



Új vegyületek

Bejelentő: Sanofi-Synthelabo Párizs, Franciaország

Képviselő: CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.

Kivonat

A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek, ahol

- R¹ jelentése hidrogénatom, vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport;
- R² jelentése hidrogénatom, vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport;
- R³ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicsoporttal, vagy halogénatommal szubsztituált fenil-, tienil-, vagy furilcsoport, adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicsoporttal, vagy halogénatommal szubsztituált, egy vagy két vagy három nitrogénatomot tartalmazó, vagy egy nitrogénatomot és egy oxigénatomot, vagy egy nitrogénatomot és egy kénatomot tartalmazó 5 vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű;
- R⁴ és R⁵ jelentése hidrogénatom, vagy együttesen, adott esetben metiléndioxi-csoporttal, vagy egy vagy több 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicsoporttal, hidroxicsoporttal vagy halogénatommal szubsztituált 1,3-butadienil-csoport;
- R⁶ jelentése hidrogénatom, cianocsoport, aminokarbonilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxikarbonilcsoport, vagy karboxicsoport;
- R⁷ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, adott esetben metiléndioxi-csoporttal, vagy egy vagy több 1-4



P2002 00774

- szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-csoporttal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxi-csoporttal, hidroxicssoporttal, trifluormetil-csoporttal, cianocsoporttal, halogénatommal szubsztituált fenil-, benzil-, tienil-, vagy furilcsoport, vagy adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoporttal, vagy halogénatommal szubsztituált, egy vagy két vagy három nitrogénatomot tartalmazó, vagy egy nitrogénatomot és egy oxigénatomot vagy egy nitrogénatomot és egy kénatomot tartalmazó 5 vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű,
- X jelentése $-\text{CH}_2-$ csoport, $-\text{NH}-$ csoport, $-\text{NR}^8-$ csoport, vagy kénatom, vagy oxigénatom, vagy szulfocsoport vagy szulfoxicssoport - ahol R^8 jelentése 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport-;
- n értéke nulla, 1 vagy 2 –
- valamint sóik, szolvátjaik, optikailag aktív izomereik és ezek sói és szolvátjai.

ELSŐBBSÉGI PÉLDÁNY

2002/03

Új vegyületek

Bejelentő: Sanofi-Synthelabo Párizs, Franciaország

Képviselő: CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.

Feltalálók:

Arányi Péter	7 %
Balázs László	5 %
Balogh Mária	4 %
Bata Imre	6 %
Bátori Sándor	8 %
T.Nagy Lajos	6 %
Tímári Géza	16 %
Boér Kinga	16 %
Finance Olivier	2 %
Kapui Zoltán	8 %
Mikus Endre	8 %
Szamosvölgyi Zsuzsanna	4 %
Szeleczy Gábor	4 %
Urbán-szabó Katalin	6 %

Bejelentés napja: 2002.március



Jelen találmány az (I) általános képletű adenzin A_3 receptor ligandokra, ezen belül előnyösen antagonistákra, azok sóira, szolvátjaira és izomereire, az azokat tartalmazó gyógyszerkészítményekre, az (I) általános képletű vegyületek, sóik, szolvátjaik és izomereik alkalmazására, valamint az (I) általános képletű vegyületek sóik, szolvátjaik és izomereik előállítására és a (II), (III) és (IV) általános képletű új intermedierekre és azok előállítására vonatkozik.

Az adenzin számos biológiailag aktív endogén molekulának (ATP, NAD^+ , nukleinsavak) jól ismert komponense. Rendkívül hangsúlyos az a szabályozó szerep, melyet különböző fiziológiai folyamatokban tölt be. A szívre gyakorolt hatását már 1929-ben leírták (Drury és Szentgyörgyi, J. Physiol. 68:213, 1929). Az adenzin szabályozó működésének mind alaposabb feltárása, valamint az adenzin receptorok újabb altípusainak felfedezése lehetőséget teremtenek specifikus ligandok terápia alkalmazására (S. A. Poulse és R. J. Quinn, Bioorg. and Med. Chem. 6:619, 1998).

Ezidáig az adenzin receptoroknak három fő osztálya ismert: A_1 , A_2 és A_3 . Az A_1 receptor altípus részben az adenil-cikláz gátlásáért felelős a G_i membrán-fehérjén keresztül, részben más másodlagos hírvivő rendszerek működését befolyásolja. Az adenzin A_2 receptor altípus további két altípusra osztható - A_{2A} -ra és A_{2B} -re -, mely receptorok agonisták hatására az adenil-ciklázot aktiválják. Az A_3 receptor aminosav sorrendjét elsőként patkány here cDNS könyvtárából azonosították, majd bebizonyosodott, hogy ez megfelel egy újabb funkcionális adenzin receptornak. Az A_3 receptor aktiválása szintén több másodlagos hírvivő rendszerrel van

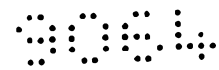


kapcsolatban, mint például az adenil-cikláz enzim gátlása, a foszfolipáz C és D stimulálása.

Az adenosin receptorok számos szervben megtalálhatók, s végzik ezen szervek működésének szabályozását. Mind az A_1 , mind az A_{2a} receptorok fontos szerepet töltenek be a központi idegrendszerben és a kardio-vaszkuláris rendszerben. A központi idegrendszerben az adenosin gátolja az ingerületátvivő anyagok felszabadulását, s ezt a hatását A_1 receptorokon keresztül képes kifejteni. Szintén az A_1 receptor közvetíti a szíven az adenosin negatív inotrop, kronotrop és dromotrop hatását. Az agy striátumán viszonylag nagyobb számban fellelhető A_{2a} receptor a dopamin receptorral lép interakcióba az ingerületátvitel szabályozásában. Az endoteliális simaizmokon expresszáldó A_{2a} receptor pedig az adenosin indukálta vazodilatációt közvetíti.

Az adenosin A_{2b} receptorok szöveti eloszlása nagyon gazdag a hírvivő RNS szintjén történt kimutatás szerint. Szinte minden sejt típuson fellelhető, de legnagyobb mennyiségben a bél egyes szakaszain és a húgyhólyagban expresszáldik. Ez az altípus is valószínűleg fontos funkciót tölt be az érizom-tónus szabályozásában, valamint szerepe van a hízósejtek működésében.

Az adenosin A_3 receptor szervezeti eloszlását az A_{2b} receptorhoz hasonlóan, s az A_1 és A_{2a} receptortól eltérően, nem fehérje szinten, hanem a hírvivő RNS szintjén keresztül térképezték fel. Az A_3 receptorok száma meglehetősen alacsony a többi altípushoz viszonyítva, és erősen fajfüggő. Elsősorban a központi idegrendszerben, a herében, az immunrendszerben található, és szerepe lehet a hízósejtekből történő mediátor felszabadulás szabályozásában az azonnali túlérzékenységi reakciókban.



Az irodalomban ezidáig publikált adenzin A_3 antagonisták a flavonoidok, a 1,4-dihydropiridin származékok, a triazolokinazolinok, a tiazolonaftiridinek és a tiazolopirimidinek családjába tartoznak. Jelen találmány egy újabb szerkezeti típusra, amino-kinolin származékokra vonatkozik, mint hatékony A_3 antagonistákra.

A terápiás használhatóság szempontjából alapvető jelentőségű annak biztosítása, hogy a molekula ne kötődjön, vagy csak igen nagy koncentrációban kapcsolódjon az A_1 , A_{2a} és A_{2b} adenzin receptor altípusokhoz. Jelen találmányunk az adenzin A_3 receptor altípusra nézve nagy szelektivitással bíró (I) általános képletű vegyületekre, azok sóira, szolvátjaira és izomereire vonatkozik.

Célul tűztük ki, hogy főleg kinolin vázas A_3 ligandokat, ezen belül előnyösen antagonistákat állítsunk elő, melyek antagonista hatása igen erős, amellet szelektívek az A_3 receptorra, azaz jóval kisebb koncentrációban gátolják az A_3 receptort az A_1 , A_{2a} és A_{2b} receptorhoz képest. További cél volt, hogy az új vegyületek stabilitása, biohasznosíthatósága, terápiás indexe, toxicitásának mértéke lehetővé tegye a gyógyszerhatóanyaggá való fejleszthetőséget. Cél volt továbbá, hogy a vegyületek orálisan alkalmazhatók legyenek, enterális felszívódásuk ezt biztosítsa.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek, - ahol

- R^1 jelentése hidrogénatom, vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport;
- R^2 jelentése hidrogénatom, vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport;
- R^3 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos



egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicsoporttal, vagy halogénatommal szubsztituált fenil-, tienil-, vagy furilcsoport, adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicsoporttal, vagy halogénatommal szubsztituált, egy vagy két vagy három nitrogénatomot tartalmazó, vagy egy nitrogénatomot és egy oxigénatomot, vagy egy nitrogénatomot és egy kénatomot tartalmazó 5 vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű;

R⁴ és R⁵ jelentése hidrogénatom, vagy együttesen, adott esetben metiléndioxi-csoporttal, vagy egy vagy több 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicsoporttal, hidroxicsoporttal vagy halogénatommal szubsztituált 1,3-butadienil-csoport;

R⁶ jelentése hidrogénatom, cianocsoport, aminokarbonilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxikarbonilcsoport, vagy karboxicsoport;

R⁷ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, adott esetben metiléndioxi-csoporttal, vagy egy vagy több 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicsoporttal, hidroxicsoporttal, trifluormetil-csoporttal, cianocsoporttal, halogénatommal szubsztituált fenil-, benzil-, tienil-, vagy furilcsoport, vagy adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicsoporttal, vagy halogénatommal szubsztituált, egy vagy két vagy három nitrogénatomot tartalmazó, vagy egy nitrogénatomot és egy



oxigénatomot vagy egy nitrogénatomot és egy kénatomot tartalmazó 5 vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű,

X jelentése $-\text{CH}_2-$ csoport, $-\text{NH}-$ csoport, $-\text{NR}^8-$ csoport, vagy kénatom, vagy oxigénatom, vagy szulfocsoport vagy szulfoxics csoport - ahol R^8 jelentése 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport-;

n értéke nulla, 1 vagy 2 –

valamint sóik, szolvátjaik, izomereik és ezek sói és szolvátjai

a fentiekben ismertetett követelményeknek megfelelnek.

A fent felsorolt egyes szubsztituensek részletes jelentése a következő:

Az 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporton metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, sekunder-butil-, terciel-butil-, előnyösen etil- vagy metilcsoportot értünk.

Az 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxics csoporton metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, sekunder-butoxi-, terciel-butoxi-, előnyösen etoxi- vagy metoxics csoportot értünk.

A 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoportot jelent.

Az 1,3-butadienil-csoport alatt a $(-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-)$ -csoportot értjük, azaz az R^4 és R^5 szubsztituenssel szubsztituált piridingyűrű egy benzopiridin-, vagy triviális néven egy kinolingyűrű.

Az egy vagy két vagy három nitrogénatomot tartalmazó heteroaromás gyűrű pirrol, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, piridin, pirimidin, piridazin, pirazin és 1,3,4-triazin gyűrűt jelent. A gyűrű adott esetben 1-4



szénatomos alkilcsoporttal, alkoxicsoporttal vagy halogénatommal szubsztituálva lehet.

Az egy nitrogénatomot és egy oxigén vagy kénatomot tartalmazó heteroaromás gyűrű oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol gyűrűt jelenthet. A gyűrű adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, alkoxicsoporttal vagy halogénatommal szubsztituálva lehet.

Az (I) általános képletű vegyületek sói szervetlen és szerves savakkal, valamint bázisokkal képzett sókat jelentenek. Előnyösek a farmakológiailag elfogadható savakkal, például sósavval, kénsavval, etánszulfonsavval borkősavval, almasavval, citromsavval, valamint bázisokkal, például nátriumhidroxiddal, káliumhidroxiddal, etanolaminnal képzett sók.

A szolvátok különböző oldószerekkel, például vízzel vagy etanollal képzett szolvátokat jelentenek.

Az (I) általános képletű vegyületek geometriai és optikai izomériát is mutatnak, ezért a találmány tárgyát képezik a geometriai izomerek keverékei, a racém vagy optikailag aktív geometriai izomerek és ezek sói és szolvátjai is.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös csoportját képezik azok az (IA) általános képletű vegyületek, ahol

- R¹ jelentése hidrogénatom, vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport;
- R² jelentése hidrogénatom, vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport;
- R³ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos



egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicsoporttal, vagy halogénatommal szubsztituált fenil-, tienil-, vagy furilcsoport, adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicsoporttal, vagy halogénatommal szubsztituált, egy vagy két vagy három nitrogénatomot tartalmazó, vagy egy nitrogénatomot és egy oxigénatomot, vagy egy nitrogénatomot és egy kénatomot tartalmazó 5 vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű;

R^9 , R^{10} , R^{11} , és R^{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicsoport, hidroxicsoport, vagy halogénatom, vagy

R^9 és R^{12} jelentése hidrogénatom és R^{10} és R^{11} együttesen metiléndioxi-csoportot képeznek;

R^6 jelentése hidrogénatom, cianocsoport, aminokarbonilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxikarbonilcsoport, vagy karboxicsoport;

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, adott esetben metiléndioxi-csoporttal, vagy egy vagy több 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicsoporttal, hidroxicsoporttal, trifluormetil-csoporttal, cianocsoporttal, halogénatommal szubsztituált fenil-, benzil-, tienil-, vagy furilcsoport, vagy adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicsoporttal, vagy halogénatommal szubsztituált, egy vagy két vagy három nitrogénatomot tartalmazó, vagy egy nitrogénatomot és egy



oxigénatomot vagy egy nitrogénatomot és egy kénatomot tartalmazó 5 vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű,

X jelentése $-\text{CH}_2-$ csoport, $-\text{NH}-$ csoport, $-\text{NR}^8-$ csoport, vagy kénatom, vagy oxigénatom, vagy szulfocsoport vagy szulfoxics csoport - ahol R^8 jelentése 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport-;

n értéke nulla, 1 vagy 2 -

valamint sóik, szolvátjaik, optikailag aktív izomereik és ezek sói és szolvátjai.

Az (IA) általános képletű vegyületek előnyös csoportját képezik azok a vegyületek, ahol

R^1 jelentése hidrogénatom, vagy metilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, vagy metilcsoport;

R^3 jelentése fenil- vagy tienil- vagy furilcsoport;

R^9 , R^{10} , R^{11} , és R^{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxics csoport, hidroxics csoport, vagy halogénatom, vagy

R^9 és R^{12} jelentése hidrogénatom és R^{10} és R^{11} együttesen metiléndioxi-csoportot képeznek;

R^6 jelentése hidrogénatom vagy cianocsoport;

R^7 jelentése 4-metoxifenil-, 3-metilfenil-, 3-metoxifenil-, 3-tienil-, vagy 3-furil-csoport,

X jelentése $-\text{NH}-$ csoport - vagy oxigénatom és

n értéke 1 -,



valamint sóik, szolvátjaik, optikailag aktív izomereik és ezek sói és szolvátjai.

Különösen előnyösek az alábbi vegyületek, melyek a fentiekben ismertett követelményeknek megfelelnek:

3-metil-N-(4-benzilamino-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamid;
4-metoxi-N-(4-benzilamino-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamid;
3-metoxi-N-(4-benzilamino-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamid;
3,4-metiléndioxi-N-(4-benzilamino-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamid;
N-(4-benzilamino-3-ciano-kinolin-2-il)-tiofén-2-karboxamid;
N-(4-[2-tienilmetilamino]-3-ciano-kinolin-2-il)-tiofén-3-karboxamid;
4-metoxi-N-(4-[2-tienilmetilamino]-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamid;
3,4-metiléndioxi-N-(4-[2-tienilmetilamino]-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamid;
N-(4-[2-furilmetilamino]-3-ciano-kinolin-2-il)-furán-2-karboxamid;
N-(4-[2-furilmetilamino]-3-ciano-kinolin-2-il)-tiofén-3-karboxamid,
valamint sóik, szolvátjaik, optikailag aktív izomereik és ezek sói és szolvátjai.

Jelen találmányunk további tárgyát képezik az (I) általános képletű vegyületeket, izomereiket, sóikat, szolvátjaikat tartalmazó gyógyászati készítmények, melyek előnyösen orális készítmények, de az inhalálható, a parenterálisan adagolható, illetve a transzdermálisan alkalmazható készítmények is a találmány tárgyát képezik. A fenti gyógyászati készítmények lehetnek szilárdak vagy folyékonyak, például tabletták, pelletek, kapszulák, tapaszok, oldatok, szuszpenziók, vagy emulziók. A szilárd adagolási formák, mindenekelőtt a tabletták és kapszulák a preferáltak.



A fenti gyógyászati készítmények a gyógyszergyártásban szokásosan alkalmazott segédanyagok felhasználásával és szokásos gyógyszer-technológiai műveletekkel állíthatók elő.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmasak olyan kórképek kezelésére, melyek létrejöttében az A_3 receptor szerepet játszik.

Az A_3 receptoron szelektíven ható molekulák terápiás kezelésre és/vagy megelőző kezelésre lehetnek alkalmasak a szív, a vese, a légzőrendszer, a központi idegrendszer működési zavarai esetén. Gátolják az adenzinnak a növekvő daganatos sejtekre gyakorolt védő hatását, megakadályozzák a hízósejtek degranulációját, gátolják a citokinek termelődését, csökkentik a szembelnyomást, gátolják a $TNF\alpha$ felszabadulást, gátolják az eozinofil és neutrofil granulociták, valamint más gyulladássos sejtek vándorlását, gátolják a légsövek összehúzódását és a vérplazma érfalon való kijutását.

A fenti hatások alapján az adenzin A_3 receptor antagonistái mint gyulladásgátló, antiasztmatikus, antiiszkémiás, antidepresszáns, antiaritmiás, vese funkciót védő, tumor gátló, antiparkinson és kognitív tevékenységet serkentő szerek lehetnek terápiásan alkalmazhatók. Ezenkívül használhatók lehetnek az alábbi megbetegedések kezelésére illetve megelőzésére: szívizom károsodása reperfüzió során, krónikus obstructív tüdőbetegség (COPD) és felnőttkori légzési elégtelenség (ARDS) - beleértve az idült hörghurut, a pulmonáris emphysema vagy nehézlégzés -, allergiás reakciók (pl. rhinitis, szömörce kiváltotta reakciók, csalánkiütés, scleroderma, arthritis), egyéb autoimmun betegségek, gyulladássos bélbetegségek, Addison kór, Crohn betegség, psoriasis, ízületi betegségek,



magasvérnyomás, rendellenes neurológiai funkciók, glaukóma és diabetes (K. N. Klotz, Naunyn-Schmiedberg`s Arch. Pharmacol. 362:382, 2000; P. G. Baraldi és P. A. Borea, TiPS 21:456, 2000).

A jelen találmány szerinti vegyületek előnyösen használhatók olyan kórképek kezelésére, mint az asthma, COPD és ARDS, glaukóma, tumor, allergiás és gyulladásos megbetegedések, ischemia, hypoxia, a szív ritmuszavarai és vese betegségek.

Találmányunk további tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületek alkalmazása a fenti kórképek kezelésére. A javasolt napi dózis 1-100 mg hatóanyag a betegség természetétől és súlyosságától, a beteg nemétől, testsúlyától stb. függően.

A találmány további tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületek valamint a (II), (III) és (IV) általános képletű intermedierek előállítását.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott (II), (III) és (IV) általános képletű vegyületek újak. A (II), (III) és (IV) általános képletben feltüntetett szubsztituensek jelentése a fentiekben megadott.

Találmányunk szerint úgy járunk el, hogy a (II) általános képletű bisz-savamidot szelektíven hidrolizáljuk és a kapott (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben sójává, szolvátjává alakítjuk vagy sójából, szolvátjából felszabadítva geometriai izomereire, optikai izomereire bontjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek szubsztituensei ismert módon egymásba átalakíthatóak.

Szelektív hidrolízist előidéző ágensként alkoholban, előnyösen metanolban oldott alkálihidroxidot, előnyösen káliumhidroxidot és/vagy



nátriumhidroxidot alkalmazhatunk, de más, a szerves kémiából ismert, amidok hidrolízisét elősegítő vegyületek is alkalmazhatóak.

A szelektív hidrolízis széles hőmérséklet tartományban végrehajtható; előnyös a 20 °C- 100 °C közötti hőmérséklet tartomány.

A (II) általános képletű intermedierek –mely képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X és n jelentése a fentiekben megadott- több ismert módszer közül például az 1. reakcióséma szerint állíthatók elő a (III) képletű vegyületekből a szerves kémiából ismert acilezési eljárásoknak megfelelően. Acilezési ágensként előnyösen savkloridot, savmegkötőként pedig trietilamint és/vagy piridint alkalmazhatunk, de más savmegkötő ágensként ismert vegyületek is alkalmazhatóak.

A (III) általános képletű vegyületek – ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , X és n jelentése az 1. igénypontban megadott, a (IV) képletű vegyületekből – önmagában ismert módszerekkel (Nan Zhang, Bioorg. and Med. Chem. Lett., 10, 2825, 2000) állíthatók elő.

A (IV) általános képletű vegyületek – ahol R^4 , R^5 valamint R^6 jelentése a fent megadott a (V) képletű vegyületből – önmagában ismert módszerekkel (D.L. Leysen, J. Heterocyclic Chem., 24, 1611, 1987) állíthatók elő.

A (V) általános képletű vegyületek előállítása – ahol R^4 , R^5 valamint R^6 jelentése a fent megadott – önmagában ismert módszerekkel (Pfizer (Inc) USP 4,175,193) történik.

A találmány szerinti (I), (II), (III) és (IV) általános képletű vegyületeket, előállításukat és biológiai aktivitásukat az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy oltalmi igényünket a példákban leírtakra korlátoznánk.



Példák

1. példa

3-Metil-N-(4-benzilamino-3-ciano-kinolin-2-il)benzamid:

Az (I) általános képletben R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése fenilcsoport, R^4 és R^5 együttes jelentése 1,3-butadienilcsoport, R^6 jelentése cianocsoport, R^7 jelentése 3-metilfenil-csoport, X jelentése -NH-csoport, n értéke 1.

a.) 2-Amino-3-ciano-4-klór-kinolin:

10 g 2-amino-3-ciano-4-hidroxi-kinolin és 15 ml foszforoxiklorid keverékét 110 °C-n kevertetjük. Ezt követően a lehűtött reakcióelegyet 100 ml jeges vízre öntjük és 60 ml 10 %-os nátriumhidroxid oldattal semlegesítjük. A sárga csapadékot leszűrjük és 50 ml vízzel mossuk. Szárítás után 7.5 g fenti vegyületet kapunk, melynek olvadáspontja 210 °C.

NMR, δ_H (400 MHz, DMSO- d_6): 7.21 ppm, (s, 2H, NH₂), 7.35-7.40 ppm, (dd, 1H, 6-H), 7.53-7.57 ppm, (d, 1H, 5-H), 7.70-7.75 ppm, (dd, 1H, 7-H), 7.93-7.98 ppm, (d, 1H, 8-H)

b.) 2-Amino-3-ciano-4-benzilamino-kinolin

5 g 2-amino-3-ciano-4-klór-kinolint 11 ml benzilaminnal 3 órán át 130 °C-on kevertetünk, majd a reakcióelegyet 50 ml vízre öntjük és a kivált csapadékot leszűrjük és 50 ml vízzel mossuk. A kapott halványsárga anyagot 25 ml dimetilformamidból átkristályosítjuk, így 5.2 g fenti vegyületet kapunk, melynek olvadáspontja 206 °C.



NMR, δ_H (400 MHz, DMSO- d_6): 5.02-5.03 ppm, (d, 2H, N-CH₂), 6.22 ppm, (s, 2H, NH₂), 7.14-7.16 ppm, (dd, 1H, 6-H), 7.24-7.26 ppm, (dd, 1H, 5-H), 7.30 ppm, (s, 5H, Ph), 7.50-7.52 ppm, (dd, 1H, 7-H), 8.16-8.19 ppm, (d, 1H, 8-H), 8.30-8.33 ppm, (t, 1H, NH)

Benzilamin helyett 2-aminometilpiridint, vagy 3-aminometilpiridint vagy 4-aminometilpiridint alkalmazva a megfelelő III általános képletű vegyületek állíthatók elő.

c.) 3-Metil-N-(3-metilbenzoil)-N-(4-benzilamino-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamid:

5 g 2-amino-3-ciano-4-benzilamino-kinolin 30 ml piridinnel készült oldatába keverés közben 0 °C-on 6 ml 3-metilbenzoil-kloridot csepegtetünk. A reakcióelegyet 8 órán át 80 °C-on kevertetjük. Ezután 150 ml jeges vízre öntjük és a kivált csapadékot leszűrjük, majd kétszer egymás után 40 ml vízzel mossuk. A kapott fehér kristályos anyagot 200 ml etanolból átkristályosítjuk. Így 9.2 g fenti vegyületet kapunk, melynek olvadáspontja 234 °C.

Acilezőszerként piridin-3-karbonsavkloridot alkalmazva a megfelelő II általános képletű vegyület állítható elő

d.) 3-Metil-N-(4-benzilamino-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamid

5 g 3-metil-N-(3-metilbenzoil)-N-(4-benzilamino-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamid 80 ml acetonitrillel készített oldatához 20 ml 1N-os káliumhidroxid metanolos oldatát öntjük. A reakcióelegyet 3 percen keresztül forraljuk, majd 3 ml jégecetet öntünk hozzá, majd 50 ml 1M-os



nátriumhidrogén-karbonát oldattal semlegesítjük és a kivált kristályokat leszűrjük. A fehér kristályos anyagot 130 ml acetonitrilből átkristályosítjuk. Így 3.1 g fenti, (I) általános képletű vegyületet kapunk, melynek olvadáspontja 230 °C.

2. példa

4-Metoxi-N-(4-benzilamino-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamid

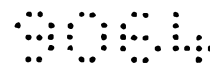
Az (I) általános képletben R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése fenilcsoport, R^4 és R^5 együttes jelentése 1,3-butadienilcsoport, R^6 jelentése cianocsoport, R^7 jelentése 4-metoxifenil-csoport, X jelentése -NH-csoport, n értéke 1.

Az 1. példában leírtakkal analóg módon előállított 2-amino-3-ciano-4-benzilamino-kinolint és a 4-metoxibenzoil-kloridot az 1. példában ismertetett módszerrel 4-metoxi-N-(4-metoxibenzoil)-N-(4-benzilamino-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamidá alakítjuk, melynek szelektív hidrolízisével az 1. példában leírtakkal analóg módon a címszerinti (I) általános képletű vegyületet kapjuk. A címszerinti vegyület olvadáspontja 188 °C.

A címszerinti vegyület nátrium sóját az alábbiak szerint állítjuk elő:

4-metoxi-N-(4-benzilamino-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamidot metanolban feloldunk és ekvivalens metanolban oldott nátriumhidroxidot adunk hozzá. A kivált fehér kristályos anyagot leszűrjük. Op.: 255 °C.

A címszerinti vegyület etánszulfonát sóját az alábbiak szerint állítjuk elő:



4-metoxi-N-(4-benzilamino-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamidot metanolban feloldunk és ekvivalens mennyiségű etánszulfonsavat adunk hozzá. A kivált fehér kristályos anyagot leszűrjük. Op.: 223 °C.

3. példa

3-Metoxi-N-(4-benzilamino-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamid

Az (I) általános összegképletű képletben R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése fenilcsoport, R^4 és R^5 együttes jelentése 1,3-butadienilcsoport, R^6 jelentése cianocsoport, R^7 jelentése 3-metoxifenil-csoport, X jelentése -NH-csoport, n értéke 1.

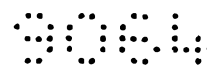
Az 1. példában leírtakkal analóg módon előállított 2-amino-3-ciano-4-benzilamino-kinolint és a 3-metoxibenzoil-kloridot az 1. példában ismertetett módszerrel 3-metoxi-N-(3-metoxibenzoil)-N-(4-benzilamino-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamidá alakítjuk, melynek szelektív hidrolízisével az 1. példában leírtakkal analóg módon a címszerinti (I) általános képletű vegyületet kapjuk. A címszerinti vegyület olvadáspontja 186 °C.

4. példa

3,4-Metiléndioxi-N-(4-benzilamino-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamid

Az (I) általános képletben R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése fenilcsoport, R^4 és R^5 együttes jelentése 1,3-butadienilcsoport, R^6 jelentése cianocsoport, R^7 jelentése 3,4-metiléndioxifenil-csoport, X jelentése -NH-csoport, n értéke 1.

Az 1. példában leírtakkal analóg módon előállított 2-amino-3-ciano-4-benzilamino-kinolint és a 4-metoxibenzoil-kloridot az 1. példában



ismertetett módszerrel 3,4-metiléndioxi-N-(3,4-metiléndioxibenzoil)-N-(4-benzilamino-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamiddá alakítjuk, melynek szelektív hidrolízisével az 1. példában leírtakkal analóg módon a címszerinti (I) általános képletű vegyületet kapjuk. A címszerinti vegyület olvadáspontja 231 °C.

5. példa

N-(4-benzilamino-3-ciano-kinolin-2-il)-tiofén-2-karboxamid

Az (I) általános képletben R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése fenilcsoport, R^4 és R^5 együttes jelentése 1,3-butadienilcsoport, R^6 jelentése cianocsoport, R^7 jelentése 2-tienil-csoport, X jelentése -NH-csoport, n értéke 1.

Az 1. példában leírtakkal analóg módon előállított 2-amino-3-ciano-4-benzilamino-kinolint tiofén-2-karbonsavkloriddal az 1. példában ismertetettt módszerrel N-(2-tiofénkarbonil)-N-(4-benzilamino-3-ciano-kinolin-2-il)-tiofén-2-karboxamiddá alakítjuk, melynek szelektív hidrolízisével az 1. példában leírtakkal analóg módon a címszerinti (I) általános képletű vegyületet kapjuk. A címszerinti vegyület olvadáspontja 197 °C.

6. példa

N-(4-[2-tienilmetilamino]-3-ciano-kinolin-2-il)-tiofén-3-karboxamid

Az (I) általános képletben R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése 2-tienilcsoport, R^4 és R^5 együttes jelentése 1,3-butadienilcsoport, R^6 jelentése cianocsoport, R^7 jelentése 3-tienil-csoport, X jelentése -NH-csoport, n értéke 1.



a.) 2-amino-3-ciano-4-(2-tienilmetilamino)-kinolin

Az 1. példában leírtakkal analóg módon előállított 5 g 2-amino-3-ciano-4-klór-kinolint 11 ml 2-tienilmetilaminnal 3 órán át 130 °C-on kevertetjük, majd a reakcióelegyet 50 ml vízre öntjük, a kivált csapadékot leszűrjük és 50 ml vízzel mossuk. A kapott halványsárga anyagot 25 ml etanolból átkristályosítjuk. Így 5.2 g fenti vegyületet kapunk, melynek olvadáspontja 208 °C.

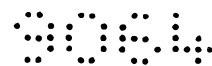
Az 1. példában leírtakkal analóg módon az előzőleg előállított 2-amino-3-ciano-4-(2-tienilmetilamino)l-kinolint tiofén-3-karbonsavkloriddal az 1. példában ismertetett módszerrel N-(3-tiofénkarbonil)-N-(4-(2-tienilmetilamino)-3-ciano-kinolin-2-il)-tiofén-3-karboxamiddá alakítunk, melynek szelektív hidrolízisével az 1. példában leírtakkal analóg módon a címszerinti (I) általános képletű vegyületet kapunk. A címszerinti vegyület olvadáspontja 223 °C.

7. példa

4-metoxi-N-(4-[2-tienilmetilamino]-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamid

Az (I) általános képletben R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése 2-tienilcsoport, R^4 és R^5 együttes jelentése 1,3-butadienilcsoport, R^6 jelentése cianocsoport, R^7 jelentése 4-metoxifenil-csoport, X jelentése -NH-csoport, n értéke 1.

A 6. példában leírtakkal analóg módon előállított 2-amino-3-ciano-4-(2-tienilmetilamino)-kinolint és 4-metoxibenzoil-kloridot az 1. példában ismertetett módszerrel 4-metoxi-N-(4-metoxibenzoil)-N-(4-(2-tienilmetilamino)-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamidá alakítunk, melynek szelektív



hidrolízisével az 1. példában leírtakkal analóg módon a címszerinti (I) általános képletű vegyületet kapjuk. A címszerinti vegyület olvadáspontja 173 °C.

8. példa

3,4-metiléndioxi-N-(4-[2-tienilmetilamino]-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamid

Az (I) általános képletben R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése 2-tienilcsoport, R^4 és R^5 együttes jelentése 1,3-butadienilcsoport, R^6 jelentése cianocsoport, R^7 jelentése 3,4-metiléndioxifenil-csoport, X jelentése -NH-csoport, n értéke 1.

A 6. példában leírtakkal analóg módon előállított 2-amino-3-ciano-4-(2-tienilmetilamino)-kinolint és 3,4-metiléndioxibenzoil-kloridot az 1. példában ismertetett módszerrel 3,4-metiléndioxi-N-(3,4-metiléndioxibenzoil)-N-(4-(2-tienilmetilamino)-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamidá alakítunk, melynek szelektív hidrolízisével az 1. példában leírtakkal analóg módon a címszerinti (I) általános képletű vegyületet kapjuk. A címszerinti vegyület olvadáspontja 241 °C.

9, példa

N-(4-[2-furilmetilamino]-3-ciano-kinolin-2-il)-furán-2-karboxamid

Az (I) általános képletben R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése 2-furilcsoport, R^4 és R^5 együttes jelentése 1,3-butadienilcsoport, R^6 jelentése cianocsoport, R^7 jelentése 2-furil-csoport, X jelentése -NH-csoport, n értéke 1.

a.) 2-amino-3-ciano-4-(2-furilmetilamino)-kinolin



Az 1. példában leírtakkal analóg módon előállított 5 g 2-amino-3-ciano-4-klór-kinolint 1 ml 2-furilmetil-metilaminnal (furfurilamin) 3 órán át 130 °C-on kevertetjük, majd a reakcióelegyet 50 ml vízre öntjük, a kivált csapadékot leszűrjük és 50 ml vízzel mossuk. A kapott halványsárga anyagot 20 ml etanolból átkristályosítjuk. Így 4.8 g fenti vegyületet kapunk, melynek olvadáspontja 208 °C.

Az 1. példában leírtakkal analóg módon az előzőleg előállított 2-amino-3-ciano-4-(2-furilmetilamino)l-kinolint furán-2-karbonsavkloriddal az 1. példában ismertetett módszerrel N-(2-furánkarbonil)-N-(4-(2-furilmetilamino)-3-ciano-kinolin-2-il)-furán-2-karboxamiddá alakítjuk, melynek szelektív hidrolízisével az 1. példában leírtakkal analóg módon a címszerinti (I) általános képletű vegyületet kapjuk. A címszerinti vegyület olvadáspontja 196 °C.

10. példa

N-(4-[2-furilmetilamino]-3-ciano-kinolin-2-il)-tiofén-3-karboxamid

Az (I) általános képletben R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése 2-furilcsoport, R^4 és R^5 együttes jelentése 1,3-butadienilcsoport, R^6 jelentése cianocsoport, R^7 jelentése 3-tienil-csoport, X jelentése -NH-csoport, n értéke 1.

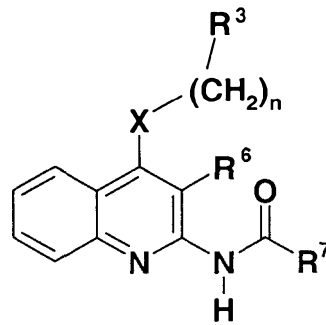
Az 1. példában leírtakkal analóg módon az előzőleg előállított 2-amino-3-ciano-4-(2-furilmetilamino)l-kinolint tiofén-3-karbonsavkloriddal az 1. példában ismertetett módszerrel N-(3-tiofénkarbonil)-N-(4-(2-furilmetilamino)-3-ciano-kinolin-2-il)-tiofén-3-karboxamiddá alakítunk, melynek szelektív hidrolízisével az 1. példában leírtakkal analóg módon a



címszerinti (I) általános képletű vegyületet kapjuk. A címszerinti vegyület olvadáspontja 118 °C.

Az 1. példa szerint előállított további (I) általános képletű vegyületek szerkezetét és fizikai állandóit az I. és II. táblázatok tartalmazzák.

I. TÁBLÁZAT

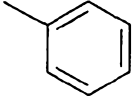
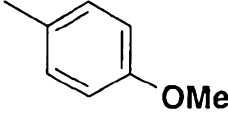
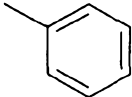
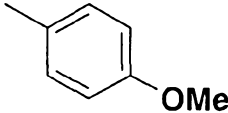
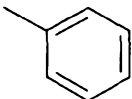
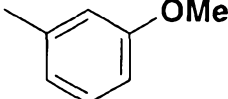
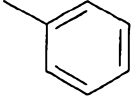
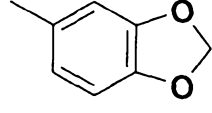
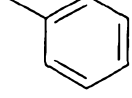
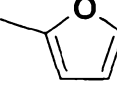
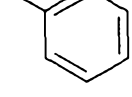
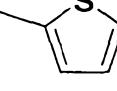
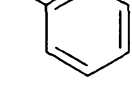
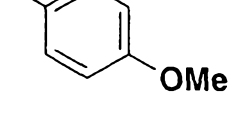
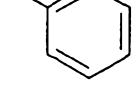
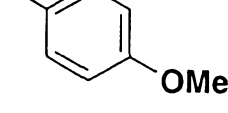
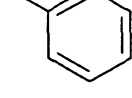
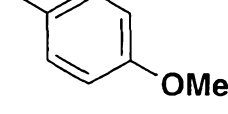
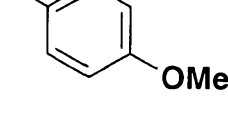


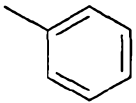
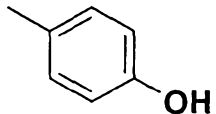
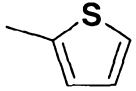
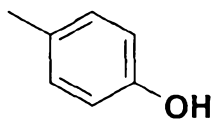
No.:	X	R ³	R ⁶	R ⁷	n	Op [°C]
11.	NH		CN		1	237
12.	NH		CN		1	128
13.	NH		CN		1	116
14.	NH		CN		1	100,5
15.	NH		CN		1	223

16.	NH		CN		1	193,5
17.	NH		CN		1	193
18.	NH		CN		1	208
19.	NH		CN		1	215
20.	NH		CN		1	250
21.	NH		CN		1	205
22.	NH		CN		1	238
23.	NH		CN		1	212
24.	NH		CN		1	215
25.	NH		CN		1	234

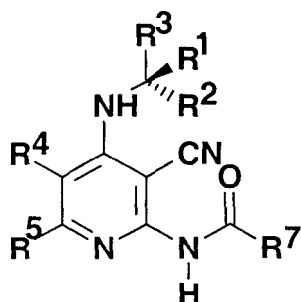
26.	NH		CN		1	160,5
27.	NH		CN	—Me	1	184
28.	NH		CN		1	141,5
29.	NH		CN		1	194
30.	NH		CN		1	203
31.	NH		CN		1	152
32.	NH		CN		1	190
33.	NH		CN		1	202
34.	NH		CN		1	207
35.	NH		CN		1	159

36.	NH		CN		1	200
37.	NH		CN		1	206
38.	NH		CN		1	221
39.	NH		CN		1	198
40.	NH		CN		1	158
41.	NH		CN		1	178
42.	NH		CN		1	198,5
43.	NH		CN		1	197,5
44.	NH		CN		1	191
45.	NH		CN		1	168,5

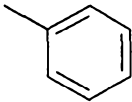
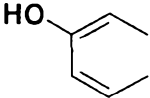
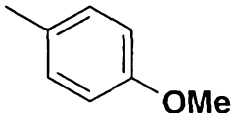
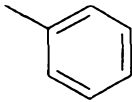
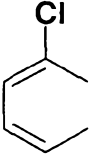
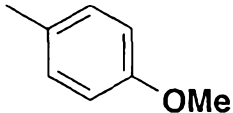
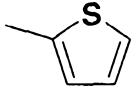
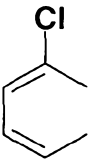
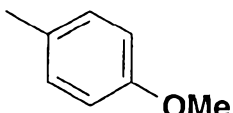
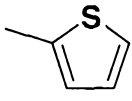
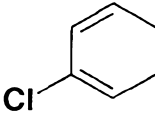
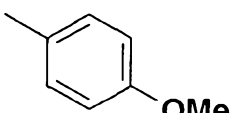
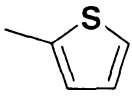
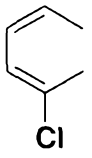
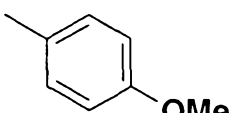
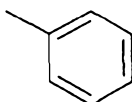
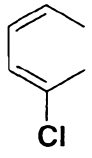
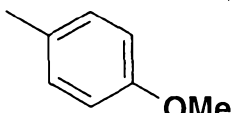
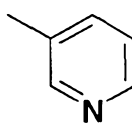
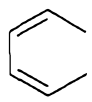
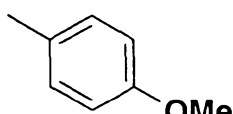
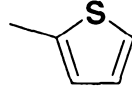
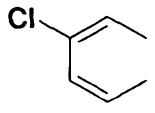
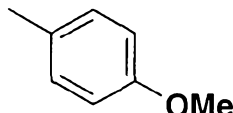
46.	N-Me		CN		1	155
47.	NH		H		1	172
48.	NH		H		1	250
49.	NH		H		1	264
50.	NH		H		1	265
51.	NH		H		1	163
52.	O		CN		1	157
53.	S		CN		1	196
54.	S=O		CN		1	205
55.	NH	H	CN		0	266

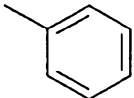
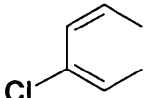
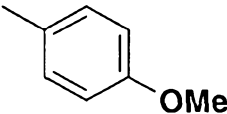
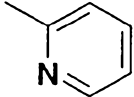

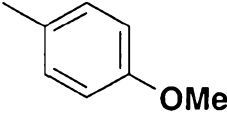
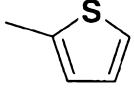
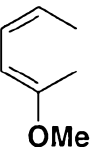
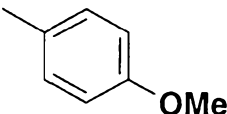
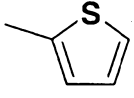
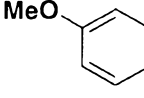
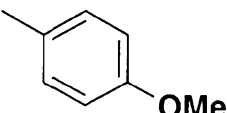
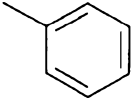
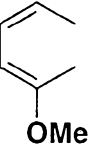
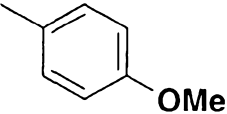
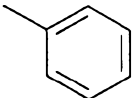
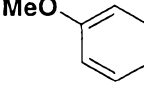
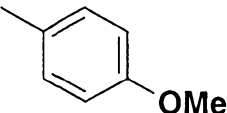
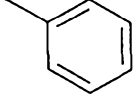

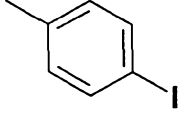
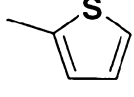
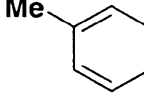
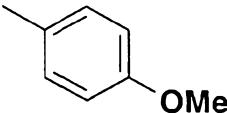
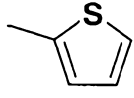

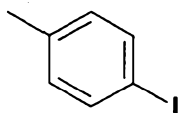
56.	NH		CN		1	154
57	NH		CN		1	145

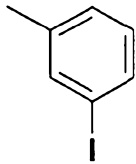

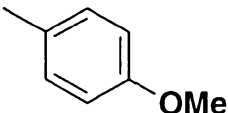
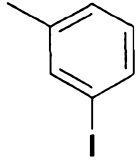

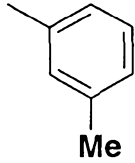
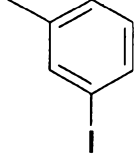

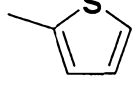
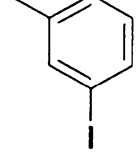

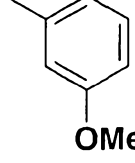
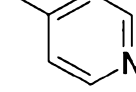

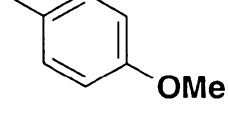
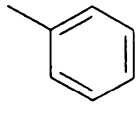
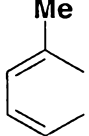
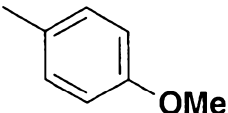
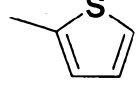
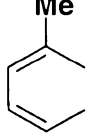
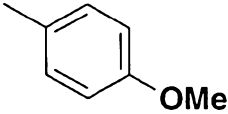
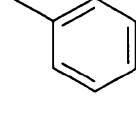
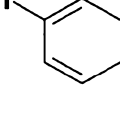
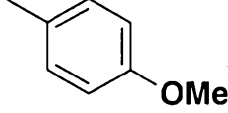
II. TÁBLÁZAT

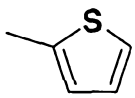
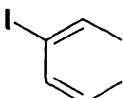
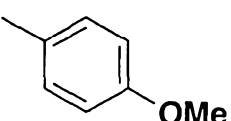
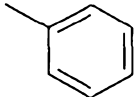
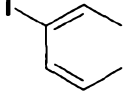
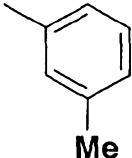
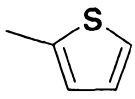
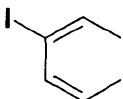
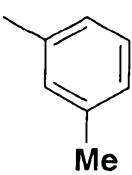
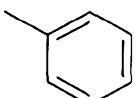
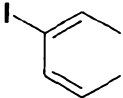
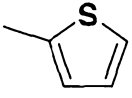
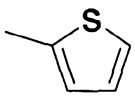
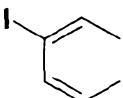
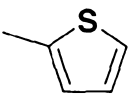
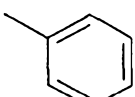
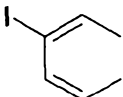
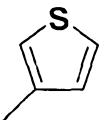
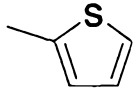
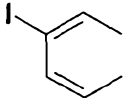
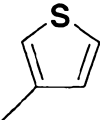
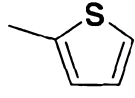
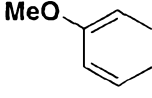
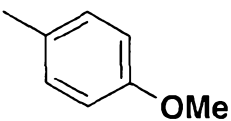
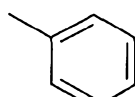
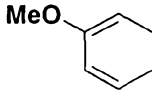
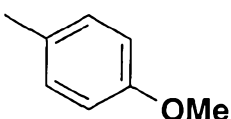


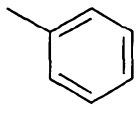
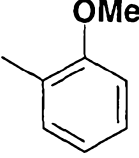
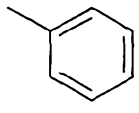
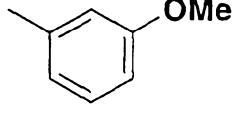
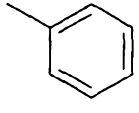
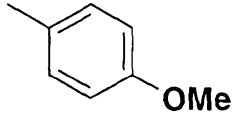
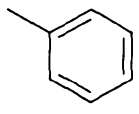
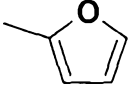
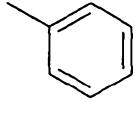
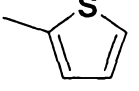
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷	Op [°C]
58.	Me	H					165
59.	H	Me					145
60.	H	H					119
61.	H	H					119

62.	H	H				243
63.	H	H				176
64.	H	H				171
65.	H	H				199
66.	H	H				203
67.	H	H				180
68.	H	H				117
70.	H	H				153

71.	H	H				215
72.	H	H				237
73.	H	H				275
74.	H	H				245
75.	H	H				247
76.	H	H				222
77.	H	H				218
78.	H	H				214
79.	H	H				252

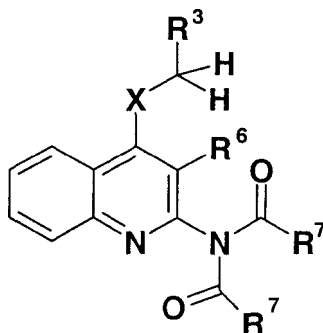
80.	H	H				178
81.	H	H				173
82.	H	H				212
83.	H	H				184
84.	H	H				150
85.	H	H				195
86.	H	H				171
87.	H	H				217

88.	H	H				149
89.	H	H				135
90.	H	H				127
91.	H	H				257
92.	H	H				260
93.	H	H				153
94.	H	H				145
95.	H	H				214
96.	H	H				183

97.	H	H		H	H		167
98.	H	H		H	H		162
99.	H	H		H	H		183
100	H	H		H	H		216
101	H	H		H	H		206

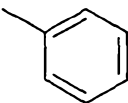
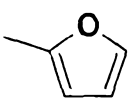
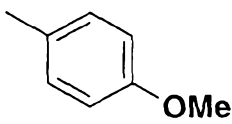
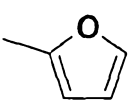
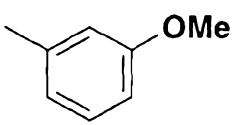
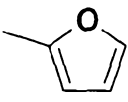
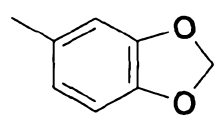
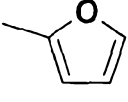
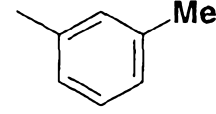
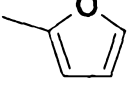
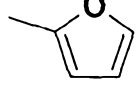
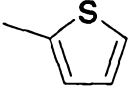
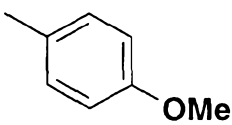
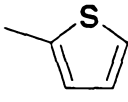
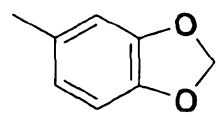
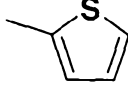
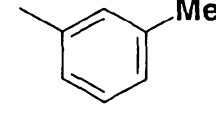
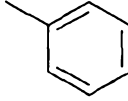
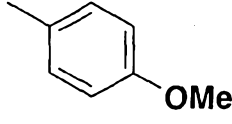
Az 1. példa szerint előállított (II) általános intermedierek szerkezetét és fizikai paramétereit a III. táblázat tartalmazza.

III. TÁBLÁZAT



No.:	X	R ³	R ⁶	R ⁷	Op [°C]
102	NH		CN		213
103.	NH		CN		208
104	NH		CN		178 s
105	NH		CN		158
106	NH		CN		210

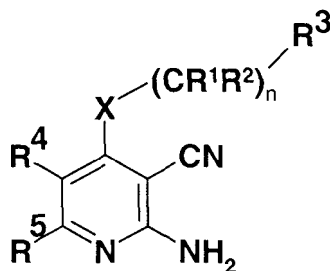
107	NH		CN		223
108	NH		CN		224
109	NH		CN		212
110	NH		CN		198
111	NH		CN		208
112	NH		CN		168
113	NH		CN		168
114	NH		CN		225
115	NH		CN	Me	152

116	NH		CN	Et	192
117	NH		CN		177
118	NH		CN		169
119	NH		CN		151
120	NH		CN		218
121	NH		CN		194
122	NH		CN		188
123	NH		CN		179
124	NH		CN		239
125	NH		H		162

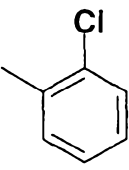
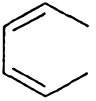
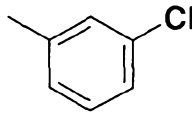
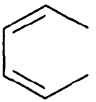

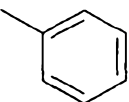
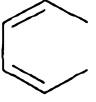

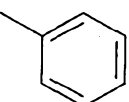
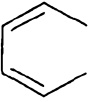
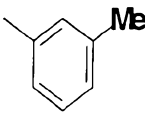
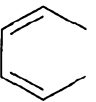
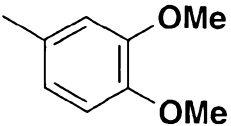
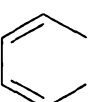

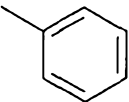
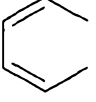

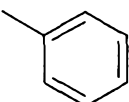
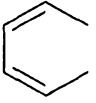
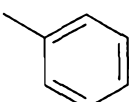
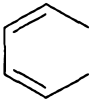
126	NH		H		262
127	S		CN		170
128	$O=S=O$		CN		228

Az 1. példa szerint előállított (III) és (IIIa) általános képletű intermedierek szerkezetét és fizikai paramétereit a IV. táblázat tartalmazza.

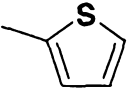
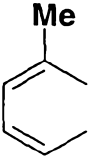
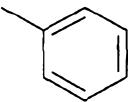
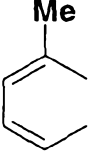
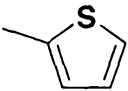
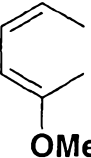
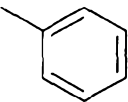
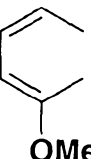
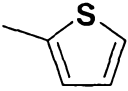
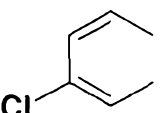
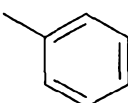
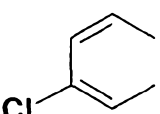
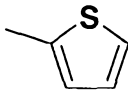
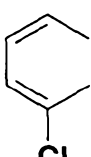
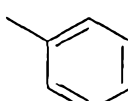
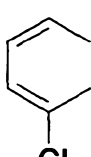
IV TÁBLÁZAT

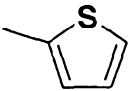
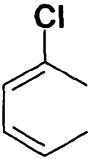
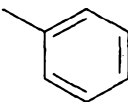
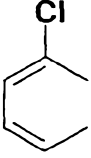
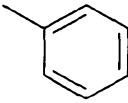
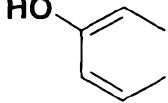
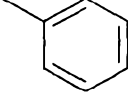
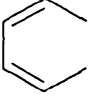


No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	n	Op [°C]
129	H	H				NH	1	192
130	H	H				NH	1	202

131	H	H			NH	1	250
132	H	H			NH	1	167
133	H	 Me			NH	1	183
134	H	 Me			NH	1	182
135	H	H			NH	2	172
136	H	H			NH	2	143
137	H	 Me			NH	2	129
138	H	 Me			NH	2	136
139	H	H			N- Me	1	212

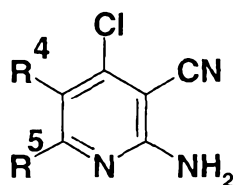
140	H	H			S	1	168
141	H	H			O	1	213
142	H	H			NH	1	234
143	H	H			NH	1	221
144	H	H			NH	1	198
145	H	H			NH	1	201
146	H	H			NH	1	213
147	H	H			NH	1	198
147	H	H			NH	1	201

148	H	H			NH	1	167
149	H	H			NH	1	156
150	H	H			NH	1	187
151	H	H			NH	1	178
152	H	H			NH	1	207
153	H	H			NH	1	217
154	H	H			NH	1	204
155	H	H			NH	1	216

156	H	H			NH	1	205
158	H	H			NH	1	213
159	H	H			NH	1	200
160					NH	0	214

Az 1. példa szerint előállított (IV) általános képletű intermedierek szerkezetét és fizikai paramétereit a V. táblázat tartalmazza.

V. Táblázat



No:	R ⁴	R ⁵	Op [°C]
161.			360
162.			250
163.			278
164.			283
165.			360
166.			234

167		246
168		267
169		293
170		289
171		307



172. példa

Ismert módon az alábbi összetételű tablettát állítjuk elő

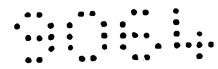
Hatóanyag:	25 mg
Laktóz	50 mg
Avicel	21 mg
Crospovidone	3 mg
Magnéziumsztearát	1 mg

Biológiai vizsgálatok

Metodikai leírások

Humán Adenozin A₃ receptor kötés

Membrán preparátum elkészítése: humán A₃ receptort expresszáló klónozott aranyhürcsög ovárium sejteket (továbbiakban lásd CHO-hA₃) megfelelő módon fenntartunk és szaporítunk. Konfluens sejtréteg elérése után a sejtekről a tenyésztő folyadékot 37 °C-os PBS-sel lemoszuk, majd jéghideg PBS-sel a sejteket felvesszük. Az összegyűjtött sejteket PBS-sel 3-szor mossuk, centrifugáljuk (1000 x g 10 perc) (Sigma 3K30), majd teflonos homogenizálóval (B.Braun Potter S) 1500/perc fordulatszámon 15 sec-ig homogenizáljuk az alábbi pufferben: 50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 8.0. A homogenizátumot centrifugáljuk 43.000 g-vel 10 percig. A csapadékot a fenti pufferrel felvesszük 0.1 mg/ml fehérje koncentráció (Bradford módszer) beállításával. Az alikvótozott membrán preparátumokat további felhasználásig -80 °C-on tároljuk.



Receptor-kötési vizsgálat: a CHO-hA₃ membrán preparátumot (2 µg fehérje tartalom) a vizsgálati anyag és 0.5 nM [¹²⁵I]AB-MECA (4-amino-3-jód-benzil-5'-N-metilkarboxamid-adenozin) (100.000 cpm) jelenlétében inkubációs pufferben (50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 3 U/mL adenzin deamináz, pH 8.0) inkubáljuk. A nem specifikus radioligand kötődés meghatározása 100 µM R-PIA (N⁶-[L-2-fenil-isopropil]adenozin) jelenlétében történik. A reakció végtérfogata 50 µL, inkubációs idő 60 perc szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet sejt-gyűjtőn átszívjuk 25 Hgmm-es vákuum alatt Whatman GF/B üvegszálás szűrőpapír közbeiktatásával. (filter előáztatása 0.5% polietiliminben 3 órán át). A szűrőpapírt négyszer mossuk 1 mL jéghideg mosópufferrel (50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA pH 8.0) 96-lyukú Brandel Cell Harvester-en. A radioaktivitás detektálása gammasugárzás-mérőn történik (1470 Wizard, Wallac). Gátlás [%] = 100 - ((aktivitás teszt anyag jelenlétében - nem specifikus aktivitás) / (total aktivitás - nem specifikus aktivitás)) * 100

Humán Adenzin A₁ receptor kötés

Membrán preparátum elkészítése: humán A₁ receptort expresszáló klónozott aranyhörcsög ovárium sejteket (továbbiakban lásd CHO-hA₁) megfelelő módon fenntartunk és szaporítunk. Konfluens sejtréteg elérése után a sejtekről a tenyésztő folyadékot 37 °C-os PBS-sel lemossuk, majd jéghideg PBS-sel a sejteket felvesszük. Az összegyűjtött sejteket PBS-sel 3-szor mossuk, centrifugáljuk (1000 x g 10 perc) (Sigma 3K30), majd teflonos homogenizálóval (B.Braun Potter S) 1500/perc fordulatszámon 15 sec-ig homogenizáljuk az alábbi pufferben: 50 mM Tris·HCl, pH 7.4. A homogenizátumot centrifugáljuk 43.000 g-vel 10 percig. A csapadékot a

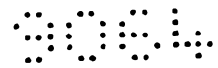


fenti pufferrel felvesszük 5 mg/mL fehérje koncentráció (Bradford módszer) beállításával. Az alikvótozott membrán preparátumokat további felhasználásig -80 °C-on tároljuk.

Receptor-kötési vizsgálat: a CHO-hA₁ membrán preparátumot (50 µg fehérje tartalom) a vizsgálati anyag és 10 nM [³H]CCPA (2-klór-N⁶-ciklopentil-adenozin) (80.000 dpm) jelenlétében inkubációs pufferben (50 mM Tris·HCl, pH 7.4, 3 U/mL adenzin deamináz) inkubáljuk. A nem specifikus radioligand kötődés meghatározása 10 µM R-PIA (N⁶-[L-2-fenil-isopropil]adenozin) jelenlétében történik. A reakció végtérfogata 100 µL, inkubációs idő 3 óra szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet sejt-gyűjtőn átszívjuk 25 Hgmm-es vákuum alatt Whatman GF/B üvegszálas szűrőpapír közbeiktatásával. (Szűrőpapír előáztatása 0.5% polietiliminben 3 órán át). A szűrőpapírt négyszer mossuk 1 mL jéghideg mosópufferrel (50 mM Tris·HCl, pH 7.4) 96-lyukú Brandel Cell Harvester-en. A radioaktivitás detektálása bétasugárzás-mérőn történik (1450 Microbeta, Wallac) 200 µL HiSafe 3 koktél jelenlétében. Gátlás [%] = 100-((aktivitás teszt anyag jelenlétében-nem specifikus aktivitás)/(total aktivitás-nem specifikus aktivitás))*100

Humán Adenzin A_{2a} receptor kötés

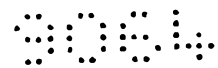
Receptor-kötési vizsgálat: 7 µg fehérjét tartalmazó, humán A_{2a} receptort expresszáló HEK-293 sejtek membrán preparátumát (Receptor Biology, Inc.) a vizsgálati anyag és 20 nM [³H]CGS-21680 (2-[p-(2-karboniletill)feniletillamino]-5'-N-etilkarboxamid-adenozin) (200.000 dpm) jelenlétében inkubációs pufferben (50 mM Tris·HCl, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 2 U/mL adenzin-deamináz pH 7.4) inkubáljuk. A nem specifikus



radioligand kötődés meghatározása 50 μM NECA (5'-N-etilkarboxamid-adenozin) jelenlétében történik. A reakció végtérfogata 100 μL , inkubációs idő 90 perc szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet sejt-gyűjtőn átszívjuk 25 Hgmm-es vákuum alatt Whatman GF/B üvegszál szűrőpapír közbeiktatásával. (Szűrőpapír előáztatása 0.5% polietiliminben 3 órán át). A szűrőpapírt négyszer mossuk 1 mL jéghideg mosópufferrel (50 mM Tris·HCl, 10 mM MgCl_2 , 1 mM EDTA, 0.9% NaCl pH 7.4) 96-lyukú Brandel Cell Harvester-en. A radioaktivitás detektálása béta-sugárzás-mérőn történik (1450 Microbeta, Wallac) 200 μL HiSafe 3 koktél jelenlétében. Gátlás [%] = $100 - ((\text{aktivitás teszt anyag jelenlétében} - \text{nem specifikus aktivitás}) / (\text{total aktivitás} - \text{nem specifikus aktivitás})) * 100$

Humán Adenozin A_{2b} receptor kötés

Receptor-kötési vizsgálat: 20.8 μg fehérjét tartalmazó, humán A_{2b} receptort expresszáló HEK-293 sejtek membrán preparátumát (Receptor Biology, Inc.) a vizsgálati anyag és 32.4 nM [^3H]DPCPX (8-ciklopentil-1,3-dipropilxantin) (800.000 dpm) jelenlétében inkubációs pufferben (50 mM Tris, 10 mM MgCl_2 , 1 mM EDTA, 0.1 mM benzamidin, 2 U/mL adenozin-deamináz pH 6.5) inkubáljuk. A nem specifikus radioligand kötődés meghatározása 100 μM NECA (5'-N-etilkarboxamid-adenozin) jelenlétében történik. A reakció végtérfogata 100 μL , inkubációs idő 30 perc szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet sejt-gyűjtőn átszívjuk 25 Hgmm-es vákuum alatt Whatman GF/C üvegszál szűrőpapír közbeiktatásával. (Szűrőpapír előáztatása 0.5% polietiliminben 3 órán át). A szűrőpapírt négyszer mossuk 1 mL jéghideg mosópufferrel (50 mM Tris·HCl pH 6.5) 96-lyukú Brandel Cell Harvester-en. A radioaktivitás



detektálása béta-sugárzás-mérőn történik (1450 Microbeta, Wallac) 200 μL HiSafe 3 koktél jelenlétében. Gátlás [%] = $100 - ((\text{aktivitás teszt anyag jelenlétében} - \text{nem specifikus aktivitás}) / (\text{total aktivitás} - \text{nem specifikus aktivitás})) * 100$

Biológiai eredmények

Biológiailag hatásosnak azokat a vegyületeket tekintjük, melyek 1 μM -os koncentrációban 80 %-nál nagyobb hatással gátolják a radioizotópos ligand kötődését a humán adenzin A_3 receptorokhoz a fent ismertetett mérési körülmények között.

A radioizotópos telítési görbe alapján Scatchard analízissel (G. Scatchard, Ann. N. Y. Acad. Sci. 51:660, 1949) meghatározzuk az [^{125}I]AB-MECA radióligand disszociációs állandóját (K_d) a CHO-h A_3 membrán preparátumon. A K_d ismeretében a Cheng-Prusoff képlettel (Y. J. Cheng és W. H. Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22:3099, 1973) kiszámoljuk a vizsgált vegyületek K_i állandóit az IC_{50} értékeik alapján.

Az (I), (II), (III) és (IV) általános képletű vegyületek közül számosan bizonyulnak biológiailag hatásosnak. Leghatásosabbnak az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját képező, 2. igénypont szerinti (IA) általános képletű vegyületek bizonyulnak. Ezek K_i értékei 5 vegyület kivételével nem haladják meg a 20 nM-t. Különösen előnyösek a példaképpen megadott molekulák, melyek K_i értékei 0,69 nM és 0,19 nM közötti értéket mutatnak. A legelőnyösebb molekulák K_i értékei 0,15 és 0,14 nM.



A vegyületeknek jó a biohasznosíthatósága és 4 nagyságrendnyi a receptorkötési szelektivitása a humán adenzin A_1 , A_{2a} és A_{2b} receptor altípusok tekintetében.

Továbbá hatástartamuk intravénás és orális adagolás után hosszabb, ED_{50} értékük alacsony, toxikológiai és mellékhatás profiljuk előnyös.

A fentiek valószínűsítik az (I) általános képletű vegyületek terápiás alkalmazhatóságát.



Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű vegyületek, ahol
 - R¹ jelentése hidrogénatom, vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport;
 - R² jelentése hidrogénatom, vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport;
 - R³ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicsoporttal, vagy halogénatommal szubsztituált fenil-, tienil-, vagy furilcsoport, adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicsoporttal, vagy halogénatommal szubsztituált, egy vagy két vagy három nitrogénatomot tartalmazó, vagy egy nitrogénatomot és egy oxigénatomot, vagy egy nitrogénatomot és egy kénatomot tartalmazó 5 vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű;
 - R⁴ és R⁵ jelentése hidrogénatom, vagy együttesen, adott esetben metiléndioxi-csoporttal, vagy egy vagy több 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicsoporttal, hidroxicsoporttal vagy halogénatommal szubsztituált 1,3-butadienil-csoport;
 - R⁶ jelentése hidrogénatom, cianocsoport, aminokarbonilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxikarbonilcsoport, vagy karboxicsoport;
 - R⁷ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, adott esetben metiléndioxi-csoporttal, vagy

egy vagy több 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxics csoporttal, hidroxics csoporttal, trifluormetil-csoporttal, cianocsoporttal, halogénatommal szubsztituált fenil-, benzil-, tienil-, vagy furilcsoport, vagy adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxics csoporttal, vagy halogénatommal szubsztituált, egy vagy két vagy három nitrogénatomot tartalmazó, vagy egy nitrogénatomot és egy oxigénatomot vagy egy nitrogénatomot és egy kénatomot tartalmazó 5 vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű,

X jelentése $-\text{CH}_2-$ csoport, $-\text{NH}-$ csoport, $-\text{NR}^8-$ csoport, vagy kénatom, vagy oxigénatom, vagy szulfocsoport vagy szulfoxics csoport - ahol R^8 jelentése 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport-;

n értéke nulla, 1 vagy 2 –

valamint sóik, szolvátjaik, optikailag aktív izomereik és ezek sói és szolvátjai.

2. Az 1. Igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját képező (IA) általános képletű vegyületek, ahol

R^1 jelentése hidrogénatom, vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos



egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoporttal, vagy halogénatommal szubsztituált fenil-, tienil-, vagy furilcsoport, adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoporttal, vagy halogénatommal szubsztituált, egy vagy két vagy három nitrogénatomot tartalmazó, vagy egy nitrogénatomot és egy oxigénatomot, vagy egy nitrogénatomot és egy kénatomot tartalmazó 5 vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű;

R^9 , R^{10} , R^{11} , és R^{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoport, hidroxicssoport, vagy halogénatom, vagy

R^9 és R^{12} jelentése hidrogénatom és R^{10} és R^{11} együttesen metiléndioxi-csoportot képeznek;

R^6 jelentése hidrogénatom, cianocsoport, aminokarbonilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxikarbonilcsoport, vagy karboxicssoport;

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, adott esetben metiléndioxi-csoporttal, vagy egy vagy több 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoporttal, hidroxicssoporttal, trifluormetil-csoporttal, cianocsoporttal, halogénatommal szubsztituált fenil-, benzil-, tienil-, vagy furilcsoport, vagy adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoporttal, vagy halogénatommal szubsztituált, egy vagy két vagy három



nitrogénatomot tartalmazó, vagy egy nitrogénatomot és egy oxigénatomot vagy egy nitrogénatomot és egy kénatomot tartalmazó 5 vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű,

X jelentése $-\text{CH}_2-$ csoport, $-\text{NH}-$ csoport, $-\text{NR}^8-$ csoport, vagy kénatom, vagy oxigénatom, vagy szulfocsoport vagy szulfoxics csoport - ahol R^8 jelentése 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport-;

n értéke nulla, 1 vagy 2 -

valamint sóik, szolvátjaik, optikailag aktív izomereik és ezek sói és szolvátjai.

3. A 2. igénypont szerinti (IA) általános képletű vegyületek, ahol

R^1 jelentése hidrogénatom, vagy metilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, vagy metilcsoport;

R^3 jelentése fenil- vagy tienil- vagy furilcsoport;

R^9 , R^{10} , R^{11} , és R^{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxics csoport, hidroxics csoport, vagy halogénatom, vagy

R^9 és R^{12} jelentése hidrogénatom és R^{10} és R^{11} együttesen metiléndioxi-csoportot képeznek;

R^6 jelentése hidrogénatom vagy cianocsoport;

R^7 jelentése 4-metoxifenil-, 3-metilfenil-, 3-metoxifenil-, 3-tienil-, vagy 3-furil-csoport,

X jelentése $-\text{NH}-$ csoport - vagy oxigénatom és

n értéke 1 -,

valamint sóik, szolvátjaik, optikailag aktív izomereik és ezek sói és szolvátjai.

4. Az 1-3. igénypontok szerinti alábbi vegyületek:

3-metil-N-(4-benzilamino-3-ciano-kinolin-2-il)benzamid;

4-metoxi-N-(4-benzilamino-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamid;

3-metoxi-N-(4-benzilamino-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamid;

3,4-metiléndioxi-N-(4-benzilamino-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamid;

N-(4-benzilamino-3-ciano-kinolin-2-il)-tiofén-2-karboxamid;

N-(4-[2-tienilmetilamino]-3-ciano-kinolin-2-il)-tiofén-3-karboxamid;

4-metoxi-N-(4-[2-tienilmetilamino]-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamid;

3,4-metiléndioxi-N-(4-[2-tienilmetilamino]-3-ciano-kinolin-2-il)-benzamid;

N-(4-[2-furilmetilamino]-3-ciano-kinolin-2-il)-furán-2-karboxamid;

N-(4-[2-furilmetilamino]-3-ciano-kinolin-2-il)-tiofén-3-karboxamid,

valamint

sóik, szolvátjaik, optikailag aktív izomereik és ezek sói és szolvátjai.

5. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek, sóik, szolvátjaik és izomereik előállítására, ahol a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X és n jelentése az 1. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű bisz-savamidot, ahol a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X és n jelentése az 1. igénypontban megadott, szelektíven hidrolizálunk, kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyület szubsztituenseit ismert módon egymásba átalakítjuk, és/vagy a kapott (I) általános képletű vegyületet sójává, szolvátjává alakítjuk, vagy sójából, szolvátjából felszabadítjuk és/vagy optikailag aktív izomereire bontjuk, vagy az optikailag aktív izomert racém vegyületté alakítjuk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a szelektív hidrolizist alkoholos közegben oldott alkáli-hidroxiddal, előnyösen metanolban oldott kálium- vagy nátriumhidroxiddal végezzük.
7. Gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy egy vagy több (I) általános képletű vegyületet – ahol $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, X$ és n jelentése az 1. igénypontban megadott – és/vagy sóját, szolvátját optikailag aktív izomerjét, ezek sóját, szolvátját és a gyógyszeriparban alkalmazott egy vagy több segédanyagot tartalmaz.
8. A 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy egy vagy több (IA) általános képletű vegyületet – ahol $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, X$ és n jelentése a 2. igénypontban megadott – és/vagy sóját, szolvátját optikailag aktív izomerjét, ezek sóját, szolvátját és a gyógyszeriparban alkalmazott egy vagy több segédanyagot tartalmaz.
9. A 8. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként egy vagy több 4. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz.
10. Az (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, X$ és n jelentése az 1. igénypontban megadott, alkalmazása olyan kórképek kezelésére, melyek létrejöttében az A_3 receptor szerepet játszik.

11. Az (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X és n jelentése az 1. igénypontban megadott, alkalmazása A_3 receptor ligandként a szív, a vese, a légzőrendszer, és a központi idegrendszer zavarai esetén, az adenzinnak a növekvő daganatos sejtekre gyakorolt védő hatásának gátlására, a hízósejtek degranulációjának megakadályozására, a citokinek termelődésének gátlására, a szembelnyomást csökkentésére, $TNF\alpha$ felszabadulás gátlására, az eozinofil és neutrofil granulociták, valamint más gyulladásosejtek vándorlásának megakadályozására, a légsövek összehúzódásának és a vérplazma érfalon való kijutásának gátlására.

12. Az (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X és n jelentése az 1. igénypontban megadott, alkalmazása A_3 receptor antagonistaként, mint gyulladásgátló, antiasztmatikus, antiiszkémiás, antidepresszáns, antiaritmiás, vese funkciót védő, tumor gátló, antiparkinson és kognitív tevékenységet serkentő gyógyászati készítmény hatóanyaga, valamint olyan készítmények aktív komponense melyek használhatóak lehetnek az alábbi megbetegedések kezelésére illetve megelőzésére: szívizom károsodása reperfüzió során, krónikus obstructív tüdőbetegség (COPD) és felnőttkori légzési elégtelenség (ARDS) - beleértve az idült hörghurut, a pulmonáris emphysema vagy nehézlégzés -, allergiás reakciók (pl. rhinitis, szömörce kiváltotta reakciók, csalánkiütés, scleroderma, arthritis), egyéb autoimmun betegségek, gyulladásosejtes bélbetegségek, Addison kór, Crohn betegség, psoriasis, ízületi betegségek, magasvérnyomás, rendellenes neurológiai funkciók, glaukóma és diabetes.

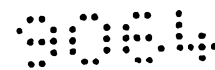


13. Az (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X és n jelentése a 1. igénypontban megadott, according to claims 10, 11 and 12 alkalmazása olyan kórképek kezelésére, mint az asthma, COPD és ARDS, glaukóma, tumor, allergiás és gyulladásos megbetegedések, ischemia, hypoxia, a szív ritmuszavarai és vese betegségek, mint aktív komponensek (?).

14. Az (IA) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X és n jelentése a 2. igénypontban megadott, alkalmazása olyan kórképek kezelésére, melyek létrejöttében az A_3 receptor szerepet játszik.

15. Az (IA) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X és n jelentése a 2. igénypontban megadott, alkalmazása A_3 receptor ligandként a szív, a vese, a légzőrendszer, és a központi idegrendszer zavarai esetén, az adenzinnak a növekvő daganatos sejtekre gyakorolt védő hatásának gátlására, a hízósejtek degranulációjának megakadályozására, a citokinek termelődésének gátlására, a szembelnyomást csökkentésére, $TNF\alpha$ felszabadulás gátlására, az eozinofil és neutrofil granulociták, valamint más gyulladásos sejtek vándorlásának megakadályozására, a légszövetek összehúzódásának és a vérplazma érfalon való kijutásának gátlására.

16. Az (IA) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X és n jelentése a 2. igénypontban megadott, alkalmazása A_3 receptor antagonistaként, mint gyulladásgátló, antiasztmatikus, antiiszkémiás, antidepresszáns, antiaritmiás, vese funkciót

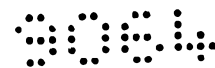


védő, tumor gátló, antiparkinson és kognitív tevékenységet serkentő gyógyászati készítmény hatóanyaga, valamint olyan készítmények aktív komponense, melyek használhatók lehetnek az alábbi megbetegedések kezelésére illetve megelőzésére: szívizom károsodása reperfúzió során, krónikus obstructív tüdőbetegség (COPD) és felnőttkori légzési elégtelenség (ARDS) - beleértve az idült hörghurut, a pulmonáris emphysema vagy nehézlégzés -, allergiás reakciók (pl. rhinitis, szömörce kiváltotta reakciók, csalánkiütés, scleroderma, arthritis), egyéb autoimmun betegségek, gyulladáscsökkentő bélbetegségek, Addison kór, Crohn betegség, psoriasis, ízületi betegségek, magasvérnyomás, rendellenes neurológiai funkciók, glaukóma és diabetes.

17. Az (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X és n jelentése a 1. igénypontban megadott, according to claims 14, 15 and 16 alkalmazása olyan kórképek kezelésére, mint az asthma, COPD és ARDS, glaukóma, tumor, allergiás és gyulladáscsökkentő megbetegedések, ischemia, hypoxia, a szív ritmuszavarai és vese betegségek, mint aktív komponensek (?).

18. A (II) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X és n jelentése az 1. igénypontban megadott.

19. A (III) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , X és n jelentése az 1. igénypontban megadott, azzal a megkötéssel, hogy R^3 jelentése fenilcsoporttól eltérő, ha R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, $n=1$, X jelentése $-NH-$ csoport, R^4 és R^5 együttesen 1,3-butadienil-csoportot képeznek és R^6 jelentése cianocsoport.



20. A (IV) általános képletű vegyületek, ahol R^4 , R^5 és R^6 jelentése az 1. igénypontban megadott.

Bejelentő helyett a Meghatalmazott

P02 00 444

Új vegyületek

Sanofi-Synthelabo Párizs, Franciaország

