélbetegség, beleértve az ulceratív colitist és a Crohn-betegséget, reumatoid arthritis, láz/cachexia (sorvadásos szindróma)/*Mycobacterium tuberculosis* fertőzések AIDS-es betegeknél, AIDS, I-típusú diabetes mellitus, Kawasaki-betegség, sclerosis multiplex, örökletes mediterrán láz, toxikus sokk szindróma. Ezen felül ugyancsak rászorulnak szelektív gyulladásgátló szerekkel - úgymint az (I) általános képletű vegyületekkel - végzett kezelésre azok a betegek, akik a következő betegségekben szenvednek: bakteriális meningitis, érsérülések/atherosclerosis, lepra, krónikus betegség, ultraibolya sugárzás eredetű anémia, *Helicobacter pylori* gastritis/fekély megbetegedés, paracoccidioidomycosis, szeptikus melioidosis, szívelégtelenség, krónikus fáradtság szindróma, allograft reakció (kilökődés), graft-versus-gazdaszervezet betegség, schistosomiasis. Ha a felsorolt betegségben szen-



vedő pácienseket az (I) általános képletű vegyületek beadásával kezeljük, a kezelés különösen abban lesz hatásos, hogy megelőzzük a beteg állapotának további romlását vagy súlyosbodását. Ha a páciens egy autoimmun betegség korai szakaszában kezeljük, a kezelés különösen hatásos annak megelőzésében, hogy a betegség súlyosabb állapotba menjen át.

Különösen jó jelöltek az (I) általános képletű vegyületekkel végzett kezelésre azok a betegek, akik a következő betegségekben szenvednek: szeptikus sokk, ARDS, AIDS, az AIDS-szel együttjáró láz/cachexia/mycobacterium tuberculosis fertőzés, továbbá gyulladásos bélbetegség beleértve az ulceratív colitist és a Crohn-betegséget, bakteriális meningitis és rheumatoid arthritis.

Standard klinikai és laboratóriumi vizsgálatok és eljárások alapján a kezelőorvos, mint szakember, könnyen azonosíthatja azokat a pácienseket, akik esetén szükség van szelektív gyulladásgátló szerrel, úgymint az (I) általános képletű vegyületekkel végzett kezelésre.

Az (I) általános képletű vegyületek hatékony gyulladásgátló mennyisége az a mennyiség, amely egyszeri vagy többszöri dózis beadásával hatékony a gyulladásgátló hatás előidézésében, közelebbről TNF- α aktivitás gátlásában. A gyulladásgátló hatás a TNF- α által közvetített gyulladásos hatások lassítását, megszakítását, gátlását vagy további expressziójának megelőzését jelenti.

Az (I) általános képletű vegyületek hatékony gyulladásgátló mennyiségét könnyen meghatározhatja a kezelőorvos ismert technikák alkalmazásával és analóg körülmények között nyert eredmények megfigyelésével. A hatékony mennyiség vagy dózis meghatározása érdekében a kezelőorvosnak számos faktort kell figyelembe vennie, ezek közé tartozik többek között: az emlős faja; nagysága, kora és általános egészségi állapota; a szóban forgó specifikus be-



tegség; a megbetegedés mértéke vagy a betegség súlyossága; az egyes páciens reakciója; a beadott speciális vegyület; az adagolási mód; a beadott készítmény biológiai hasznosulása; a megválasztott dózistartomány; az együttesen adagolt gyógyszerek; továbbá más lényeges körülmények.

Az (I) általános képletű vegyületek hatékony gyulladásgátló mennyisége várhatóan körülbelül 0,1 mg/testtömeg kg/nap (mg/kg/nap) és körülbelül 500 mg/kg/nap között változik. Az előnyös mennyiségek várhatóan kb. 1 - kb. 50 mg/kg/nap közötti értékek.

A beteg kezelése során az (I) általános képletű vegyületeket beadhatjuk bármilyen formában vagy módon, ami hatékony mennyiségbe teszi biológiailag hasznosíthatóvá a vegyületet, ezek között orális és parenterális úton. Az (I) általános képletű vegyületeket beadhatjuk például orálisan, szubkután, intramuszkulárisan, intravénásan, transzdermálisan, intranazálisan, rektálisan és hasonló módon. Általában előnyös az orális és az intravénás adagolási mód. A gyógyszerkészítmények előállításában járatos szakember könnyen megválaszthatja a megfelelő adagolási formát és módot a megválasztott vegyület jellemzőitől, a kezelendő betegségi állapottól, a betegség stádiumától és más lényeges körülményektől függően.

A vegyületeket beadhatjuk önmagukban vagy gyógyszerkészítmény formában gyógyszerészetileg elfogadható hordozókkal és segédanyagokkal alkotott elegyekben, amelyek arányát és természetét meghatározza a megválasztott vegyület oldhatósága és kémiai tulajdonsága, a megválasztott adagolási mód, továbbá a standard gyógyszerészeti gyakorlat. A találmány szerinti vegyületeket - bár maguk hatékonyak - formulálhatjuk és beadhatjuk gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóik formájában is stabilitás, kristályosíthatóság, megnövelt oldhatóság és hasonló céljából.



Egy másik kivételben a találmány az (I) általános képletű vegyületeket egy vagy több inert hordozóanyaggal alkotott elegyben vagy más asszociációban tartalmazó kompozíciókra vonatkozik. Ezek a kompozíciók felhasználhatók például mint laboratóriumi meghatározások standardjai, továbbá mint ömlesztett kiszerezésű áruk vagy gyógyszerkompozíciók előállítására alkalmas anyagok. Az (I) általános képletű vegyületek meghatározható mennyisége egy olyan mennyiség, amely jól mérhető a szakember által ismert standard meghatározási eljárásokkal és technikákkal. Az (I) általános képletű vegyületek meghatározható mennyisége általában a kompozíció tömegének körülbelül 0,001 - körülbelül 75 tömeg%-a. Inert hordozóanyag lehet bármely olyan anyag, amely nem degradálja az (I) általános képletű vegyületeket vagy kovalensen más módon nem reagál azokkal. Az alkalmas inert hordozóra példák a következők: víz; vizes pufferoldatok, úgymint a nagyteljesítményű folyadékkromatográfiában (HPLC) általában használatosak; szerves oldószerek, úgymint az acetonitril, etil-acetát, hexán és hasonlóak; továbbá a gyógyszerészetileg elfogadható hordozók vagy segédanyagok.

A találmány közelebbről olyan gyógyszerkészítményekre vonatkozik, amelyek az (I) általános képletű vegyületeket hatékony immunszuppresszív mennyiségben tartalmazzák egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval vagy segédanyaggal alkotott elegyben vagy más módon létrejött asszociációban.

A gyógyszerkészítményeket a gyógyszerészetben ismert módon állíthatjuk elő. A hordozóanyag vagy segédanyag lehet szilárd, félig szilárd vagy folyékony anyag, amely a hatóanyag szempontjából hordozóanyag vagy közeg lehet. Az alkalmas hordozóanyagok vagy segédanyagok (excipiensek) a szakember számára ismertek. A gyógyszerkészítményeket adaptálhatjuk orális



vagy parenterális adagolásra, beleértve a topikális felhasználást is, és beadhatjuk a páciensnek tabletták, kapszulák, kúpok, oldatok, szuszpenziók és hasonló formájában.

A találmány szerinti vegyületeket beadhatjuk orálisan, például inert hígítóanyaggal vagy ehető hordozóanyaggal együtt. A vegyületeket zselatin kapszulákba tölthetjük vagy tablettákká préselhetjük. Orális terápiás adagolás céljára a vegyületeket segédanyagokkal elegyíthetjük, és tabletták, pasztillák, kapszulák, elixírek, szuszpenziók, szirupok, ostyák, rágógumik és hasonló formájában alkalmazhatjuk. E készítményeknek legalább 4%-nyi találmány szerinti vegyületet - a hatóanyagot - kell tartalmazniuk, de ez az érték az adott formától függően változhat, és előnyösen az adagolási egység 4 - kb. 70 tömeg%-a. A kompozícióban jelenlévő vegyület mennyisége olyan, hogy alkalmas adagolást érjünk el. A találmány szerinti előnyös kompozíciókat és készítményeket úgy állíthatjuk elő, hogy az orális dózisegységforma 5,0-300,0 mg mennyiségű találmány szerinti vegyületet tartalmaz.

A tabletták, pilulák, kapszulák, pasztillák, és hasonlókat tartalmazhatnak egy vagy több adjuvánst is a következők közül: kötőanyagokat, úgymint mikrokristályos cellulózt, tragakanta gumit vagy zselatint; excipienseket, úgymint keményítőt vagy laktózt; szétesést elősegítő szereket, úgymint alginátot, Primogélt, kukoricakeményítőt és hasonlókat; lubrikánsokat, úgymint magnézium sztearátot vagy Sterotexet; glidánsokat, úgymint koloidális szilícium-dioxidot; adagolhatunk továbbá édesítőszereket, úgymint szacharózt vagy szacharint vagy ízesítőszereket, úgymint borsmentát, metil-szalicilátot vagy narancs ízesítőt. Ha az adagolási egység forma kapszula, akkor az az előbbieken felsorolt anyagokon túl tartalmazhat folyékony hordozóanyagot is, úgymint polietilén-glikolt vagy zsíros olajat. Más dózisegység formák tartalmazhatnak



különféle más anyagokat, amelyek módosítják a dózisegység fizikai formáját, így például bevonatokat. Így a tabletták vagy pirulák be lehetnek vonva cukorral, shellakkal vagy más enterális bevonószerekkel. A szirupok a találmány szerinti vegyületek mellett tartalmazhatnak szacharózt édesítőszerként és bizonyos tartósítószerket, színezékeket és festékeket, továbbá ízanyagokat. E különféle kompozíciókhoz olyan anyagokat használhatunk fel, amelyek gyógyszerészetileg tiszták és az alkalmazott mennyiségben nem toxikusak.

Parenterális terápiás adagolásra, beleértve a topikális adagolást is, a találmány szerinti vegyületekből oldatokat vagy szuszpenziókat készíthetünk. Ezeknek a készítményeknek legalább 0,1% mennyiségű, a találmány szerinti valamely vegyületet kell tartalmazniuk, de ez a mennyiség változhat 0,1 - kb. 50 tömeg% tartományban. Az ilyen kompozíciókban jelen lévő, a találmány szerinti vegyületek mennyisége olyan, hogy alkalmas dózist kapjunk. A találmány szerinti előnyös kompozíciókat és készítményeket úgy készítjük, hogy a parenterális dózisegység 5,0-100,0 mg mennyiséget tartalmazzon a találmány szerinti vegyületből.

Az oldatok és szuszpenziók szintén tartalmazhatnak egy vagy több adjuvánst a következők közül: steril hígítószerket, úgymint vizet injekciós célra, sóoldatot, zsírosított olajokat (fixed oils), polietilén-glikolokat, glicerint, propilén-glikolt vagy más szintetikus oldószereket; antibakteriális szereket, úgymint benzil-alkoholt vagy metil-parabént; antioxidánsokat, úgymint aszkorbinsavat vagy nátrium-biszulfitot; kelátképző szereket, úgymint etilén-diamin-tetraecetsavat; pufferokat, úgymint acetátokat, citrátokat vagy foszfátokat és a tonicitás beállítására alkalmas szereket, úgymint nátrium-kloridot és dextrózt. A parenterális készítményeket kiszerezhetjük ampullákban, eldobható fecskendő-

ben vagy üvegből vagy műanyagból készült, több dózist tartalmazó ampullákban.

Mint a szerkezetileg rokon vegyületek bármely csoportja esetén, amelyek különleges generikus felhasználhatósággal rendelkeznek, az (I) általános képletű vegyületek adott csoportjai és konfigurációi előnyösek végső felhasználásuk szempontjából. Általában előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben Y jelentése nitrogénatom. Általában előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben Z_1 jelentése aminocsoport és Z_2 jelentése hidrogénatom.

A következő (I) általános képletű vegyületek különösen előnyösek:

(1R,3R)-transz-1-(9-adenil)-3-azido-ciklopentán és

(1R,3R)-transz-1-(9-adenil)-3-azido-ciklopentán-hidroklorid.

A (II) általános képletű vegyületek az (I) általános képletű vegyületek szintézisében kémiai intermediereként használhatók fel.

A következőkben ismertetendő vizsgálatok az (I) általános képletű vegyületek felhasználhatóságát mutatja be. Ezeket a vizsgálatokat csak illusztratív kísérleteknek kell tekintenünk, azok semmilyen módon sem korlátozzák a találmány oltalmi körét. A kísérleti leírásokban alkalmazott jelölések jelentése a következő: „ μ M” mikromoláris koncentráció; „egység” vagy „units” a fehérje nemzetközileg elfogadott mértékegysége; „S.D.” standard deviáció; „nmol” nanomol; „ng” nanogram.

In vitro aktivitás

In vitro celluláris immunológiai alapú meghatározást végzünk, melyben humán perifériális vért használunk, és ezt követően monocitából származó makrofágokat tisztítunk (Edwards et al., J. Cellular Biochemistry 1993, 19E:35 szerint), az 1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-amino-ciklopentán megnövekedett ak-



tivitást mutat a gyulladást előidéző citokin inhibícióban. Monocitából származó makrofágok, melyeket bakteriális lipopoliszachariddal stimulálunk, magas TNF- α szintet ($14,87 \pm 1,02$ ng/ml) mutatnak 18 órás tenyésztés alatt. Az 1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-azido-ciklopentán hatékony a TNF- α szintek inhibeálásában, dózis-válasz formában ($500 \mu\text{M}$ - $0,1 \mu\text{M}$) úgy, hogy az IC_{50} érték $5,48 \pm 1,3 \mu\text{M}$ összehasonlítva a pozitív kontroll vegyülettel, amelyet ebben a meghatározásban alkalmaztunk (Pentoxifylline [PTX]; $\text{IC}_{50} = 26,34 \pm 16,02 \mu\text{M}$).

In vivo aktivitás

In vivo immunológiai alapú meghatározást végzünk, melyben a szeptikus sokk D-galaktóz-amin állatmodelljét alkalmazzuk (Parmely et al., European Cytokine Network, Vol. 3, No. 2, 249 szerint), az 1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-azido-ciklopentán megnövekedett aktivitást mutat abban, hogy megvédi az egereket az LPS letális hatásával szemben. Azok az egerek, amelyeket Hanks Balanced Salt Solution (HBSS) vehikulummal kezeltünk körülbelül 1 órával azelőtt, hogy intraperitoneálisan (i.p.) provokáltuk őket D-galaktóz-aminnal és LPS-sel, elpusztultak a betegségben a provokáció utáni 18 óra elteltére (pl. 6 egerből 6 elpusztult; 0% védelem). Ha azonban az egereket 1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-azido-ciklopentánnal kezeltük (100 mg/kg i.p., idő = -1 óra) szignifikánsan megnövekedett védelmet tapasztaltunk (szignifikancia: $p < 0,05$ χ^2 analízissel, 6 egerből 2 hullott el; 66%-os védelem). A pozitív kontroll PTX csökkent védelmet biztosított ebben a modellben (6 egerből 3 pusztult el; 50%-os védelem).



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű vegyületek vagy azok gyógyszerészetileg elfogadható sói, ahol a képletben

X jelentése N_3 , NH_2 , NHR , $N(R)_2$, CN , CH_2NH_2 , $CONH_2$, CO_2H , CH_2OH , SH , SR vagy OR_1 képletű csoport; ahol R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $(CH_2)_n-\phi$ általános képletű csoport; ahol n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; ϕ jelentése fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy 1-3 szubsztituenssel szubsztituálva van, és mindegyik szubsztituens jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxycsoport, halogénatom, CF_3 , OCF_3 , OH , CN , NO_2 vagy NH_2 képletű csoport; R_1 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $(CH_2)_m-NR_2R_3$ általános képletű csoport; ahol m értéke 1, 2, 3 vagy 4; R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos perfluor-alkil vagy cikloalkilcsoport;

az X szubsztituens a ciklopentanilgyűrűn transz-konfigurációban van a biciklusos szubsztituenshez viszonyítva;

Y jelentése nitrogénatom vagy CH-csoport;

Z_1 és Z_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy aminocsoport; és

----- jelentése egyesítés vagy kettőskötés.

2. Az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik, melyekben Y jelentése nitrogénatom, X, Z_1 és Z_2 , valamint ----- jelentése az 1. igénypontban megadott.



3. A 2. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik, melyekben Z_2 jelentése hidrogénatom, X, Z_1 , Y, valamint ----- jelentése a 2. igénypontban megadott.

4. A 3. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik, melyekben Z_1 jelentése aminocsoport, X, Z_2 , Y, valamint ----- jelentése a 3. igénypontban megadott.

5. Az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik, amelyekben X jelentése N_3 , NHR, $N(R)_2$, CN, SH, SR és OR_1 képletű csoport, ahol R és R_1 jelentése, továbbá Y, Z_1 és Z_2 , valamint ----- jelentése az 1. igénypontban megadott.

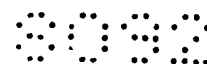
6. Az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik, amelyekben X jelentése CH_2NH_2 , $CONH_2$, CO_2H és CH_2OH képletű csoport, Y, Z_1 és Z_2 , valamint ----- jelentése az 1. igénypontban megadott.

7. Az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik, amelyekben X jelentése aminocsoport, Y, Z_1 és Z_2 , valamint ----- jelentése az 1. igénypontban megadott.

8. Az 5. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik, amelyekben Y jelentése nitrogénatom, X, Z_1 és Z_2 , valamint ----- jelentése az 5. igénypontban megadott.

9. A 8. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik, amelyekben Z_2 jelentése hidrogénatom, X, Y, Z_1 , valamint ----- jelentése a 8. igénypontban megadott.

10. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletnek megfelelő 1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-azido-ciklopentán.



11. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletnek megfelelő 1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-azido-ciklopentán-hidroklorid.

12. A (II) általános képletű vegyületek vagy azok gyógyszerészetileg elfogadható sói, ahol a képletben

Q jelentése metánszulfonátcsoport, trifluor-metánszulfonát-csoport, p-toluolszulfonátcsoport, 2-nitro-benzolszulfonát-csoport, 3-nitro-benzolszulfonát-csoport, 4-nitro-benzolszulfonát- vagy 4-bróm-benzolszulfonát-csoport;

Q a biciklusos szubsztituenshez viszonyítva cisz-konfigurációban van;

Y jelentése nitrogénatom vagy CH csoport;

Z₁ és Z₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy aminocsoport; és

----- jelentése egyesítés vagy kettőskötés.

13. A 12. igénypont szerinti olyan (II) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik, amelyekben Y jelentése nitrogénatom, Q, Z₁, Z₂, valamint ----- jelentése a 12. igénypontban megadott.

14. A 13. igénypont szerinti olyan (II) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik, amelyekben Z₂ jelentése hidrogénatom, Q, Z₁, Y, valamint ----- jelentése a 13. igénypontban megadott.

15. A 14. igénypont szerinti olyan (II) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik, amelyekben Z₁ jelentése aminocsoport, Q, Z₂, Y, valamint ----- jelentése a 14. igénypontban megadott.

16. A 12. igénypont szerinti (II) általános képletnek megfelelő 1R,3S-cisz-1-(9-adenil)-3-(metán-szulfoxi)-ciklopentán.



17. Eljárás betegek tumor nekrozis faktor- α aktivitásának gátlására annak szükségessége esetén, azzal jellemezve, hogy a betegnek valamely (I) általános képletű vegyület vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sója gyulladásgátlóként hatékony mennyiségét adjuk be, ahol a képletben

X jelentése N_3 , NH_2 , NHR , $N(R)_2$, CN , CH_2NH_2 , $CONH_2$, CO_2H , CH_2OH , SH , SR vagy OR_1 képletű csoport; ahol R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $(CH_2)_n-\Phi$ általános képletű csoport; ahol n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; Φ jelentése fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy 1-3 szubsztituenssel szubsztituálva van, és mindegyik szubsztituens jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxycsoport, halogénatom, CF_3 , OCF_3 , OH , CN , NO_2 vagy NH_2 képletű csoport; R_1 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $(CH_2)_m-NR_2R_3$ általános képletű csoport; ahol m értéke 1, 2, 3 vagy 4; R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos perfluor-alkil vagy cikloalkilcsoport;

az X szubsztituens a ciklopentánilgyűrűn transz-konfigurációban van a biciklusos szubsztituenshez viszonyítva;

Y jelentése nitrogénatom vagy CH-csoport;

Z_1 és Z_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy aminocsoport; és

----- jelentése egyesítés vagy kettőskötés.

18. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sókat adagolunk, melyekben Y jelentése nitrogénatom, X, Z_1 , Z_2 , valamint ----- jelentése a 17. igénypontban megadott.



19. A 18. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sókat adagolunk, melyekben Z_2 jelentése hidrogénatom, X, Z_1 , Y, valamint ----- jelentése a 18. igénypontban megadott.

20. A 19. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sókat adagolunk, melyekben Z_1 jelentése aminocsoport, X, Z_2 , Y, valamint ----- jelentése a 19. igénypontban megadott.

21. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sókat adagolunk, melyekben X jelentése azidocsoport, Z_1 , Z_2 , Y, valamint ----- jelentése a 17. igénypontban megadott.

22. A 21. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sókat adagolunk, melyekben Y jelentése nitrogénatom, X, Z_1 , Z_2 , valamint ----- jelentése a 21. igénypontban megadott.

23. A 22. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sókat adagolunk, melyekben Z_2 jelentése hidrogénatom, X, Y, Z_1 , valamint ----- jelentése a 22. igénypontban megadott.

24. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletnek megfelelő 1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-azido-ciklopentánt adagolunk.

25. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletnek megfelelő 1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-azido-ciklopentán-hidrokloridot adagolunk.



26. Eljárás szeptikus sokkban szenvedő beteg kezelésére, azzal jellemezve, hogy a betegnek valamely (I) általános képletű vegyület vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sója immunszuppresszánsként hatékony mennyiségét adjuk be, ahol a képletben

X jelentése N_3 , NH_2 , NHR , $N(R)_2$, CN , CH_2NH_2 , $CONH_2$, CO_2H , CH_2OH , SH , SR vagy OR_1 képletű csoport; ahol R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $(CH_2)_n-\phi$ általános képletű csoport; ahol n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; ϕ jelentése fenilcsoport, amely szubsztituátlan vagy 1-3 szubsztituenssel szubsztituálva van, és mindegyik szubsztituens jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, CF_3 , OCF_3 , OH , CN , NO_2 vagy NH_2 képletű csoport; R_1 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $(CH_2)_m-NR_2R_3$ általános képletű csoport; ahol m értéke 1, 2, 3 vagy 4, R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos perfluor-alkil- vagy cikloalkilcsoport;

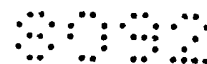
az X szubsztituens a ciklopentanilgyűrűn transz-konfigurációban van a biciklusos szubsztituenshez viszonyítva;

Y jelentése nitrogénatom vagy CH-csoport;

Z_1 és Z_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy aminocsoport; és

----- jelentése egyesítés vagy kettőskötés.

27. A 26. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sókat adagolunk, melyekben Y jelentése nitrogénatom, X, Z_1 , Z_2 , valamint ----- jelentése a 26. igénypontban megadott.



28. A 27. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sókat adagolunk, melyekben Z_2 jelentése hidrogénatom, X, Z_1 , Y, valamint ----- jelentése a 27. igénypontban megadott.

29. A 28. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sókat adagolunk, melyekben Z_1 jelentése aminocsoport, X, Z_2 , Y, valamint ----- jelentése a 28. igénypontban megadott.

30. A 26. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sókat adagolunk, melyekben X jelentése azidocsoport, Z_1 , Z_2 , Y, valamint ----- jelentése a 26. igénypontban megadott.

31. A 30. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sókat adagolunk, melyekben Y jelentése nitrogénatom, X, Z_1 , Z_2 , valamint ----- jelentése a 30. igénypontban megadott.

32. A 31. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sókat adagolunk, melyekben Z_2 jelentése hidrogénatom, X, Y, Z_1 , valamint ----- jelentése a 31. igénypontban megadott.

33. A 26. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletnek megfelelő 1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-azido-ciklopentánt adagolunk.

34. A 26. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletnek megfelelő 1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-azido-ciklopentán-hidrokloridot adagolunk.



35. A 22. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy autoimmun betegségben szenvedő beteget kezelünk.

36. A 22. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy felnőtt légzőszervi distressz szindrómában szenvedő beteget kezelünk.

37. A 22. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy gyulladásos bélbetegségben szenvedő beteget kezelünk.

38. A 22. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy bakteriális meningitisben szenvedő beteget kezelünk.

39. A 22. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy reumatoid arthritisben szenvedő beteget kezelünk.

40. A 22. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy AIDS-ben szenvedő beteget kezelünk.

41. Eljárás betegek tumor nekrosis faktor- α aktivitásának gátlására annak szükségessége esetén, azzal jellemezve, hogy a betegeknek az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóikat 0,1 mg/testtömeg kg/nap - 500 mg/testtömeg kg/nap dózistartományban adjuk be.

42. A 41. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot 1 mg/testtömeg kg/nap - 50 mg/testtömeg kg/nap tartományban lévő dózisban alkalmazzuk.

43. A 22. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy orálisan, szubkután, intramuszkulárisan, intravénásan, transzdermálisan, intranazálisan, topikálisan vagy rektálisan adagolunk.



44. Kompozíció, amely az 1. igénypont szerinti valamely (I) általános képletű vegyületet - melyben X, Y, Z₁, Z₂, valamint ----- jelentése az 1. igénypontban megadott - vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját és inert hordozóanyagot tartalmaz.

45. Kompozíció, amely az 1. igénypont szerinti valamely (I) általános képletű vegyületet - melyben X, Y, Z₁, Z₂, valamint ----- jelentése az 1. igénypontban megadott - vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját és gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagot vagy segédanyagot tartalmaz.

46. Kompozíció, amely az 1. igénypont szerinti valamely (I) általános képletű vegyületet - melyben X, Y, Z₁, Z₂, valamint ----- jelentése az 1. igénypontban megadott - vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját és adjuvánst tartalmaz.

47. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik - ahol X, Y, Z₁, Z₂, valamint ----- jelentése az 1. igénypontban megadott - gyógyszerkénti alkalmazása tumor nekrozis faktor- α gátlására annak szükségessége esetén, azzal jellemezve, hogy a tárgyi körben megadott vegyületek hatékony mennyiségét beadjuk a betegnek.

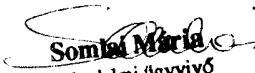
48. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik - ahol X, Y, Z₁, Z₂, valamint ----- jelentése az 1. igénypontban megadott - alkalmazása tumor nekrozis faktor alfát gátló gyógyszer előállítására.

49. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik - ahol X, Y, Z₁, Z₂, valamint ----- jelentése az 1. igénypontban megadott - alkalmazása szeptikus sokkot kezelő gyógyszer előállítására.

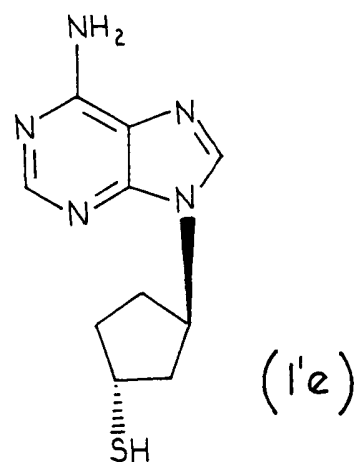
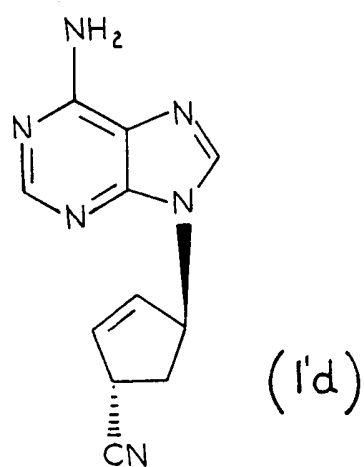
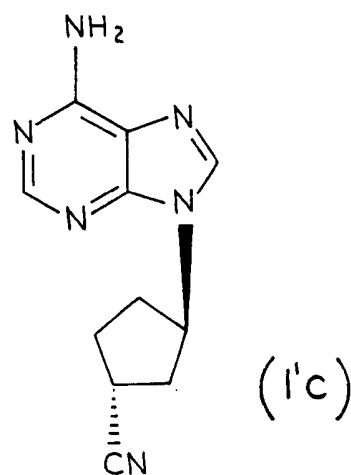
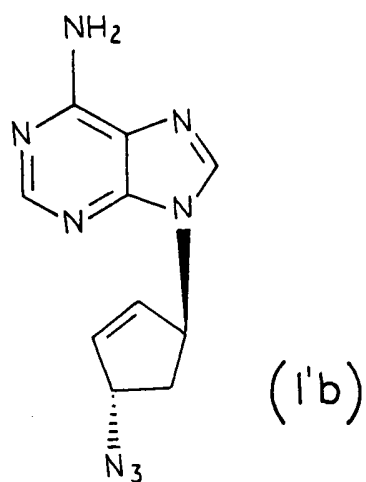
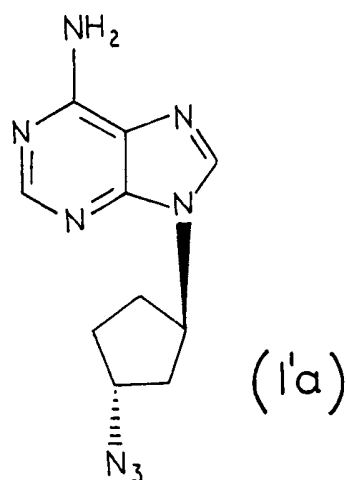
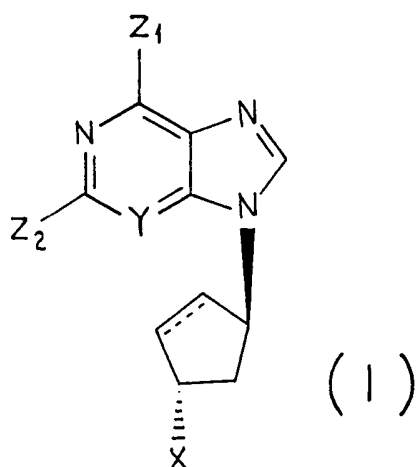
50. 1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-azido-ciklopentán alkalmazása tumor nekrózis faktor alfát gátló gyógyszerként arra rászoruló páciens esetén.

51. 1R,3R-transz-1-(9-adenil)-3-azido-ciklopentán-hidrokloridot alkalmazása tumor nekrózis faktor alfát gátló gyógyszerként arra rászoruló páciens esetén.

A meghatalmazott

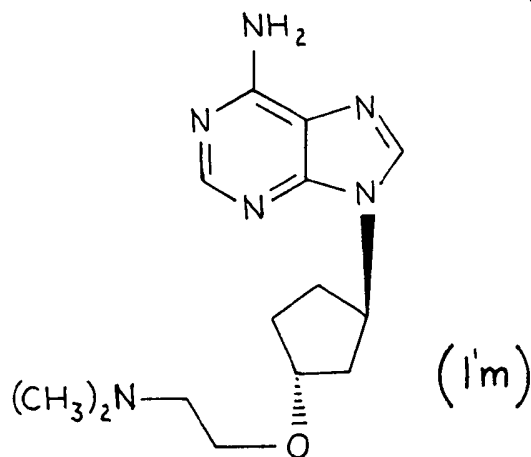
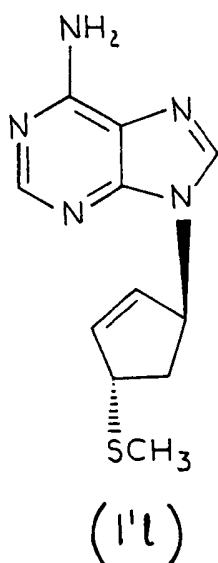
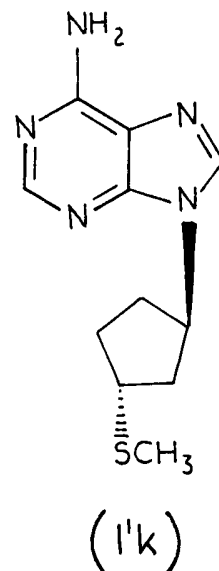
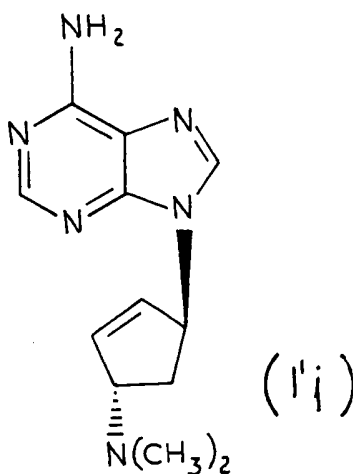
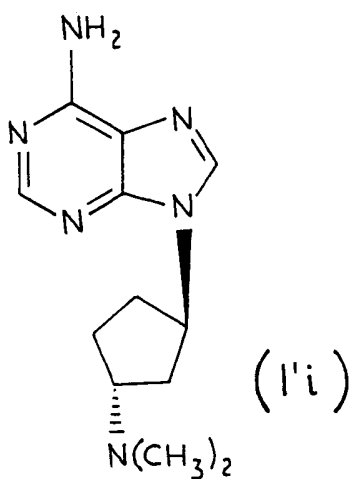
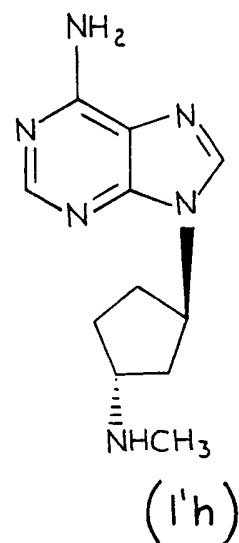
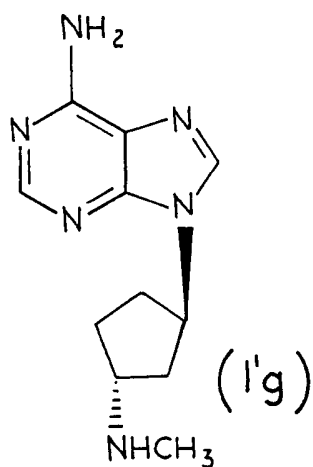
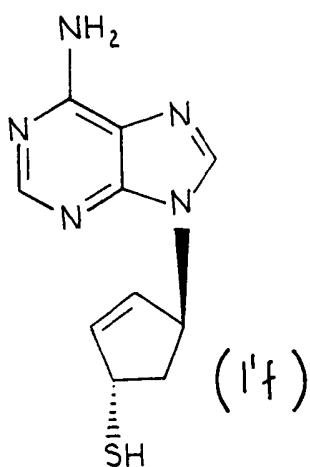

Somlai Mária
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-940. Fax: 34-24-323

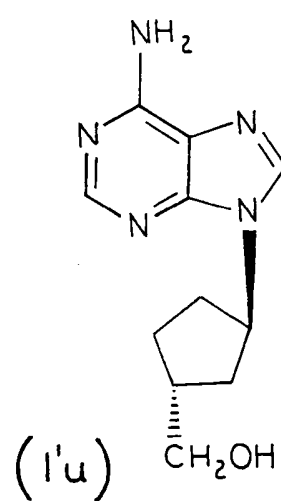
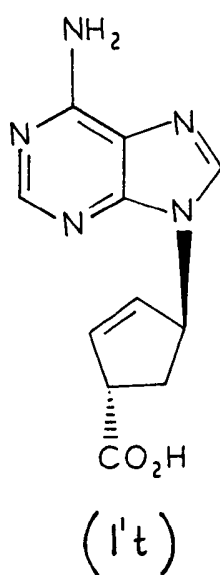
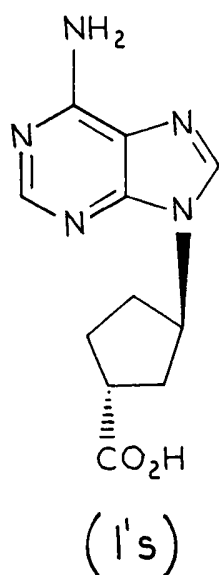
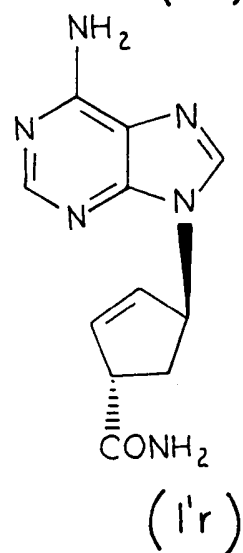
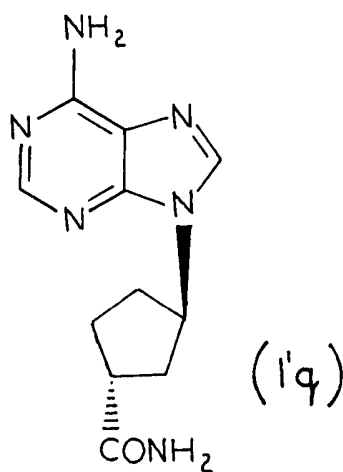
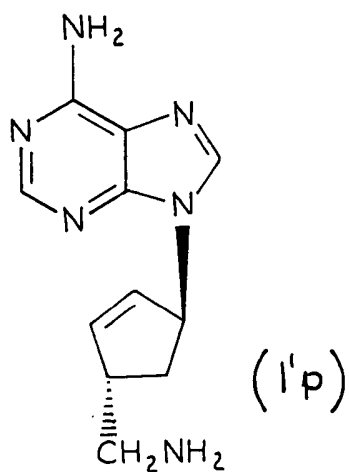
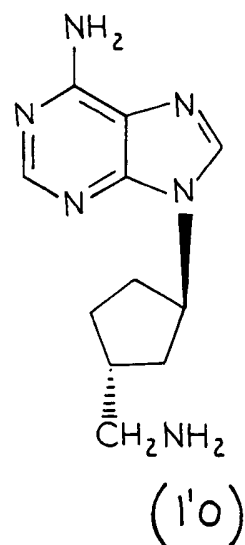
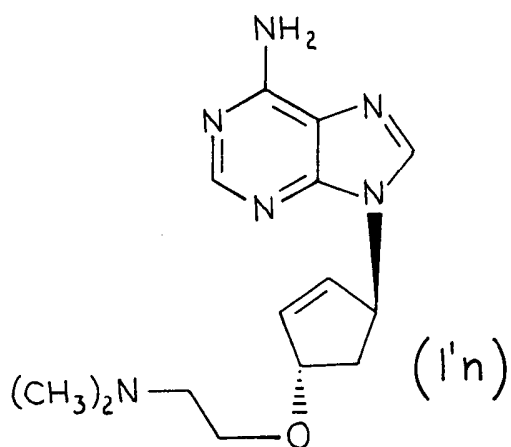
97



ÖZETÉSELI LDÁNY

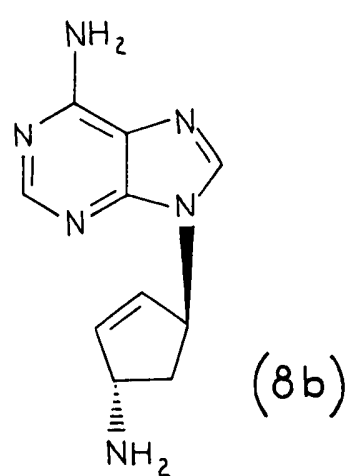
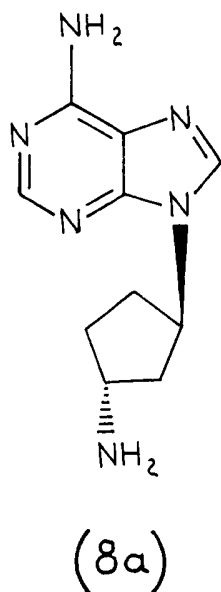
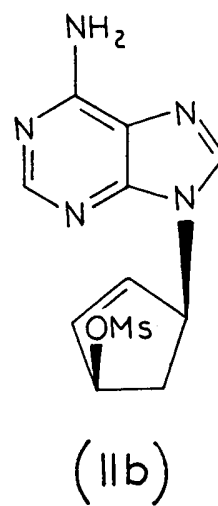
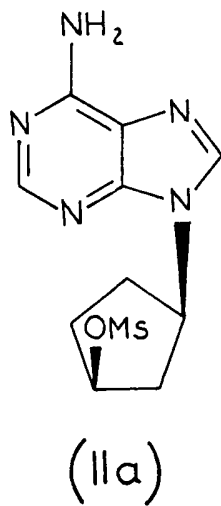
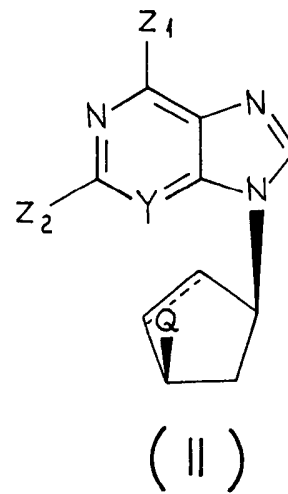
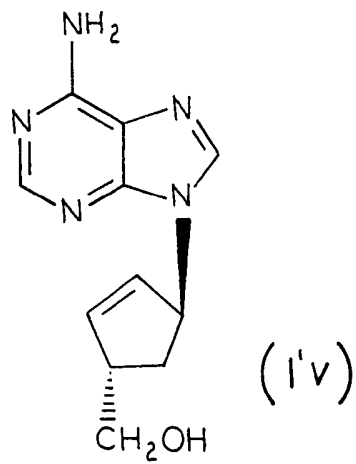
7/2



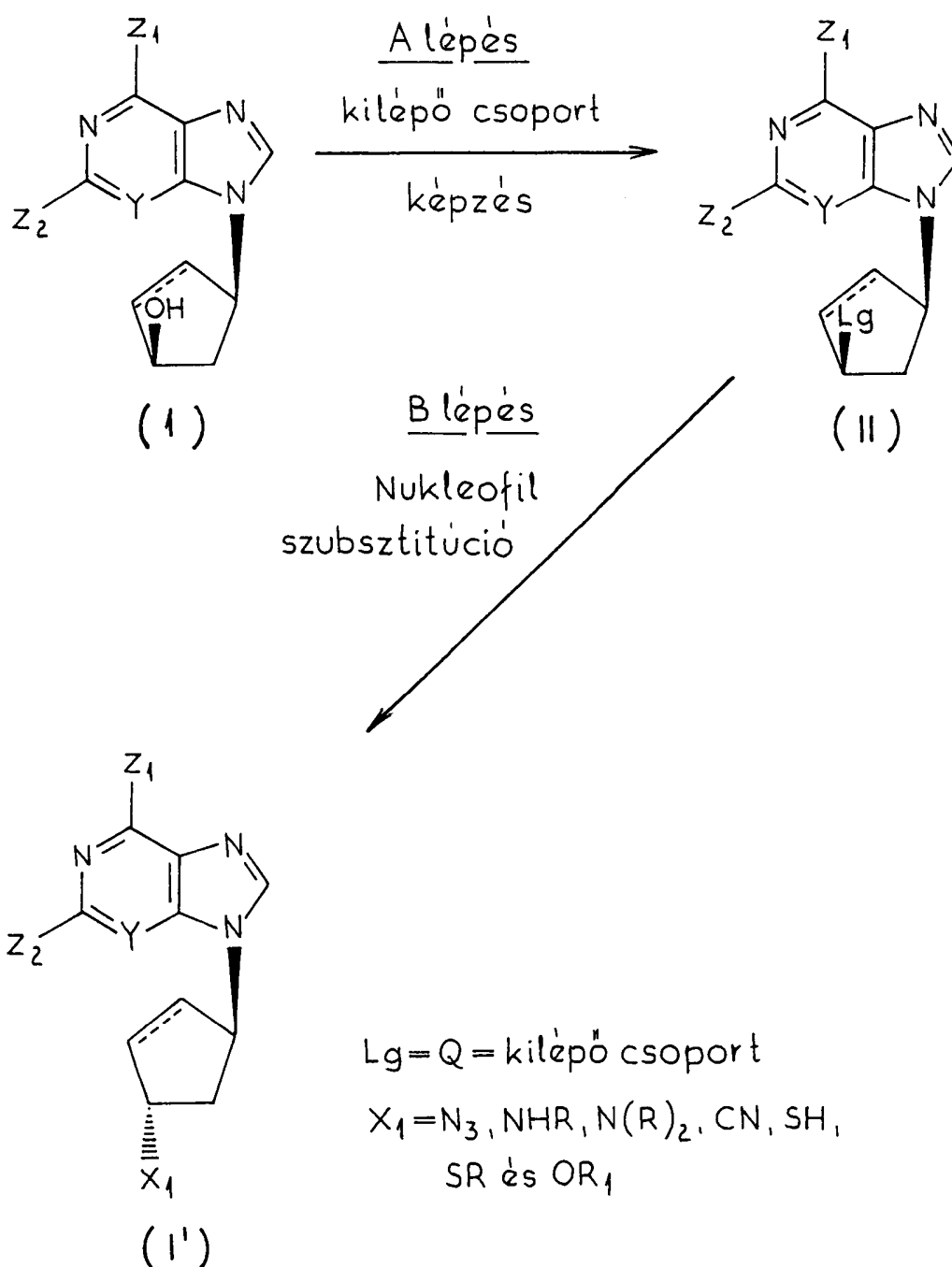


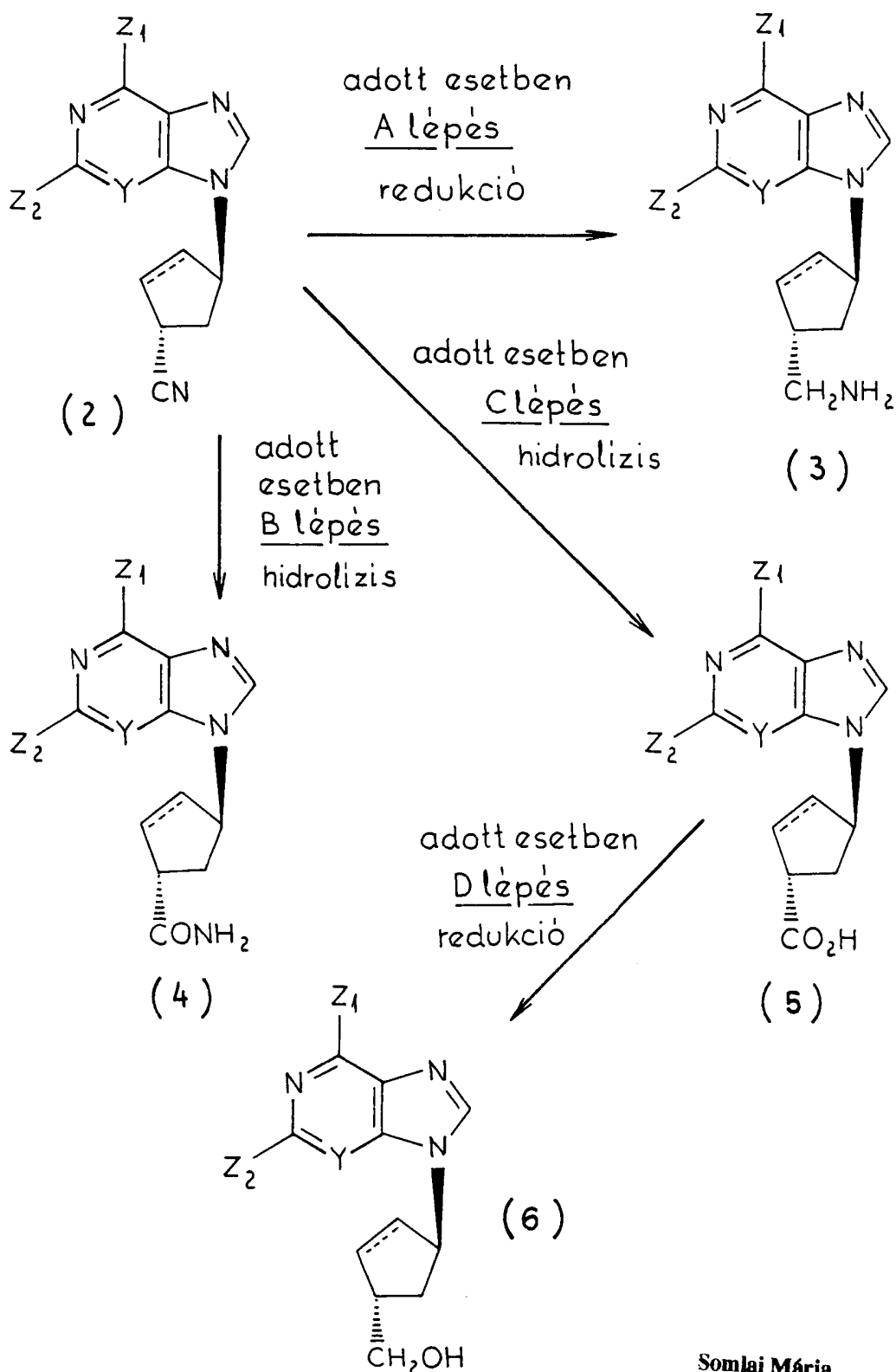
ÖSSZETÉTELI MŰKÖDÉS

7/4



I. reakcióvázlat



II. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

7/7

III. reakcióvázlat