

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 104107 A
6(51) C 07 D 471/04
A 61 K 31/44
A 61 K 31/505
C 07 D 487/04
/(C 07 D 471/04
C 07 D 235:00
C 07 D 221:00)
(C 07 D 487/04
C 07 D 239:00
C 07 D 209:00)

(21) Регистров № 104107
(22) Заявено на 26.01.2000
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 54734 (32) 05.08.97 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 8 на 31.08.2000
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин №
на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
PFIZER PRODUCTS INC., GROTON, CT (US)

(72) Изобретател(и):
Robert Lee Dow, Waterford, CT
Marlys Hammond, Salem, CT (US)

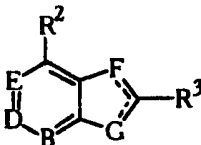
(74) Представител по индустриална
собственост:
Румяна Стефанова Слабова,
1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/IB98/01053, 10.07.98

(87) № и дата на PCT публикация:
WO99/07703, 18.02.99

(54) 4-АМИНОПИРОЛ[3,2-d]ПИРИМИДИНИ КАТО РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ НА НЕВ-
РОПЕПТИД Y

(57) Съединенията с формула



в която значенията на заместителите имат значенията, посочени в описанието, са ефективни за лечение на състояния, свързани с излишък от невропептид Y.

9 претенции

BG 104107 A

25.01.00

1374/99-PC

4-АМИНОПИРОЛ[3,2-d]ПИРИМИДИНИ КАТО РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ НА НЕВРОПЕПТИД Y

Област на техниката

Изобретението се отнася до използване на някои 4-амино-пирол[3,2-d]пиримидинови производни, които селективно свързват невропептидни рецептори в бозайници. Освен това изобретението се отнася до използване на тези съединения и състави за лечение на състояния, свързани с излишък от невропептид Y, като смущения при храненето и някои сърдечно-съдови заболявания.

Предшествуващо състояние на техниката

Невропептид Y, пептидът изолиран за пръв път през 1982 г., е широко разпространен в централните и периферните неврони и е отговорен за множество биологични ефекти в мозъка и периферията. Различни изследвания при животни показват, че активирането на невропептидни Y1 рецептори води до вазоконстрикция, Wahlestedt et al., Regul. Peptides, 13: 307-318 (1986), McCauley and Westfall, J. Pharmacol. Exp. Ther. 261:863-868 (1992) и Grundemar et al., Br. J. Pharmacol. 105: 45-50 (1992); и до стимулиране на желание за консумация, Flood and Morley, Peptides, 10:963-966 (1989), Leibowitz and Alexander, Peptides, 12:1251-1260 (1991) и Stanley et al., Peptides, 13:581-587 (1992).



Grundemar and Hakanson. TiPS, май 1994 [Vol. 15], стр. 153-159, твърдят, че невропептид Y е мощен стимулатор на желание за приемане на храна и индуктор на вазоконстрикция, водеща до повишаване на артериалното кръвно налягане. Те подчертават освен това, че ниски нива на невропептид Y (NPY) са свързани с загубата на апетит. Тази публикация показва ясно, че съединения, които инхибират активността на тези протеини биха понижали кръвното налягане и апетита в животни.

В патенти EP 0759441 и US 5,576,337 се твърди, че физиологични нарушения, свързани с невропептида Y включват: нарушения или заболявания на сърцето, кръвоносните съдове или на бъбречната система, като вазоспазми, сърдечна недостатъчност, удар, сърдечна хипертрофия, повишено кръвно налягане, стенокардия, миокардиален инфаркт, внезапна сърдечна смърт, аритмия, заболявания на периферните кръвоносни съдове, нарушения в бъбречното състояние, като влошен поток на течностите, ненормален транспорт на масата или бъбречна недостатъчност;

състояния, свързани с повишаване на активността на симпатичните нервни влакна, като напр. по време или след операция на коронарната артерия и операции и хирургически намеси в гастроинтестиналния тракт;

церебрални нарушения и заболявания свързани с централната нервна система, като церебрален инфаркт, невродегенерация, епилепсия, удар, състояния, свързани с удар, церебрален вазоспазъм и кръвоизлив, депресия, потиснатост, шизофрения и деменция;

състояния свързани с болка или чувствителност към болка;

25.01.00

състояния свързани с ненормална активност и секреция в гастроинтестиналния тракт, като различни форми на илеус (непроходимост), незадържане на урина и болест на Крон;

състояния на ненормално поемане на течности и храна, като анорексия (безапетитие) и метаболитни нарушения; заболявания, свързани с сексуална дисфункция и заболявания, свързани с размножаването;

състояния или заболявания свързани с възпалителни процеси;

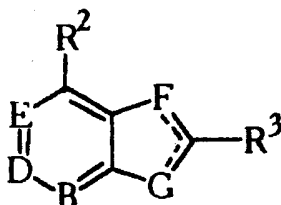
заболявания на дихателните пътища, като астма и състояния, сродни на астмата и бронхосвиването; и заболявания, свързани с ненормално освобождаване на хормони, като лутеинизиращ хормон, хормон на растежа, инсулин и пролактин.

WO 96/14307 описва заместени бензиламини, които се свързват селективно с човешките рецептори на невропептид Y1.

Получаването на някои 4-аминопирол[3,2-d]пиридини е описано в Pharm. Chem. J. 22, 185 (1988); 8, 14 (1974) и 7, 19 (1973). Посочено е, че тези съединения притежават антибактериална и противотуморна активност.

Техническа същност на изобретението

Изобретението се отнася до съединение с формула

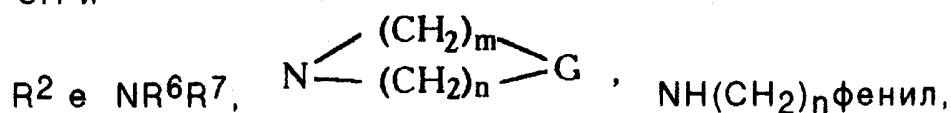


в която:

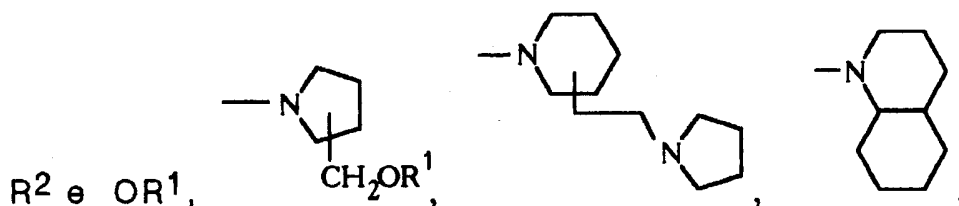
B, D и E са избрани независимо един от друг от CR¹, CR⁹ или N, при условие, че най-малко един от заместителите B, D и E

трябва да бъде CR^1 или CR^9 и най-малко един от заместителите B, D и E трябва да бъде N; F и G са избрани от N, NR^4 , или CR^5 , при условие, че най-малко един от F и G трябва да бъде N или NR^4 ; и една от пунктираните линии означава връзка, а другата не означава връзка; и когато B и E са едновременно N, тогава единият от F или G трябва да означава CR^5 , и

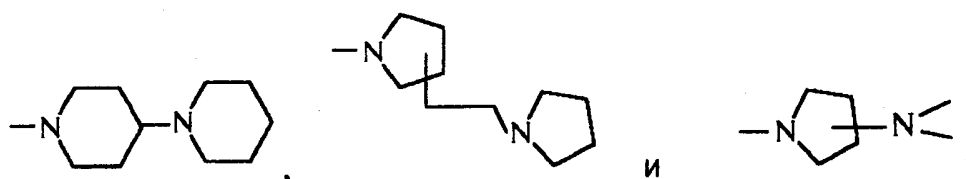
R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^9 , независимо един от друг са избрани от водород, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) тиоалкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, (C_1-C_6) перфлуороалкил, (C_1-C_6) -перфлуороалкокси, $(CH_2)_n$ - (C_3-C_7) циклоалкил, $(CH_2)_n$ - (C_3-C_7) -циклоалкенил, $(CH_2)_n$ -Ar, където всяка алкил, алкенил, алкинил, алициклил и Ar-група независимо от другите, може да бъде заместена с един до три заместителя, избрани от групата включваща Br, Cl, F, NR^6R^7 , $O(C_1-C_6)$ -алкил, NO_2 , CN, $COOH$, OH, SH и



$NH(CH_2)_n(C_3-C_7)$ циклоалкил, $NH(CH_2)_n$ - (C_3-C_7) циклоалкенил, $NH(CH_2)_n$ морфолинил, $NH(CH_2)_n$ пиперазинил или $NH(CH_2)_n$ -пиримидинил, където всеки от пръстените, независимо от другите може да бъде заместен с един до три заместителя, избрани от групата включваща Br, Cl, F, NR^6R^7 , $O(C_1-C_6)$ -алкил, (C_1-C_6) -алкил, $S(O)_m$ - (C_1-C_6) -алкил, NO_2 , CN, $COOH$, OH, SH и



25.01.00



и когато R^2 е $N \begin{matrix} \diagup (CH_2)_m \\ \diagdown (CH_2)_n \end{matrix} G$, ако m или n е нула,

другият от m или n трябва да означава най-малко 2 и G е S, O, NR^8 или проста връзка; и R^8 е водород, (C_1-C_6) -алкил или арил;

(C_1-C_6) -алкил $\begin{matrix} O \\ || \\ -C- \end{matrix}$, или арил $\begin{matrix} O \\ || \\ -C- \end{matrix}$,

R^6 и R^7 , независимо един от друг са избрани от водород, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкил (C_1-C_6) алкокси, $(CH_2)_kN[(C_1-C_6)$ -алкил] $_2$ и $(CH_2)_kOH$ и

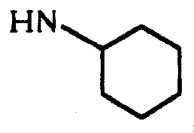
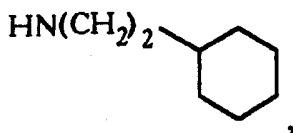
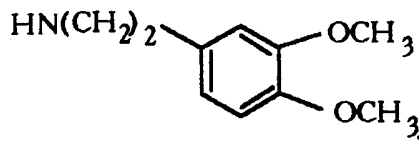
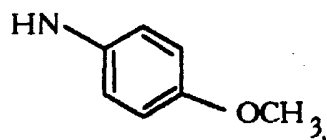
n е цяло число от нула до шест,

m е цяло число от нула до две,

k е цяло число от две до четири,

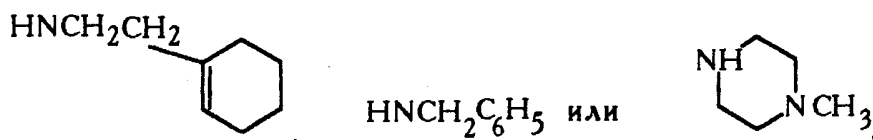
Ar е ароматен въглеродород или хетероциклен пръстен с три до седем атома или бициклен хетероароматен пръстен, най-малко един хетероатом в който е азот, сяра или кислород,

при условие, че когато F е NR^4 , G е CR^5 , B и E са N ; D е CR^1 , R^1 е метил, R^3 е фенил и R^4 и R^5 са водород, то тогава R^2 не трябва да означава NEt_2 , $HN(CH_2)_2NEt_2$, $HN(CH_3)_2COOH$, $HNCH_2CH_2OH$, $HNPh$, $HN(CH_2)_2Ph$,

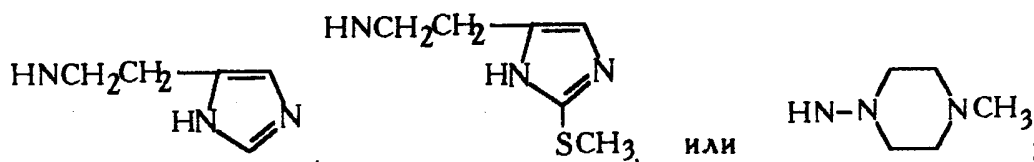
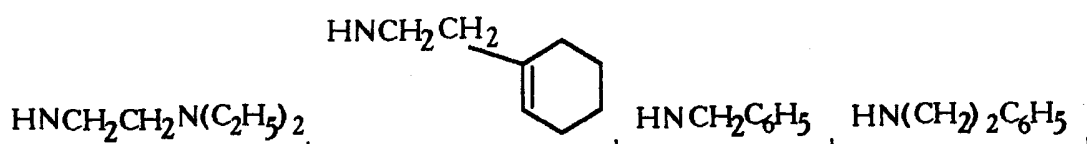


25.01.00

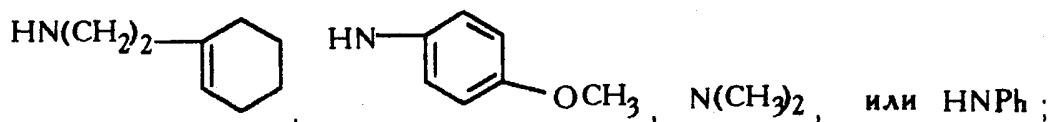
пиперидинил, морфолинил, NHNH_2 , $\text{HNCH}(\text{CH}_3)_2$,
 $\text{HN}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $\text{HNCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$,
 $\text{HNCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$,



и при условие, че когато F е NR^4 , G е CR^5 , B и E са N; D е CR^1 , R^1 и R^3 са едновременно метил и R^4 и R^5 са едновременно водород, то тогава R^2 не трябва да означава



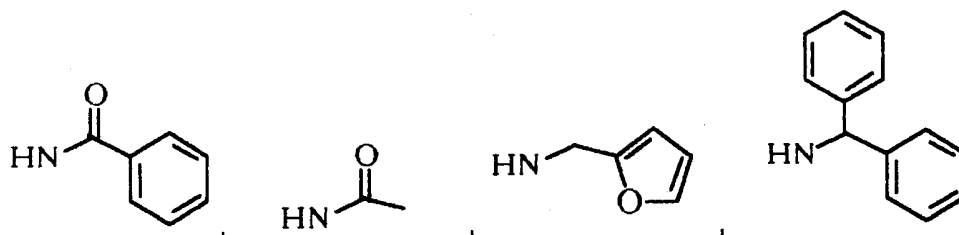
и при друго условие, че когато F е NR^4 , G е CR^5 , B и E са N; D е CR^1 , R^3 , R^4 и R^5 са едновременно водород, то R^1 и R^2 не трябва да бъдат еднакви и да означават



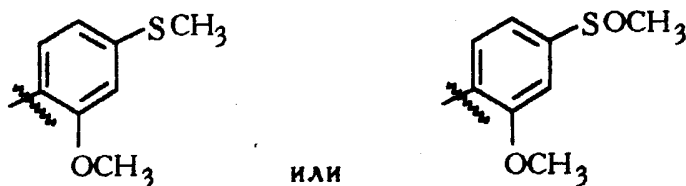
и при друго условие, че когато B и F са N; G е NR^4 , D е CR^1 , E е CR^9 , R^1 , R^3 и R^4 са водород, то тогава R^2 не трябва да означава

NH_2 , NMe_2 , NHMe , OH , OMe ,

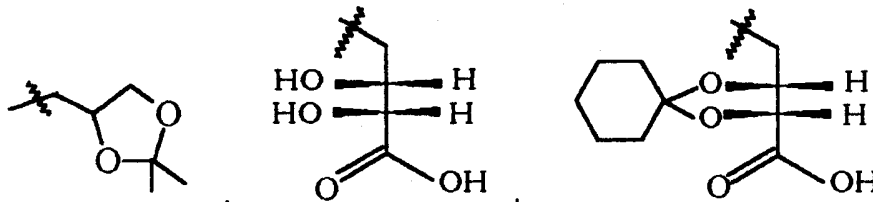
25.01.00



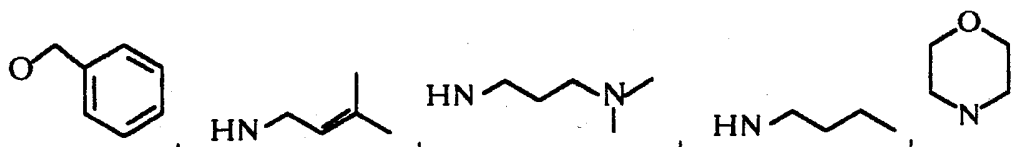
и при друго условие, че когато B и G са N; F е NR^4 , E е CR^9 , D е CR^1 , R^1 , R^4 и R^9 са водород и R^2 е OMe, то тогава R^3 не трябва да означава



и при друго условие, че когато B и G са N; F е NR^4 , E е CR^9 , D е CR^1 , R^1 , R^3 и R^9 са водород и R^2 е NH_2 , то тогава R^4 не трябва да означава

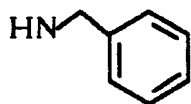


и при друго условие, че когато B и F са N; G е NR^4 , E е CR^9 , D е CR^1 , R^1 и R^9 са водород, R^3 и R^4 са CH_3 , то тогава R^2 не трябва да означава



и при друго условие, че когато B и F са N; G е NR^4 , E е CR^9 , D е CR^1 , R^1 и R^9 са водород, R^3 е CH_3 и R^4 е $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, то тогава R^2 не трябва да означава

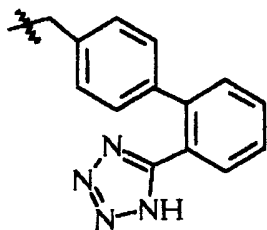
NH_2 или



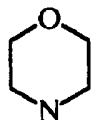
25.01.00

и когато В и F са N; G е NR^4 , E е CR^9 , D е CR^1 , R^1 е CH_3 , R^3 е CH_3 , R^9 е водород, и

R^4 е

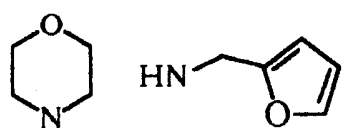
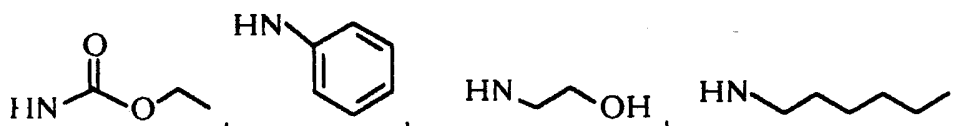


то тогава R^2 не трябва да означава



NMe_2 , $NHMe$ или

и когато E и F са N; G е NR^4 , B е CR^9 , D е CR^1 , R^1 , R^3 , R^4 и R^9 са водород, то тогава R^2 не трябва да означава NH_2 , OH , OMe , NMe_2 , $NHEt$, $NHMe$,

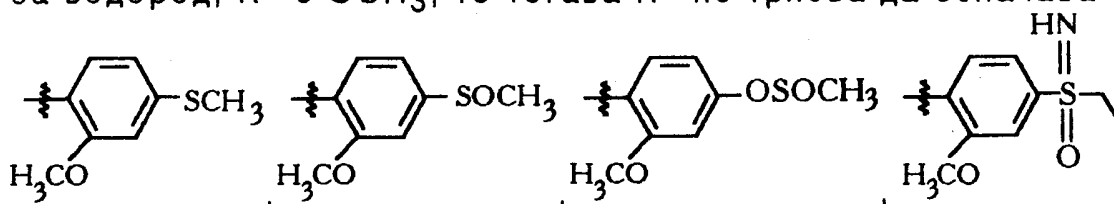


и когато E и F са N; G е NR^4 , B е CR^9 , D е CR^1 , R^1 е CH_3 , и R^3 , R^4 и R^9 са водород, то тогава R^2 не трябва да означава NH_2 , OH ,

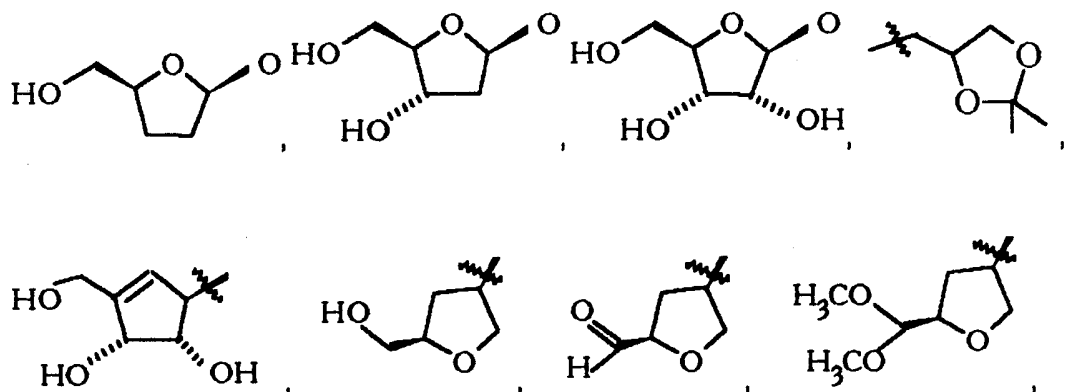
и когато E и F са N; G е NR^4 , B е CR^9 , D е CR^1 , R^1 е $CH_2CH_2CH_3$, и R^3 , R^4 и R^9 са водород, то тогава R^2 не трябва да означава NH_2 , OH ,

25.01.00

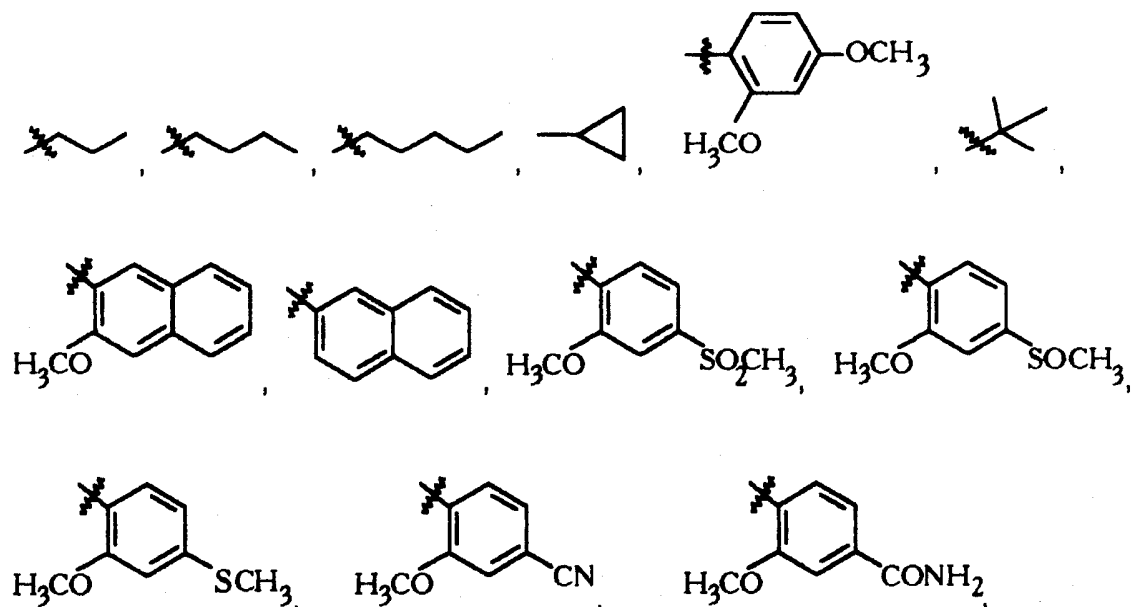
и когато E и F са N; G е NR⁴, B е CR⁹, D е CR¹, R¹, R⁴ и R⁹ са водород, R² е OCH₃, то тогава R³ не трябва да означава



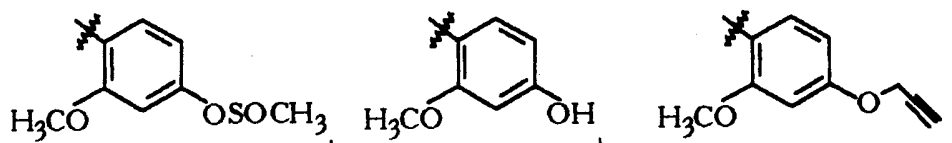
Когато E и G са N; F е NR⁴, B е CR⁹, D е CR¹, R² е NH₂, R¹, R³ и R⁹ са водород, то тогава R⁴ не трябва да означава CH₃, или



и когато E и F са N; G е NR⁴, B е CR⁹, D е CR¹, R² е OH, R¹, R⁴ и R⁹ са водород, то тогава R³ не трябва да означава CH₃, Et или

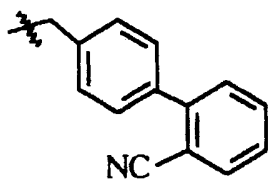


28.01.00



Когато E и G са N, F е NR^4 , B е CR^9 , D е CR^1 , R^2 е OH, R^1 и R^9 са водород, и

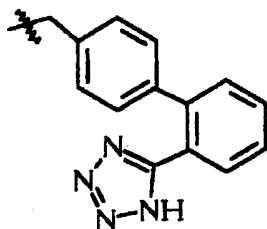
R^4 е



то тогава R^3 не трябва да означава етил, циклопропил, пропил или бутил, и

когато E и G са N, F е NR^4 , B е CR^9 , D е CR^1 , R^2 е OH, R^1 и R^9 са водород, и

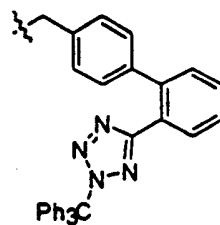
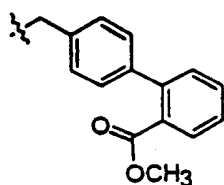
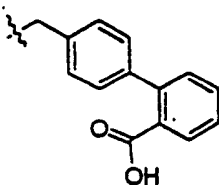
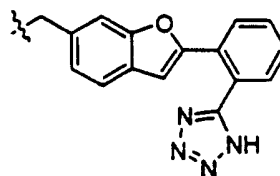
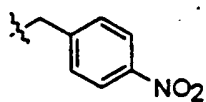
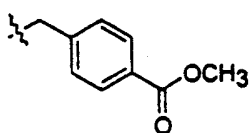
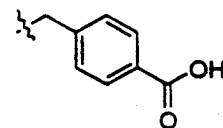
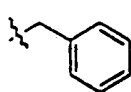
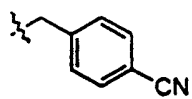
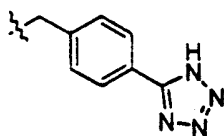
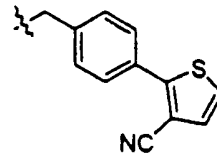
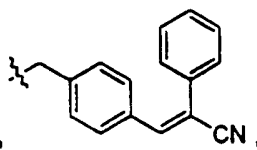
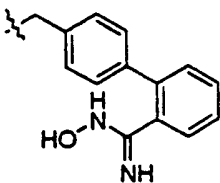
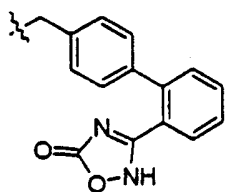
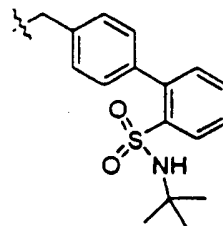
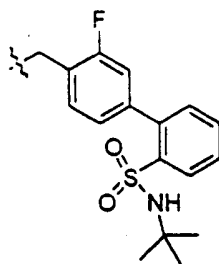
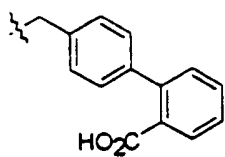
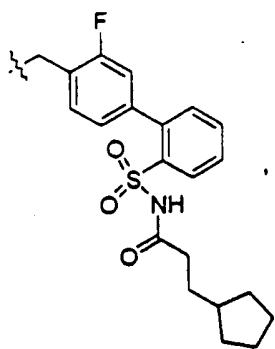
R^4 е



то тогава R^3 не трябва да означава етил, циклопропил, пропил или бутил, и

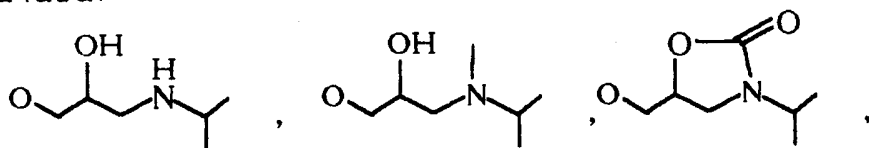
когато E и G са N, F е NR^4 , B е CR^9 , D е CR^1 , R^2 е OH, R^1 и R^9 са водород и R^3 е $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, то тогава R^4 не трябва да означава:

350100

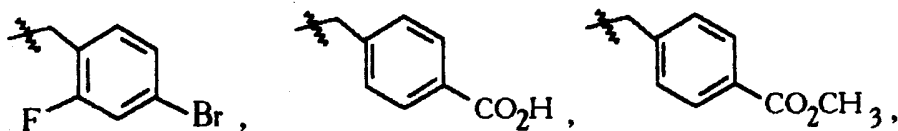


2010

и когато E и F са N, G е NR⁴, B е CR⁹, D е CR¹, R¹, R⁴ и R⁹ са водород и R³ е 2,4-диметоксифенил, то тогава R² не трябва да означава:

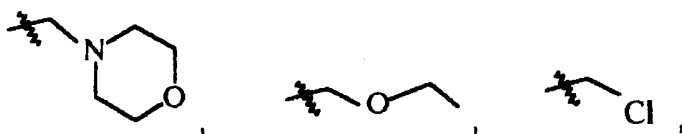


и когато E и G са N, F е NR⁴, B е CR⁹, D е CR¹, R² е OH, R¹ и R⁹ са водород и R³ е CH₂CH₂CH₃, то тогава R⁴ не трябва да означава

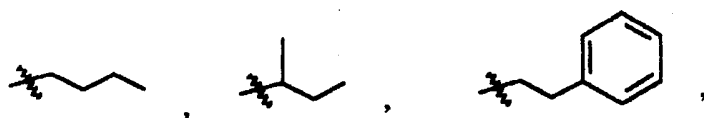


и когато E и F са N, G е NR⁴, B е CR⁹, D е CR¹, R¹ и R⁹ са водород, R² е N(CH₂C₆H₅)₂ и R³ е CH₃, то тогава R⁴ не трябва да означава CH₂CH₂C₆H₅ или CH₂CH₂CH₂CH₃,

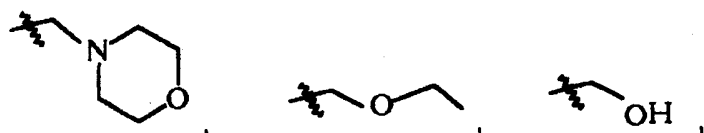
и когато E и F са N, G е NR⁴, B е CR⁹, D е CR¹, R¹ и R⁹ са водород, R² е N(CH₂C₆H₅)₂ и R⁴ е CH(CH₃)CH₂CH₃, то тогава R³ не трябва да означава



и когато E и F са N, G е NR⁴, B е CR⁹, D е CR¹, R¹ и R⁹ са водород, R² е NH₂ и R³ е CH₃, то тогава R⁴ не трябва да означава

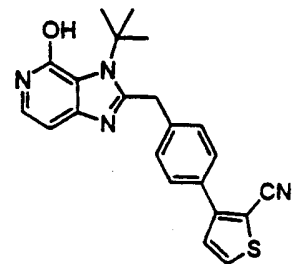
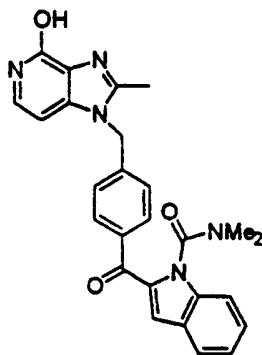
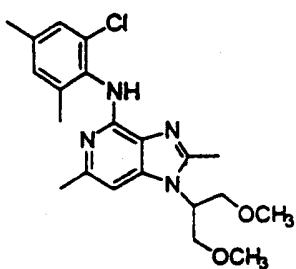
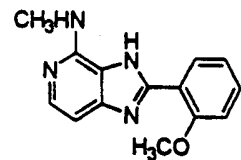
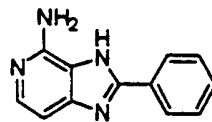
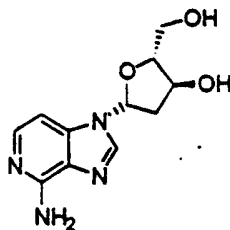
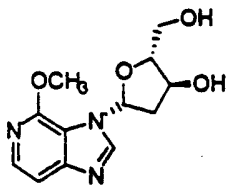
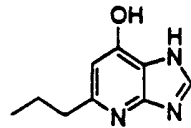
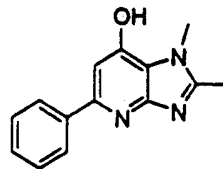
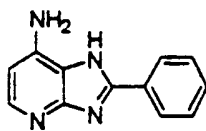
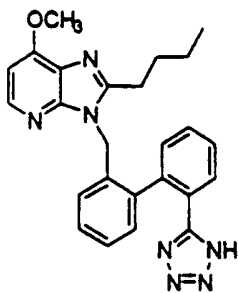
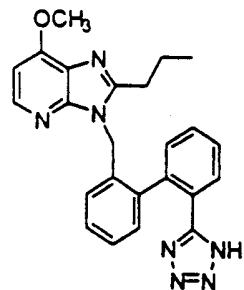
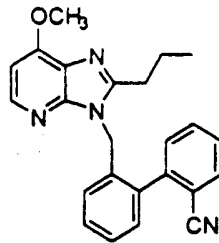
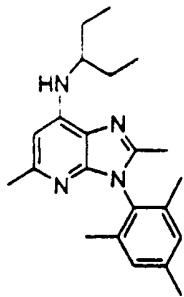
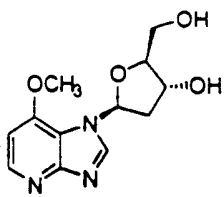


и когато E и F са N, G е NR⁴, B е CR⁹, D е CR¹, R¹ и R⁹ са водород R² е NH₂ и R⁴ е CH(CH₃)CH₂CH₃ то тогава R³ не трябва да означава

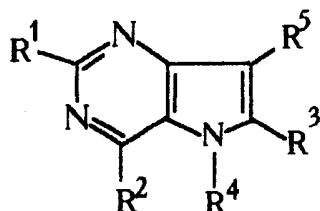


и следващите съединения не са включени в изобретението:

28.01.00



Съгласно изобретението са осигурени също съединения с формула:



в която

R^1 , R^3 , R^4 и R^5 , независимо един от друг, са избрани от водород, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) тиоалкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, (C_1-C_6) перфлуороалкил, (C_1-C_6) -перфлуороалкокси, $(CH_2)_n$ -фенил, $(CH_2)_n$ -пиридил, $(CH_2)_n$ -пиримидил, $(CH_2)_n$ -(C_3-C_7)циклоалкил, $(CH_2)_n$ -(C_3-C_7)циклоалкенил, $(CH_2)_n$ -фуранил, $(CH_2)_n$ -тиенил, където всяка алкил, алкенил, алкинил, фенил, хетероциклил или алициклилна група независимо от другите може да бъде заместена с един до три заместителя, избрани от групата включваща Br, Cl, F, NR^6R^7 , $O(C_1-C_6)$ -алкил, (C_1-C_6) -алкил, $S(O)_m(C_1-C_6)$ -алкил, NO_2 , CN, COOH, OH, SH, и

R^2 е NR^6R^7 , $N \begin{array}{l} \diagup (CH_2)_m \\ \diagdown (CH_2)_n \end{array} G$, $NH(CH_2)_n$ фенил,

$NH(CH_2)_n(C_3-C_7)$ циклоалкил, $NH(CH_2)_n$ -(C_3-C_7)циклоалкенил, $NH(CH_2)_n$ морфолинил, $NH(CH_2)_n$ пиперазинил или $NH(CH_2)_n$ -пиримидинил, където всеки от пръстените, независимо от другите може да бъде заместен с един до три заместителя, избрани от групата включваща Br, Cl, F, NR^6R^7 , $O(C_1-C_6)$ -алкил, (C_1-C_6) -алкил, $S(O)_m$ -(C_1-C_6)-алкил, NO_2 , CN, COOH, OH, SH и;

и когато R^2 е $N \begin{array}{l} \diagup (CH_2)_m \\ \diagdown (CH_2)_n \end{array} G$, ако m или n е нула,

другият от m или n трябва да означава най-малко 2 и G е S, O, NR^8 или проста връзка и R^8 е водород, (C_1-C_6) -алкил или арил; и

25.01.00

R^6 и R^7 , независимо един от друг са избрани от водород, (C_1-C_6) алкил (C_1-C_6) алкокси, $(CH_2)_kN[(C_1-C_6)алкил]_2$ и $(CH_2)_kOH$ и

n е цяло число от нула до шест,

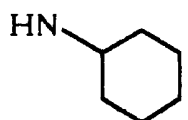
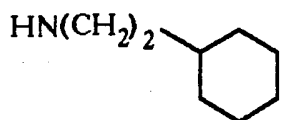
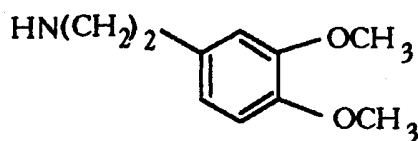
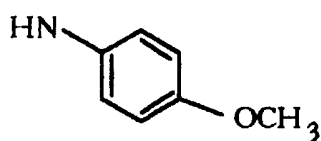
m е цяло число от нула до две,

k е цяло число от две до четири, и техни фармацевтично-приемливи соли;

и при условие, че когато R^1 е метил, R^3 е фенил и R^4 и R^5 са водород, то тогава R^2 не трябва да означава NEt_2 ,

$HN(CH_2)_2NEt_2$, $HN(CH_3)_2COOH$, $HNCH_2CH_2OH$, $HNPh$,

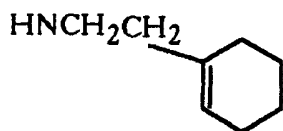
$HN(CH_2)_2Ph$,



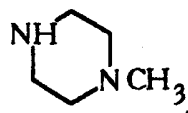
пиперидинил, морфолинил, $NHNH_2$, $HNCH(CH_3)_2$,

$HN(CH_2)_3CH_3$, $HNCH_2CH(CH_3)_2$, $HNCH(CH_3)CH_2(CH_2)_3CH_3$,

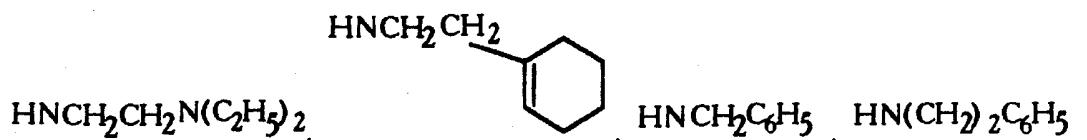
$HNCH_2CH=CH_2$,



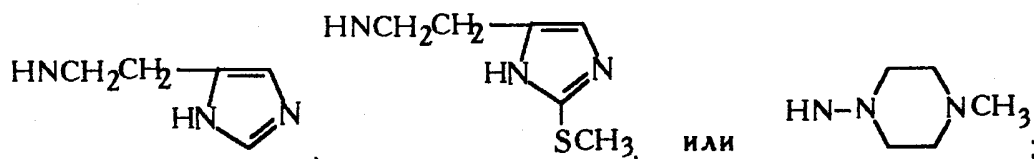
$HNCH_2C_6H_5$ или



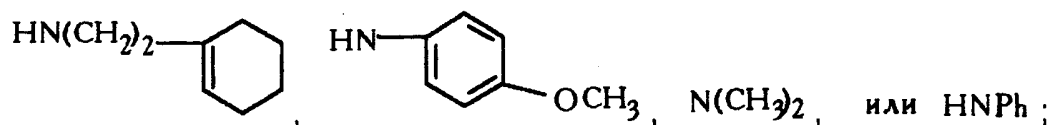
и при условие, че когато R^1 и R^3 са едновременно метил и R^4 и R^5 са едновременно водород, то тогава R^2 не трябва да означава



28.01.00



и при друго условие, че когато R³, R⁴ и R⁵ са едновременно водород, то R¹ и R² не трябва да бъдат еднакви и да означават



Друг обект на изобретението са съединения, избрани от следната група:

2-метил-4-изопропиламино-6-фенилпироло[3,2-d]пиримидин

6-метил-2-фенил-4-пирролидин-1-ил-1H-имидазо[4,6-c]пиридин

5-метил-7-пирролидин-1-ил-2-тиазол-2-ил-3H-имидазо[4,5-b]-
пиридин

2-(1H-имидазол-2-ил)-5-метил-7-пирролидин-1-ил-3H-имидазо-
[4,5-b]пиридин

2-циклохексил-5-метил-7-пирролидин-1-ил-3H-имидазо[4,5-b]-
пиридин

2-(2,4-диметоксифенил)-7-метокси-5-метил-3H-имидазо[4,5-
b]пиридин

7-метокси-5-метил-2-фенил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

5-метил-2-пиридин-4-ил-7-пирролидин-1-ил-3H-имидазо[4,5-b]-
пиридин

5-метил-2-пиридин-3-ил-7-пирролидин-1-ил-3H-имидазо[4,5-b]-
пиридин

5-метил-2-пиридин-2-ил-7-пирролидин-1-ил-3H-имидазо[4,5-b]-
пиридин

2-(4-флуорофенил)-5-метил-7-пиперидин-1-ил-3H-имидазо-
[4,5-b]пиридин

(S)-4-(2-метоксиметил-пиролидин-1-ил)-2-метил-6-фенил-5H-
пироло[3,2-d]пиримидин

(RS)-2-метил-6-фенил-4-[2-(2-пиролидин-1-ил-етил)пипери-
дин-1-ил]-5H-пироло[3,2-d]пиримидин

5-метил-2-фенил-7-пиролидин-1-ил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

5-метил-2-фенил-7-пиперидин-1-ил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

1-(2-метил-6-фенил-5H-пироло[3,2-d]пиримидин-4-ил)-
декахидрохинолин

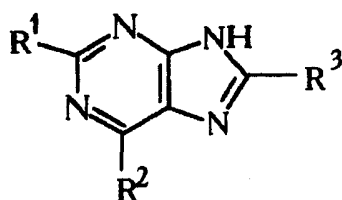
1'-(2-метил-6-фенил-5H-пироло[3,2-d]пиримидин-4-ил)-[1,4']-
бипиперидинил

(R)-4-(2-метоксиметил-пиролидин-1-ил)-2-метил-6-фенил-5H-
пироло[3,2-d]пиримидин

(S)-2-метил-6-фенил-4-(2-пиролидин-1-ил-метил-пиролидин-1-
ил)-5H-пироло[3,2-d]пиримидин и

(R)-диметил-[1-(2-метил-6-фенил-5H-пироло[3,2-d]пиримидин-
4-ил)пиролидин-3-ил]амин.

Съгласно друг аспект, изобретението осигурява съединения
с формула



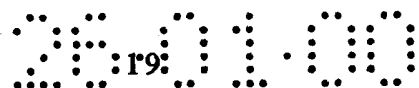
в която R¹ е (C₁-C₆)алкил, R³ е Ar и R²; R², R³ и Ar имат
значенията, посочени по-горе.

Съгласно друг аспект на изобретението е осигурен метод за
инхибиране или възпрепятстване на патологични състояния или
физиологични заболявания в бозайници, свързани с излишък от
невропептид Y, характеризиращ се с това, че върху субекта се
прилага ефективно количество от съединение с формула I.

2010

Съединенията съгласно изобретението са бази по природа и са в състояние да образуват голямо разнообразие соли с различни неорганични и органични киселини. Киселините, които могат да се използват за получаване на фармацевтично приемливи присъединителни соли на съединенията с формула I, са тези които образуват нетоксични присъединителни соли, т.е., соли, съдържащи фармакологично приемливи аниони, като хидрохлорид, хидробромид, хидройодид, нитрат, сулфат, бисулфат, фосфат, киселфосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, киселцитрат, тартарат, пантотенат, битартарат, аскорбат, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, глюкуронат, захарат, формиат, бензоат, глутамат, метансулфонат, етансулфонат, бензенсулфонат и р-толуенсулфонат.

Съединения, които взаимодействат с NPY рецептори и инхибират активността на невропептид Y и неговите рецептори са полезни за лечение на много заболявания, свързани с невропептид Y. Затова, това изобретение се отнася до метод за използване на съединения с формула I, които свързват селективно невропептид Y рецептори и са полезни за лечение на заболявания, свързани с храненето, като пълнота и булимия, както и на заболявания на сърцето, кръвоносните съдове или на бъбречната система, като вазоспазми, сърдечна недостатъчност, удар, сърдечна хипертрофия, повишено кръвно налягане, стенокардия, миокардиален инфаркт, внезапна сърдечна смърт, аритмия, заболявания на периферните кръвоносни съдове, нарушения в бъбречното състояние, като влошен поток на течностите, ненормален транспорт на масата или бъбречна недостатъчност; състояния, свързани с повишаване на активността на симпатичните нервни влакна, като напр. по време или след



операция на коронарната артерия и операции и хирургически намеси в гастроинтестиналния тракт;

церебрални нарушения и заболявания свързани с централната нервна система, като церебрален инфаркт, невродегенерация, епилепсия, удар, състояния, свързани с удар, церебрален вазоспазъм и кръвоизлив, депресия, потиснатост, шизофрения и деменция;

състояния свързани с болка или чувствителност към болка;

състояния свързани с ненормална активност и секреция в гастроинтестиналния тракт, като различни форми на илеус, незадържане на урина и болест на Крон;

състояния на ненормално поемане на течности и храна, като анорексия (безапетитие) и метаболитни нарушения; заболявания, свързани с сексуална дисфункция и заболявания, свързани с размножаването;

състояния или заболявания свързани с възпалителни процеси;

заболявания на дихателните пътища, като астма и състояния, сродни на астмата и бронхосвиването; и заболявания, свързани с ненормално освобождаване на хормони, като лутеинизиращ хормон, хормон на растежа, инсулин и пролактин.

Изобретението се отнася също до фармацевтичен състав, съдържащ съединение съгласно изобретението или негова фармацевтично приемлива сол заедно с фармацевтично приемлив носител.

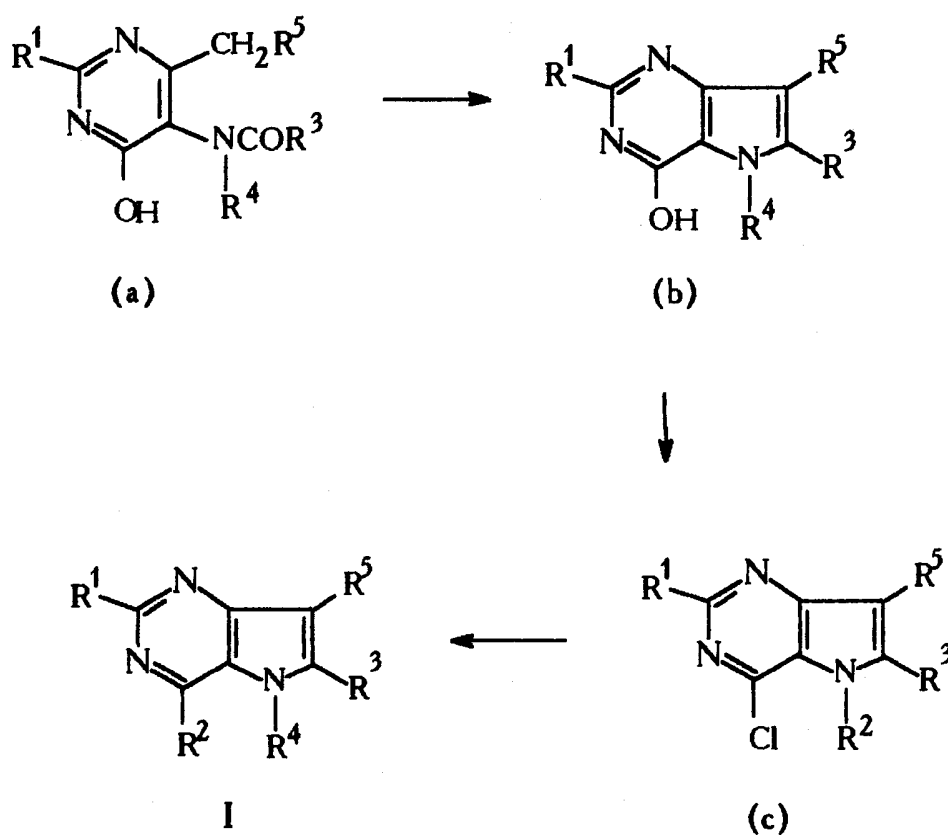
Настоящото изобретение се отнася също до състав, полезен за лечение на пълнота и подобни състояния, който съдържа ефективно количество от съединение, съгласно изобретението и В₃-адренергично средство или тиромимично средство.

Предпочитано β -адренергично средство е (4-(2-(2-(6-аминопиридин-3-ил)-2(R)-хидроксиетиламино)етокси)фенил)-оцетна киселина, както и нейни соли и прекурсори.

Подробно описание на изобретението

Съединенията с формула I се получават по методи, описани в химическата литература. Съединенията могат да се получат по основните методи, описани от Sokolova et al., Pharm. Chem. J., 8, 14 (1974 и 7, 19 (1973), или Modnikova et al., Pharm. Chem. J., 22, 185 (1988). Посочените по-горе публикации се включват тук чрез цитирането им.

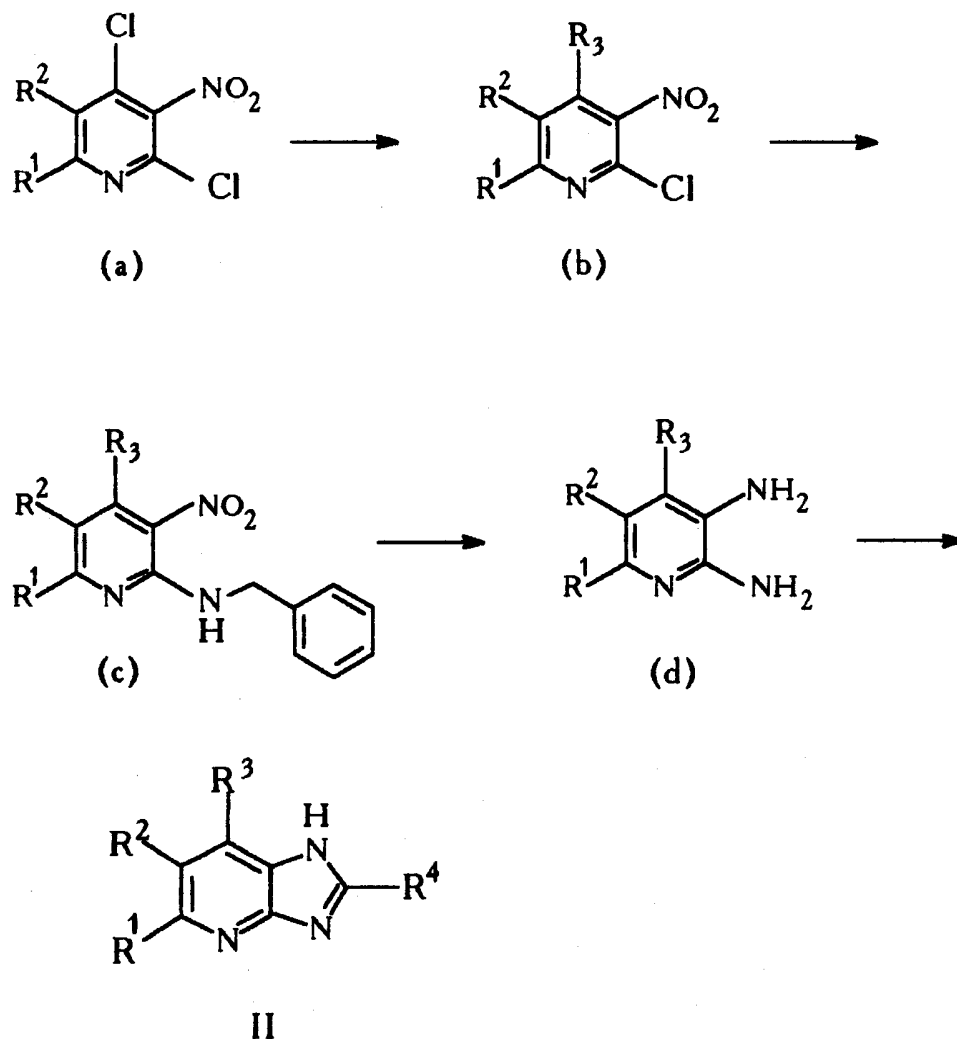
Съединенията съгласно изобретението могат да бъдат получени по следната реакционна схема:



Съединенията (a) и (b) могат да се получат по методи, описани в Chem. Pharm. Bull., (Tokyo), 12, 1024 (1964) и J. Am. Chem. Soc., 74, 4897 (1952), използвани като стандартна

методика. Химикът-специалист в тази област може да разбере, че при различните R-групи могат да бъдат необходими промени в реакционните условия, когато са налични различни R-групи. Така напр., може да бъде необходима защитна група, когато една от R-групите съдържа допълнителни функционални групи. Съединение (c) се получава обичайно от съединение (b), при взаимодействие с хлориращ реагент, като напр. фосфорен оксихлорид.

Съединения съгласно изобретението могат да се получат по следната реакционна схема:



Фармацевтичната ползност на съединенията, съгласно изобретението е установена чрез следните опити за изследване на рецепторна активност върху човешки невропептиди Y1 (NPY1).

Опит за свързваща активност спрямо човешки NPY1-рецептори

Използваната методика е подобна на описаната от Gordon et al. (J. Neurochem. 55:506-513, 1990). SK-N-MC се доставят от ATCC (Rockville, MD). Клетките се запазват при 37°C и 5 % въглероден диоксид в модифицирана основна среда на Dulbecco (DMEM) с L-глутамин и 110 mg/L натриева сол на пирогроздената киселина, която среда е снабдена с 10 % ембрионален волски серум и 25 mM HEPES (pH 7.3). Опитите за свързване се провеждат върху плоча с 24 гнезда (Falcon), когато клетките се сливат. Вземат се мерки да не се разбъркват клетките на дъното на гнездата и средата се изсмуква, след което във всяко гнездо се прибавя 0.5 ml фосфатен буфериран физиологичен разтвор на Dulbecco (DPBS) с калций и магнезий. DPBS се изсмуква и се добавя допълнително количество от DPBS, което отново се изсмуква. За започване на опита във всяко гнездо се прибавя свързващ буфер, състоящ се от несъдържащ серум DMEM, съдържащ 0.5 % волски серумен албумин, 0.1 % бацитразин и 0.1 mM фенилметилсулфонилфлуорид. Клетките и свързващият буфер се подлагат на повторна инкубация в продължение на 30 минути при стайна температура, след което се прибавят разтвор на изследваното активно съединение и радиоактивен йод [¹²⁵I]PYU (NEN-DuPont: 50000-75000 cpm ~ 50 pM), до получаване на краен обем от 250 μ l. Неспецифичното свързване се определя с 1 mM неuropeпид Y (NPY), (свински или човешки, производство на Bachem California). След инкубация в продължение на 3 часа при стайна температура, плочите се поставят в лед и гнездата се аспирират. Клетките се промиват 4-6 пъти с 0.5 ml леденостуден DPBS. След това във всяко гнездо се поставя разреден разтвор от Triton X-100 (1 %). След около 1 час при стайна температура,

проби от всяко гнездо се прехвърлят в епруветки за изследване от 12x75 mm и количеството на радиоактивния йод [^{125}I] се определя на гама-брояч с коефициент на полезно действие 80-85 % (Genesys 5000, Laboratory Technologies). IC_{50} - стойностите се изчисляват с помощта на програма за отчитане на нелитейни криви от вида RS/1 (BBN Software Products Corp. Cambridge, MA).

[^{125}I]PYY свързване на човешки NPY рецептори, експресирани в Sf9 клетки

Инфектирани с бациловирус Sf9-клетки, експресиращи човешка рекомбинанта H17, подтип на NPY рецептори, се изолират след 48 часа експресия. В момента на изолирането клетъчните гранули се ресуспендират в лизис-буфер (20 mM Tris-HCl, pH 7.4, 5 mM EDTA, 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ леупептин, 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ аротонин и 200 μM PMSF) и се хомогенизират при използване на Polytron (положение 3, 25-30 секунди). Хомогенатите се центрофугират при 4°C в продължение на 5 минути при обороти 200 x g (около 1500 rpm) за гранулиране на ядрата. Супернатантът се отделя в чисти епруветки и се центрофугира при 48.000 x g в продължение на 10 минути. Гранулите се промиват еднократно в лизис-буфер и се центрофугират. Получените накрая гранули се ресуспендират в PBS и се съхраняват във вид на аликвотни проби при -80°C. Пречистените мембрани се промиват с PBS и се ресуспендират в свързващ буфер (50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 5 mM KCl, 120 mM NaCl, 2 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 0.1 % волски серумен албумин (BSA)). Мембраните (20 $\mu\text{g}/\text{реакционна}$ епруветка) се прибавят в полипропиленови епруветки, съдържащи 0.030 nM [^{125}I]PYY (свински), изместители в граници от 10^{-12} M до 10^{-15} M, и буфер до получаване на краен обем от 0.250 ml. Неспецифичното свързване се определя в присъствие на 1 μM NPY (човешки) и се отчита

като 10 % от общото свързване. След инкубация в продължение на 2 часа при стайна температура, реакцията се прекъсва чрез бързо вакуум-филтриране. Пробите се филтрират през пресовани GF/C Whatman-филтри (1.0 % polyethylenimine) и се промиват 2 пъти с по 5 ml студен свързващ буфер без BSA. Използва се гама-брояч за определяне на радиоактивността на филтрите, с коефициент на полезно действие 85 %. IC₅₀ - стойностите се изчисляват с помощта на програма за отчитане на нелитейни криви от вида RS/1 (BBN Software Products Corp. Cambridge, MA).

Функционален опит за NPY рецептори, експресирани в оцити

Опитите се провеждат върху *Xenopus oocytes*. Ооцитите се получават и съхраняват по стандартни процедури (Dascal and Lotan, *Methods in Molecular Biology; Protocols in Molecular Neurobiology*; eds. Longstaff&Revest, Hamana, Clifton, N.J., 13: 1992). За настоящите опити ооцитите се получават от 6 жаби. Ооцитите се регистрират от два до 7 дни след едновременното инжектиране на GIRKI и H17 NPY-1 или NPY-5, подтип mRNA (25 ng на всяка проба, 50 nl общ обем).

При използване на Worner Instruments Oocyte clamp OC 725B) се правят два записа на електродно напрежение. Данните се събират в микрокомпютър Macintosh и се анализират при използване на програмата Superscope. Напрежението и токът на електродите се извлича от стъклен тръбопровод (1.5 mm O.D.) върху микропипета (Sutter Instruments, модел P-87). Електродите съдържат 3M KCl и имат съпротивление 0.5-2 MΩ. Ооцитите се промиват в нормален външен разтвор, съдържащ: 90 mM NaCl, 1 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 5 mM HEPES, pH=7.4. Преди да се въведат агонисти или антагонисти на невропептид Y

рецептори се прибавя разтвор с високо съдържание на K^+ , съдържащ 1 mM NaCl, 90 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 5 mM HEPES, който позволява отчитането на вътрешно изправения K^+ ток. Активните вещества се прибавят във вид на разтвор в среда с високо съдържание на K^+ .

Исходни количества по 100 μ M NPY, PP или NPY-пептидни фрагменти или от PYY-пептидни фрагменти се приготвят във вода и се замразяват до момента на използване.

Върху ооцитите се подава напрежение -80 mV с два електрода. Първоначално се провежда суперфузия с нормална външна среда (приблизителна скорост на потока 4 ml/min.). Преди да се приложат активните съединения се провежда суперфузия на клетките с разтвор с високо съдържание на K^+ , позволяваща активирането на вътрешно изправения K^+ ток. В ооцитите, в които са впръскани едновременно NPY-рецептори и GIRK1 mRNA, NPY агонисти се индуцира допълнителен ток, освен този, причинен от средата с високо съдържание на K^+ . Поради отговорите, понижаващи чувствителността със слаби, но вариращи стойности, се прилага кумулативната доза от съединенията, за да се получат криви в отговор на промяна на концентрациите. Към всяка клетка се прилагат от две до четири дози от агонистите. Отговорите спрямо дозите от антагонистите във всяка клетка се нормализират срещу отговора спрямо максималната концентрация на човешки неuropeптиди Y. Кривите, получени в отговор на промяната на дозите се оценяват логистично при използване на програмата Kaleidagraph (Abelbeck software, Reading, PA).

Съединенията съгласно изобретението и техните фармацевтично приемливи соли (активен компонент), могат да се прилагат орално, локално, парентерално, чрез инхалация или спрей или ректално във вид на форми за еднократно дозиране, съдържащи

обичайните нетоксични фармацевтично приемливи носители, добавки и разредители. Терминът парентерално приложение, използван тук, включва субкутанно инжектиране, интравенозно, интрамускулно, интрастернално инжектиране или инфузионни техники. Освен това съгласно изобретението е осигурен фармацевтичен състав, който съдържа съединение с обща формула I и фармацевтично приемлив носител. Едно или повече активни съединения могат да се използват заедно с един или повече носители и/или разредители и при желание друг активен компонент. Фармацевтичните състави, съдържащи активните съединения могат да бъдат във форма, подходяща за орално приложение, напр. като таблетки, пилюли, водни или маслени суспензии, прахове за диспергиране или гранули, емулсии, твърди или меки капсули, сиропи или елексири.

Съставите за орално приложение могат да се получат по всеки познат метод за получаване на фармацевтични състави и такива състави могат да съдържат едно или повече средства, избрани от подсладители, ароматизатори, оцветители или консерванти, с цел да се осигури приятна на вид и за приемане форма за приложение. Таблетите съдържат активното съединение в смес с нетоксични фармацевтично приемливи пълнители, подходящи за получаване на таблетки. Такива пълнители са например инертни разредители, като калциев карбонат, натриев карбонат, лактоза, калциев фосфат или натриев фосфат, гранулиращи и диспергиращи средства, като напр. нишесте или алгинова киселина, свързващи средства, като напр. нишесте, желатин или акация и смазващи средства, като напр. магнезиев стеарат, стеаринова киселина или талк. Таблетите могат да бъдат без покритие или могат да имат покритие, нанесено при използване на обичайната техника, за да предотврати разграждане и

абсорбция в гастроинтестиналния тракт и с това да осигури забавено въздействие или действие в по-дълъг период от време. Така напр., може да се използва забавящ освобождаването материал като глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат.

Формите за орално приложение могат също да бъдат изготвени във вид на твърди желатинови капсули, в които активният компонент е смесен с инертен твърд разредител, напр. калциев карбонат, калциев фосфат или каолин, или във вид на меки желатинови капсули, в които активният компонент е смесен с вода или с маслена среда, напр. фъстъчено масло, течен парафин или зехтин.

Водните суспензии съдържат активният компонент в смес с пълнител, подходящ за получаване на водни суспензии. Такива пълнители са суспендиращи средства, напр. натриева карбоксиметилцелулоза, метилцелулоза, хидроксипропилметилцелулоза, натриев алгинат, поливинилпиролон, трагант и акациева смола, диспергиращи или омокрящи средства, като природни фосфатиди, напр. лецитин, или кондензационни продукти на алкиленоксид с мастни киселини, напр. полиоксиетиленстеарат, или кондензационни продукти на етиленоксид с алифатни алкохоли с дълга въглеродна верига, напр. хептадекаетиленоксидетанол, или кондензационни продукти на етиленов оксид с частични естери, производни на мастни киселини и хекситол, като напр. полиоксиетиленсорбитол-моноолеат или кондензационни продукти на етиленоксид с частични естерни производни на мастни киселини и хекситоланхидриди, напр. полиетиленсарбитанмоноолеат. Водните суспензии могат да съдържат също един или повече консерванти, напр. етил- или п-пропил-р-хидроксибензоат, един или повече оцветители, едно или повече

ароматизиращи вещества и един или повече подсладители, като напр. захароза или захарин.

Мастните суспензии могат да се приготвят при суспендиране на активното вещество в растително масло, като напр. фъстъчено масло, маслиново масло, сусамово масло или кокосово масло, или в минерално масло, като течен парафин. Маслените суспензии могат да съдържат сгъстители, като напр. пчелен восък, твърд парафин или цетилов алкохол. Подсладителите са такива, като посочените по-горе и могат да се добавят ароматизиращи вещества за осигуряване на приятен вкус на препаратите за орално приложение. Тези състави могат да се стабилизират чрез прибавяне на антиоксиданти, като аскорбинова киселина.

Прахове и гранулати за диспергиране, подходящи за получаване на водна дисперсия чрез прибавяне на вода, се осигуряват чрез смесване на активното съединение с диспергиращо или омокрящо средство, суспендиращо средство и един или повече консерванти. Подходящи диспергиращи или омокрящи средства и суспендиращи средства са същите, като тези, дадени като примери по-горе. Могат да се прибавят и допълнителни добавки, като напр. подсладители, ароматизиращи вещества или оцветители.

Фармацевтичните състави съгласно изобретението могат да бъдат също под формата на емулсии масло във вода. Маслената фаза може да бъде растително масло, напр. маслиново масло или фъстъчено масло, или минерално масло, като течен парафин или смес от тях. Подходящи емулгатори могат да бъдат природни смоли, като акациева смола или трагант, намиращи се в природата фосфатиди, напр. соево масло, лецитин и естери или частични естери, производни на мастни киселини и хекситол,

анхидриди, като сорбитанмонолеат и кондензационни продукти на споменатите частични естери с етиленоксид. Освен това може да има подсладители, ароматизатори и оцветители.

Сиропи и елексири могат да се приготвят с подслаждащи средства, като глицерол, пропиленгликол, сорбитол или захароза. Подобни форми могат да съдържат също средства против разпадане на емулсията, консерванти и ароматизиращи и оцветяващи средства. Фармацевтичните състави могат също да бъдат под формата на стерилни водни или маслени суспензии за инжектиране. Суспензията може да се приготви по познат начин, при използване на подходящи диспергиращи или омокрящи средства и суспендиращи средства, каквито бяха споменати по-горе. Стерилните препарати за инжектиране могат да бъдат също във вид на стерилни разтвори за инжектиране или суспензии в нетоксичен, приемлив за парентерално приложение разредител или разтворител, напр. във вид на разтвор в 1,3-бутандиол. Между приемливите за използване разредители или разтворители могат да се имат предвид вода, разтвор на Ringer и изотоничен разтвор на натриев хлорид. Освен това общоприето е да се използват стерилни, фиксирани масла, като разтворител или суспендираща среда. За тази цел може да се използва всяко приемливо фиксирано масло, включително синтетични моно- и диглицериди. Освен това за приготвяне на инжекционните форми се използват мастни киселини, като олеинова киселина.

Активното съединение може да се прилага също във вид на супозитории за ректално приложение на активното вещество. Такива състави могат да се приготвят чрез смесване на активния компонент с подходящи недразнещи носители, които са твърди при стайна температура, но са течни при ректална температура и поради това се стопяват в ректума и освобождават активното

250100

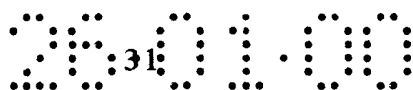
съединение. Такива материали са какаово масло и полиетиленгликоли.

Активните съединения могат да се прилагат парентерално в стерилна среда. Активното вещество, в зависимост от носителя и използваната концентрация може да бъде във вид на суспензия или разтвор в носителя. Полезно е при желание в носителя да се разтворят добавки, като локален анестетик, консерванти и буферизиращи средства.

Количеството на дозата от активно вещество е от около 0.1 mg до около 15 mg на килограм телесно тегло на ден, което е ефективно за лечение на посочените по-горе състояния (около 0.5 mg до около 7 g на пациент дневно). Количеството от активното вещество може да се смеси с носещи материали за получаване на форми за еднократно дозиране, и зависи от пациента, който ще бъде лекуван и от конкретния начин на приложение. Формите за еднократно дозиране обикновено съдържат около 1 mg до около 500 mg от активното съединение.

Трябва да се разбира, обаче, че специфичните нива на дозата за приложение за всеки конкретен пациент зависи от множество фактори, включително активността на използваното активно съединение, възрастта, телесното тегло, общото здравословно състояние, пола, диетата, време за приложение, начин на приложение и скорост на екскреция, комбинацията от лекарства и сериозността на конкретното заболяването и развитието на терапията.

Изобретението се отнася също до състави, полезни за лечение на пълнота и подобни състояния, чрез приложение на ефективно количество от съединение съгласно изобретението и В₃-адренергични средства или тиромимични средства.



В скоро публикуваната патентна публикация WO 96/35671, съдържанието на която се включва тук чрез цитирането ѝ, е разкрита (4-(2-(2-(6-аминопиридин-3-ил)-2(R)-хидроксиетил-амино)етокси)оцетна киселина, като β -адренергично средство. Съответно, (4-(2-(2-(6-аминопиридин-3-ил)-2(R)-хидроксиетил-амино)етокси)оцетна киселина е полезна за лечение на пълнота.

β -Адренергичните средства са категоризирани като β_1 , β_2 и β_3 подвидове. Агонисти на β -рецептори са промотори на активирането на аденилциклаза. Активирането на β_2 -рецептори индуцира релаксация на тъканта на гладките мускули, която предизвиква понижаване на кръвното налягане и повишаване на тремора на скелетните мускули. Известно е, че активирането на β_3 -рецепторите стимулира липолизиса, който е свързан с разграждането на адипозните тъканни триглицериди до глицерол и мастни киселини. Активирането на β_3 -рецепторите стимулира също скоростта на метаболизма и с това повишава разхода на енергия. Съответно, активирането на β_3 -рецепторите стимулира загубата на масата от мазнини. Затова съединения, които стимулират β -рецептори, са полезни като средства срещу пълнота.

Известни са някои тирумимични съединения, за които е разкрито, че могат да индуцират загуба на тегло, по механизъм, различен от подтискане на апетите, т.е. чрез стимулиране на скоростта на перифералния метаболизъм на адипозна тъкан. Така напр. в патенти на САЩ с номера 4,451,465, 4,772,631, 4,977,148, 4,999,377 и 5,284,971 са разкрити съединения, притежаващи термогенни свойства в дози, предизвикващи малко или никакви странични ефекти, като стимулиране на сърцето. Същността на патенти на САЩ с номера 4,451,465, 4,772,631, 4,977,148, 4,999,377 и 5,284,971 се включва тук в тяхната цялост чрез цитирането им. На специалистите в тази област е добре

известно, че селективността на термогенния ефект е важно изискване за полезността на терапевтичните средства при третиране напр. на пълнота и подобни състояния.

При лечение на пълнота, обичайно задоволителни резултати се получават при прилагане на комбинация от настоящето изобретение, т.е. на съединение съгласно изобретението, с (4-(2-(2-(6-аминопиридин-3-ил)-2(R)-хидроксиетиламино)етокси)-оцетна киселина, на техни прекурсори или фармацевтично приемливи соли (по-нататък в описанието наричани активни компоненти или активни съединения) върху бозайници, включително човека, по орален или парентерален път. Приложението по орален начин се предпочита, тъй като е по-обичайно и се избягва евентуална болка и напрежение, свързани с инжектирането. Обаче, при състояния, в които пациентът не може да преглъща медикамента или е намалена абсорбцията след орално приложение поради заболяване или друго нарушение е важно лекарството да се приложи парентерално. При всеки един от начините на приложение дозата от съединението с формула I е в граници от около 0.01 до около 50 mg/kg телесно тегло дневно, за предпочитане 0.3 до около 30 mg/kg телесно тегло дневно, и най-предпочитано е количество от 1 до около 10 mg/kg телесно тегло дневно, приложено еднократно или в разделни дози. Дозата от съединението, което модифицира желанието за приемане на храна, е в граници от около 0.01 до около 15 mg/kg телесно тегло дневно, за предпочитане 0.1 до около 10 mg/kg телесно тегло дневно, приложено еднократно или в разделни дози.

Като последствие от тяхното действие за лечение на патологични състояния, съединенията съгласно изобретението притежават полезност за лечение на копитни животни, като прасета, едър рогат добитък, овци и кози. Активните съединения,

съгласно изобретението могат да се използват освен това за лечение на домашни любимци, напр. животни-компаньони, като кучета и котки. Приложението на активното съединение с формула I може да бъде ефективно при орално или парентерално приложение. Количеството от активното съединение с формула I се подбира така, че да се постигне ефективна доза, обичайно дневната доза при орално приложение върху животни е между 0.01 и 20 mg/kg телесно тегло дневно, за предпочитане от 0.05 до около 10 mg/kg телесно тегло. Обичайно медикаментът се слага в питейната вода, така че терапевтичната доза от активното вещество е предвидена спрямо необходимото за деня количество вода. Препаратът може да бъде измерен и директно да се разтвори в питейната вода, за предпочитане когато е под формата на течен, водоразтворим концентрат (като напр. воден разтвор на водоразтворима сол).

Обикновено активното вещество може да се прибави също директно към храната, като такова или под формата на добка към храната на животните. По-често се използва смес или концентрат от терапевтичния агент в носител, за включване на средството в храната. Подходящи носители са по желание течни или твърди, като вода, различни видове храни като люцерна, соя, масло от памучно семе, ленено масло, царевични кочани, царевича, меласа, карбамид, брашно от кости, и минерални смеси, като тези обичайно използвани в животновъдството. Особено ефективен носител е съответната храна за животните сама по себе си - използва се малка порция от тази храна. Носителят улеснява равномерното разпределение на активните материали в смеската от храна, към която те се прибавят и смесват. Важно е активното съединение да бъде добре разпределено в смеската и съответно с храната. В това отношение е добре активното

вещество да бъде диспергирано или разтворено в подходящ маслен носител, като соево масло, царевично масло, памучно масло и подобни, или в летливи органични разтворители, след което да се смеси с носителя. Трябва да е ясно, че съотношението на активното съединение в концентрата може да варира в широки граници, докато количеството на активното съединение в крайната храна може да се нагласява чрез смесване на подходящи съотношения от сместа, съдържаща активното съединение, с храната до получаване на желаното ниво на терапевтичното средство.

При производството на храни могат да се смесят концентрати с висока концентрация с протеинов носител, като напр. соево масло или друга храна, както е описано по-горе до получаване на концентрирана добавка, която е готова за директно хранене на животните. В такъв случай се осигурява животното да консумира обичайната си диета. Алтернативно, такъв концентрат може да се добави директно в храната за получаване на балансиран от гледна точка на храненето състав, съдържащ терапевтично ефективно ниво от съединението, съгласно изобретението. Смесите се разбъркват старателно по стандартна процедура, напр. при използване на двукорпусен смесител за осигуряване на хомогенност.

Ако добавката се използва за обогатяване на храната, това помага за осигуряване на равномерност на разпределението на активното вещество в основната обогатена храна.

Вода за пиене и храна, ефективни за третиране на домашни животни, обичайно се приготвят чрез смесване на съединение съгласно изобретението с достатъчно количество от храна за животните, до осигуряване на количество от около 10^{-3} до 500 ppm от съединението във водата или храната.

28.01.00

Предпочитаната съдържаща медикамент храна за прасета, едър рогат добитък, овце и кози обикновено съдържа от 1 до 400 g от активното съединение на тон храна, като оптималното количество за тези животни е обичайно около 50 до 300 g на тон храна.

Предпочитаната храна за домашни птици и домашни любимци обикновено съдържа около 1 до 400 g, за предпочитане 10 до 400 g от активното съединение на тон храна.

За парентерално приложение върху животните, съединенията съгласно изобретението могат да се приготвят във форма на паста или пелети и да се прилагат като имплантат, обикновено под кожата на главата или ухото на животното, за повишаване на крехкото месо и подобряване средната стойност на крехкото месо до достигане на желаните стойности за тлъстина.

Обикновено парентералното приложение включва инжектиране на достатъчно количество от съединение съгласно изобретението до осигуряване дневно на 0.01 до 20 mg от активното съединение на килограм телесно тегло на животното. Предпочитана доза за домашни птици, прасета, овце, кози и домашни любимци е в граници от 0.05 до 10 mg от активното вещество на kg телесно тегло дневно.

Примери за изпълнение на изобретението

Получаването на съединения съгласно изобретението се илюстрира от следните примери и получавания.

Получаване 1

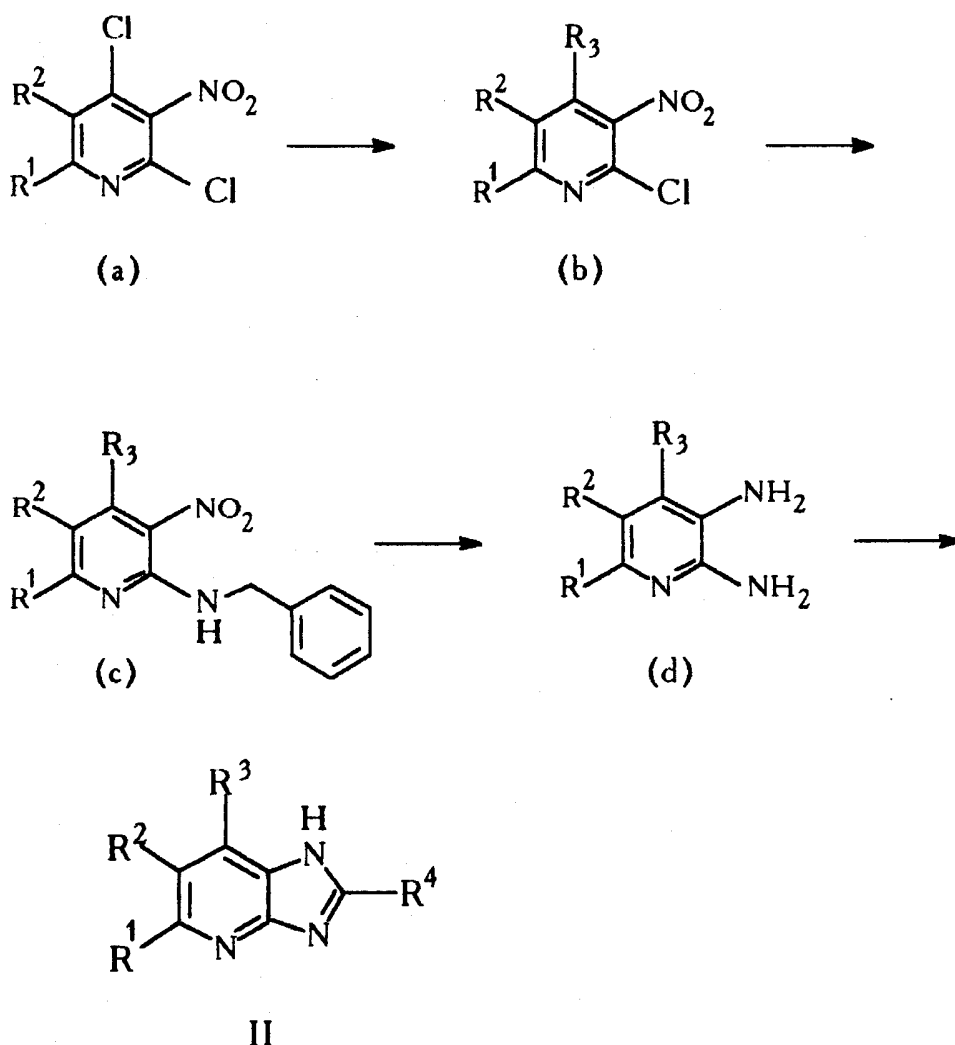
2-Метил-4-хлоро-6-фенилпироло[3,2-d]пиримидин

Смес от 9 g от съединение (b) и 170 ml фосфорен оксихлорид се нагрива при кипене в продължение на 21 часа. След изпаряване на излишъка от фосфорен оксихлорид, реакционната

маса се режежда с ледена вода. Получената утайка, т.е. хидрохлоридът на съединение (с) се смесва с 50 ml вода, прибавя се 100 ml етилацетат и сместа се неутрализира при старателно разбъркване и охлаждане с амонячна вода до получаване на алкална реакция (с фенолфталеин). След разделяне на слоевете долният воден слой се екстрахира двукратно с етилацетат (всеки път по 50 ml). Етилацетатните екстракти се обединяват и изпаряват под вакуум. Получената утайка от съединение (с) се филтрира. Добив 7.43 g (76.2 %), т.т. 184-185°C (из етилацетат).

Получаване 2

Съединения съгласно изобретението могат да се получат по следната реакционна схема:



250100

Съединение (a) може да се получи по известен метод, описан в J. Med. Chem. 37, 1252 (1994), използван като стандартна процедура. Химикът, специалист в тази област може да разбере, че при различните R-групи могат да бъдат необходими промени в реакционните условия. Така напр., може да бъде необходима защитна група, когато една от R-групите съдържа допълнителни функционални групи. Получаването на съединение II, при което $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{N}(\text{CH}_2)_4$, $R^4 = \text{циклохексил}$ е илюстрирано в Пример 5.

Съединение (b)

2-Хлоро-6-метил-3-нитро-4-пиролидин-1-ил-пиридин

Пиролидин (16.7 ml, 13.1 g) се прибавя към разтвор на 20.0 g съединение (a) в диметилсулфоксид (290 ml). Реакционната смес се държи при стайна температура в продължение на 2 часа и след това се прибавя към 400 ml смес 1:1 от етилацетат/хексани. Полученият разтвор се промива трикратно с порции от по 100 ml от наситен воден разтвор на натриев хлорид и обединените органични екстракти се екстрахират обратно с 100 ml етилацетат. Обединените органични слоеве се сушат над натриев сулфат и се концентрират. Остатъкът се пречиства чрез прекристализация из 1:1 етилацетат/хексани. Добив 10.94 g (45 %), т.т. 151-156° C.

Съединение (c)

Бензил-(6-метил-3-нитро-4-пиролидин-1-ил-пиридин-2-ил)-амин

Бензиламин (1.6 ml, 1.5 g) се прибавя към разтвор на 0.5 g от съединение (a) в 4 ml толуен. Разтворът се нагрява до кипене под обратен хладник в продължение на 42 часа, охлажда се до стайна температура и се излива в 25 ml вода. Сместа се екстрахира с етилацетат (3 x 25 ml) и обединените екстракти се

промиват с наситен воден разтвор на натриев хлорид (50 ml), сушат се над натриев сулфат и се концентрират. Остатъкът се пречиства чрез флаш колонна хроматография (25 % етилацетат в хексан) Добив 556 mg (86 %).

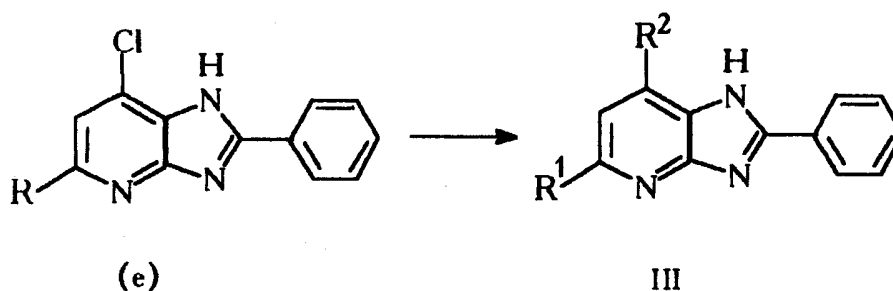
Съединение (d)

6-Метил-4-пиролидин-1-ил-пиридин-2,3-диамин

Паладий върху въглен (10 %, 250 mg) се прибавя към разтвор на съединение (c) (0.77 g) в етанол (100 ml) в 250 ml бутилка на Рагг за хидриране с разклащане. Бутилката се зарежда с водород до налягане 45 psi и реакционната смес се разклаща в продължение на 14.5 при стайна температура. Катализаторът се отстранява чрез филтриране през целит и филтратът се концентрира във вакуум до получаване на съединение (d). Добив 630 mg (95 %).

Получаване 3

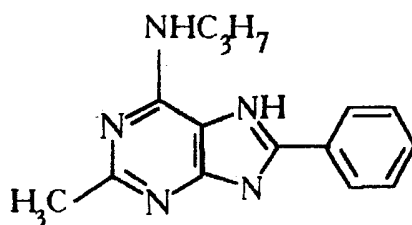
Съединения с формула III се получават по следната схема:



Съединение (e) може да се получи по метод, описан в Chem. Pharm. Bull., 31, 2288 (1993), използван като стандартна процедура. Специалистът в тази област може да разбере, че при различните R-групи могат да бъдат необходими промени в реакционните условия. Така напр., може да бъде необходима защитна група, когато една от R-групите съдържа допълнителни функционални групи. Получаването на съединение III, при което

$R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{N}(\text{CH}_2)_4$, $R^4 = \text{фенил}$ е илюстрирано чрез следните примери:

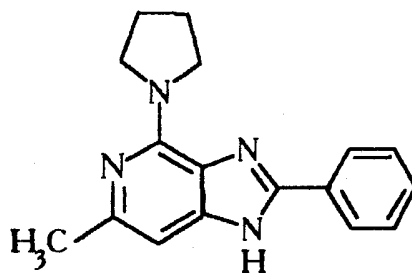
Пример 1



2-Метил-4-изопропиламино-6-фенилпироло[3,2-d]пиримидин

Смес от 1.22 g от съединението от Получаване 1, 0.6 g изопропиламин, 1 g калиев карбонат и 35 ml вода се загряват в автоклав при 150°C (температура на банята) в продължение на 5 часа. Получената утайка се отделя чрез филтриране, промива се с вода и етилацетат и се прекристализира из 75-85 % етанолов разтвор.

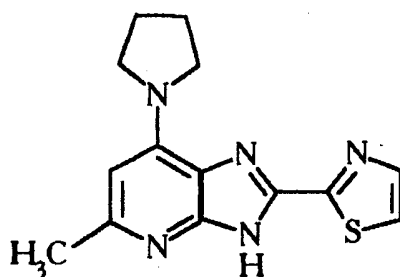
Пример 2



6-Метил-2-фенил-4-пирролидин-1-ил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин

Съединението посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 5. Структурата му се потвърждава от MS (мас-спектъра).

Пример 3

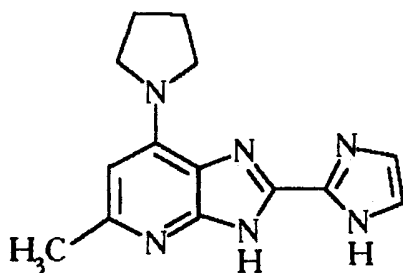


250100

5-Метил-7-пиролидин-1-ил-2-тиазол-2-ил-3Н-имидазо[4,5-*b*]-
пиридин

Съединението посочено в заглавието се получава по метода,
описан в Пример 5. Структурата му се потвърждава от мас-
спектъра.

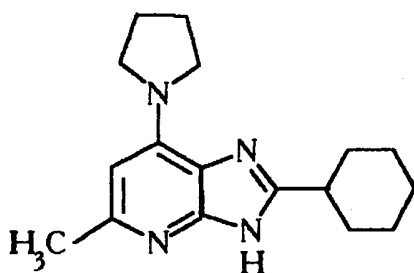
Пример 4



2-(1Н-имидазол-2-ил)-5-метил-7-пиролидин-1-ил-3Н-
имидазо[4,5-*b*]пиридин

Съединението посочено в заглавието се получава по метода,
описан в Пример 5. Структурата му се потвърждава от мас-
спектъра.

Пример 5



2-циклохексил-5-метил-7-пиролидин-1-ил-3Н-имидазо[4,5-*b*]-
пиридин

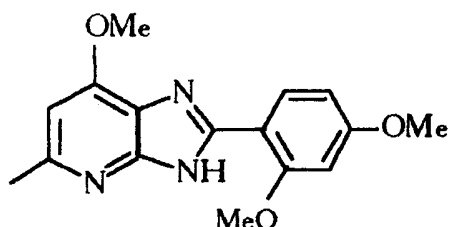
Смес от 6-метил-4-пиролидин-1-ил-пиридин-2,3-диамин (70
mg), циклохексанкарбоксалдехид (0.088 ml, 0.082 g) в 1.8 ml
нитробензен се кипи под обратен хладник в продължение на 1
час. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и се
зарежда директно в колона със силикагел. Продуктът се елуира
с дихлорметан с градиент до 10 % метанол/дихлорметан.

Фракциите, съдържащи продукта се обединяват и концентрират

250100

във вакуум, остатъкът се разтваря в метанол, филтрира се и се концентрира отново до получаване на съединение II. Добив 36 mg (35 %), MS 285 (M+1).

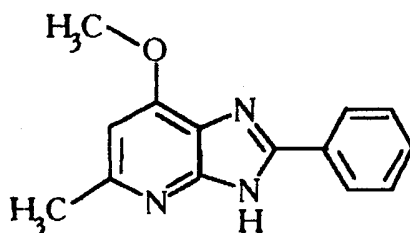
Пример 6



2-(2,4-диметоксифенил)-7-метокси-5-метил-3Н-имидазо[4,5-
b]-пиридин

Съединението посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 5. Структурата се потвърждава от MS.

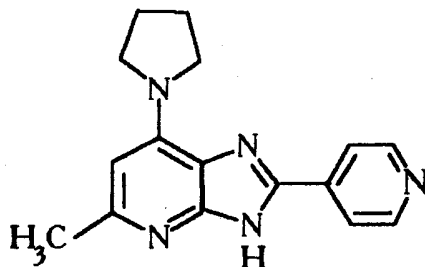
Пример 7



7-метокси-5-метил-2-фенил-3Н-имидазо[4,5-
b]пиридин

Съединението посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 5. Структурата се потвърждава от MS.

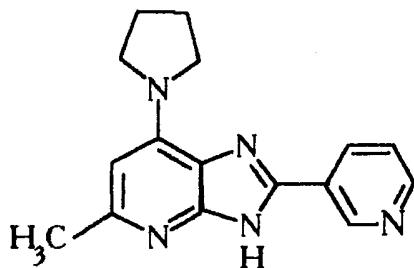
Пример 8



5-метил-2-пиридин-4-ил-7-пирролидин-1-ил-3Н-имидазо[4,5-
b]-пиридин

Съединението посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 5. Структурата се потвърждава от MS.

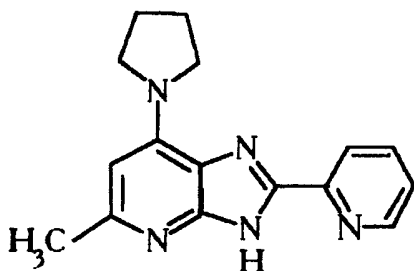
Пример 9



5-метил-2-пиридин-3-ил-7-пирролидин-1-ил-3Н-имидазо[4,5-*b*]-пиридин

Съединението посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 5. Структурата се потвърждава от MS.

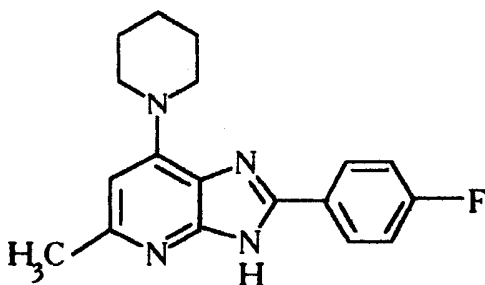
Пример 10



5-метил-2-пиридин-2-ил-7-пирролидин-1-ил-3Н-имидазо[4,5-*b*]-пиридин

Съединението посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 5. Структурата се потвърждава от MS.

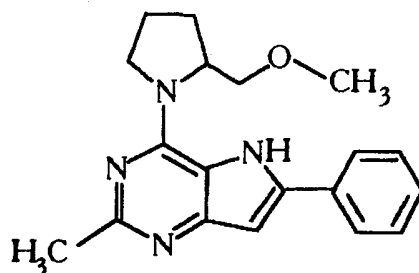
Пример 11



2-(4-флуорофенил)-5-метил-7-пиперидин-1-ил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин

Съединението посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 5. Структурата се потвърждава от MS.

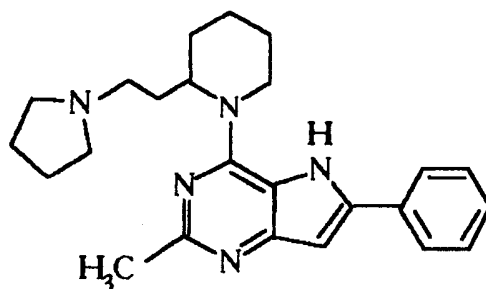
Пример 12



(S)-4-(2-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-2-метил-6-фенил-5H-пироло[3,2-d]пиримидин

Съединението посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 1. Структурата се потвърждава чрез мас-спектрометрия (MS).

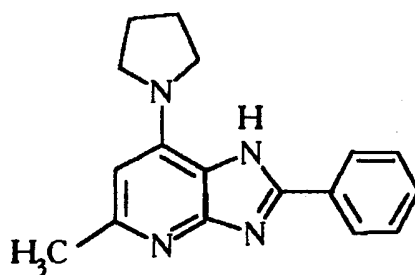
Пример 13



(RS)-2-метил-6-фенил-4-[2-(2-пирролидин-1-ил-етил)-пиперидин-1-ил]-5H-пироло[3,2-d]пиримидин

Съединението посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 1. Структурата се потвърждава чрез мас-спектрометрия (MS).

Пример 14

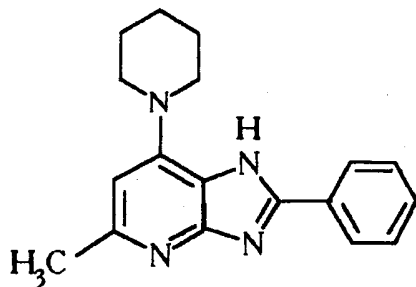


5-метил-2-фенил-7-пирролидин-1-ил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Съединението посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 5. Структурата се потвърждава от MS.

28.01.00

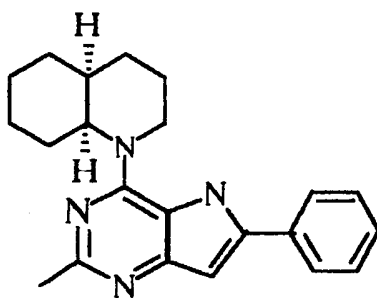
Пример 15



5-метил-2-фенил-7-пиперидин-1-ил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Съединението посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 5. Структурата се потвърждава от MS.

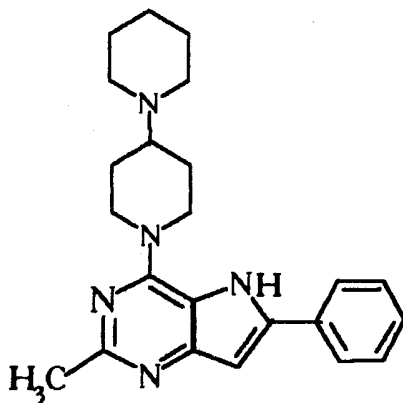
Пример 16



1-(2-метил-6-фенил-5H-пироло[3,2-d]пиримидин-4-ил)-декахидрохинолин

Съединението посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 1. Структурата се потвърждава чрез мас-спектрометрия (MS).

Пример 17

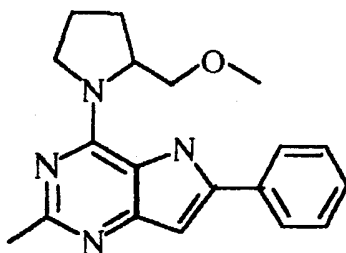


250100

1'-(2-метил-6-фенил-5H-пироло[3,2-d]пиримидин-4-ил)-[1,4']-биперидинил

Съединението посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 1. Структурата се потвърждава чрез мас-спектрометрия (MS).

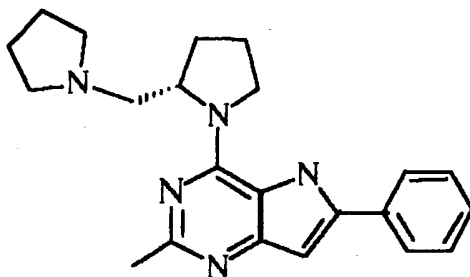
Пример 18



(R)-4-(2-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-2-метил-6-фенил-5H-пироло[3,2-d]пиримидин

Съединението посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 1. Структурата се потвърждава чрез мас-спектрометрия (MS).

Пример 19

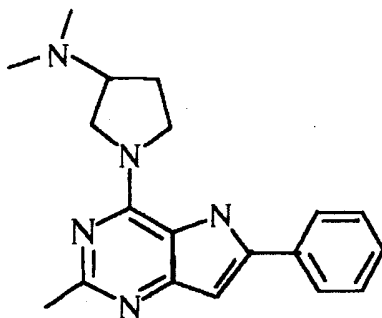


(S)-2-метил-6-фенил-4-(2-пирролидин-1-ил-метил-пирролидин-1-ил)-5H-пироло[3,2-d]пиримидин

Съединението посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 1. Структурата се потвърждава чрез мас-спектрометрия (MS).

25.01.00

Пример 20



(R)-диметил-[1-(2-метил-6-фенил-5H-пироло[3,2-d]пиримидин-4-ил)пиролидин-3-ил]-амин

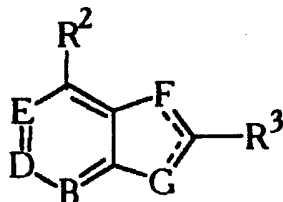
Съединението посочено в заглавието се получава по метода, описан в Пример 1. Структурата се потвърждава чрез мас-спектрометрия (MS).

25.01.00

1374/99-PC

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

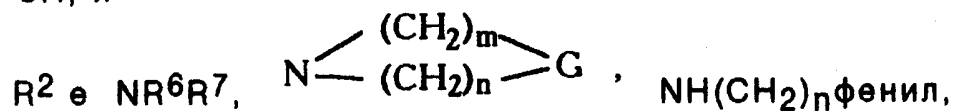
1. Съединение с формула



в която:

B, D и E са избрани независимо един от друг от CR¹, CR⁹ или N, при условие, че най-малко един от заместителите B, D и E трябва да бъде CR¹, и най-малко един от заместителите B, D и E трябва да бъде N; F и G са избрани от N, NR⁴, или CR⁵, при условие, че най-малко един от F и G трябва да бъде N или NR⁴; и една от пунктираните линии означава връзка, а другата не означава връзка; и когато B и E са едновременно N, тогава единият от F или G трябва да означава CR⁵, и

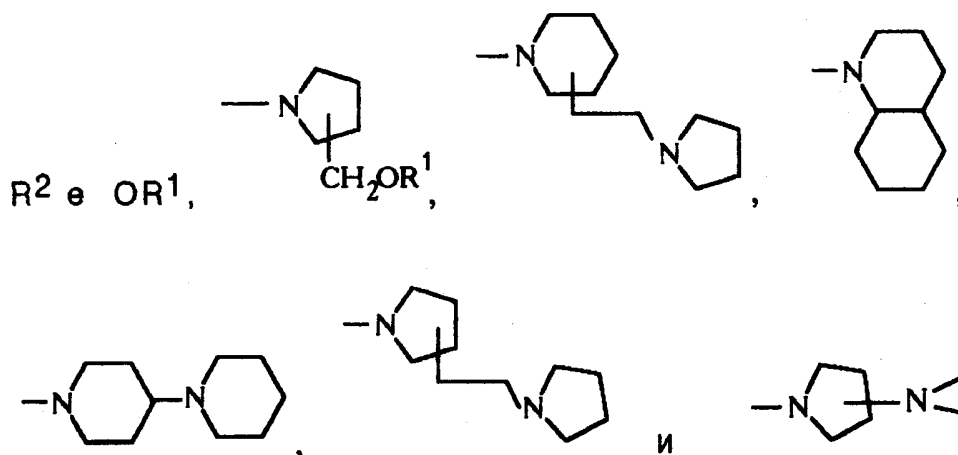
R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁹, независимо един от друг са избрани от водород, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)тиоалкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, (C₁-C₆)перфлуороалкил, (C₁-C₆)-перфлуороалкокси, (CH₂)_n-(C₃-C₇)циклоалкил, (CH₂)_n-(C₃-C₇)-циклоалкенил, (CH₂)_n-Ar, където всяка алкил, алкенил, алкинил, алициклил и Ar-група, независимо от другите, може да бъде заместена с един до три заместителя, избрани от групата включваща Br, Cl, F, NR⁶R⁷, O(C₁-C₆)-алкил, NO₂, CN, COOH, OH, SH, и



NH(CH₂)_n(C₃-C₇)циклоалкил, NH(CH₂)_n-(C₃-C₇)циклоалкенил, NH(CH₂)_nморфолинил, NH(CH₂)_nпиперазинил или NH(CH₂)_n-пиримидинил, където всеки от пръстените, независимо от другите

2010

може да бъде заместен с един до три заместителя, избрани от групата включваща Br, Cl, F, NR⁶R⁷, O(C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-алкил, S(O)_m-(C₁-C₆)-алкил, NO₂, CN, COOH, OH, SH, и



и когато R² е $\text{N} \begin{matrix} \diagup (\text{CH}_2)_m \\ \diagdown (\text{CH}_2)_n \end{matrix} \text{G}$, ако m или n е нула,

другият от m или n трябва да означава най-малко 2 и G е S, O, NR⁸ или проста връзка; и R⁸ е водород, (C₁-C₆)-алкил или арил;

(C₁-C₆)-алкил $\text{—} \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} \text{—}$, или арил $\text{—} \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} \text{—}$,

R⁶ и R⁷, независимо един от друг са избрани от водород, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил(C₁-C₆)алкокси, (CH₂)_kN[(C₁-C₆)-алкил]₂ и (CH₂)_kОН и

n е цяло число от нула до шест,

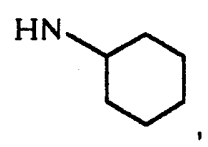
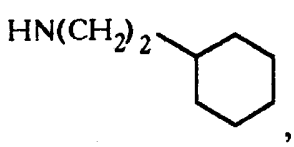
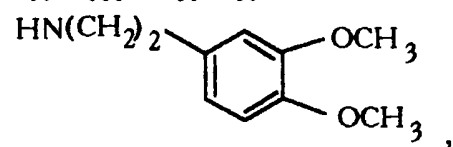
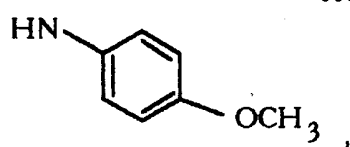
m е цяло число от нула до две,

k е цяло число от две до четири,

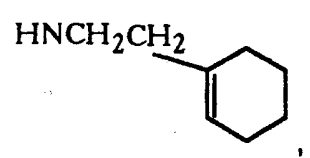
Ar е ароматен въглеродород или хетероциклен пръстен с три до седем атома или бициклен хетероароматен пръстен, най-малко един хетероатом в който е азот, сяра или кислород, и

при условие, че когато F е NR⁴, G е CR⁵, B и E са N; D е CR¹, R¹ е метил, R³ е фенил и R⁴ и R⁵ са водород, то тогава R² не трябва да означава NEt₂, HN(CH₂)₂NEt₂, HN(CH₃)₂COOH, HNCH₂CH₂OH, HNPh, HN(CH₂)₂Ph,

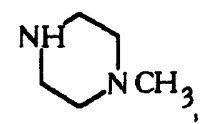
250100



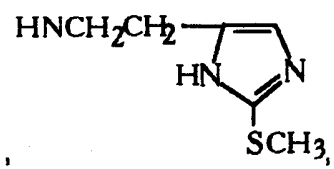
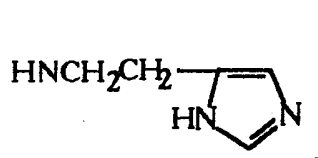
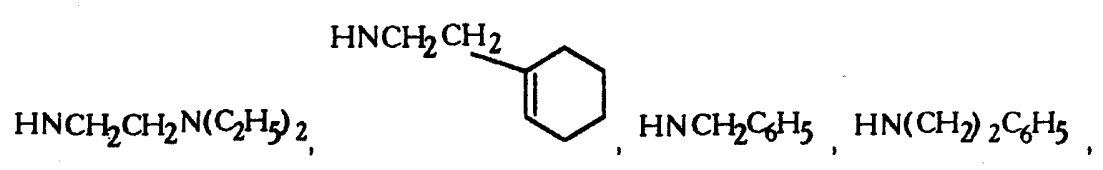
пиперидинил, морфолинил, NHNH_2 , $\text{HNCH}(\text{CH}_3)_2$,
 $\text{HN}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $\text{HNCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$,
 $\text{HNCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$,



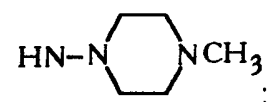
$\text{HNCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ или



и при друго условие, че когато F е NR^4 , G е CR^5 , B и E са N;
D е CR^1 , R^1 и R^3 са едновременно метил и R^4 и R^5 са едновремен-
менно водород, то тогава R^2 не трябва да означава

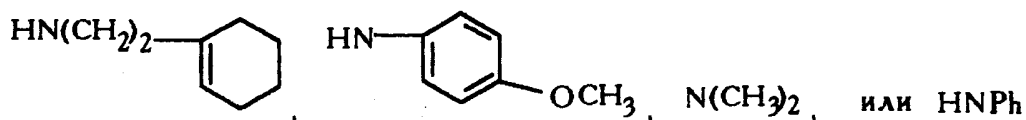


или



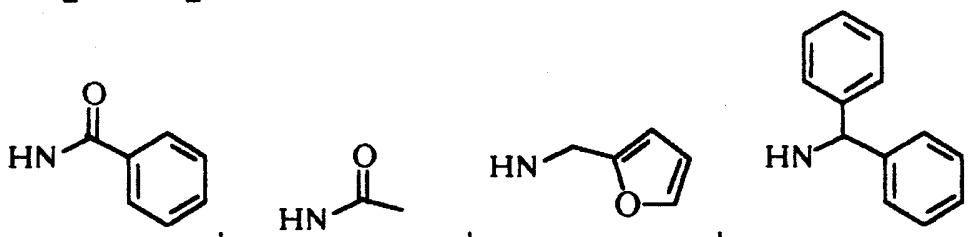
и при друго условие, че когато F е NR^4 , G е CR^5 , B и E са N;
D е CR^1 , R^3 , R^4 и R^5 са едновременно водород, то R^1 и R^2 не
трябва да бъдат еднакви и да означават

25.01.00



и при друго условие, че когато В и F са N; G е NR⁴, D е CR¹, E е CR⁹, R¹, R³ и R⁴ са водород, то тогава R² не трябва да означава

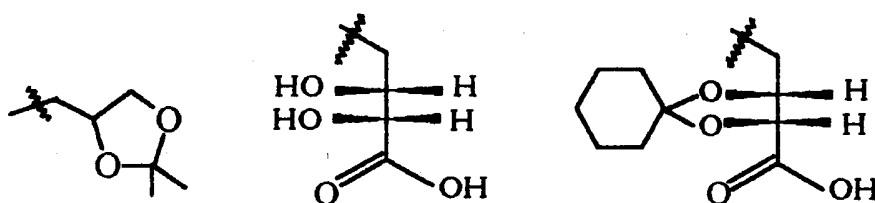
NH₂, NMe₂, NHMe, OH, OMe,



и когато В и G са N; F е NR⁴, E е CR⁹, D е CR¹; R¹, R⁴ и R⁹ са водород и R² е OMe, то тогава R³ не трябва да означава

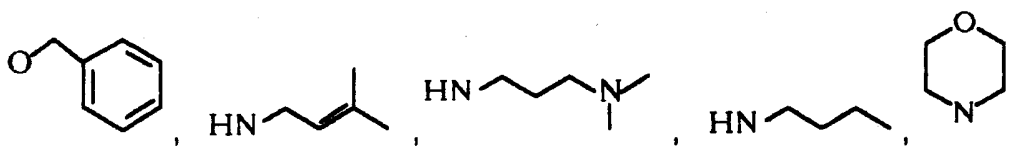


и когато В и G са N; F е NR⁴, E е CR⁹, D е CR¹; R¹, R³ и R⁹ са водород и R² е NH₂, то тогава R⁴ не трябва до означава



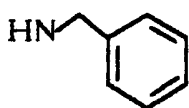
и когато В и F са N; G е NR⁴, E е CR⁹, D е CR¹; R¹ и R⁹ са водород, R³ и R⁴ са CH₃, то тогава R² не трябва да означава

28.01.00

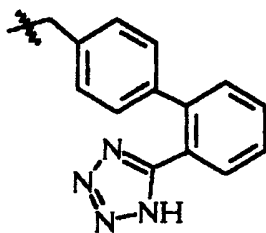


и когато В и F са N; G е NR^4 , E е CR^9 , D е CR^1 ; R^1 и R^9 са водород, R^3 е CH_3 и R^4 е CH_2CH_2OH , то тогава R^2 не трябва да означава

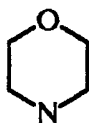
NH_2 или



и когато В и F са N; G е NR^4 , E е CR^9 , D е CR^1 ; R^1 е CH_3 , R^3 е CH_3 , R^9 е водород, и R^4 е

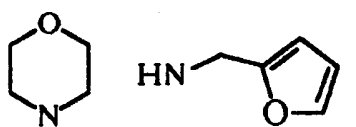
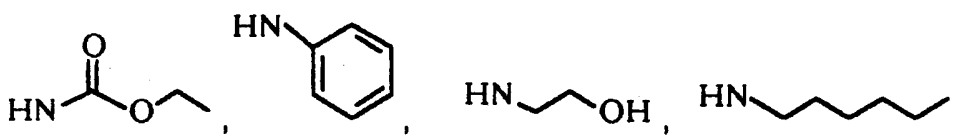


то тогава R^2 не трябва да означава



NMe_2 , $NHMe$ или

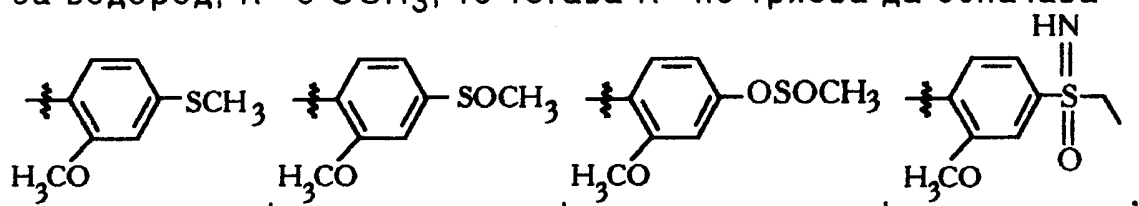
и когато E и F са N; G е NR^4 , B е CR^9 , D е CR^1 ; R^1 , R^3 , R^4 и R^9 са водород, то тогава R^2 не трябва да означава NH_2 , OH , OMe , NMe_2 , $NHEt$, $NHMe$,



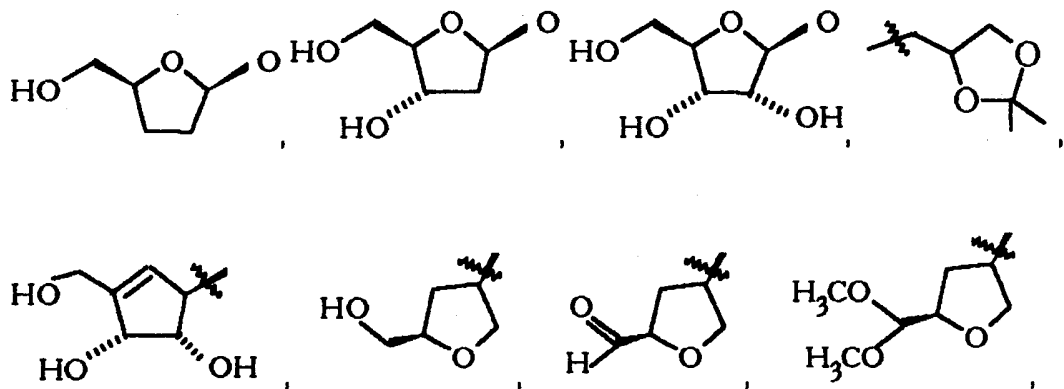
и когато E и F са N; G е NR^4 , B е CR^9 , D е CR^1 ; R^1 е CH_3 , и R^3 , R^4 и R^9 са водород, то тогава R^2 не трябва да означава NH_2 , OH ,

и когато E и F са N; G е NR^4 , B е CR^9 , D е CR^1 ; R^1 е $CH_2CH_2CH_3$, и R^3 , R^4 и R^9 са водород, то тогава R^2 не трябва да означава NH_2 , OH ,

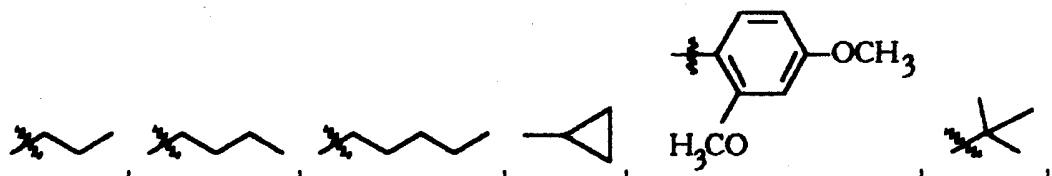
и когато E и F са N; G е NR^4 , B е CR^9 , D е CR^1 ; R^1 , R^4 и R^9 са водород, R^2 е OCH_3 , то тогава R^3 не трябва да означава

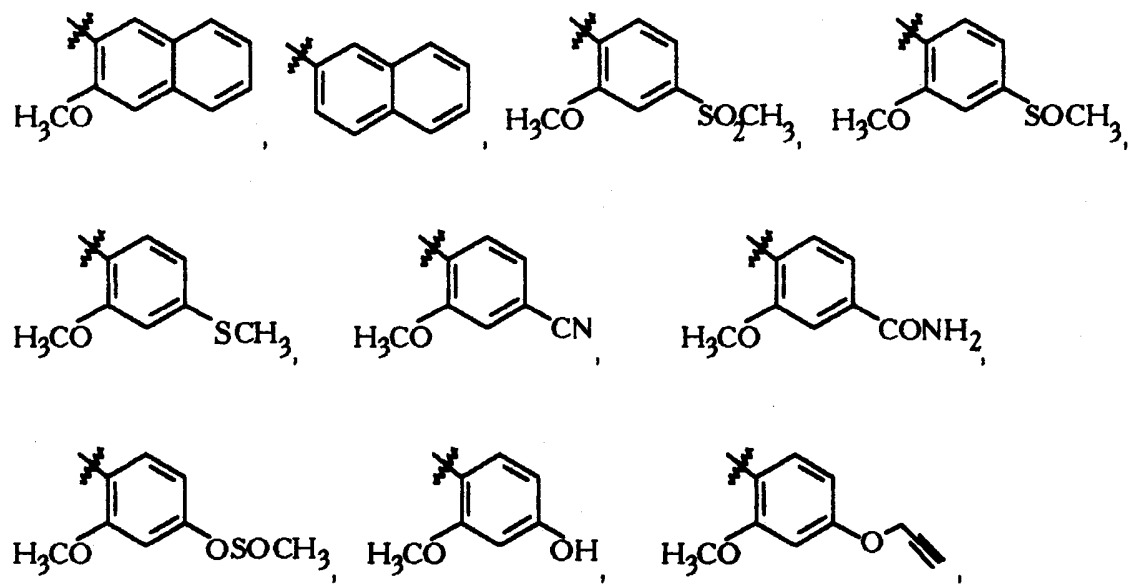


Когато E и G са N; F е NR^4 , B е CR^9 , D е CR^1 , R^2 е NH_2 , R^1 , R^3 и R^9 са водород, то тогава R^4 не трябва да означава CH_3 , или



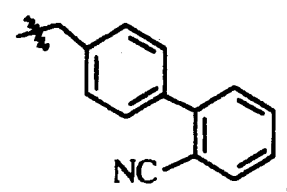
и когато E и F са N; G е NR^4 , B е CR^9 , D е CR^1 , R^2 е OH , R^1 , R^4 и R^9 са водород, то тогава R^3 не трябва да означава CH_3 , Et или





и когато E и G са N, F е NR⁴, B е CR⁹, D е CR¹, R² е OH, R¹ и R⁹ са водород, и

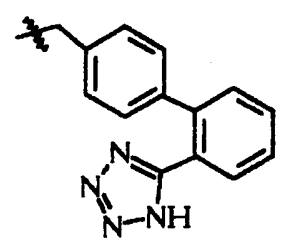
R⁴ е



то тогава R³ не трябва да означава етил, циклопропил, пропил или бутил и

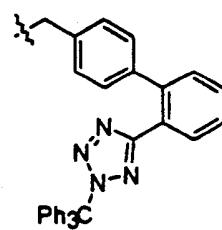
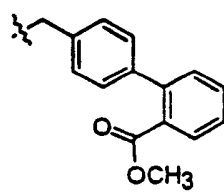
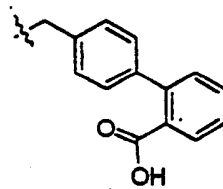
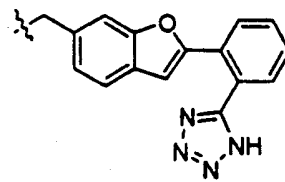
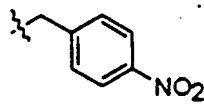
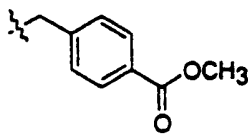
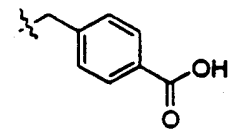
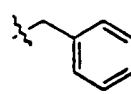
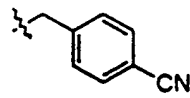
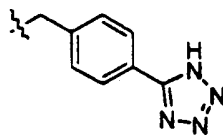
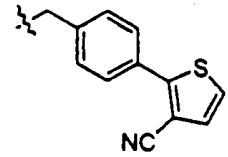
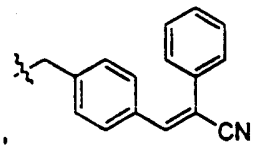
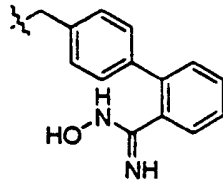
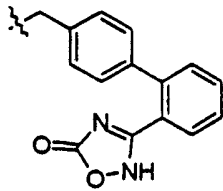
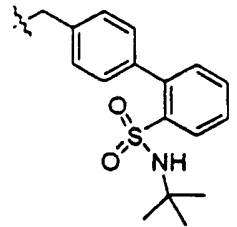
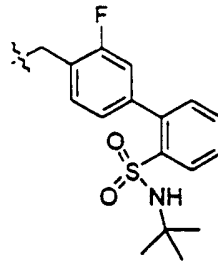
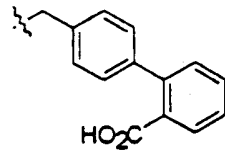
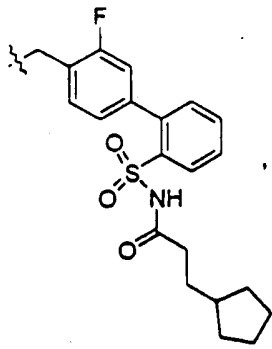
когато E и G са N, F е NR⁴, B е CR⁹, D е CR¹, R² е OH, R¹ и R⁹ са водород, и

R⁴ е



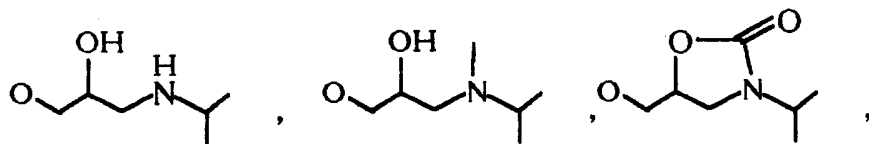
то тогава R³ не трябва да означава етил, циклопропил, пропил или бутил и когато E и G са N, F е NR⁴, B е CR⁹, D е CR¹, R² е OH, R¹ и R⁹ са водород и R³ е CH₂CH₂CH₂CH₃, то тогава R⁴ не трябва да означава:

28.0100

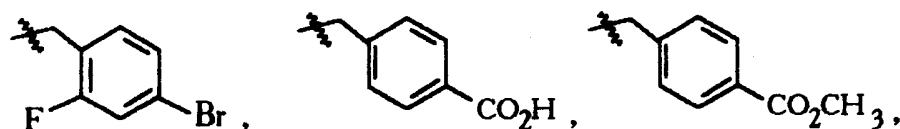


25,0100

и когато E и F са N, G е NR⁴, B е CR⁹, D е CR¹; и R¹, R⁴ и R⁹ са водород и R³ е 2,4-диметоксифенил, то тогава R² не трябва да означава:

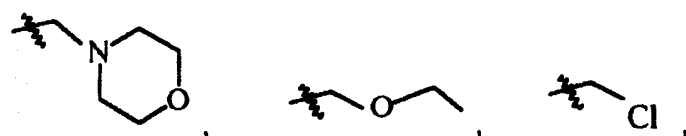


и когато E и G са N, F е NR⁴, B е CR⁹, D е CR¹; R² е OH, R¹ и R⁹ са водород и R³ е CH₂CH₂CH₃, то тогава R⁴ не трябва да означава

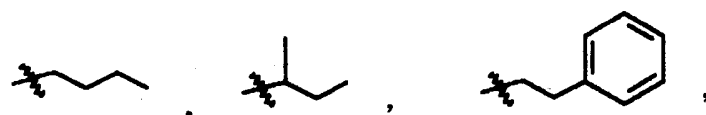


и когато E и F са N, G е NR⁴, B е CR⁹, D е CR¹, R¹ и R⁹ са водород, R² е N(CH₂C₆H₅)₂, и R³ е CH₃, то тогава R⁴ не трябва да означава CH₂CH₂C₆H₅ или CH₂CH₂CH₂CH₃.

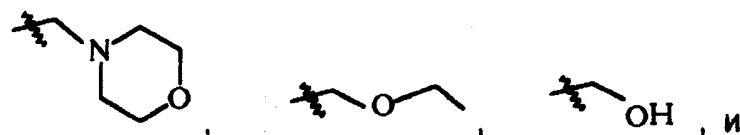
и когато E и F са N, G е NR⁴, B е CR⁹, D е CR¹, R¹ и R⁹ са водород, R² е N(CH₂C₆H₅)₂, и R⁴ е CH(CH₃)CH₂CH₃, то тогава R³ не трябва да означава



и когато E и F са N, G е NR⁴, B е CR⁹, D е CR¹, R¹ и R⁹ са водород, R² е NH₂, и R³ е CH₃, то тогава R⁴ не трябва да означава

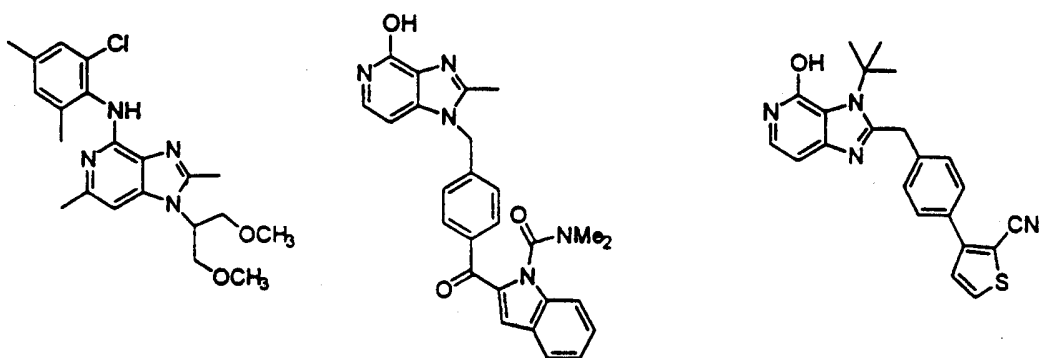
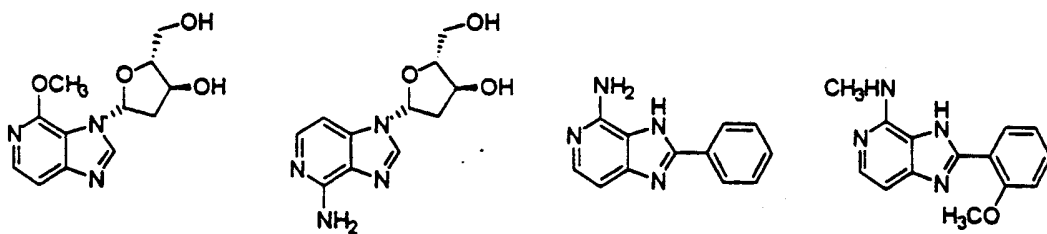
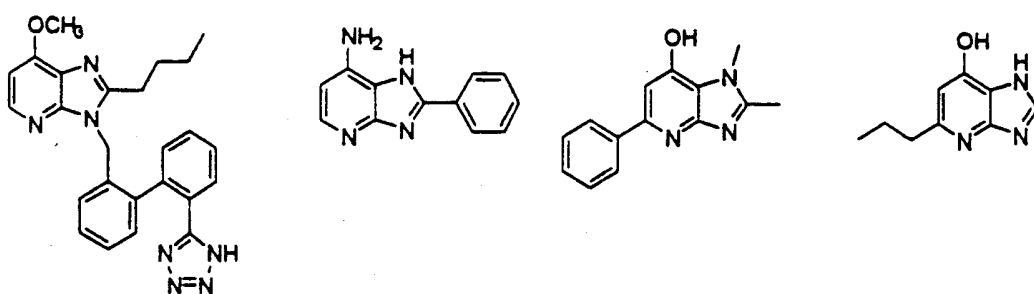
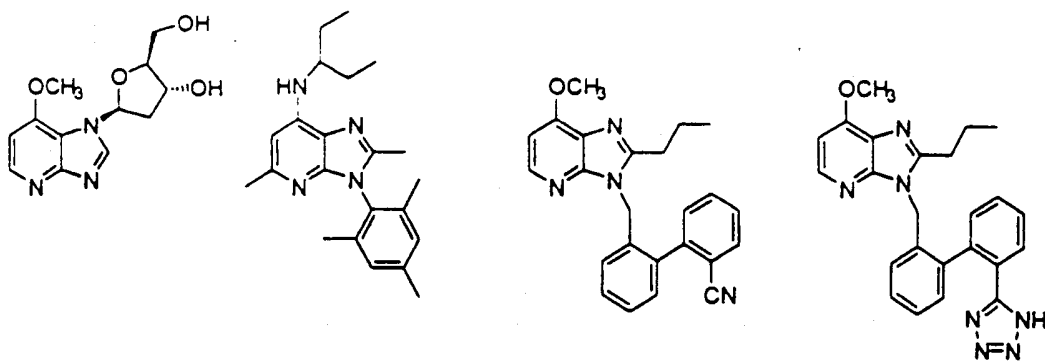


и когато E и F са N, G е NR⁴, B е CR⁹, D е CR¹, R¹ и R⁹ са водород R² е NH₂ и R⁴ е CH(CH₃)CH₂CH₃ то тогава R³ не трябва да означава

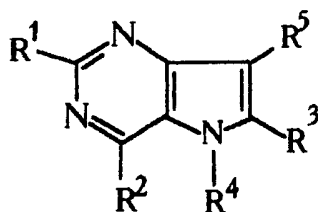


следващите съединения не са включени в изобретението:

25.01.00



2. Съединение съгласно претенция 1 с формула:



в която

R^1 , R^3 , R^4 и R^5 , независимо един от друг, са избрани от водород, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) тиоалкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, (C_1-C_6) перфлуороалкил, (C_1-C_6) -перфлуороалкокси, $(CH_2)_n$ -фенил, $(CH_2)_n$ -пиридил, $(CH_2)_n$ -пиримидинил, $(CH_2)_n$ - (C_3-C_7) циклоалкил, $(CH_2)_n$ - (C_3-C_7) циклоалкенил, $(CH_2)_n$ -фуранил, $(CH_2)_n$ -тиенил, където всяка алкил, алкенил, алкинил, фенил, хетероциклил или алициклилна група независимо една от друга може да бъде заместена с един до три заместителя, избрани от групата включваща Br, Cl, F, NR^6R^7 , $O(C_1-C_6)$ -алкил, (C_1-C_6) -алкил, $S(O)_m(C_1-C_6)$ -алкил, NO_2 , CN, COOH, OH, SH и

R^2 е NR^6R^7 , $N \begin{array}{l} \diagup (CH_2)_m \\ \diagdown (CH_2)_n \end{array} G$, $NH(CH_2)_n$ фенил,

$NH(CH_2)_n(C_3-C_7)$ циклоалкил, $NH(CH_2)_n(C_3-C_7)$ циклоалкенил, $NH(CH_2)_n$ морфолинил, $NH(CH_2)_n$ пиперазинил или $NH(CH_2)_n$ -пиримидинил, където всеки от пръстените, независимо от другите може да бъде заместен с един до три заместителя, избрани от групата включваща Br, Cl, F, NR^6R^7 , $O(C_1-C_6)$ -алкил, (C_1-C_6) -алкил, $S(O)_m(C_1-C_6)$ -алкил, NO_2 , CN, COOH, OH, SH,

и когато R^2 е $N \begin{array}{l} \diagup (CH_2)_m \\ \diagdown (CH_2)_n \end{array} G$, ако m или n е нула, то

другият от m или n трябва да означава най-малко 2 и G е S, O, NR^8 или проста връзка; R^8 е водород, (C_1-C_6) -алкил или арил; и

25.12.00

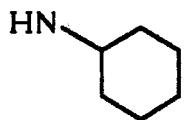
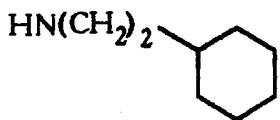
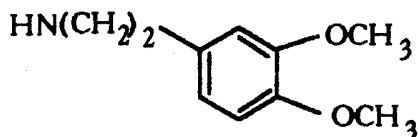
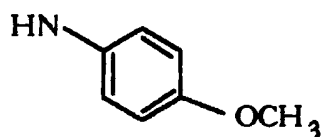
R^6 и R^7 , независимо един от друг са избрани от водород, (C₁-C₆)алкил(C₁-C₆)алкокси, (CH₂)_kN[(C₁-C₆)алкил]₂ и (CH₂)_kOH и

n е цяло число от нула до шест,

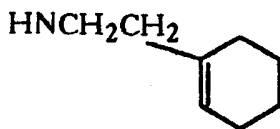
m е цяло число от нула до две,

k е цяло число от две до четири,

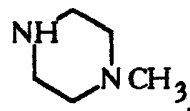
и при условие, че когато R^1 е метил, R^3 е фенил и R^4 и R^5 са водород, то тогава R^2 не трябва да означава NEt_2 , $HN(CH_2)_2NEt_2$, $HN(CH_3)_2COOH$, $HNCH_2CH_2OH$, $HNPh$, $HN(CH_2)_2Ph$,



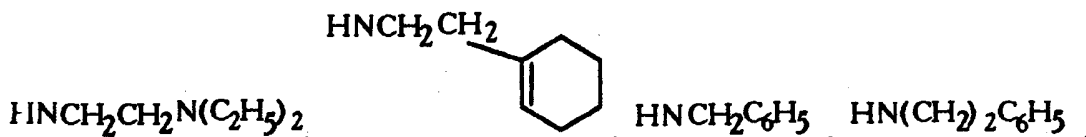
пиперидинил, морфолинил, $NHNH_2$, $HNCH(CH_3)_2$, $HN(CH_2)_3CH_3$, $HNCH_2CH(CH_3)_2$, $HNCH(CH_3)CH_2(CH_2)_3CH_3$, $HNCH_2CH=CH_2$,



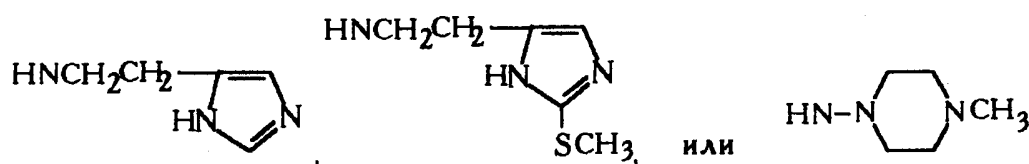
$HNCH_2C_6H_5$ или



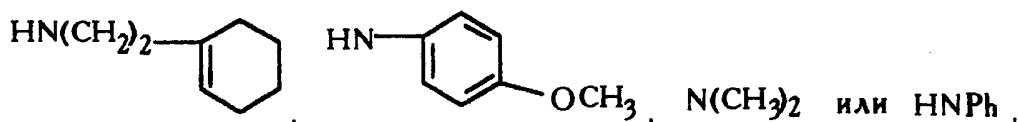
и при условие, че когато R^1 и R^3 са едновременно метил и R^4 и R^5 са едновременно водород, то тогава R^2 не трябва да означава



20100



и при друго условие, че когато R³, R⁴ и R⁵ са едновременно водород, то R¹ и R² не могат да бъдат еднакви и да означават



3. Съединение съгласно претенция 1, избрано от групата на:
- 2-метил-4-изопропиламино-6-фенилпироло[3,2-d]пиримидин
 - 6-метил-2-фенил-4-пирролидин-1-ил-1H-имидазо[4,6-c]пиридин
 - 5-метил-7-пирролидин-1-ил-2-тиазол-2-ил-3H-имидазо[4,5-b]-пиридин
 - 2-(1H-имидазол-2-ил)-5-метил-7-пирролидин-1-ил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин
 - 2-циклохексил-5-метил-7-пирролидин-1-ил-3H-имидазо[4,5-b]-пиридин
 - 2-(2,4-диметоксифенил)-7-метокси-5-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин
 - 7-метокси-5-метил-2-фенил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин
 - 5-метил-2-пиридин-4-ил-7-пирролидин-1-ил-3H-имидазо[4,5-b]-пиридин
 - 5-метил-2-пиридин-3-ил-7-пирролидин-1-ил-3H-имидазо[4,5-b]-пиридин
 - 5-метил-2-пиридин-2-ил-7-пирролидин-1-ил-3H-имидазо[4,5-b]-пиридин
 - 2-(4-флуорофенил)-5-метил-7-пиперидин-1-ил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

25.01.00

(S)-4-(2-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-2-метил-6-фенил-5H-пироло[3,2-d]пиримидин

(RS)-2-метил-6-фенил-4-[2-(2-пирролидин-1-ил-етил)пиперидин-1-ил]-5H-пироло[3,2-d]пиримидин

5-метил-2-фенил-7-пирролидин-1-ил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

5-метил-2-фенил-7-пиперидин-1-ил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

1-(2-метил-6-фенил-5H-пироло[3,2-d]пиримидин-4-ил)-декахидрохинолин

1'-(2-метил-6-фенил-5H-пироло[3,2-d]пиримидин-4-ил)-[1,4']-бипиперидинил

(R)-4-(2-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-2-метил-6-фенил-5H-пироло[3,2-d]пиримидин

(S)-2-метил-6-фенил-4-(2-пирролидин-1-ил-метил-пирролидин-1-ил)-5H-пироло[3,2-d]пиримидин и

(R)-диметил-[1-(2-метил-6-фенил-5H-пироло[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил]амин.

4. Метод за инхибиране или възпрепятстване на патологично състояние или физиологично заболяване в бозайници, свързано с излишък от неuropeпид Y, характеризиращ се с това, че върху бозайника, който се нуждае от лечение, се прилага ефективно количество от съединение съгласно претенция 1.

5. Метод съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че патологичното състояние или физиологично заболяване е от вида на пълнота или булимия.

6. Метод съгласно претенция 5, характеризиращ се с това, че патологичното състояние или физиологично заболяване е избрано от групата на:

смущения и заболявания на сърцето, кръвоносните съдове или на бъбречната система, като вазоспазми, сърдечна недостатъчност, удар, сърдечна хипертрофия, повишено кръвно

25.100

налягане, стенокардия, миокардиален инфаркт, внезапна сърдечна смърт, аритмия, заболявания на периферните кръвоносни съдове, нарушения в бъбречното състояние, като влошен поток на течностите, ненормален транспорт на масата или бъбречна недостатъчност;

състояния, свързани с повишаване на активността на симпатичните нервни влакна, като напр. по време или след операция на коронарната артерия и операции и хирургически намеси в гастроинтестиналния тракт;

церебрални нарушения и заболявания свързани с централната нервна система, като церебрален инфаркт, невродегенерация, епилепсия, удар, състояния, свързани с удар, церебрален вазоспазъм и кръвоизлив, депресия, потиснатост, шизофрения и деменция;

състояния свързани с болка или чувствителност към болка;

състояния свързани с ненормална активност и секреция в гастроинтестиналния тракт, като различни форми на илеус, незадържане на урина и болест на Крон;

състояния на ненормално поемане на течности и храна, като анорексия и метаболитни нарушения;

заболявания, свързани със сексуална дисфункция и заболявания, свързани с размножаването;

състояния или заболявания свързани с възпалителни процеси;

заболявания на дихателните пътища, като астма и състояния сродни на астмата и бронхосвиването и заболявания, свързани с ненормално освобождаване на хормони, като лутеинизиращ хормон, хормон на растежа, инсулин и пролактин.

25.01.00

7. Фармацевтичен състав за лечение на пълнота, характеризиращ се с това, че съдържа ефективно количество от съединение, съгласно претенция 1 и β_3 -адренергично средство или тиромимично средство.

8. Фармацевтичен състав съгласно претенция 7, характеризиращ се с това, че β -адренергичното средство е (4-(2-(2-(6-аминопирид-3-ил)-2(R)-хидроксиетиламино)етокси)фенил)-оцетна киселина, както и нейни прекурсори и фармацевтично приемливи соли.

9. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа съединение съгласно претенция 1 или негова фармацевтично приемлива сол и фармацевтично приемлив носител.