



A 2

KIVONAT

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

A találmány tárgyát képezik az (Ia) általános képletű vegyületek, azok előállítása és alkalmazásuk. Az (Ia) képletben

X^1 jelentése S, S(O) vagy S(O)₂ képletű csoport;

R^1 jelentése heterociklusos csoport, amelynek legalább az egyik szénatomját nitrogén-, oxigén- vagy foszforatom, vagy S(O)₀₋₂ csoport helyettesíti;

R_2 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, CF₃ vagy cianocsoport;

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül alkil-, alkenil-, alkinilcsoport, heterociklil-, aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek önmagukban is 1-3 szubsztituenst hordozhatnak;

R_5 jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, heterociklil-, aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek önmagukban is 1-3 szubsztituenst hordozhatnak.

A találmány szerinti vegyületek parciális vagy teljes adenzin A_1 -receptoragonisták; ennek alapján a koszorúerek aktivitásának növelésére, a szívizomsejtek funkciójának módosítására, központi idegrendszeri megbetegedések és cukorbetegség kezelésére alkalmazhatók.

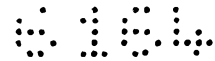
Jell. öbr. (KIN 12)
2005

PARCIÁLIS ÉS TELJES A_1 -AGONISTA HATÁSÚ N^6 -HETEROCIKLUSOS-5'-
TIOCSOPORTTAL SZUBSZTITUÁLT ADENOZINSZÁRMAZÉKOK

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

A találmány stabilis és alkalmazható hatóanyagokra és hatóanyag-prekurzorokra vonatkozik, amelyek N^6 -heterociklusos-5'-tioscsoporttal módosított adenzinszármazékok. A találmány szerinti készítmények szelektív, parciális vagy teljes adenzin A_1 -receptoragonisták, és mint ilyenek, felhasználhatók a szívtevékenység módosítására, az adipociták szerepének (funkciójának) módosítására, központi idegrendszeri megbetegedések kezelésére, valamint cukorbetegség és elhízottság kezelésére emlőállatokon, főként emberen.

A szívben legalább két altípusú (szubtípusú) adenzinreceptor van, ezek az A_1 és A_{2A} receptorok. Mindegyik altípus különböző fiziológiai funkciót befolyásol. Az A_1 -adenzinreceptor két különálló fiziológiai választ közvetít. A katecholaminok szívserkentő (kardiostimuláns) hatásait az adenilát-cikláz gátlásának az útján közvetíti; míg a pulzusszám (HR) csökkentésére irányuló közvetlen hatásai, valamint az AV noduson (atrioventrikuláris csomón) áthaladó impulzusok megnyújtása nagyrészt az I_{KADO} aktiválásának tulajdonítható [(B. Lerman és L. Belardinelli Circulation, **83**, 1499-1509 (1991), és J.C. Shryock és L. Belardinelli, The Am. J. Cardiology, **79**, 2-10 (1997)]. Mind az SA, mind az AV csomó (nodális) funkciójára kifejtett anti- β -adrenerg hatást, mind a közvetlen depresszív hatásokat az A_1 receptor közvetíti; az adenzinra adott ezen válaszban az A_{2A} receptornak nincsen szerepe. Az A_{2A} receptorok az adenzinnal kiváltott koszorúértágulást közvetítik. Ennek megfelelően az A_1 adenzinreceptor megrövidíti az AV (atrio-



ventrikuláris; pitvar-kamrai) csomó sejtjeiben jelentkező akciós potenciál amplitudójának az időtartalmát, és az amplitudót csökkenti, és ezáltal az AV nodális sejt refraktér (ellenálló) időszakát megnyújtja. Ezen hatások következményeként a pitvarból a kamrába vezetett impulzusok száma korlátozódik. Ez alapozza meg az A_1 -receptoragonisták klinikai alkalmazását szupraventrikuláris tachikardiák kezelésére, és ezek közé tartozik a nodális „lassú-gyors” (re-entrant) tachikardiák megszüntetése, valamint a kamra sebességének (pulzusszámának) a szabályozása a pitvar fibrillációja és lebegése során.

Az A_1 -agonisták klinikai alkalmazása ennél fogva a szívritmus akut és krónikus megbetegedéseinek a kezelésében áll, különösen olyan betegségek kezelésében, amelyeket a magas pulzusszám jellemez, ahol a sebességet a szinoatriális (pitvar-üregi), pitvari és AV nodális szövetekben fennálló abnormalitások növelik. Ilyen betegségek közé tartoznak (azonban korlátozás nélkül) a pitvar fibrillációja (remegése), a szubventrikuláris tachikardia és a pitvar lebegése. A_1 -agonisták hatására a pulzusszám csökken, az abnormális ritmus szabályossá válik, és ennek következtében a kardiovaszkuláris (szív-érrendszeri) funkció is javul.

A_1 -agonisták - a katecholaminokra kifejtett gátló hatásuk útján a sejt (celluláris) cAMP-t csökkentik, és ezáltal kedvező hatásuk lehet szívelégtelenségben, ahol a megnövekedett szimpatikus tónus a celluláris cAMP-szinteket növeli. Kimutatták, hogy ez az utóbbi a kamrai aritmiák és a hirtelen halál valószínűségének növekedésével áll kapcsolatban. Az összes fenti fogalmakat részletesen tárgyalják az adenosin szívelektrofiziológiai hatásaira vonatkozó összefoglaló közlemé-



nyek [(B. Lerman és L. Belardinelli *Circulation*, **83**, 1499-1509 (1991), és J.C. Shryock és L. Belardinelli, *The Am. J. Cardiology*, **79**, 2-10 (1997))].

Az A₂ adenozinagonisták területének egy vitatott helye a szív előzetes kondicionálásának az előnye az iszkémia (vérellátási elégtelenség) előtt, ami annak a következménye lehet, hogy az adenozin a receptorhoz kötődik. Erre a feltételezésre bizonyítékot nyújt egy nyúlön kialakított iszkémiamodel, aminek során 2-klór-N⁶-ciklopentil-adenozint (CCPA) és R-PIA-t adagoltak az iszkémia előtt, s így védelmet értek el az infarktus méretének a szempontjából [J.D. Thornton és munkatársai: *Circulation*, **85**, 659-665 (1992)].

Az A₁-agonisták - a ciklikus AMP képzésére kifejtett gátló hatásuk eredményeként - antilipolitikus hatásokat fejtenek ki adipocitákban, és ez nem észterezett zsírsavak felszabadulásának a csökkenéséhez vezet (nem észterezett zsírsavak röviden: NEFA) [(E.A. van Schaick et al., *J. Pharmacokinetics és Biopharmaceutics*, **25**, 673-694 (1997) és P.Strong *Clinical Science*, **84**, 663-669 (1993)]. A nem inzulinfüggő diabetes mellitust (röviden: NIDDM) inzulinrezisztencia jellemzi, amelynek eredménye a hiperglikémia (túlzottan magas vércukorszint). A megfigyelt hiperglikémiát előidéző tényezők: a normális glükózfelvétel hiánya, továbbá a vázizomati glikogén-szintáz (glikogén-szintáz röviden: GS) aktiválása. A nem észterezett zsírsavak szintjének az emelkedéséről kimutatták, hogy gátolja az inzulinnal serkentett glükózfelvételt és glikogénszintézist [(D. Thiebaud et al., *Metab. Clin. Exp.*, **31**, 1128-1136 (1982) és G. Boden et al., *J. Clin. Invest.*, **93**, 2438-2446 (1994)]. A glükóz-zsírsav-ciklus hipotézisét P.J.



Randle már 1963-ban javasolta [P.J. Randle és munkatársai: *Lancet* 785-789 (1963)]. Ennek a feltételezésnek az alapelve abban áll, hogy zsírsavak perifériás szövetekben végbemenő utánpótlásának a korlátozása elősegítheti a szénhidrátok hasznosítását [P. Strong és munkatársai: *Clinical Science*, **84**, 663-669 (1993)].

Az A_1 -agonisták központi idegrendszeri megbetegedésekben mutatott előnyös hatását összefoglaló közleményekben ismertették [(L.J.S. Knutsen és T.F. Murray, In *Purinergic Approaches in Experimental Therapeutics*, szerk. K.A. Jacobson és M.F. Jarvis, Wiley-Liss, N.Y., 423-470 (1997)]. Röviden - az epilepszia kísérleti modelljeinek az alapján - kimutatták, hogy a metrifudil, azaz egy kevert $A_{2A}:A_1$ agonista hatásos görcsgátló az inverz benzodiazepin-agonista hatású 6,7-dimetoxi-4-etil- β -karbolin-3-karboxilsav-metilészter által kiváltott görcsökkel szemben [DMCM, H. Klitgaard, *Eur. J. Pharmacol.*, **224**, 221-228 (1993)]. Egy másik vizsgálatsorozatban, ahol az A_{2A} -agonista hatású CGS 21680 jelű anyagot vizsgálták, arra a következtetésre jutottak, hogy az antikonvulzív hatás az A_1 receptor aktiválásának tulajdonítható [G. Zhang és munkatársai: *Eur. J. Pharmacol.*, **255**, 239-243 (1994)]. Kimutatták továbbá, hogy szelektív A_1 -adenozinagonisták antikonvulzív hatást fejtenek ki a DMCM modellben [L.J.S. Knutsen a következő helyen: „Adenozin és adenozinnukleotidok: a molekuláris biológiától az integratív fiziológiáig”, szerk. L. Belardinelli és A. Pelleg, Kluwer: Boston, 479-487 (1995)]. Az A_1 -adenozinagonisták egy második előnyös területe az előagyi iszkémia állatmodelljeiben mutatható ki [Knutsen és munkatársai: *J. Med. Chem.*, **42**, 3463-3477 (1999)]. Úgy vélik, hogy az ideg védelmében mutatott



előnyös hatás részben az excitáló (ingerlő) aminosavak felszabadulása gátlásának tulajdonítható.

A szakterületen már eddig is számos teljes A_1 -agonistát ismertettek. Általában azonban az ismertetett agonisták olyan alakban vannak, amelyek az emlős szervezetben nem alkalmazhatók. Mivel az A_1 -agonisták használható alakjai nem mindig stabilisak, oldhatók vagy más olyan sajátságaik lehetnek, amelyek a terápiás gyógyszerformákba való formulálást megnehezítik, gyakran szükséges olyan összetételek kidolgozása, amelyek a terápiás adagolási formákba könnyen alkalmazhatók, hogy így a kívánt terápiás hatást elérjük. Továbbá az ilyen agonisták nem lehetnek megfelelő (használható) gyógyszerek, mivel valamennyi, biológiai szempontból számba vehető szövetben jelenlévő A_1 -adenozinreceptor nem-szelektív stimulálása által kiváltott mellékhatásaik vannak, és krónikusan adható hatóanyagként nem alkalmazhatók, mivel a kívánt válasz iránti érzékenység csökken. Ennek alapján továbbra is fennáll az igény specifikus és szelektív A_1 -agonisták, prekursorok és/vagy gyógyszerelőanyagok (hatóanyag-prekursorok) iránt, amelyek a szervezetben hasznos terápiás vegyületekké alakulnak át.

A találmány egyrészt heterociklusos 5'-tiocsoporttal módosított adenzinszármazékokra vonatkozik, amelyek parciális vagy teljes adenzin A_1 -receptoragonistákként alkalmazhatók.

Másrészt a találmány tárgyát képezik olyan gyógyászati készítmények, amelyek egy vagy több heterociklusos, 5'-tiocsoporttal módosított adenzinszármazékot tartalmaznak, s amelyek csekély mellékhatás kifejtése következtében jól tűrhetők.



Egy még további megvalósítási forma szerint a találmány olyan heterociklusos 5'-tiocsoporttal módosított adenzinszár-mazékokra vonatkozik, amelyek szerkezetét az (Ia) általános képlet fejezi ki.

Egy még további kiviteli alakjában a találmány eljárást biztosít a találmány szerinti vegyületek adagolására emlősöknek, különösen embereknek, a koszorúér aktivitásának stimulálására, adipociták funkciójának a módosítására, központi idegrendszeri betegségek kezelésére, valamint cukorbetegségek kezelésére.

Egy másik kiviteli formájában a találmány gyógyászati készítmény, amely legalább egy találmány szerinti vegyületet és egy vagy több gyógyászati segédanyagot tartalmaz.

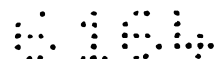
A találmány tárgyát képezik az (Ia) általános képletű, heterociklusos 5'-tiocsoporttal módosított adenzinszár-mazékok, ahol

X^1 jelentése S, S(O) és S(O)₂,

R^1 jelentése 3-15 szénatomot tartalmazó, monociklusos vagy polyciklusos heterociklusos csoport, amely legalább az egyik szénatom atom helyett N, O, P atomot vagy S-(O)₀₋₂ képletű csoportot hordoz, s ahol R^1 nem tartalmaz epoxidcsoportot,

R_2 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, CF₃ vagy cianocsoport;

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy -(CO)-R' vagy -(CO)-R'' képletű csoport, amelyben R' és R'' független jelentése 1-15 szénatomos alkil-, 2-15 szénatomos alkenil-, 2-15 szénatomos alkinilcsoport, heterociklil-, aril- vagy heteroarilcsoport, ahol az alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heterociklil- és heteroarilcsoport adott esetben 1-3-szorosan, egymástól függetlenül halogénatommal,



nitrocsoporttal, heterociklil-, aril-, heteroarilcsoporttal, CF_3 , CN , OR^{20} , SR^{20} , $\text{S(O)}\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N(R}^{20})_2$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CON(R}^{20})_2$, $\text{N(R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CON(R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{C(NR}^{20})\text{NHR}^{23}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $\text{CON(R}^{20})_2$, $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{OCONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, OC(O)R^{20} , $\text{C(O)OCH}_2\text{OC(O)R}^{20}$ vagy $\text{OCON(R}^{20})_2$ csoporttal helyettesítve lehet; és adott esetben minden egyes tetszőleges heteroaril-, aril- vagy heterociklilszubsztituens halogénatommal, nitro-, alkil-, CF_3 , amino-, mono- vagy dialkilamino-, alkil- vagy aril- vagy heteroaril-amidcsoporttal, $\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $\text{CON(R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{CON(R}^{20})_2$, OC(O)R^{20} , $\text{OC(O)N(R}^{20})_2$, SR^{20} , $-\text{S(O)R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N(R}^{20})_2$, ciano- vagy OR^{20} képletű csoporttal szubsztituálva lehet; ahol

R_5 jelentése 1-15 szénatomos alkil-, 2-15 szénatomos alkenil-, 2-15 szénatomos alkinil-, heterociklil-, aril- vagy heteroarilcsoport, amelyekben az alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heterociklil- vagy heteroarilcsoport adott esetben 1-3-szorosan, egymástól függetlenül halogénatommal, alkil-, nitro-, heterociklil-, aril-, heteroarilcsoporttal, ciano- csoporttal, CF_3 csoporttal, CN , OR^{20} , SR^{20} , $\text{S(O)}_3\text{R}^{22}$, S(O)R^{22} , SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N(R}^{20})_2$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CON(R}^{20})_2$, $\text{P(O)(OR}^{20})_2$, $\text{N(R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CON(R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{C(NR}^{20})\text{NHR}^{23}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $\text{CON(R}^{20})_2$, $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{OCONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, OC(O)R^{20} , $\text{C(O)OCH}_2\text{OC(O)R}^{20}$ vagy $\text{OCON(R}^{20})_2$ csoporttal helyettesítve lehetnek, és ahol egy tetszőleges heteroaril-, aril- vagy heterociklilszubsztituens adott esetben halogénatommal, nitro-, alkil-, CF_3 , amino-, mono- vagy dialkilamino-, alkil- vagy aril- vagy heteroaril-amidcsoporttal $\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$,



$\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$, SR^{20} , $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, CN vagy OR^{20} csoporttal helyettesítve lehet; ahol

R^{20} jelentése hidrogénatom, 1-15 szénatomos alkil-, 2-15 szénatomos alkenil-, heterociklil-, aril- vagy heteroarilcsoport, ahol az alkil-, alkenil-, alkinil-, heterociklil-, aril- és heteroarilcsoport adott esetben függetlenül 1-3 halogénatommal, alkil-, mono- vagy dialkilamino-, alkil- vagy aril- vagy heteroaril-amidcsoporttal, cianocsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxicssoporttal, CF_3 , aril- vagy heteroarilcsoporttal szubsztituálva lehet; és

R^{22} jelentése 1-15 szénatomos alkil-, 2-15 szénatomos alkenil-, 2-15 szénatomos alkinil-, heterociklil-, aril- vagy heteroarilcsoport, amely alkil-, alkenil-, alkinil-, heterociklil- vagy heteroarilcsoport adott esetben 1-3-szorosan, egymástól függetlenül halogénatommal, alkil-, mono- vagy dialkilamino-, alkil- vagy aril- vagy heteroaril-amidcsoporttal, cianocsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxicssoporttal, CF_3 vagy heteroarilcsoporttal szubsztituálva lehet.

Az előnyös vegyületekben: X^1 jelentése S vagy SO_2 ; R_2 jelentése hidrogénatom, R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, $-(\text{CO})-\text{R}'$ vagy $-(\text{CO})-\text{R}''$ képletű csoport, amelyben R' és R'' jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport, és még előnyösebben R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom; R_5 jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy arilcsoport, melyekben az alkil- vagy arilcsoport adott esetben egymástól függetlenül 1-2-szeresen halogénatommal, alkil-, aril-, heteroaril-, CF_3 , cianocsoporttal, OR^{20} , $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ csoporttal helyette-



sítve lehet; és ahol bármelyik tetszőleges heteroaril- vagy arilszubsztituens adott esetben még további halogénatommal, alkil-, CF_3 , CO_2R^{20} , cianocsoporttal vagy OR^{20} képletű csoporttal szubsztituálva lehet; R_{20} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport; és R_{22} jelentése 1-6 szénatomos csoport. A fenti vegyületekben R_5 jelentése még előnyösebben 1-8 szénatomos alkilcsoport, valamint arilcsoport, ahol az alkil- és arilcsoport adott esetben 1-2 szubsztituensként egymástól függetlenül halogénatomot, alkil-, CF_3 vagy OR^{20} képletű csoportot tartalmaz.

Az előnyösebb vegyületekben X^1 jelentése S vagy SO_2 ; R_2 jelentése hidrogénatom; R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, $-(\text{CO})-\text{R}'$ vagy $-(\text{CO})-\text{R}''$ képletű csoport, ahol R' és R'' jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely alkilcsoport adott esetben 1 szubsztituensként aril-, CF_3 , ciano-, OR^{20} vagy $\text{N}(\text{R}^{20})_2$ képletű csoporttal helyettesített, s ahol minden egyes tetszőleges arilszubsztituens halogénatommal, nitro-, alkil-, CF_3 csoporttal még tovább szubsztituálva lehet; R_5 jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport, ahol az alkilcsoport adott esetben 1-2 szubsztituensként egymástól függetlenül halogénatommal, alkil-, aril-, heteroaril-, CF_3 , cianocsoporttal, OR^{20} , $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, CO_2R^{20} vagy $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ képletű csoporttal helyettesítve lehet; ahol valamennyi tetszőleges heteroaril- és arilszubsztituens adott esetben halogénatommal, alkil-, CF_3 , CO_2R^{20} csoporttal, cianocsoporttal vagy OR^{20} képletű csoporttal tovább is szubsztituálva lehet; R^{20} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, és R^{22} jelentése 1-6 szénatomos csoport. A fenti vegyületekben R_5 jelentése még előnyösebben 1-8 szénato-



mos alkilcsoport, amely adott esetben 1-2 szubsztituensként egymástól függetlenül aril-, heteroaril-, OR^{20} , $S(O)R^{22}$, CO_2R^{20} vagy $CON(R^{20})_2$ képletű csoporttal szubsztituálva lehet; és ahol minden egyes tetszőleges heteroaril- és arilszubsztituens adott esetben további halogénatommal, alkil-, CF_3 , CO_2R^{20} csoporttal, cianocsoporttal vagy OR^{20} képletű csoporttal szubsztituálva lehet, és R_5 jelentése még ennél is előnyösebben 1-2 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1 szubsztituensként CO_2R^{20} vagy $CON(R^{20})_2$ képletű csoporttal szubsztituált, és R_5 jelentése még ennél is előnyösebben 1-6 szénatomos alkil-, legelőnyösebben metil-, etil- vagy izopropilcsoport. A fenti vegyületekben is R_3 és R_4 jelentése legelőnyösebben egyaránt hidrogén; és R^{20} előnyösebben hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent.

Az előnyös vegyületeknek egy további csoportjában R_2 jelentése hidrogénatom, R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, $-(CO)-R'$, $-(CO)-R''$ képletű csoport, ahol mindegyik R' és R'' jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil- vagy arilcsoport, amely alkil- és arilcsoport adott esetben 1-2 szubsztituensként egymástól függetlenül halogénatommal, nitro-, aril-, CF_3 , cianocsoporttal, OR^{20} , $N(R^{20})_2$, $S(O)R^{22}$ vagy SO_2R^{22} képletű csoporttal szubsztituált, és ahol minden egyes tetszőleges arilszubsztituens halogénatommal, nitro-, alkil-, CF_3 csoporttal szubsztituálva lehet; R_3 jelentése aril- vagy heteroarilcsoport, ahol az aril- és heteroarilcsoport adott esetben 1-3 szubsztituensként egymástól függetlenül halogénatommal, alkil-, aril-, heteroaril-, CF_3 , cianocsoporttal, OR^{20} , SR^{20} , $N(R^{20})_2$, SOR^{22} , SO_2R^{22} , $SO_2N(R^{20})_2$, $NR^{20}CON(R^{20})_2$, CO_2R^{20} vagy $CON(R^{20})_2$ képletű csoporttal helyette-



sítve lehet, és ahol bármelyik tetszőleges heteroaril- vagy arilszubsztituens adott esetben még további halogénatommal, alkil-, CF_3 , CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ képletű csoporttal, cianocsoporttal vagy OR^{20} képletű csoporttal szubsztituálva lehet, R^{20} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy arilcsoport, amely alkil- és arilcsoportok adott esetben 1 szubsztituensként halogénatommal, alkil-, mono- vagy dialkil-amino-, cianocsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxics csoporttal, CF_3 csoporttal szubsztituáltak lehetnek, és R^{22} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy arilcsoport, amely alkil- vagy arilcsoport adott esetben 1 szubsztituensként halogénatommal, alkil- vagy cianocsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxics csoporttal vagy CF_3 csoporttal szubsztituálva lehet. A fenti vegyületekben X^1 jelentése előnyösen S; R_3 és R_4 jelentése előnyösebben hidrogénatom; R_5 előnyösebb jelentése aril- vagy heteroarilcsoport, amelyben az aril- és heteroarilcsoport adott esetben 1-3 szubsztituensként egymástól függetlenül halogénatommal, alkil-, CF_3 , cianocsoporttal, OR^{20} , SR^{20} , CO_2R^{20} vagy $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ képletű csoporttal szubsztituálva lehet. Még előnyösebben R_5 jelentése arilcsoport, amely adott esetben 1-2 szubsztituensként egymástól függetlenül halogénatommal, alkil-, CF_3 , OR^{20} , CO_2R^{20} vagy $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ képletű csoporttal szubsztituálva van; és még előnyösebben R_5 jelentése fenilcsoport, amely adott esetben szubsztituensként metoxi-, metil- vagy trifluormetilcsoportot, klór- vagy fluoratomot tartalmaz. A fenti vegyületekben R^{20} jelentése előnyösen hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport, legelőnyösebben hidrogénatom vagy metilcsoport, míg R_{22} jelentése előnyösen 1-6 szénatomos alkilcsoport.



A találmány szerinti vegyületekben R_1 előnyösen egy vagy több halogénatommal, oxo-, hidroxil-, rövidszénláncú alkil-, szubsztituált rövidszénláncú alkil-, alkoxi-, aril-, acil-, ariloxi-, karboxil-, szubsztituált aril-, heterociklusos, heteroaril-, szubsztituált heteroaril-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, nitro- vagy cianocsoporttal vagy ezek keverékével szubsztituált. Előnyösebben R_1 monociklusos, biciklusos vagy triciklusos ciklolalkilcsoport, amely 3-15 szénatomot tartalmaz, s ahol legalább az egyik szénatomot oxigénatom vagy $S-(O)_{0-2}$ csoport helyettesíti. R_1 előnyösen például (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, amelyekben R_1' , R_1'' , R_1''' vagy R_1'''' egyedileg halogénatom, hidroxil-, rövidszénláncú alkil-, szubsztituált rövidszénláncú alkil-, alkoxi-, aril-, acil-, ariloxi-, karboxil-, szubsztituált aril-, heterociklusos, heteroaril-, szubsztituált heteroaril-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, nitro- vagy cianocsoport; és X jelentése O vagy $S-(O)_{0-2}$ csoport; másként R_1''' és R_1'''' együttevén egyetlen oxigénatom is lehet; még előnyösebb, ha R_1' , R_1'' , R_1''' és R_1'''' mindegyike egyedileg hidrogénatom, rövidszénláncú alkil- vagy szubsztituált rövidszénláncú alkilcsoport. A fenti képletekben mindegyik R egyedileg hidrogénatomot, rövidszénláncú alkil- vagy rövidszénláncú szubsztituált alkilcsoportot jelent, és X jelentése O vagy $S-(O)_{0-2}$ képletű csoport.

A találmány szerinti legelőnyösebb vegyületek közé tartoznak:

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-(metiltiometil)oxolán-3,4-diol;

2-6-[[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-[(etiltio)metil]oxolan-3,4-diol,



2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-
[(metiletiltio)metil]oxolan-3,4-diol;

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-
(feniltiometil)oxolan-3,4-diol;

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-
[(4-metoxifeniltio)metil]oxolán-3,4-diol;

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-
5-[(4-klórfeniltio)metil]oxolán-3,4-diol,

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-
[(4-fluorfeniltio)metil]oxolán-3,4-diol;

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-
[(4-metilfeniltio)metil]oxolán-3,4-diol;

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-
{[4-(trifluormetil)feniltio]metil}oxolán-3,4-diol;

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-
[(2-metoxifeniltio)metil]oxolán-3,4-diol;

5-[6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-
3,4-dihidroxioxolan-2-il]-(etilszulfonil)metán;

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-
[(2,4-difluorfeniltio)metil]oxolán-3,4-diol;

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-
[(2,6-diklórfeniltio)metil]oxolán-3,4-diol;

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-
[(3-fluorfeniltio)metil]oxolán-3,4-diol;

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-
[(2-fluorfeniltio)metil]oxolán-3,4-diol;

5-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-4-
acetiloxi-2-[(fluorfeniltio)metil]oxolan-3-il-acetát;



metil-2-[(5-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il})-(2S,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxioxolán-2-il)metiltio]benzoát;

{2-[(5-{6-[(3R)-oxolan-3-il)amino]purin-9-il})-(2S,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxioxolan-2-il)metiltio]fenil}-N-metilkarboxamidbenzoát;

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il})-(4S,5S,2R,3R)-5-(benzoxazol-2-iltiometil)oxolan-3,4-diol;

2-{6-[(3S)oxolan-3-il)amino]purin-9-il})-(4S,5S,2R,3R)-5-[(1-metilimidazol-2-il-tio)metil]oxolan-3,4-diol;

2-{6-[(3S)oxolan-3-il)amino]purin-9-il})-(4S,5S,2R,3R)-5-(pirimidin-2-iltiometil)oxolan-3,4-diol;

2-{6-[(3S)oxolan-3-il)amino]purin-9-il})-(4S,5S,2R,3R)-5-(2-piridiltiometil)oxolan-3,4-diol;

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il})-(4S,5S,2R,3R)-5-(4-piridiltiometil)oxolan-3,4-diol és

5-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il})-(4S,5S,2R,3R)-4-acetiloxi-2-[(4-fluorfeniltio)metil]oxolan-3-il]acetát.

A leírásunkban használt fogalmak definíciói az alábbiak.

„Halogén” vagy „halogénatom” egyedül vagy kombinációban valamennyi halogént, azaz klór-, fluor-, bróm- vagy jódatomot, (Cl, F, Br, illetve J) jelent.

„Hidroxilcsoport” az -OH csoport megnevezése.

„Tiol” vagy „merkaptó” elnevezés az -SH csoportra vonatkozik.

Az „alkil” önmagában vagy kombinációban valamilyen alkánból származtatott 1-20 szénatomos, előnyösen 1-15 szénatomos csoportot jelent (ha erre vonatkozó más, specifikus definíciót nem adunk). Ez a csoport egyenes láncú alkilcsoport, elágazó alkilcsoport vagy cikloalkilcsoport. Ezek a csoportok előnyö-



sen egyenes vagy elágazó, 1-15 szénatomos, előnyösebben 1-8 szénatomos, még előnyösebben 1-6 szénatomos, még inkább előnyösen 1-4 szénatomos és legelőnyösebben 1-2 szénatomos csoportok, amilyen például a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butilcsoport és hasonló csoportok. A „rövidszénláncú alkilcsoport” fogalmán leírásunkban egyenes láncú, közvetlenül fentebb leírt alkilcsoportokat értünk. A cikloalkilcsoportok előnyösen monociklusos, biciklusos vagy triciklusos gyűrűrendszerek, amelyek gyűrűnként 3-8, előnyösebben 3-6 gyűrűtagot tartalmaznak; ilyenek például a ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexil-, adamantil- és ehhez hasonló csoportok. Az alkilcsoport továbbá olyan egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport is lehet, amely egy cikloalkilegységet tartalmaz, vagy azzal megtört. Az egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport bármely rendelkezésre álló helyen kapcsolódhat, ha ennek eredménye stabil vegyület kialakulása. Erre példaként említjük - ami azonban nem jelent korlátozást - a 4-(izopropil)-ciklohexiletal- vagy 2-metilciklopropilpentilcsoportot. A szubsztituált alkilcsoport egyenes szénláncú alkil-, elágazó alkil- vagy cikloalkilcsoport a fenti definíció szerint, amely 1-3 szubsztituensként egymástól függetlenül szubsztituálva lehet; halogénnel, hidroxil-, alkoxi-, alkiltio-, alkilszulfonil-, alkilszulfonil-, aciloxi-, ariloxi-, heteroariloxi-, amino-, adott esetben alkil- vagy aril- vagy heteroarilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált aminocsoporttal; vagy továbbá amidino- vagy karbamidcsoporttal, amelyek adott esetben alkil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklilcsoportokkal szubsztituáltak; valamint adott esetben alkil-, aril-, heteroarilcsoporttal N-mono- vagy N,N-diszubsztituált aminoszulfonilcsoporttal

is szubsztituálva lehetnek; valamint alkilszulfonil-amino-, arilszulfonilamino-, heteroarilszulfonil-amino-, alkilkarbonil-amino-, arilkarbonil-amino- vagy heteroarilkarbonil-amino-csoporttal is szubsztituálva lehetnek.

Az „alkenilcsoport” önmagában vagy kombinációban egyenes láncú, elágazó vagy ciklusos, 2-20 szénatomos, előnyösen 2-17 szénatomos, még előnyösebben 2-10 szénatomos, még ennél is előnyösebben 2-8 szénatomos, legelőnyösebben 2-4 szénatomos és legalább egy, előnyösen 1-3, még előnyösebben 1-2, legelőnyösebben egy szén-szén kettős kötést tartalmaz. Egy cikloalkilcsoport esetében az egynél több szén-szén kettős kötés nem olyan jellegű, mint amely egy gyűrűnek aromás jelleget ad. A szén-szén kettős kötések tartalmazhatja egy cikloalkilegység - a ciklopropilcsoport kivételével - vagy ezek egy egyenes láncban vagy elágazó részben is lehetnek. Alkenilcsoport például az etenil-, propenil-, izopropenil-, butenil-, ciklohexenil-, ciklohexenilalkilcsoport. A szubsztituált alkenilcsoport egyenes láncú alkenilcsoport, elágazó alkenilcsoport vagy a fentiekben definiált cikloalkenilcsoport, amely egymástól függetlenül 1-3 csoporttal szubsztituálva van, s ahol ezek a szubsztituensek: halogénatom, hidroxil-, alkoxi-, alkiltio-, alkilszulfonil-, alkilszulfonil-, aciloxi-, ariloxi-, heteroariloxi-, amino-, monoalkil-amino- vagy diszubsztituált (alkil)-, aril- vagy heteroarilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált csoportok, amidino- vagy karbamidcsoport, amely adott esetben alkil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklilcsoporttal szubsztituált; adott esetben alkil-, aril- vagy heteroarilcsoporttal N-mono- vagy N,N-diszubsztituált aminoszulfonilcsoport; alkilszulfonil-amino-, arilszulfonil-amino-, heteroaril-



szulfonil-amino-, alkilszulfonil-amino-, arilkarbonil-amino-, heteroarilkarbonil-amino-, karboxil-, alkoxikarbonil-, aril-oxikarbonil- vagy heteroariloxikarbonilcsoport, amely bármely rendelkezésre álló helyen kapcsolódhat, aminek következtében stabilis vegyület keletkezik.

Az „alkinilcsoport” önmagában vagy kombinációban egyenes vagy elágazó szénláncú, 2-20 szénatomos, előnyösen 2-17 szénatomos, még előnyösebben 2-10 szénatomos, még ennél is előnyösebben 2-8 szénatomos, legelőnyösebben 2-4 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely legalább egy, előnyösen egy szén-szén hármas kötést tartalmaz. Az alkinilcsoportokra példaként említjük az etinil-, propinil-, butinil- és ezekhez hasonló csoportokat. A szubsztituált alkinilcsoport megjelölés a fentiekben definiált egyenes láncú alkinil- vagy elágazó alkinilcsoportra vonatkozik, amelyek egymástól függetlenül 1-3 szubsztituensként halogénatommal, hidroxil-, alkoxi-, alkiltio-, alkilszulfonil-, alkilszulfonil-, aciloxi-, ariloxi-, heteroariloxi-, adott esetben alkil-, aril- vagy heteroarilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált aminocsoporttal, amidino-, karbamidcsoporttal szubsztituáltak; vagy adott esetben alkil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklilcsoporttal szubsztituált karbamidcsoporttal szubsztituáltak; vagy aminoszulfonilcsoportot tartalmaznak, amely adott esetben alkil-, aril- vagy heteroarilcsoporttal mono- vagy N,N-diszubsztituált vagy alkilszulfonil-amino-, arilszulfonil-amino-, heteroarilszulfonil-amino-, alkilkarbonil-amino-, arilkarbonil-amino-, heteroarilkarbonil-amino-csoportot hordoz, amely bármely rendelkezésre álló helyen kapcsolódhat olyan módon, hogy stabilis vegyület képződik.

Az „alkil-alkenil” csoport egy $-R-CR'=CR''R'''$ képletű csoport, ahol R jelentése rövidszénláncú alkil- vagy szubsztituált rövidszénláncú alkilcsoport, és R' , R'' , R''' egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, rövidszénláncú alkil-, szubsztituált rövidszénláncú alkil-, acil-, aril-, szubsztituált aril-, hetaril- vagy szubsztituált hetarilcsoport az alább megadott definíció szerint.

Az „alkil-alkinil csoport” megnevezés olyan $-RC\equiv CR'$ csoportokra vonatkozik, ahol R rövidszénláncú alkilcsoport vagy szubsztituált, rövidszénláncú alkilcsoport, R' jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, szubsztituált rövidszénláncú alkil-, acil-, aril-, szubsztituált aril-, hetarilcsoport vagy szubsztituált hetarilcsoport az alábbi definíció szerint.

„Alkoxics csoport” $-OR$ képletű csoportot jelent, ahol R jelentése rövidszénláncú alkil-, szubsztituált rövidszénláncú alkil-, acil-, aril-, szubsztituált aril-, aralkil-, szubsztituált aralkil-, heteroalkil-, heteroarilalkil-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, cikloheteroalkilcsoport, vagy szubsztituált cikloheteroalkilcsoport definíció szerint.

„Alkiltio” az $-SR$, $-S(O)_{n=1-2}-R$ képletű csoport, ahol R jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, szubsztituált, rövidszénláncú alkil-, aril-, szubsztituált aril-, aralkil- vagy szubsztituált aralkilcsoport, ahogyan leírásunkban definiáltuk.

Az „acilcsoport” $-C(O)R$ képletű csoportokat jelent, ahol R jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált rövidszénláncú alkilcsoport, aril-, szubsztituált aril- és a definiált, ezekhez hasonló csoportok.



Az „ariloxi” -OAr csoportokat jelent, ahol Ar jelentése aril-, szubsztituált aril-, heteroaril- vagy szubsztituált heteroarilcsoport, amint ezt definiáltuk.

Az „amino” jelentése NRR' képletű csoport, ahol R és R' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, szubsztituált rövidszénláncú alkilcsoport, aril-, szubsztituált aril-, hetaril- vagy szubsztituált hetarilcsoport, amint ezt definiáltuk; vagy acilcsoport is lehet.

„Amido” jelenti a $\text{-C(O)NRR}'$ képletű csoportot, ahol R és R' egymástól függetlenül hidrogénatomot, rövidszénláncú alkilcsoportot, szubsztituált rövidszénláncú alkilcsoportot, szubsztituált aril-, hetarilcsoportot és szubsztituált hetarilcsoportot jelent definíció szerint.

„Karboxilcsoport” a -C(O)OR képletű csoportot jelenti, ahol R hidrogénatomot, rövidszénláncú alkilcsoportot, szubsztituált rövidszénláncú alkilcsoportot, aril-, szubsztituált aril-, hetaril- vagy szubsztituált hetarilcsoportot jelent a fentebb megadott definíció szerint.

„Arilcsoport” önmagában vagy kombinációban fenil- vagy naftilcsoportot jelent, adott esetben egy karbociklusos vegyületnek a fúzióját előnyösen 5-7-tagú, még előnyösebben 5-6-tagú cikloalkilcsoporttal; és/vagy adott esetben 1-3 csoportként vagy szubsztituensként halogénnel, hidroxil-, alkoxi-, alkiltio-, alkilszulfinil-, alkilszulfonil-, aciloxi-, ariloxi-, alkiltio-, alkilszulfinil-, alkilszulfonil-, aciloxi-, ariloxi-, heteroariloxi-, adott esetben alkil-, aril- vagy heteroarilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált aminocsoporttal, amidinocsoporttal, adott esetben alkil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklilcsoportokkal szubsztituált karbamidocsoport-

tal vagy aminoszulfonilcsoport, adott esetben alkil-, aril- vagy heteroarilcsoporttal N-mono- vagy N,N-diszubsztituált alkil-, aril- vagy heteroarilcsoporttal, alkilszulfonilamino-, arilszulfonil-amino-, heteroarilszulfonil-amino-, alkil-karbonil-amino-, aril-karbonil-amino-, heteroaril-karbonil-amino-csoporttal szubsztituálva lehet.

„Szubsztituált arilcsoport” adott esetben egy vagy több funkciós csoporttal szubsztituált arilcsoportot jelent; a szubsztituens csoportok például halogén, rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkiltio-, rövidszénláncú alkoxi-, alkiltio-, acetilén-, amino-, amido-, karboxil-, hidroxil-, aril-, ariloxi-, heterociklil-, hetaril-, szubsztituált hetaril-, nitro-, ciano-, tiol-szubsztituens és hasonlóak lehetnek.

„Heterociklusos csoport” megnevezés egy telített, telítetlen vagy aromás karbociklusos csoportra vonatkozik, amely egyetlen gyűrűt (például a morfolin-, piridinil- vagy furilcsoport), vagy több, kondenzált gyűrűt (például a naftopiridil-, kinoxalil-, kinolinil-, indolizinil- vagy benzo[b]tietenilcsoport), és legalább egy heteroatomként nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmaz a gyűrűben, amely adott esetben lehet szubsztituálatlan vagy például halogénnel, rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxi-, alkiltio-, acetilén-, amino-, amido-, karboxil-, hidroxil-, aril-, ariloxi-, heterociklikus, hetaril-, szubsztituált hetaril-, nitro-, ciano-, tiol-, szulfamido- és ezekhez hasonló csoportokkal szubsztituálva lehet.

„Heteroarilcsoport” (hetarilcsoport) önmagában vagy kombinációban monociklusos aromás gyűrűt jelent, amely 5- vagy 6-tagú gyűrűt tartalmazhat; vagy biciklusos aromás csoport,

amely 8-10 szénatomos és egy vagy több, előnyösen 1-4, még előnyösen 1-3, és még előnyösebben 1-2 heteroatomot tartalmaz, amelyet az O, S és N atomokból álló csoportból egymástól függetlenül választhatunk, és adott esetben 1-3 csoportként vagy szubsztituensként halogén, hidroxil-, alkoxi-, alkiltio-, alkilszulfonil-, alkilszulfonil-, aciloxi-, ariloxi-, heteroariloxi-, amino-, adott esetben alkil-, aril- vagy heteroarilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált aminocsoporttal, amidinocsoporttal, karbamidcsoporttal vagy adott esetben alkil- vagy aril-, heteroaril- vagy heterociklilcsoporttal szubsztituált karbamidcsoporttal, adott esetben alkil-, aril- vagy heteroarilcsoporttal N-mono-szubsztituált vagy N,N-diszubsztituált aminoszulfonilcsoporttal, továbbá alkilszulfonil-amino-, arilszulfonil-amino-, heteroarilszulfonil-amino-, alkilkarbonil-amino-, arilkarbonil-amino-, heteroarilkarbonil-amino- és hasonló csoportokkal szubsztituált. A heteroarilcsoportok közé tartoznak az oxidált állapotú S- vagy N-tartalmú csoportok is, így a tercier, gyűrűs nitrogénből vagy kénből származó szulfonil-, szulfonilcsoport és N-oxid-csoport. A szén vagy nitrogénatom a heteroarilgyűrűhöz olyan ponton kapcsolódik, hogy a stabilis aromás gyűrű érintetlen marad. Heteroarilcsoportok például a piridinil-, piridazinil-, pirazinil-, kinazolinil-, purinil-, indolil-, kinolinil-, pirimidinil-, pirrolil-, oxazolil-, tiazolil-, tienil-, izoxazolil-, oxatiadiazolil-, izotiazolil-, tetrazolil-, imidazolil-, triazinil-, furanil-, benzofuril-, indolil- és hasonló csoportok. A szubsztituált heteroaril egy olyan szubsztituenst tartalmaz, amely egy rendelkezésre álló szén- vagy nitrogénatomhoz kapcsolódva stabilis vegyületet alkot.

A „heterociklilcsoport” önmagában vagy kombinációban nem-aromás 5-10 atomos cikloalkilcsoportot jelent, amelyben a gyűrű 1-3 szénatomját oxigén-, kén- és nitrogén-heteroatomot helyettesítik, és adott esetben benzollal alkotnak kondenzált rendszereket, vagy 5-6 gyűrűatomos kondenzált heteroarilcsoportot alkotnak, és/vagy adott esetben, mint a cikloalkilcsoport esetében, szubsztituálva vannak. A „heterociklilcsoport” magában foglalja az oxigén- vagy kénatom oxidált formáját, így a szulfinil-, szulfonil- és tercier, gyűrűs N-oxid csoportot is. A kapcsolódási pont szén- vagy nitrogénatomon van. Heterociklilcsoportok például a tetrahydrofuranil-, dihidropiridinil-, piperidinil-, pirrolidinil-, piperazinil-, dihydrobenzofuril- és dihydroindolilcsoport. Egy szubsztituált heterociklilcsoport olyan szubsztituens-nitrogént tartalmaz, amely bármelyik rendelkezésre álló szénnel vagy nitrogénnel kötődhet, ha ennek következtében stabilis vegyület képződik.

„Szubsztituált heteroarilcsoport” adott esetben egy vagy több funkciós csoporttal mono- vagy poliszubsztituált heterociklusra vonatkozik. Ilyen funkciós csoport például a halogén, rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxi-, alkiltio-, acetilén-, amino-, amido-, karboxil-, hidroxil-, aril-, ariloxi-, heterociklusos, szubsztituált heterociklusos, hetaril-, szubsztituált hetaril-, nitro-, ciano-, ariloxi-, aril-, alkiltio-heterociklil-, hetaril-, szubsztituált hetaril-, nitro-, ciano-, tiol-, szulfonamidocsoport és ezekhez hasonló csoportok.

Az „aralkil” megnevezés az -R-Ar csoportra vonatkozik, ahol Ar jelentése arilcsoport, és R rövidszénláncú alkilcsoport, amely egy rövidszénláncú alkilcsoporttal van szubsztituálva. Adott esetben az arilcsoportok lehetnek szubsztitu-

tuálatlanok, vagy lehetnek például halogénnel, rövidszénláncú alkilcsoporttal, alkoxicssoporttal, alkiltio-, acetilén-, amino-, amido-, karboxil-, hidroxil-, aril-, ariloxi-, heterociklusos, szubsztituált heterociklusos hetaril-, szubsztituált hetaril-, nitro-, ciano-, tiol- vagy szulfamidocsoporttal szubsztituáltak.

A „heteroalkilcsoport” az -R-Het csoportra vonatkozik, ahol Het heterociklusos csoport, és R rövidszénláncú alkilcsoport. A heteroalkilcsoportok adott esetben lehetnek szubsztituálatlanok, vagy például halogénatommal, rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxi-, alkiltio-, acetilén-, amino-, amido-, karboxil-, aril-, ariloxi-, heterociklusos, szubsztituált heterociklusos, hetaril-, szubsztituált hetaril-, nitro- vagy ciano-, tiol-, szulfonamidocsoporttal és ezekhez hasonló csoporttal szubsztituáltak.

„Heteroarilalkil” elnevezés az -R-HetAr csoportra vonatkozik, ahol HetAr egy heteroarilcsoport, és R jelentése rövidszénláncú alkil- vagy szubsztituált rövidszénláncú alkilcsoport. A heteroarilalkilcsoportok adott esetben szubsztituálatlanok vagy például halogénnel, rövidszénláncú alkilcsoporttal, szubsztituált, rövidszénláncú alkilcsoporttal, alkoxi-, alkiltio-, acetilén-, aril-, ariloxi-, heterociklusos, szubsztituált heterociklusos, hetaril-, szubsztituált hetaril-, nitro-, ciano-, tiol-, ariloxicssoporttal, heterociklussal, szubsztituált heterociklussal, hetarilcsoporttal, szubsztituált hetarilcsoporttal, nitro-, ciano-, tiol-, szulfonamido- és ezekhez hasonló csoportokkal szubsztituálva lehetnek.

A „cikloalkil” elnevezés 3-15 szénatomot tartalmazó, kétértékű, ciklusos vagy policiklusos alkilcsoportot jelent.

„Szubsztituált cikloalkilcsoport” olyan cikloalkilcsoportra utal, amely egy vagy több szubsztituensként például halogént, rövidszénláncú alkilcsoportot, szubsztituált rövidszénláncú alkilcsoportot, alkoxi-, alkiltio-, acetilén-, aril-, ariloxi-, heterociklusos, szubsztituált heterociklusos, hetaril-, szubsztituált hetaril-, nitro-, ciano-, tiol- és szulfamidocsoportokat tartalmaz.

A „cikloheteroalkil” fogalom olyan cikloalkilcsoportot jelent, ahol a gyűrűnek egy vagy több szénatomját heteroatom (például N, O, S vagy P) helyettesíti.

A „szubsztituált cikloheteroalkilcsoport” olyan cikloalkilcsoportokra vonatkozik, ahol a gyűrűs szénatomok közül egyet vagy többet egy heteroatom (például N, O, S vagy P atom helyettesít).

„Szubsztituált cikloheteroarilcsoport” olyan fentebb definiált cikloheteroalkilcsoportra vonatkozik, amely egy vagy több szubsztituensként halogént, rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxi-, dialkiltio-, acetilén-, amino-, amido-, karboxil-, hidroxil-, aril-, ariloxi-, heterociklusos, szubsztituált heterociklusos, hetaril-, szubsztituált hetaril-, nitro-, ciano-, tiol-, szulfonamidocsoportot vagy hasonló csoportot tartalmaz.

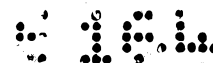
Az „alkil-cikloalkil” kifejezés -R-cikloalkilcsoportot jelent, ahol a cikloalkil egy cikloalkilcsoport és R rövidszénláncú alkilcsoport, vagy szubsztituált rövidszénláncú alkilcsoport. A cikloalkilcsoportok adott esetben szubsztituáltak lehetnek, azonban szubsztituáltak például halogén-atommal, rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxi-, alkiltio-, acetilén-, amino-, amido-, karboxil-, hidroxil-, aril-,



ariloxi-, heterociklusos, szubsztituált heterociklusos, hetaril-, nitro-, ciano-, tiol-, szulfonamido- és hasonló csoportokat tartalmaznak.

Az „alkil-cikloheteroalkil” elnevezés illeti azokat az R-cikloheteroalkil-csoportokat, amelyekben R jelentése rövidszénláncú alkil-, vagy szubsztituált rövidszénláncú alkilcsoport. A cikloheteroalkilcsoportok adott esetben szubsztituáltak vagy szubsztituensként halogénnel, rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxi-, alkiltio-, amino-, amido-, karboxil-, acetilén-, hidroxil-, aril-, ariloxi-, heterociklusos, szubsztituált heterociklusos, hetaril-, szubsztituált hetaril-, nitro-, ciano-, tiol-, szulfamido- és ezekhez hasonló csoportokkal szubsztituálva lehetnek.

A találmány szerinti vegyületek előállítását az alábbiakban vázolt 1-5. reakcióvázlatokban szemléltetjük. Az (V) és (VI) képletű vegyület előállítására általános utat mutatunk be az 1. reakcióvázlatban. Az (I) általános képletű vegyület egy előbb közölt (lásd az 5 789 416 számú US szabadalmi leírást, amelyet hivatkozásként foglalkunk leírásunkba) eljárással végeztük úgy, hogy a 6-klórpurin-ribozidot [(1) képletű vegyület] valamilyen primer aminnal, azaz R^1NH_2 összetételű aminnal reagáltattuk. A 2',3'-hidroxilcsoportok acetonid alakjában védhetők úgy, hogy az (I) általános képletű vegyületet katalitikus mennyiségű TsOH jelenlétében reagáltatjuk 2,2'-dimetoxipropánnal [Evans és munkatársai, Carbohydrat. Res., 3, 453 (1967)], s így a (II) típusú acetonidhoz jutunk. A (II) képletű vegyület 5'-hidroxilcsoportjának mezil-kloridos reakciója piridinben a (III) képletű 5'-meziláthoz vezet. Az 5'-mezilát R_5SNa -val végzett kicserélése a (IV) általános képletű szulfi-



dokat eredményezi. Ezt követően a (IV) képletű vegyületet savval kezelve felszabadítjuk a 2',3'-hidroxilcsoportokat, és így jutunk az (V) általános képletű szulfidszármazékokhoz. Az (V) képletű vegyület észterezése a (VI) általános képletű 2',3'-diésztereket szolgáltatja.

A (XV) általános képletű 2-szubsztituált származékok a 2. reakcióvázlatban bemutatott eljárással állíthatók elő. A (2) képletű 1,2,4,5-tetraacetilribofuranozid és a (VII) képletű 2-szubsztituált-6-klórpurin kondenzációjával kapjuk a (VIII) képletű 2-szubsztituált-6-klórpurin-ribozidot, amely R^1NH_2 általános összetételű primer aminnal reagáltatva a (IX) képletű 2-szubsztituált-6-alkil-amino-származékokhoz vezet. Az acetátokat hidrolizálva, majd a 2',3'-hidroxilcsoportokat acetamid formájában védve kapjuk a (XI) általános képletű vegyületeket. A (XI) képletű termék 5'-hidroxilcsoportjának az aktiválását piridinben mezil-kloriddal végezve a (XII) képletű 5'-meziláthoz jutunk. Az 5'-mezilátot R^5SNa -val kicserélve kapjuk a (XIII) általános képletű szulfidokat, ez utóbbiakból a védőcsoportot eltávolítva nyerjük a (XIV) általános képletű szulfidokat. A 2',3'-helyzetben végzett észterezés útján nyerjük a (XV) általános képletű 2',3'-diésztereket.

Az (V), (VI), (XIV) és (XV) általános képletű vegyületek oxidációját a 3. reakcióvázlatban bemutatott eljárással véghezük [Drabowicz és munkatársai, „Szulfonok és szulfoxidok kémiája”, Wiley, New York, 233-378 (1988)]. Oxidációval a megfelelő (XVI), (XVII), (XVIII) illetve (XIX) általános képletű szulfoxidokat kapjuk. További oxidációval ezekből a szulfoxidokból a (XX), (XXI), (XXII), illetve (XXIII) általános képletű szulfonokat kapjuk.



Egyik találmány szerinti vegyület különleges (specifikus) szintézisének példáját mutatjuk be a 4. reakcióvázlatban. A (7) képletű vegyület (3) képletű vegyületből kiinduló előállítását a 3. reakcióvázlatban illusztráljuk. A (3) képletű vegyületet az (1) képletű 6-klórpurin-ribozidból és 3-(R)-amino-tetrahidrofuránból állítottuk elő előzőleg közölt eljárás útján (lásd az 5 789 164 számú US szabadalmi leírást). A 2'- és 3'-hidroxilcsoportokat dimetoxipropánnal katalitikus mennyiségű TsOH jelenlétében reagáltatva a (4) acetonidot kaptuk. A (4) acetonidot mezil-kloriddal piridinben 0 °C hőmérsékleten reagáltatva kaptuk az (5) képletű mezilátot, és ezt acetónitril és víz elegyében nátrium-metántioláttal reagáltatva kaptuk a (6) képletű szulfidot. Ezt követően a védőcsoportokat 80%-os ecetsav/víz eleggyel eltávolítva jutottunk a (7) képletű célvegyülethez.

A (8) képletű etil-szulfid-vegyület oxonnal végzett oxidációja [B.M. Trost és D.P. Curran: Tetrahedron Letters, **22**, 1287 (1981)] metanolban a (9) képletű szulfont eredményezte (lásd az 5. reakcióvázlatot).

A találmány továbbá a találmány szerinti A₁-agonista készítmények prekursor-anyagaira (gyógyszer-előanyagaira) is vonatkozik. A prekursor olyan hatóanyag, amelyet kémiai módon módosítottunk, és amely a hatóhelyén biológiailag hatástalan lehet, azonban egy vagy több enzimhatás vagy *in vivo* folyamat révén lebomlik vagy módosul, s így biológiailag aktív formává alakul. A találmány szerinti prekursorok farmakokinetikai profilja az anyavegyület profiljától különbözik, s ez lehetővé teszi a kedvezőbb felszívódást (abszorpciót) a nyálkahártya epithéliumán át, javítja a só formulázását és/vagy az oldható-



ságot, és kedvezőbb szisztémás stabilitást biztosíthat. A találmány szerinti vegyületek egy vagy több hidroxilcsoport közbejöttével előnyösen prekursorokká alakíthatók, és így előnyösen módosíthatók. Ezek a módosítások a következők lehetnek: (1) észter- vagy karbamátszármazékok, amelyeket az észteráz- vagy lipáz-enzimek hasítani képesek; (2) peptidek, amelyeket a specifikus vagy nonspecifikus proteínáz felismerhet; vagy (3) olyan származékok, amelyek a hatóhelyen membránszelekció következtében, vagy prekursorforma vagy módosított prekursorforma útján vagy a fenti (1)-(3) lehetőségek kombinációjával végezhetők.

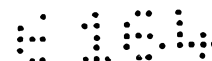
Ha egy ilyen találmány szerinti vegyület bázisos csoportot tartalmaz, akkor ebből a megfelelő savaddíciós só előállítható. A vegyületek savaddíciós sóit standard módon megfelelő oldószerben végezzük az anyavegyületből és a sav feleslegéből. A sav például sósav, brómhidrogénsav, kénsav, foszforsav, ecetsav, maleinsav, borostyánkősav vagy metánszulfonsav lehet. Ezek közül különösen jól használható a sósavas sóforma. Ha egy találmány szerinti vegyület savas csoportot tartalmaz, akkor a megfelelő kationos só képezhető. Az anyavegyületet általában feleslegben vett alkálikus reagenssel, például hidroxiddal, karbonáttal vagy alkoxiddal kezeljük, amely a megfelelő kationt tartalmazza. A gyógyászati szempontból elfogadható sókban például kationokként Na^+ , K^+ , Ca^{+2} és NH_4^+ kationokat alkalmaznak, mint a gyógyászati szempontból elfogadható sók kationjait. A gyógyászati szempontból elfogadható sókban kationokként általában Na^+ , K^+ , Ca^{+2} és NH_4^+ kationokat használnak. Egyes vegyületek belső sókat vagy ikerionokat képeznek, és ebben a formában szintén elfogadhatók.



A találmány szerinti készítmények számos különböző emlős-betegség kezelésére alkalmazhatók; előnyösen továbbá olyan emberi kóros állapotok kezelésében hasznosíthatók, amelyeket az A_1 -adenozinreceptor közvetít. Így például a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók a szívtevékenység módosítására emlősökön, ha a koszorúerek elektromos állapotát vesszük figyelembe: ezek A_1 -adenozinreceptorok stimulálásával kezelhetők. A koszorúér elektromos jellegű betegségei például kezelhetők olyan találmány szerinti vegyületekkel, amelyek a szupraventrikuláris tachikardiák, fibrilláció, pitvari remegés, pitvari lebegés, valamint az AV csomón (noduson) jelentkező „lassúgyors” (re-entrant) tachikardia. Továbbá a találmány szerinti, orálisan hatékony A_1 -agonisták, amelyek kiváló biztonsági profilt mutatnak a szupraventrikuláris aritmiák kezelésében, felhasználhatók megelőző kezelés formájában azok számára, akik a szívizom iszkémiája szempontjából erősen veszélyeztetettek.

A találmány szerinti vegyületek alkalmasak továbbá az adipociták funkciójának módosítására azáltal, hogy az A_1 -adenozinreceptort stimulálják, ami a NEFA csökkent felszabadulását idézi elő, és leptin fokozottabb kibocsátását okozzák. Így a diabetes és az elhízottság például olyan kóros állapotok, amelyek az adipociták funkciójával kapcsolatosak, és ez a találmány szerinti vegyületekkel módosítható.

A vázizomzat izomsejtjeiben az A_1 AdoR agonisták a glükóz felvétele és inzulin általi transzportjának szinergetikus stimulálását közvetítik [L. Vergauwen és munkatársai: J. Clin. Invest., **93**, 973-981 (1994)]. A találmány szerinti vegyületek egy másik gyógyászati hasznossága abban áll, hogy a glükóz szabályozása hatékonyabb, valamint a cukorbetegséggel sújtott



betegekben a glükóz szabályzása és a keringő inzulin csökkenése hatékonyabb.

Kimutatták, hogy az R-PIA A_1 -receptorantagonista a fehér adipocitákból felszabaduló leptin mennyiségét és az inzulinnal stimulálható leptintermelés növekedését növeli [M. Ozeck: Master's Thesis Univ. of Florida (1999) L. Belardinelli-vel]. Bizonyíték áll rendelkezésre abban, hogy katecholaminok gátolják a leptin termelődését adipocitákból a β -adrenerg receptorok aktiválása útján. Az a vélemény, hogy az A_1 -agonisták adipocitákra kifejtett anti- β -adrenerg hatásai szerepet játszanak a leptin fokozott felszabadulásában. A leptin funkciós szerepét megtöbbszörözi a csökkent étvágy, stimulált energiahasznosítás és megnövekedett termékenység (nemzőképesség).

A találmány szerinti készítmények felhasználhatók továbbá a központi idegrendszer idegvédelmére az A_1 -adenozinreceptor stimulálása által. A központi idegrendszer betegségei közül - például az epilepszia és a sztrók a találmány szerinti vegyületek alkalmazásával kezelhetők.

A vese vonatkozásában nyilvánvaló, hogy az A_1 AdoR elősegíti a nátrium-retenciót, elősegíti a vizeletben a nátrium kicserélését káliumra, és csökkenti a glomeruláris szűrés sebességét, így a nátrium kiválasztását [M. Gellai és munkatársai: JPET, **286**, 1191-6 (1998); C.S. Wilcox és munkatársai: J.Am.Soc.Nephrol., **10**, 714-720 (1999)]. Fennáll az a vélemény, hogy ezeket a válaszokat az adenosin krónikus, helyi termelődése váltja ki. Azaz a vesében az adenosin tónikus hatást gyakorol az A_1 AdoR stimulálásában. Ezen találmány szerinti készítmények egy további klinikai használhatósága tehát az A_1 AdoR szelektív antagonizmusa vesében a nátrium-retenció gátlásában,



a nátrium káliummal való kicserélésének a gátlása, és a glomerulális szűrés sebességének a megóvása a vesében, ha a nátriumkiválasztás megnövekedik. Minden olyan káliumtakarékos diuretikumot eredményez, amely a vesefunkciót megőrzi.

A találmány szerinti vegyületek továbbá felhasználhatók a szívizomsejtek megóvására iszkémiás epizódoktól az A_1 -adenozinreceptor stimulálásával. A találmány szerinti vegyületekkel kezelhető iszkémiás állapotok például a stabilis angina, a nem-stabilis angina, szívátültetés és szívizominfarktus.

A találmány szerinti vegyületeknek egy másik fontos tulajdonsága, hogy minden egyes vegyületnek benső (intrinzik) hatása van, amely a vegyület sajátja. (Ennek részletes kifejtését lásd T.P. Kenakin: „A stimulusra adott válasz mechanizmusai, Hatóanyag-receptor kölcsönhatás farmakológiai elemzése”, szerk. T.P. Kenakin, New York, Raven Press 39-68. old.) Ezt a benső (intrinzik) hatékonyságot nem definiálja a receptor iránti affinitás, hanem a vegyület kvantitatív hatása definiálja egy effektorrendszer (például cAMP-termelődés) aktiválódására egy adott sejttípusban. Egy adott vegyület intrinzik hatékonysága sejttípusról sejttípusra változhat és/vagy effektorrendszerrel effektorrendszerre különböző. Ha egy vegyületnek az intrinzik hatékonysága kisebb, mint egy teljes agonistáé (azaz szubmaximális), akkor az agonistát parciális agonistának nevezzük. Ennek alapján egy parciális agonista olyan molekula, mely megkötődik a receptoron, és kivált egy olyan hatást, amely kisebb, mint a teljes agonista hatása (szubmaximális); de kompetitíven antagonizálja a választ (válaszokat), amelyeket a teljes agonista kivált. Az adenosin tónikus hatása a vesefunkcióra való tekintettel kitűnő példa,



ahol a parciális A_1 -agonista várhatóan antagonistaként (például adenzinként) hat. Az adenzin tónikus hatása a vesefunkcióra való tekintettel kitűnő példa, ahol egy parciális A_1 -agonista várhatóan antagonistaként fog hatni. Nézetünk szerint a találmány szerinti vegyületek terápiásan hasznos affinitásokkal rendelkeznek az adenzin A_1 -receptor iránt, és intrinzik hatékonyságuk tartománya a teljes agonistától a parciális agonistáig terjed. Ez azt jelenti, hogy egyes vegyületeknek nem lesz hatásuk egy adott effektorrendszerben, egy adott sejttípusban, azonban teljes agonisták lesznek egy másik sejttípusban és/vagy effektorrendszerben. Az ilyen változó farmakológiai viselkedés oka a receptortartalék mérete az A_1 -adenzin-receptorra vonatkozóan bármilyen adott sejttípusban (például az AV nodális sejtekben vagy adipocitákban) és egy adott válaszra vonatkozóan. A receptortartalék (receptorkapacitás megakarítása) a receptorok összes száma mínusz receptorfrakció, amely ahhoz szükséges, hogy a maximális választ váltsa ki teljes agonista alkalmazásával [L.E. Limbird: Sejtfelületi receptorok: elmélet és módszerek rövid tárgyalása, Kluwer Acad. Pub., Boston, Massachusetts (1996)] Ennek alapján az agonista lehet teljes agonista egy válasz kiváltásában, és parciális agonista egy másik válasz kiváltásában, más szövetben vagy sejtekben; és antagonistá is lehet, vagy elvesztheti aktivitását egy harmadik válasz esetében egy másik szövetben vagy sejtkben. Következésképpen egy kiválasztott célra irányzott parciális agonista valószínűleg kevesebb mellékhatást idéz elő, mint egy teljes agonista. Ennek következtében egy teljes agonista az illető receptor által közvetített valamennyi hatást kiváltja, míg ez nem érvényes a parciális agonista eseté-



ben. A találmány szerinti vegyületek A_1 -receptorhatások iránti affinitásuk alapján, valamint az A_1 -receptor által közvetített válaszok kiváltásában mutatott hatékonyságuk és szelektivitásuk alapján lehetőséget adnak a terápiás intervencióra a fentebb leírt többszörös kóros állapotokban.

A parciális A_1 -agonistáknak egy további kedvező hatásuk nyilvánul meg krónikus terápiában, mivel kisebb valószínűséggel idézik elő az A_1 -receptor érzékenységének a csökkenését [R.B. Clark és munkatársai: TIPS **20**, 279-286 (1999)], és ennek következtében fellépő mellékhatásokat. Amidőn egy teljes agonistát (R-N⁶-fenilizopropiladenozin, R-PIA) adagoltunk hét napon át, akkor az A-receptor érzékenysége csökkent a dromotróp válasz szempontjából tengerimalacon [megjegyzés: a receptorok számában csökkenést figyeltek meg; D.M. Dennis és munkatársai: JPET, **272**, 1024-1035 (1995)]. Az A_1 -agonista gátló hatást fejtett ki a cAMP termelésére adenilát-cikláz által adipocitákban, amint ezt kimutatták, és A_1 -agonistával védett krónikus kezelés esetén is deszenzibilizálta azt [W.J. Parsons és G.L. Stiles: J. Biol. Chem., **262**, 841-847 (1987)].

A találmány szerinti készítmények orálisan, intravénásan, bőrön keresztül, bóluszformában, nazálisan, inhalálással vagy bármelyik más ismert módszerrel adagolhatók, amelyek ismereteseik gyógyhatású anyagok adagolására. A kezelés módja abban áll, hogy egy kiválasztott vegyület hatásos mennyiségét előnyösen egy gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagban diszpergáljuk. A hatóanyag adagolási egységét általában a 0,01 mg/kg és 100 mg/kg közötti tartományból választjuk, azonban a szakterületen jártas személyek könnyen meghatározhatják



a kezelés módját a kezelés útja, valamint a beteg életkora és állapota szerint.

A találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények és/vagy származékaik oldatokként vagy parenterális adagolásra alkalmas, liofilizált porokként formálhatók. A porok megfelelő oldószer vagy más, gyógyászati szempontból hatásos vivőanyagok alkalmazásával felhasználás előtt rekonstituálhatók. A porok rekonstitúciója a megfelelő oldószer vagy más, gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyag hozzáadásával történik felhasználás előtt. Ha a készítményeket folyékony formában alkalmazzuk, akkor előnyösen pufferolt, izotóniás konyhasóoldatok, standard 5% dextrózzal vízben, valamint pufferolt nátrium- és ammónium-acetát-oldat. Ezek a folyékony összetételek alkalmas parenterális adagolásra, azonban orális adagolásra is felhasználhatók. Kívánatos lehet hozzáadni olyan segédanyagokat, mint a polivinil-pirrolidon, zselatin, hidroxicellulóz, akác, polietilén-glikol, mannit, nátrium-klorid, nátrium-citrát vagy egyéb adalékok, amelyek a szakterületen jártas egyének számára ismertek, beleértve a találmány szerinti vegyületeket is. Egy más eljárás szerint a hatásos vegyületeket kapszulázhatjuk, tablettázhatjuk, vagy emulzió vagy szirup formájában előkészíthetjük orális adagolás céljára. Gyógyászati szempontból elfogadható szilárd vagy folyékony vivőanyagok adhatók a készítményekhez annak erősítésére vagy stabilizálására, vagy a készítmény előállításának a megkönnyítésére. A folyékony vivőanyagok közé tartoznak például a szirupok, szerecsendióolaj, olívaolaj, glicerin, sóoldat, alkoholok és víz. A szilárd segédanyagok közé tartoznak: a keményítő, laktóz, kalcium-szulfát-dihidrát, terra alba, magnézium-sztearát.



rát és sztearinsav, talkum, pektin, akácmézga, agar és zselatin. A vivőanyagok továbbá lassú felszabadulást biztosító anyagot, így glicerín-monosztearátot vagy glicerín-disztearátot tartalmazhatnak önmagában vagy valamilyen viasszal összekeverve. A szilárd vivőanyag mennyisége változó, azonban előnyösen körülbelül 20 mg és körülbelül 1 g között váltakozik az adagolási egységre vonatkoztatva. A gyógyszerészi adagolási egységformákat a szokásos eljárásokkal, így például őrléssel, keveréssel, granulálással és szükség esetén préseléssel alakítjuk tablettáformára; keményszselatin-kapszulaforma kialakítására. Amennyiben folyékony vivőanyagot alkalmazunk, akkor a készítmény szirup, elixír, emulzió, vagy vizes vagy nem-vizes szuszpenzió alakjában van. Egy ilyen folyékony gyógyszerformát közvetlenül adagolhatunk vagy lágy zselatinkapszulába tölthetjük.

Az alábbi példák a találmány szemléltetését szolgálják, azonban nem céljuk a találmány oltalmi körének a korlátozása; hanem a találmány szerinti vegyületek elkészítésének módját és a találmány szerinti vegyületek alkalmazását kívánják bemutatni.

1. példa

Közbenső termék: (4-{6-[(3R)-oxolan-3-il)amino]purin-9-il)-(1R,2R,5R)-7,7'-dimetil-3,6,8-trioxabicyclo[3.3.0]okt-2-il)metan-1-ol [(4) képletű vegyület]

2,0 g (6,0 mmol) (3) képletű vegyület és 1,2 g (11,8 mmol) 2,2-dimetoxipropán 20 ml dimetilformamiddal készült oldathoz 50 mg (0,26 mmol) p-toluolszulfonsavat adtunk 70 °C hőmérsékleten. Az elegyet 48 órán át 70 °C hőmérsékleten tartottuk, majd a reakcióelegyet vákuumban bepárolva szilárd anyagot kaptunk. Ezt a szilárd anyagot 3 ml metanolban oldottuk, és



50 ml dietiléterrel eldolgoztuk (trituráltuk). Az így kapott kristályokat vákuummal szűrve jutottunk a (4) képletű közbenső termékhez.

190 mg (0,5 mmol) (4) képletű vegyület és 5 ml vízmentes piridin oldatához 80 μ l (1 mmol) mezil-kloridot adtunk 0 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten 2 órán át kevertük, majd a piridint vákuumban eltávolítottuk, a maradékot 50 ml diklórmétánban felvettük, háromszor mostuk egyenként 20 ml vízzel, és vízmentes nátrium-szulfáton szárítottuk. Bepárlás után az (5) képletű terméket fehér hab formájában kaptuk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,4 (s, 3H), 2,0-2,2 (m, 1H), 2,3-2,5 (m, 1H), 2,9 (s, 3H), 3,7-4,2 (m, 4H), 4,4-4,6 (m, 3H), 4,8-5,0 (bs, 1H), 5,1-5,2 (bs, 1H), 5,4-5,5 (bs, 1H), 6,1 (s, 1H), 6,4-6,6 (bs, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,4 (s, 1H).

150 mg (5) képletű mezilát, 150 mg metántiolát, 2 ml acetonitril és 1 ml víz keverékét 70 °C hőmérsékleten 2 órán át melegítettük. Az oldószert vákuumban eltávolítva a kapott maradékot preparatív vékonyrétegekromatográfiával (VRK) tisztítottuk. Eluálószerként metanol és diklórmétán 1:19 arányú elegyet alkalmazva jutottunk a (6) képletű vegyülethez.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,35 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,90-2,05 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,70 (AB kontroll dublettje, 2H), 3,75-3,90 (m, 2H), 3,95-4,00 (m, 2H), 4,3-4,4 (m, 1H), 4,8-4,95 (m, 1H), 5,00-5,05 (m, 1H), 5,45-5,50 (d, 1H), 6,00-6,10 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,3 (s, 1H).



2-{6-[(3R)-Oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-(metiltio-metil)oxolan-3,4-diol [(7) képletű vegyület]

50 mg (6) képletű vegyületet 8 ml ecetsav és 2 ml víz elegyében oldva 90 °C hőmérsékleten 16 órán át melegítettünk. Az oldószereket vákuumban lepároltuk, és a maradékot preparatív vékonyrétegkromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként metanol és diklórmétán 1:9 térfogatarányú elegyét alkalmazva kaptuk a (7) képletű vegyületet.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,90-2,05 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 2H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,90-4,00 (m, 2H), 4,30-4,45 (m, 2H), 4,50-4,55 (m, 1H), 4,75-4,95 (m, 1H), 5,90-5,95 (m, 1H), 6,30-6,60 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,25 (s, 1H).

2-{6-[(3R)-Oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-(etiltio)metiloxolán-3,4-diol [(8) képletű vegyület]

A (8) képletű vegyületet hasonló módon állítottuk elő, mint a (7) képletű vegyületet, azonban metántiolát helyett etántiolátot használtunk. (M+1) = 382,30.

2-{6-[(3R)-Oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-[(metiletiltio)metil]oxolán-3,4-diol [(10) képletű vegyület]

A (10) képletű vegyületet hasonló módon állítottuk elő, mint a (7) képletű vegyületet, azonban a metántiolát helyett izopropántiolátot alkalmaztunk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,25 (d, 6H), 1,90-2,05 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,85-2,87 (d, 2H), 2,95 (szeptett, 1H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,95-4,05 (m, 2H), 4,35-4,40 (m, 2H), 4,50-4,55 (m, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 5,90-5,95 (d, 1H), 6,85-6,95 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,25 (s, 1H).

2-{6-[(3R)-Oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-(feniltiometil)oxolán-3,4-diol [(11) képletű vegyület]

A (11) képletű vegyületet hasonló módon állítottuk elő, mint a (7) képletű vegyületet, azonban metántiolát helyett feniltiolátot használtunk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,95-2,05 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 3,2 (d, 2H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,95-4,10 (m, 2H), 4,34-4,40 (d, 1H), 4,45 (t, 1H), 4,50-4,55 (m, 1H), 4,80-4,90 (m, 1H), 5,85 (d, 1H), 6,70-6,80 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,75 (s, 1H), 8,25 (s, 1H).

2-{6-[(3R)-Oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-[(4-metoxifeniltio)metil]oxolán-3,4-diol [(12) képletű vegyület]

Ezt a vegyületet ugyanolyan módon készítettük, mint a (7) képletű vegyületet, azonban metántiolát helyett 4-metoxifeniltiolátot alkalmaztunk. (M+1) = 460,4.

2-{6-[(3R)-Oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-[(4-klór-feniltio)metil]oxolán-3,4-diol [(13) képletű vegyület]

A cím szerinti vegyületet hasonló módon készítettük, mint a (7) képletű vegyületet, azonban metántiolát helyett 4-klór-feniltiolátot használtunk. (M+1) = 464,3.

2-{6-[(3R)-Oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-[(4-fluorfeniltio)metil]oxolán-3,4-diol [(14) képletű vegyület]

Ezt a vegyületet hasonló módon készítettük, mint a (7) képletű vegyületet, azonban metántiolát helyett 4-fluorfeniltiolátot használtunk. (M+1) = 448,3.

2-{6-[(3R)-Oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-
[(4-metilfeniltio)metil]oxolán-3,4-diol [(15) képletű vegyü-
let]

Ezt a vegyületet hasonló módon állítottuk elő, mint a (7) képletű vegyületet, azonban metántiolát helyett 4-metilén-feniltiolátot használtunk. $(M+1) = 444,38$.

2-{6-[(3R)-Oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-
{[4-(trifluormetil)feniltio]metil}oxolán-3,4-diol [(16) képle-
tű vegyület]

A cím szerinti vegyületet hasonló módon állítottuk elő, mint a (7) képletű vegyületet, azonban metántiolát helyett trifluormetilfeniltiolátot használtunk. $(M+1) = 488,36$.

2-{6-[(3R)-Oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-
[(2-metoxifeniltio)metil]oxolán-3,4-diol [(17) képletű vegyü-
let]

A cím szerinti vegyületet hasonló módon állítottuk elő, mint a (7) képletű vegyületet, azonban metántiolát helyett 2-metoxifeniltiolátot használtunk. $(M+1) = 460,4$.

[5-{6-[(3R)-Oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-
3,4-dihidroxioxolan-2-il]-(etilszulfonil)metán [(9) képletű
vegyület]

(8) képletű szulfid hűtött metanolos oldatához 0 °C hő-
mérsékleten nitrogéngáz alatt 3 ekv. oxont (kálium-peroxi-
monoszulfátot) adtunk, és a reakciót ugyanezen a hőmérsékleten
egy órán át kevertük. A kiindulási anyag elfogyása után (amit
vékonyrétegekromatográfia útján ellenőriztünk) a reakcióelegyet
bepároltunk, és egy kis méretű szilikagél dugón szűrtük. A ter-
méket preparatív vékonyrétegekromatográfia segítségével (elu-
álószerként metanol és diklórmétán 1:19 arányú elegyével)

tisztítva a (9) képletű vegyületet szürkésfehér, higroszkópos szilárd anyag alakjában kaptuk. $(M+1) = 414,28$.

2-{6-[(3R)-Oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-[(2,3-difluorfeniltio)metil]oxolán-3,4-diol [(18) képletű vegyület]

A cím szerinti vegyületet hasonló módon állítottuk elő, mint a (7) képletű vegyületet, azonban metántiolát helyett 2,4-difluorfeniltiolátot használtunk. $(M+1) = 466,23$.

2-{6-[(3R)-Oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-[(2,6-diklórfeniltio)metil]oxolán-3,4-diol [(19) képletű vegyület]

Ezt a vegyületet a (7) képletű vegyülethez hasonlóan állítottuk elő, azonban metántiolát helyett 2,6-diklórfeniltiolátot használtunk. $(M+1) = 498,18$.

2-{6-[(3R)-Oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-[(3-fluorfeniltio)metil]oxolán-3,4-diol [(20) képletű vegyület]

A cím szerinti vegyületet hasonlóképpen állítottuk elő, mint a (7) képletű vegyületet, azonban metántiolát helyett 3-fluorfeniltiolátot használtunk. $(M+1) = 448,26$.

2-{6-[(3R)-Oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-[(2-fluorfeniltio)metil]oxolán-3,4-diol [(21) képletű vegyület]

A cím szerinti vegyületet hasonlóképpen állítottuk elő, mint a (7) képletű vegyületet, azonban metántiolát helyett 2-fluorfeniltiolátot alkalmaztunk. $(M+1) = 448,24$.

5-{6-[(3R)-Oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(2S,3S,4R,5R)-4-acetiloxi-2-[(fluorfeniltio)metil]oxolán-3-il-acetát [(22) képletű vegyület]

139 mg (21) képletű vegyület és 2 ml piridin oldatához 23 °C hőmérsékleten 0,1 ml ecetsavanhidridet adtunk. Az elegyet 3 órán át 23 °C hőmérsékleten 0,1 ml ecetsavanhidridet adtunk. Az elegyet 3 órán át 23 °C hőmérsékleten tartottuk, majd vákuumban bepároltuk. A maradékot 50 ml diklórmétánban oldottuk, háromszor mostuk 10 ml vízzel, és vízmentes nátrium-szulfáton szárítottuk. Az elegyet vákuumban bepároltuk, és a maradékot gyorskromatográfiával („flash”) tisztítottuk. Eluálószerként diklórmétán és metanol 20:1 arányú elegyét alkalmazva, majd 9:1 arányú elegyre áttérve a (22) képletű vegyületet 170 mg hozammal nyertük.

2-[(5-{6-[(3R)-Oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(2S,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxioxolan-2-il)metiltio]benzoesav-metilészter [(23) képletű vegyület]

0,377 g (1 mmol) (4) képletű vegyület és 5 ml tetrahidrofurán (röviden: THF) oldatához 0,524 g (2 mmol) trifenilfoszfint, 0,40 ml (2 mmol) DEAD-t adtunk, és a reakcióelegyet 5 percig kevertük, majd 0,5 ml karbometoxi-tiofenolt adtunk hozzá. A reakcióelegyet keverés közben visszafolyatós hűtő alatt forraltuk. 72 órás reflux után a reakcióelegyet vákuumban bepároltuk, és a maradékot oszlopkromatográfiával dolgoztuk fel (eluálószerként 20% etilacetátot tartalmazó hexánt használtunk. Így világos, viszkózus, olajszerű terméket kaptunk. Ezt 8 ml ecetsavval és 2 ml vízzel kevertük, és 80 °C hőmérsékleten 16 órán át melegítettük. Az oldószereket vákuumban eltávolítva a maradékot preparatív VRK útján tisztítottuk.

Eluálószerként metanol és diklórmétán 1:9 arányú elegyét alkalmaztuk, így a (23) képletű vegyülethez jutottunk. $(M+1) = 488,5$.

2-[(5-{6-[(3R)-Oxolan-3-il)amino]purin-9-il})-(2S,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxioxolan-2-il)metiltio]fenil-N-metilkarboxamido-benzoát [(24) képletű vegyület]

A (23) képletű vegyületet 2 ml 40%-os vizes metilamin és 2 ml izopropanol elegyében 16 órán át 70 °C hőmérsékleten melegítettük. Utána az oldószereket vákuumban eltávolítottuk, és a maradékot preparatív VRK-val tisztítottuk. Eluálószerként metanol és diklórmétán 1:9 arányú elegyét alkalmazva jutottunk a (24) képletű vegyülethez. $(M+1) = 487,5$.

2-{6-[(3R)-Oxolan-3-il)amino]purin-9-il})-(4S,5S,2R,3R)-5-(benzoxazol-2-iltiometil)oxolán-3,4-diol [(25) képletű vegyület]

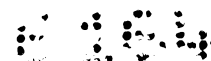
A cím szerinti vegyületet a (23) képletű vegyülethez hasonlóan állítottuk elő, azonban 2-karbometoxi-tiofenol helyett 2-merkaptobenzoxazolt alkalmaztunk. $(M+1) = 471,4$.

2-{6-[(3S)-Oxolan-3-il)amino]purin-9-il})-(4S,5S,2R,3R)-5-[(1-metil-imidazol-2-iltio)metil]oxolán-3,4-diol [(26) képletű vegyület]

A (26) képletű vegyületet a (23) képletű vegyülethez hasonló módon állítottuk elő, azonban 2-karbometoxitiofenol helyett 2-merkaptó-1-metilimidazolt alkalmaztunk. [MS 434,4 $(M+1)$].

2-{6-[(3S)-Oxolan-3-il)amino]purin-9-il})-(4S,5S,2R,3R)-5-(pirimidin-2-iltiometil)oxolán-3,4-diol [(27) képletű vegyület]

A (27) képletű vegyületet a (23) képletű vegyülethez hasonló módon állítottuk elő, azonban 2-karbometoxitiofenol helyett 2-merkaptopirimidint használtunk. MS = 432,4 $(M+1)$.



2-{6-[(3R)-Oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-(2-piridil-tiometil)oxolán-3,4-diol [(28) képletű vegyület]

A (28) képletű vegyületet a (23) képletű vegyülethez hasonló módon állítottuk elő, azonban 2-karbometoxitiofenol helyett 2-merkaptopiridint használtunk. MS = 431,4 (M+1).

2-{6-[(3S)-Oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-(4-piridil-tiometil)oxolán-3,4-diol [(29) képletű vegyület]

A (29) képletű vegyületet a (23) képletű vegyülethez hasonló módon állítottuk elő, azonban 2-karbometoxitiofenol helyett 4-merkaptopiridint használtunk. MS = 431,4 (M+1).

5-{6-[(3R)-Oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(2S,3S,4R,5R)-4-acetiloxi-2-[(4-fluorfeniltio)metil]oxolan-3-il)-acetát [(30) képletű vegyület]

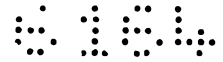
(M+1) = 532,17.

2. példa

Kötésvizsgálatok: DDT₁ sejtek

Sejttenyészet

A DDT sejteket (hőrcsög ondóvezetékének simaizomzatától származó sejtvonal) egyrétegű formában szaporítottuk Petri-csészékben Dulbecco-féle módosított Eagle-közegben (röviden: DMEM), amely 2,5 g/ml amfotericin B-t, 100 µ/ml (nemzetközi egység/ml) penicillin G-t, 0,1 mg/ml streptomycin-szulfátot és 5% szarvasmarha-magzatszérumot tartalmazott 95% levegőből és 5% szén-dioxidból álló, nedvesített atmoszférában. A sejteket hetenként kétszer diszpergáltuk Hank-féle kiegyensúlyozott só-oldatban (HBSS), amely 1 mmol/l EDTA-t tartalmazott, a két-vegyértékű kationok nélkül. Ezt követően a sejteket $1,2 \times 10^5$ sejt per lemez sűrűségben oltottuk a tenyésztőközegre (tápta-



lajra), és a vizsgálatokat 4 nappal később, megközelítőleg az egybefüggő réteg kialakulása előtt 1 nappal végeztük.

Membránkészítmények

Az összetapadt sejteket kétszer mostuk 10 ml HBSS-oldattal, egy gumieszközzel a lemezről 5 ml 50 mmol/l Tris-HCl pufferoldattal (pH=7,4) 4 °C hőmérsékleten lekapartuk, majd a szuszpenziót 10 másodpercig homogenizáltuk. Ezt követően a szuszpenziót 27000 x g sebességgel 10 percig centrifugáltuk. A pelletet a homogenizáló pufferben ismét szuszpendáltuk, és a fentebb leírtak szerint centrifugáltuk. A végső pelletet ismét szuszpendáltuk, és a fentebb leírtak szerint centrifugáltuk. A végső pelletet ismét szuszpendáltuk (reszuszendáltuk) 1 térfogat 50 mmol/l Tris-HCl pufferoldatban (pH=7,4), amely 5 mmol/l $MgCl_2$ -ot tartalmazott az A_1 AdoR mérések esetében. A [^{35}S]GTP γ S kötésvizsgálat során a végső pelletet reszuszendáltuk 50 mmol/l Tris-HCl-ben (pH=7,4), amely 5 mmol/l $MgCl_2$ -ot, 100 mmol/l NaCl-t és 1 mmol/l ditiotreitolt tartalmazott. Ezt a membránszuszpensiót 10 percre cseppfolyós nitrogénbe helyeztük, utána felolvasztottuk, és így használtuk a mérésekhez. A proteintartalmat BradfordTM mérőkészlettel standardként szarvasmarha-szérumalbumin alkalmazásával határoztuk meg.

A kompetitív kötés mérése

Sertésből származó striatumot (csíkkolt testből származó szövetkészítményt) állítottunk elő úgy, hogy 50 mmol/l Tris pufferoldattal (a szövettömeg ötszörös térfogatával, pH=7,4) homogenizáltuk, majd 19000 percenkénti fordulatszám sebességgel 25 percig 4 °C hőmérsékleten centrifugáltuk, a felülúszót elvetettük, és ezt a folyamatot kétszer ismételtük. A találmány szerinti prevegyületek vizsgálatát azzal a céllal végez-



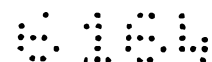
tük, hogy meghatározzuk a sertés striatum membránkészítményben vagy DDT₁ membránpreparátumban lévő A₁-receptor iránti affinitásukat. Röviden, 0,2 mg, sertésből származó striatum membránt, illetve DDT₁ sejtmembránt adenzin-dezaminázzal és 50 mmol/l Tris-pufferoldattal (pH=7,4) kezeltünk, majd kevertük. A sertésmembránokhoz 2 µl olyan oldatot adtunk, amelyet a találmány szerinti vegyületek DMSO-val készült törzsoldatának sorozathígításával készítettünk 100 mikromoláristól 10 nanomolárisig terjedő koncentrációtartományban. A kontrollállatoknak csak 2 µl DMSO-t adtunk, majd az antagonist [3H] 8-ciklopentilxantint (CPX) a striatum esetében, illetve a agonista [3H] 2-klór-6-ciklopentiladenozint (CCPA) a DDT₁ membránok esetében Tris-pufferben (50 mmol/l, pH=7,4) adtuk hozzá, s így 2 nmol/l végső koncentrációt értünk el. Az elegyet 23 °C hőmérsékleten 2 órán át inkubáltuk, majd az oldatokat szűrtük, miközben egy membrángyűjtő eszközt alkalmaztunk a membránok háromszori mosásával. A szűrőkorongokat szcintillációs koktélban számláltuk, s így kaptuk a triciált CPX kiszorított mennyiséget, vagy a találmány szerinti, kompetitíven kötődő vegyületek által kiszorított mennyiséget. Több, mint 5-pontos görbét alkalmaztunk a Ki-értékek képzésére; a vizsgálatok számát az alábbi 1. táblázatban feltüntettük.

1. táblázat

A vegyület száma	K _i -DDT ₁ sejtmembrán	K _i -sertés-striatum
7.	--	222 nmol/l
10.	--	188 nmol/l
11.	--	44 nmol/l
12.	820 nmol/l	--
14.	363 nmol/l	--
15.	922 nmol/l	--
16.	7701 nmol/l	--
17.	947 nmol/l	--

3. példa[³⁵S]GTPγS kötési vizsgálatok

Az A₁-agonistával stimulált [³⁵S]GTPγS kötést Gierschik és munkatársai (1991) és Lorenzen és munkatársai (1993) módosított módszerével határoztuk meg. 30-50 μg membránproteint inkubáltunk 0,1 ml térfogatban, amely 50 mmol/l Tris-HCl puffer (pH=7,4), 5 mmol/l MgCl₂-ot, 100 mmol/l NaCl-t, 1 mmol/l ditiotritolt, 0,2 egység/ml adenosin-dezaminázt, 0,5% BSA-t, 1 mmol/l EDTA-t, 10 mmol/l GDP-t és 0,3 nmol/l [³⁵S]GTPγS-t tartalmazott CPA változó koncentrációival vagy CPA nélkül. Az inkubálást 90 percig végeztük 30 °C hőmérsékleten. A nem-specifikus kötést 10 μmol/l GTPγS hozzáadásával határoztuk meg. Az agonistával stimulált kötést úgy határoztuk meg, mint a CPA jelenlétében kialakult teljes kötés és a CPA nélkül fennálló alapkötés (bazális kötés) különbségét. Előzőleg megjelent közlemények kimutatták, hogy az agonistával stimulált [³⁵S]GTPγS kötés a GTP jelenlététől függ [Gierschik és munkatársai (1991); Lorenzen és munkatársai (1993); Traynor & Nahorski



(1995)]. Előzetes kísérletek során megfigyeltük, hogy 10 $\mu\text{mol/l}$ GTP eredményezte a CPA-függő [^{35}S]GTP γS kötés optimális stimulálását, ezért az összes vizsgálatainkban ezt a koncentrációt alkalmaztuk. A telítési vizsgálatok során 0,5 nmol/l [^{35}S]GTP γS -t inkubáltunk 0,5-1000 nmol/l GTP γS -vel. Az inkubálás befejezése után valamennyi szuszpenziót szűrtük, és a megmaradt radioaktivitást a fentebb leírtak szerint meghatároztuk. Az eredményeket az N-6-ciklopentiladenozin (CPA) teljes agonistára vonatkoztatott, normalizált (százalékos) értékekben adtuk meg.

2. táblázat

A vegyület száma	GTP γS
CPA	100%
8.	104%
12.	52%
13.	69%
14.	61%
15.	48%
16.	31%
17.	52%

4. példa

A cAMP mérése

A szcintillációs megközelítő mérést (SPA) az Amersham Pharmacia Biotech (Biotrac sejtkommunikációs vizsgálatok) leírása alapján végeztük a cAMP-elleni nyúl-antitestek alkalmazásával, valamint hozzáadott adeonizin-3',5'-ciklikus foszforsav 2'-O-szukcinil-3- [^{125}J] jódtirozin-metilészter nyomkövető alkalmazásával, továbbá fluoromikroszférák alkalmazásával,



amelyek nyúl elleni specifikus antitesteket tartalmaztak. Röviden: a DDT₁ sejteket átlátszó alapú, opak falú 96-üreges mikrotitráló lemezekben tenyésztettük üregenként 10⁴ és 10⁶ sejtszám közötti tartományban 40 µl HBSS-ben 37 °C hőmérsékleten (5% CO₂ és 95%-os nedvesség). A találmány szerinti részleges vagy teljes A₁-agonistákat 5 µl térfogatban inkubáltuk különböző koncentrációkban a DDT₁ sejtekkel 50 µmol/l rolipram és 5 µmol/l forskolin jelenlétében 10 percig 37 °C hőmérsékleten. A sejteket közvetlenül vetettük alá lízisnek úgy, hogy 5 µl 10%-os dodecil-trimetil-ammónium-bromid-oldattal kezeltük a sejteket, majd mikrolemezrázó berendezésben rázattuk. Öt perces inkubálás után immunreagensoldatot (150 µl térfogatban, amely egyenlő térfogatban tartalmazta a nyomkövető vegyületet, antiszérumot, és SPA fluoroszférákat) adtunk minden egyes üregbe, majd a lemezt zártuk. 15-20 órán át 23 °C hőmérsékleten tartottuk, majd a fluoromikroszférákhoz kötött [¹²⁵J] cAMP mennyiségét úgy határoztuk meg, hogy mikrotitráló lemezleolvassó szcintillációs számláló berendezésben 2 percen át számlálást végeztünk. A beütések számát a cAMP esetére kialakított standard görbékkel összehasonlítva kaptuk a sejt lízise után jelenlévő cAMP értéket. A megadott eredmények a CPA N-6-ciklopentiladenozin-ra vonatkoztatott normalizált értékek. Ennek alapján a CPA, mint teljes agonista a forskolinnal indukált cAMP képződés mennyiségét az alapszintekre csökkentette.

3. táblázat

A vegyület száma	cAMP
CPA	107%
8.	37%
12.	-9%
13.	30%
14.	47%
15.	22%
16.	22%
17.	18%

Szabadalmi igénypontok

1. Az (Ia) általános képletű vegyületek, ahol

X^1 jelentése S, S(O) és S(O)₂, amelyben

R^1 jelentése 3-15 szénatomot tartalmazó, monociklusos vagy polyciklusos heterociklusos csoport, amelyben legalább az egyik szénatom helyett N, O, P atomot vagy S-(O)₀₋₂ képletű csoportot hordoz, s ahol R^1 nem tartalmaz epoxidcsoportot;

R_2 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, CF₃ vagy cianocsoport;

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy -(CO)-R' vagy -(CO)-R'' képletű csoport, amelyben R' és R'' független jelentése 1-15 szénatomos alkil-, 2-15 szénatomos alkenil-, 2-15 szénatomos alkinilcsoport, heterociklil-, aril- vagy heteroarilcsoport, ahol az alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heterociklil- és heteroarilcsoport adott



esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül halogénatommal, nitrocsoporttal, heterociklil-, aril-, heteroarilcsoporttal, CF_3 , CN , OR^{20} , SR^{20} , S(O)R^{22} , SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N(R}^{20})_2$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CON(R}^{20})_2$, $\text{N(R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CON(R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{C(NR}^{20})\text{NHR}^{23}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $\text{CON(R}^{20})_2$, $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{OCONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, OC(O)R^{20} , $\text{C(O)OCH}_2\text{OC(O)R}^{20}$ vagy $\text{OCON(R}^{20})_2$ csoporttal helyettesítve lehet; és adott esetben minden egyes tetszőleges heteroaril-, aril- vagy heterociklilszubsztituens halogénatommal, nitro-, alkil-, CF_3 , amino-, mono- vagy dialkilamino-, alkil- vagy aril- vagy heteroaril-amidcsoporttal, $\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $\text{CON(R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{CON(R}^{20})_2$, OC(O)R^{20} , $\text{OC(O)N(R}^{20})_2$, SR^{20} , $-\text{S(O)R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N(R}^{20})_2$, ciano- vagy OR^{20} képletű csoporttal szubsztituálva lehet; ahol

R_5 jelentése 1-15 szénatomos alkil-, 2-15 szénatomos alkenil-, 2-15 szénatomos alkinil-, heterociklil-, aril- vagy heteroarilcsoport, amelyekben az alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heterociklil- vagy heteroarilcsoport adott esetben 1-3-szorosan, egymástól függetlenül halogénatommal, alkil-, nitro-, heterociklil-, aril-, heteroarilcsoporttal, ciano-csoporttal, CF_3 csoporttal, CN , OR^{20} , SR^{20} , $\text{S(O)}_3\text{R}^{22}$, S(O)R^{22} , SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N(R}^{20})_2$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CON(R}^{20})_2$, $\text{P(O)(OR}^{20})_2$, $\text{N(R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CON(R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{C(NR}^{20})\text{NHR}^{23}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $\text{CON(R}^{20})_2$, $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{OCONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, OC(O)R^{20} , $\text{C(O)OCH}_2\text{OC(O)R}^{20}$ vagy $\text{OCON(R}^{20})_2$ csoporttal helyettesítve lehetnek, és ahol egy tetszőleges heteroaril-, aril- vagy heterociklilszubsztituens adott esetben halogénatommal, nitro-, alkil-, CF_3 , amino-, mono- vagy dialkilamino-, al-



kil- vagy aril- vagy heteroaril-amidcsoporttal $\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$, SR^{20} , $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, CN vagy OR^{20} csoporttal helyettesítve lehet; ahol

R^{20} jelentése hidrogénatom, 1-15 szénatomos alkil-, 2-15 szénatomos alkenil-, heterociklil-, aril- vagy heteroarilcsoport, ahol az alkil-, alkenil-, alkinil-, heterociklil-, aril- és heteroarilcsoport adott esetben függetlenül 1-3 halogénatommal, alkil-, mono- vagy dialkilamino-, alkil- vagy aril- vagy heteroaril-amidcsoporttal, cianocsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxicssoporttal, CF_3 , aril- vagy heteroarilcsoporttal szubsztituálva lehet; és

R^{22} jelentése 1-15 szénatomos alkil-, 2-15 szénatomos alkenil-, 2-15 szénatomos alkinil-, heterociklil-, aril- vagy heteroarilcsoport, amely alkil-, alkenil-, alkinil-, heterociklil- vagy heteroarilcsoport adott esetben 1-3-szorosan, egymástól függetlenül halogénatommal, alkil-, mono- vagy dialkil-amino-, alkil- vagy aril- vagy heteroaril-amidcsoporttal, cianocsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxicssoporttal, CF_3 vagy heteroarilcsoporttal szubsztituálva lehet.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

R_2 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, CF_3 vagy cianocsoport;

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, $-(\text{CO})-\text{R}'$ vagy $-(\text{CO})-\text{R}''$ képletű csoport, amelyben R' és R'' jelentése egymástól függetlenül 1-15 szénatomos alkil-, heterociklil-, aril- vagy heteroarilcsoport, ahol az alkil-, aril-, heterociklil- és heteroarilcsoport adott esetben 1-2-szeresen, egymástól függetlenül



halogénatommal, NO_2 -, heterociklil-, aril-, heteroaril-, CF_3 , ciano-, OR^{20} , $\text{S(O)}\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N(R}^{20})_2$, $\text{N(R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CON(R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{C(NR}^{20})\text{NHR}^{23}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $\text{CON(R}^{20})_2$, $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ képletű csoporttal lehet szubsztituálva, és ahol mindegyik tetszőleges heteroaril-, aril- vagy heterociklil-szubsztituens adott esetben még további halogénnel, nitro-, alkil-, CF_3 , amino-, mono- vagy dialkilamino-, ciano- vagy OR^{20} képletű csoporttal szubsztituálva lehet;

R_5 jelentése 1-15 szénatomos alkil-, 2-15 szénatomos alkenil-, 2-15 szénatomos alkinil-, heterociklil-, aril- vagy heteroarilcsoport, ahol az alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heterociklil- és heteroarilcsoport adott esetben 1-3 szubsztituensként függetlenül halogénnel, alkil-, heterociklil-, aril-, heteroaril-, CF_3 csoporttal, ciano-, OR^{20} , SR^{20} , $\text{N(R}^{20})_2$, SOR^{22} , $\text{S(O)}_3\text{R}^{20}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N(R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CON(R}^{20})_2$, COR^{20} , CO_2R^{20} vagy $\text{CON(R}^{20})_2$ képletű csoporttal szubsztituálva lehet;

R^{20} jelentése hidrogénatom, 1-15 szénatomos alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, ahol az alkil-, aril- és heteroarilcsoport adott esetben 1-2 szubsztituensként egymástól függetlenül halogénnel, alkil-, mono- vagy dialkilamino-, ciano-, 1-6 szénatomos alkoxics csoporttal vagy CF_3 -csoporttal szubsztituálva lehet; és

R^{22} jelentése 1-15 szénatomos alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, ahol az alkil-, aril- és heteroarilcsoport adott esetben 1-2-szeresen egymástól függetlenül halogénnel, alkil-, mono- vagy dialkil-amino-, alkil- vagy cianocsoporttal, 1-6



szénatomos alkoxicssoporttal vagy CF_3 csoporttal szubsztituálva lehet.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

R_2 jelentése hidrogénatom;

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, $-(\text{CO})-\text{R}'$ vagy $-(\text{CO})-\text{R}''$ képletű csoport, amelyben R' és R'' jelentése egymástól függetlenül 1-10 szénatomos alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, ahol az alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport adott esetben 1-2-szeresen egymástól függetlenül halogénnel, nitro-, aril-, heteroaril-, CF_3 , ciano-, OR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, SO_2R^{22} , $\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$, COR^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ csoporttal szubsztituálva lehet, és ahol mindegyik tetszőleges heteroaril-, aril- vagy heterociklil-szubsztituens még további halogénnel, nitro-, alkil- vagy CF_3 csoporttal szubsztituálva lehet;

R_5 jelentése 1-15 szénatomos alkil-, 2-15 szénatomos alkenil-, heterociklil-, aril- vagy heteroarilcsoport, ahol bármelyik alkil-, alkenil-, aril-, heterociklil- és heteroarilcsoport adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül halogénnel, alkil-, aril-, heteroaril-, CF_3 , ciano-, OR^{20} , SR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, COR^{20} , CO_2R^{20} vagy $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ képletű csoporttal szubsztituálva lehet; és ahol bármelyik tetszőleges heteroaril- vagy arilszubsztituens még további halogénnel, alkil-, CF_3 , CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, ciano- vagy OR^{20} csoporttal szubsztituálva lehet;

R^{20} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy arilcsoport, ahol az alkil- és arilcsoport adott esetben 1 halo-



génnel, alkil-, mono- vagy dialkilamino-, ciano-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy CF_3 -csoporttal szubsztituálva lehet; és R^{22} jelentése 1-szénatomos alkil- vagy arilcsoport, ahol az alkil- és arilcsoport adott esetben 1, az egyes esetekben egymástól függetlenül halogénnel, alkil-, mono- vagy dialkil-amino-, alkil- vagy cianocsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy CF_3 csoporttal szubsztituálva lehet.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

R_2 jelentése hidrogénatom;

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, $-(\text{CO})-\text{R}'$ vagy $-(\text{CO})-\text{R}''$ képletű csoport, amelyben R' és R'' jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil- vagy arilcsoport, ahol az alkil- és arilcsoport adott esetben 1-2-szeresen, egymástól függetlenül halogénnel, nitro-, aril-, CF_3 , ciano-, OR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} vagy $\text{N}(\text{R}^{20})_2$ csoporttal szubsztituálva lehet, és ahol bármelyik tetszőleges arilszubsztituens adott esetben halogénnel, nitro-, alkil- vagy CF_3 csoporttal szubsztituálva lehet;

R_5 jelentése 1-15 szénatomos alkil-, 2-15 szénatomos alkenil-, aril- vagy heteroarilcsoport, ahol az alkil-, alkenil-, aril- és heteroarilcsoport adott esetben 1-3-szorosan, egymástól függetlenül halogénnel, alkil-, aril-, heteroaril-, CF_3 , ciano-, OR^{20} , SR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, CO_2R^{20} vagy $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ képletű csoporttal szubsztituálva lehet; és ahol bármelyik tetszőleges heteroaril- vagy arilszubsztituens még további halogénnel, alkil-, CF_3 , CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, ciano- vagy OR^{20} csoporttal szubsztituálva lehet;



R^{20} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy aril-csoport, ahol az alkil- vagy arilcsoport adott esetben 1 halogénnel, alkil-, mono- vagy dialkilamino-, ciano-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy CF_3 -csoporttal szubsztituálva lehet; és

R^{22} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy arilcsoport, ahol az alkil- vagy arilcsoport adott esetben 1 halogénnel, alkil- vagy ciano-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy CF_3 csoporttal szubsztituálva lehet.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

R_2 jelentése hidrogénatom;

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, $-(CO)-R'$ vagy $-(CO)-R''$ képletű csoport, ahol R' és R'' jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport, mely alkilcsoport adott esetben 1 aril-, CF_3 , ciano-, OR^{20} , $N(R^{20})_2$ csoporttal szubsztituálva lehet, és ahol bármelyik tetszőleges arilszubsztituens még további halogénnel, nitro-, alkil- vagy CF_3 csoporttal szubsztituálva lehet;

R_5 jelentése 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil- vagy arilcsoport, ahol az alkil-, alkenil- és arilcsoport adott esetben 1-2-szeresen, egymástól függetlenül halogénnel, alkil-, aril-, heteroaril-, CF_3 , ciano-, OR^{20} , $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $SO_2N(R^{20})_2$, $NR^{20}CON(R^{20})_2$, CO_2R^{20} , $CON(R^{20})_2$ képletű csoporttal szubsztituálva lehet; és ahol bármelyik tetszőleges heteroaril- vagy arilszubsztituens adott esetben még további halogénnel, alkil-, CF_3 , CO_2R^{20} , ciano- vagy OR^{20} csoporttal szubsztituálva lehet;

R^{20} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

R^{22} jelentése 1-6 szénatomos csoport.



6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

X^1 jelentése S vagy SO_2 csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom;

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, $-(CO)-R'$ vagy $-(CO)-R''$ képletű csoport, ahol R' és R'' jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R_5 jelentése 1-8 szénatomos alkil- vagy arilcsoport, ahol az alkil- és arilcsoport adott esetben 1-2-szeresen, egymástól függetlenül halogénnel, alkil-, aril-, heteroaril-, CF_3 , ciano-, OR^{20} , $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $SO_2N(R^{20})_2$, $NR^{20}CON(R^{20})_2$, CO_2R^{20} vagy $CON(R^{20})_2$ képletű csoporttal szubsztituálva lehet; és ahol bármelyik tetszőleges heteroaril- és arilszubsztituens még további halogénnel, alkil-, CF_3 , CO_2R^{20} , ciano- vagy OR^{20} csoporttal szubsztituálva lehet;

R^{20} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; és

R^{22} jelentése 1-6 szénatomos csoport.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

X^1 jelentése S vagy SO_2 csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom;

R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom;

R_5 jelentése 1-8 szénatomos alkil- vagy arilcsoport, ahol az alkil- és arilcsoport adott esetben 1-2-szeresen, egymástól függetlenül halogénnel, alkil-, CF_3 , ciano-, OR^{20} vagy CO_2R^{20} képletű csoporttal szubsztituálva lehet; és

R^{20} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

X^1 jelentése S vagy SO_2 csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom;

R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom;



R_5 jelentése 1-8 szénatomos alkil- vagy arilcsoport, ahol az alkil- és arilcsoport adott esetben 1-2-szeresen, egymástól függetlenül halogénnel, alkil-, CF_3 vagy OR^{20} vagy képletű csoporttal szubsztituálva lehet; és

R^{20} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

9. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

X^1 jelentése S vagy SO_2 csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom;

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, $-(CO)-R'$ vagy $-(CO)-R''$ képletű csoport, ahol R' és R'' jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1 szubsztituensként aril-, CF_3 , ciano-, OR^{20} vagy $N(R^{20})_2$ képletű csoporttal szubsztituálva lehet, és ahol bármelyik tetszőleges aril-szubsztituens még további halogénnel, nitro-, alkil- vagy CF_3 csoporttal szubsztituálva lehet;

R_5 jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1-2-szeresen, egymástól függetlenül halogénnel, alkil-, aril-, heteroaril-, CF_3 , ciano-, OR^{20} , $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $SO_2N(R^{20})_2$, $NR^{20}CON(R^{20})_2$, CO_2R^{20} vagy $CON(R^{20})_2$ képletű csoporttal szubsztituálva lehet, és ahol bármelyik tetszőleges heteroaril- és arilszubsztituens adott esetben még további halogénnel, alkil-, CF_3 , CO_2R^{20} , ciano- vagy OR^{20} képletű csoporttal szubsztituálva lehet;

R^{20} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; és

R^{22} jelentése 1-6 szénatomos csoport.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

X^1 jelentése S vagy SO_2 csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom;



R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, $-(CO)-R'$ vagy $-(CO)-R''$ képletű csoport, ahol R' és R'' jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R_5 jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1-2-szeresen, egymástól függetlenül aril-, heteroaril-, OR^{20} , $S(O)R^{22}$, CO_2R^{20} vagy $CON(R^{20})_2$ képletű csoporttal szubsztituálva lehet, és ahol bármelyik tetszőleges heteroaril- vagy arilszubsztituens adott esetben még további halogénnel, alkil-, CF_3 , CO_2R^{20} , ciano- vagy OR^{20} képletű csoporttal szubsztituálva lehet;

R^{20} jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport; és

R^{22} jelentése 1-6 szénatomos csoport.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

X^1 jelentése S vagy SO_2 csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom;

R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom;

R_5 jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1 CO_2R^{20} vagy $CON(R^{20})_2$ képletű csoporttal szubsztituálva lehet;

R^{20} jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

12. A 11. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_5 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport.

13. A 11. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_5 jelentése metil-, etil- vagy izopropilcsoport.

14. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

R_2 jelentése hidrogénatom;

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, $-(CO)-R'$ vagy $-(CO)-R''$ képletű csoport, amelyben R' és R'' jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil- vagy arilcsoport, ahol az alkil- és arilcsoport adott esetben



1-2-szeresen, egymástól függetlenül halogénnel, nitro-, aril-, CF_3 , ciano-, OR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} vagy $\text{N}(\text{R}^{20})_2$ csoporttal szubsztituálva lehet, és ahol bármelyik tetszőleges arilszubsztituens adott esetben halogénnel, nitro-, alkil- vagy CF_3 csoporttal szubsztituálva lehet;

R_5 jelentése aril- vagy heteroarilcsoport, ahol az aril- és heteroarilcsoport adott esetben 1-3-szorosan, egymástól függetlenül halogénnel, alkil-, aril-, heteroaril-, CF_3 , CN, OR^{20} , SR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, CO_2R^{20} vagy $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ képletű csoporttal szubsztituálva lehet, és ahol bármelyik tetszőleges heteroaril- vagy arilszubsztituens adott esetben még további halogénnel, alkil-, CF_3 , CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, ciano- vagy OR^{20} képletű csoporttal szubsztituálva lehet;

R^{20} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy arilcsoport, ahol az alkil- és arilcsoport adott esetben 1 további halogénnel, alkil-, mono- vagy dialkil-amino-, ciano-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy CF_3 csoporttal szubsztituálva lehet; és

R^{22} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy arilcsoport, amelyek adott esetben 1 halogénnel, alkil- vagy ciano- vagy 1-6 szénatomos alkoxi- vagy CF_3 csoporttal szubsztituálva lehetnek.

15. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

X^1 jelentése S;

R_2 jelentése hidrogénatom;

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, $-(\text{CO})-\text{R}'$ vagy $-(\text{CO})-\text{R}''$ képletű csoport, amelyben R' és R'' jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R_5 jelentése aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek adott esetben 1-3-szorosan, egymástól függetlenül halogénnel, alkil-, ciano-, OR^{20} , SR^{20} , CO_2R^{20} vagy $CON(R^{20})_2$ képletű csoporttal szubsztituálva lehetnek;

R^{20} jelentése hidrogénatom, vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport.

16. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

X^1 jelentése S;

R_2 jelentése hidrogénatom;

R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom;

R_5 jelentése arilcsoport; amely adott esetben 1-2-szeresen, egymástól függetlenül halogénnel, alkil-, CF_3 , OR^{20} , CO_2R^{20} vagy $CON(R^{20})_2$ képletű csoporttal szubsztituálva lehet;

R^{20} jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport; és

R^{22} jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

17. A 16. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_5 jelentése fenilcsoport, amely adott esetben klór- vagy fluoratommal, metoxi-, metil- vagy trifluormetilcsoporttal szubsztituálva lehet.

18. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^1 egy vagy több halogénnel, oxo-, hidroxil-, rövidszénláncú alkil-, szubsztituált rövidszénláncú alkil-, alkoxi-, aril-, acil-, aril-oxi-, karboxil-, szubsztituált aril-, heterociklusos, heteroaril-, szubsztituált heteroaril-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, nitro- vagy cianocsoporttal vagy azok keverékeivel mono- vagy poliszubsztituált.

19. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^1 jelentése 3-15 szénatomot tartalmazó monociklusos, biciklusos vagy triciklusos cikloalkilcsoport, amelyben legalább az egyik

szénatomot egy O vagy $S(O)_{0-2}$ atom, illetve csoport helyettesíti.

20. A 19. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^1 egy vagy több halogénnel, oxo-, hidroxil-, rövidszénláncú alkil-, szubsztituált rövidszénláncú alkil-, alkoxi-, aril-, acil-, ariloxi-, karboxil-, szubsztituált aril-, heterociklusos, heteroaril-, szubsztituált heteroaril-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, nitro- vagy cianocsoporttal, vagy azok keverékeivel mono- vagy poliszubsztituált.

21. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^1 jelentése (c) általános képletű csoport, amelyben R_1' , R_1'' , R_1''' vagy R_1'''' jelentése egymástól függetlenül halogénatom, hidroxil-, rövidszénláncú alkil-, szubsztituált rövidszénláncú alkil-, alkoxi-, aril-, acil-, ariloxi-, karboxil-, szubsztituált aril-, heterociklusos, heteroaril-, szubsztituált heteroaril-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, nitro- vagy cianocsoport, vagy ezek keveréke; és X jelentése O, vagy $S(O)_{0-2}$ csoport.

22. A 21. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_1''' és R_1'''' együttvéve egyetlen oxigénatomot alkotnak.

23. A 21. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_1' , R_1'' , R_1''' vagy R_1'''' egyedi jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, szubsztituált rövidszénláncú alkil-, alkoxi-, aril- vagy szubsztituált arilcsoport.

24. A 21. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_1' , R_1'' , R_1''' vagy R_1'''' egyedi jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil- vagy szubsztituált rövidszénláncú alkilcsoport.

25. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^1 jelentése (a) vagy (b) általános képletű csoport, ahol bármelyik R

jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövidszénláncú alkil- vagy szubsztituált rövidszénláncú alkilcsoport lehet, és ahol X jelentése O vagy S(O)₀₋₂ csoport.

26. Az 1.-16. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol R₁ jelentése 3-tetrahidrofuranil-, 3-tetrahidrotiofuranil-, 4-piranil- vagy 4-tiopiranilcsoport.

27. Az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol R₁ jelentése 3-tetrahidrofuranilcsoport.

28. Az 1. igénypont szerinti következő vegyületek:

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-(metiltiometil)oxolán-3,4-diol;

2-6-{[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-[(etiltio)metil]oxolán-3,4-diol,

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-[(metiletiltio)metil]oxolan-3,4-diol;

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-(feniltiometil)oxolan-3,4-diol;

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-[(4-metoxifeniltio)metil]oxolán-3,4-diol;

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-[(4-klórifeniltio)metil]oxolán-3,4-diol,

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-[(4-fluorfeniltio)metil]oxolán-3,4-diol;

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-[(4-metilfeniltio)metil]oxolán-3,4-diol;

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-[[4-(trifluormetil)feniltio]metil]oxolán-3,4-diol;

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il}-(4S,5S,2R,3R)-5-[(2-metoxifeniltio)metil]oxolán-3,4-diol;

5-[6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il]-(4S,5S,2R,3R)-
3,4-dihidroxioxolan-2-il]-(etilszulfonil)metán;

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il]-(4S,5S,2R,3R)-5-
[(2,4-difluorfeniltio)metil]oxolán-3,4-diol;

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il]-(4S,5S,2R,3R)-5-
[(2,6-diklórfeniltio)metil]oxolán-3,4-diol;

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il]-(4S,5S,2R,3R)-5-
[(3-fluorfeniltio)metil]oxolán-3,4-diol;

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il]-(4S,5S,2R,3R)-5-
[(2-fluorfeniltio)metil]oxolán-3,4-diol;

5-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il]-(4S,5S,2R,3R)-4-
acetiloxi-2-[(fluorfeniltio)metil]oxolan-3-il-acetát;

metil-2-[(5-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il]-
(2S,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxioxolán-2-il)metiltio]benzoát;

{2-[(5-{6-[(3R)-oxolan-3-il)amino]purin-9-il]-
(2S,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxioxolan-2-il)metiltio]fenil}-N-me-
tilkarboxamidbenzoát;

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il]-(4S,5S,2R,3R)-5-
(benzoxazol-2-iltiometil)oxolan-3,4-diol;

2-{6-[(3S)oxolan-3-il)amino]purin-9-il]-(4S,5S,2R,3R)-5-
[(1-metilimidazol-2-il-tio)metil]oxolan-3,4-diol;

2-{6-[(3S)oxolan-3-il)amino]purin-9-il]-(4S,5S,2R,3R)-5-
(pirimidin-2-iltiometil)oxolan-3,4-diol;

2-{6-[(3S)oxolan-3-il)amino]purin-9-il]-(4S,5S,2R,3R)-5-
(2-piridiltiometil)oxolan-3,4-diol;

2-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il]-(4S,5S,2R,3R)-5-
(4-piridiltiometil)oxolan-3,4-diol és

5-{6-[(3R)oxolan-3-il)amino]purin-9-il]-(4S,5S,2R,3R)-4-
acetiloxi-2-[(4-fluorfeniltio)metil]oxolan-3-il]acetát.

29. Eljárás szívtevékenység módosítására egy szívelektromossági betegségben szenvedő emlősön, amely az A_1 -adenozinreceptor stimulálásával kezelhető, azzal jellemezve, hogy az emlősnek az 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

30. Eljárás emlős adipociták funkciójának a módosítására az A_1 -adenozinreceptor stimulálásával, azzal jellemezve, hogy az emlősnek egy 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

31. Eljárás inzulinnal szembeni érzékenység és az inzulin hatékonyságának a visszaállítására egy emlősön az A_1 -adenozinreceptor stimulálásával, azzal jellemezve, hogy az emlősnek egy 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

32. Eljárás egy emlős központi idegrendszeri neurális védelmének az ellátására A_1 -adenozinreceptor stimulálásával, azzal jellemezve, hogy az emlősnek egy 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

33. Eljárás emlősaállat szívizomsejtjei védelmének az ellátására iszkémia ellen az A_1 -adenozinreceptor stimulálásával, azzal jellemezve, hogy az emlősnek egy 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

34. A 29-33. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a terápiásan hatásos mennyiség az emlősaállat testtömegére vonatkoztatva körülbelül 0,01 mg/testtömeg-kg és körülbelül 100 mg/testtömeg-kg között van.

35. A 29. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a vegyületet szupraventrikuláris tachikardiában, pitvari fibrillációban, pitvari lebegésben vagy atrioventrikuláris



(AV) nodális „gyors-lassú” („re-entrant”) tachikardiában, mint szívelektromossági zavarban szenvedő emlősállatnak adjuk.

36. A 30. vagy 31. igénypont bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a vegyületet cukorbetegségben vagy elhízottságban szenvedő emlősnek adagoljuk.

37. A 32. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a vegyületet egy epilepsziában vagy „sztrók”-ban (agyérrendszeri zavarban), mint központi idegrendszeri megbetegedésben szenvedő emlősnek adagoljuk.

38. A 33. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a vegyületet egy stabilis anginában, nem-stabilis anginában vagy szívizominfarktusban szenvedő, vagy szívatültetés állapotában lévő, mint szív-iszkémiás epizódot átélő emlősnek adagoljuk.

39. A 29-33. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az emlősállat egy emberi egyed.

40. Gyógyászati készítmény, amely egy 1. igénypont szerinti vegyületet és egy vagy több gyógyászati segédanyagot tartalmaz.

41. A 40. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely oldat formájában van.

42. A 40. igénypont szerinti készítmény, amely tabletta formájában van.

9 kop no'zol

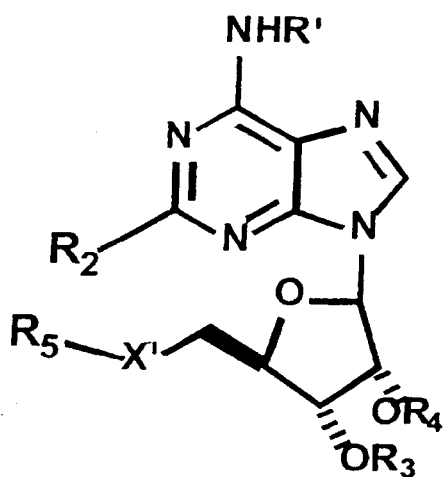
2005. 11. 1

A meghatalmazott:

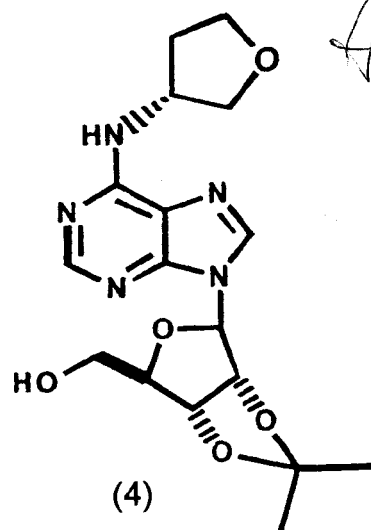
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Dr. Gárdonyi Zoltánné
szabadalmi ügyvivő

AZ

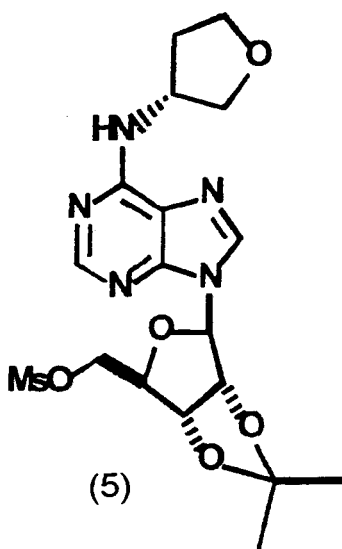
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



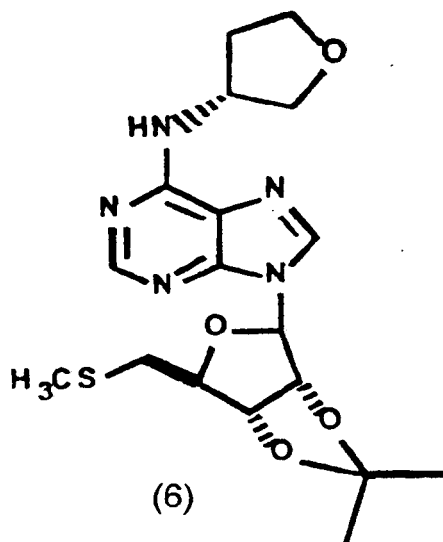
(Ia)



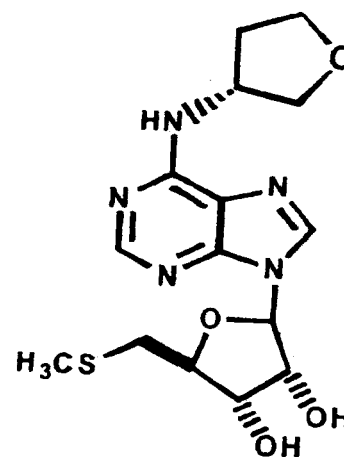
(4)



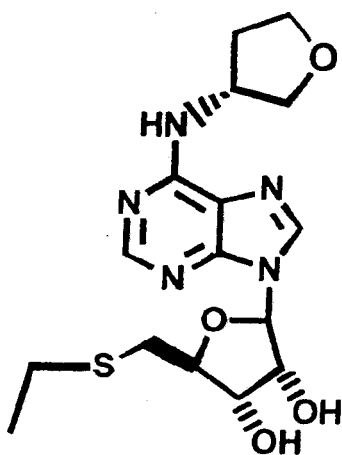
(5)



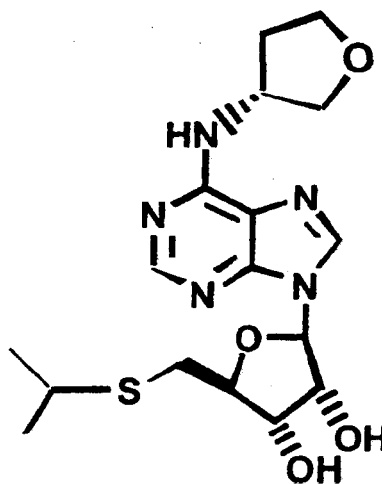
(6)



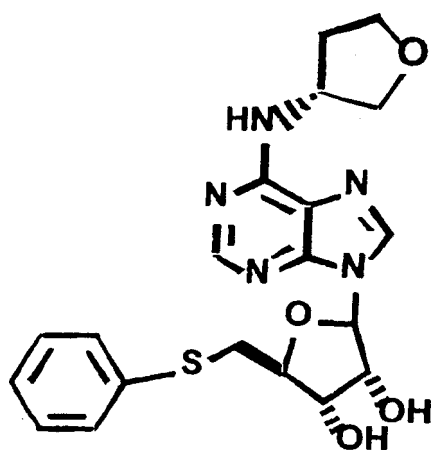
(7)



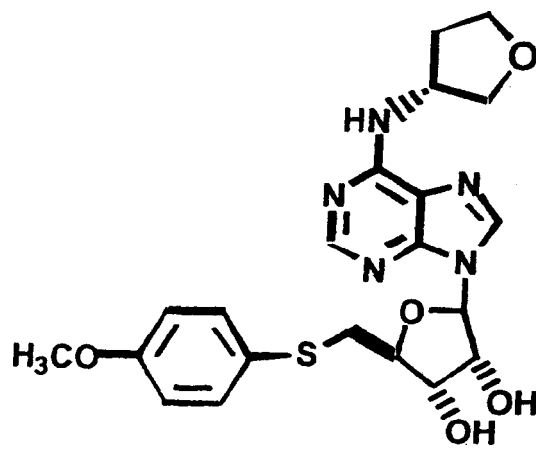
(8)



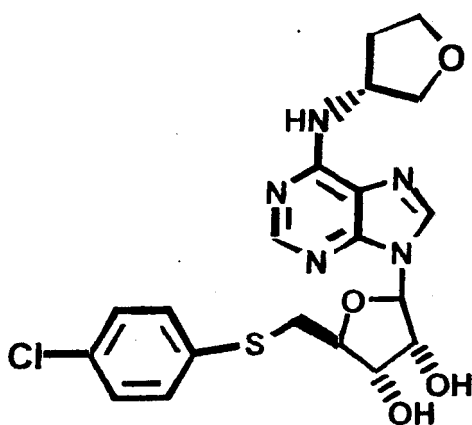
(10)



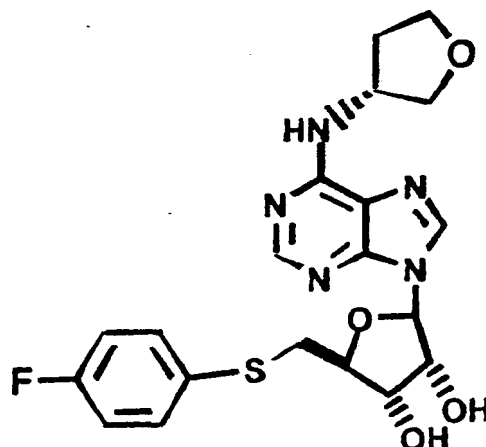
(11)



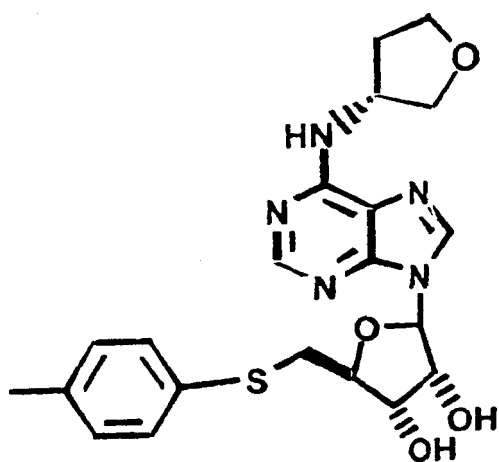
(12)



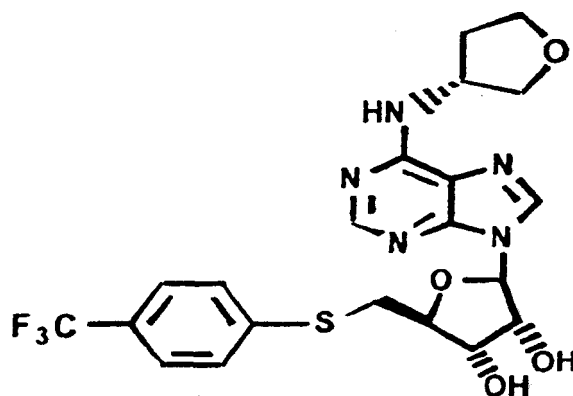
(13)



(14)

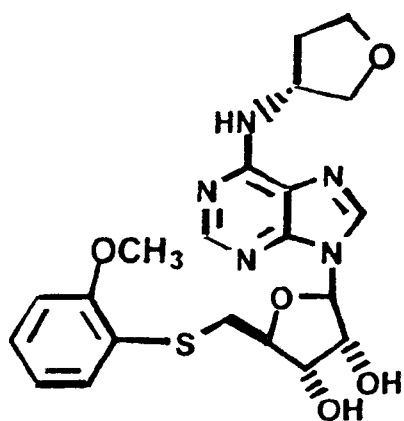


(15)

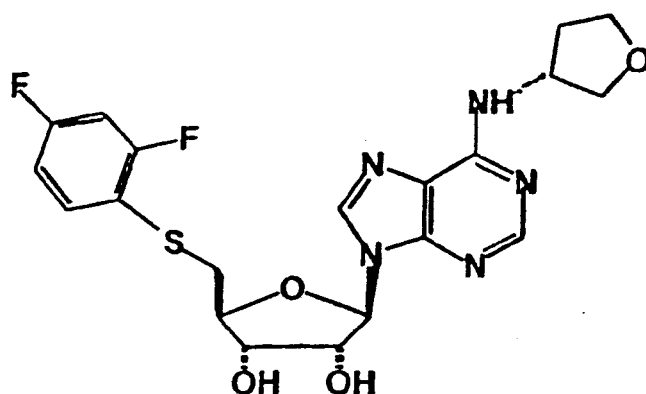


(16)

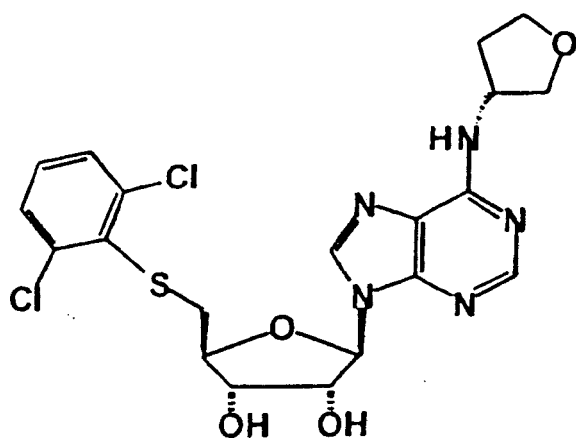
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



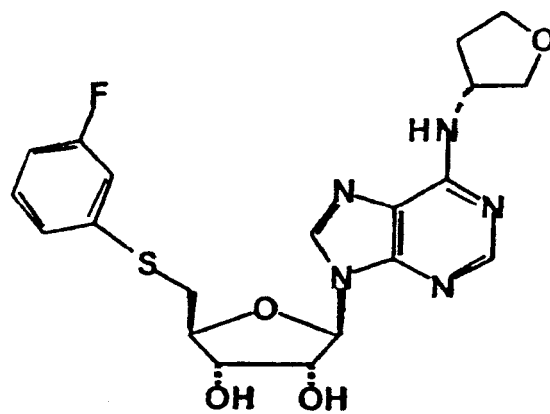
(17)



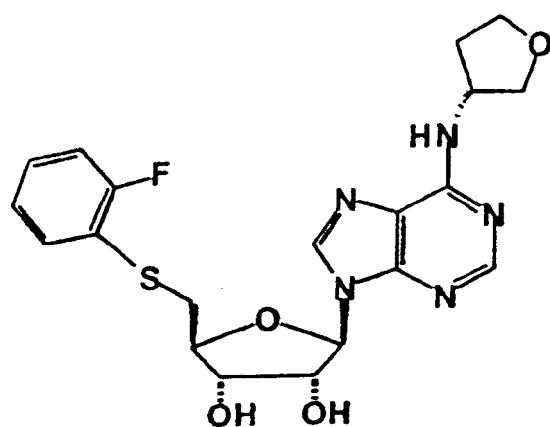
(18)



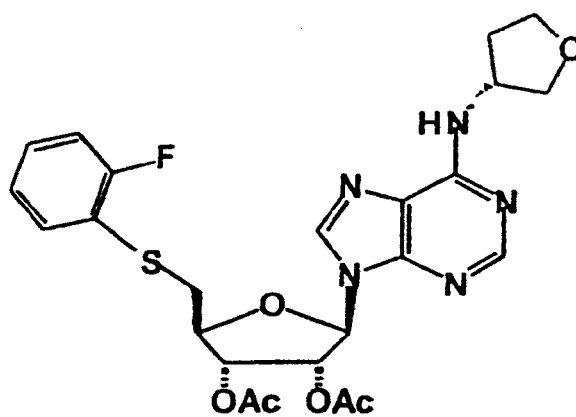
(19)



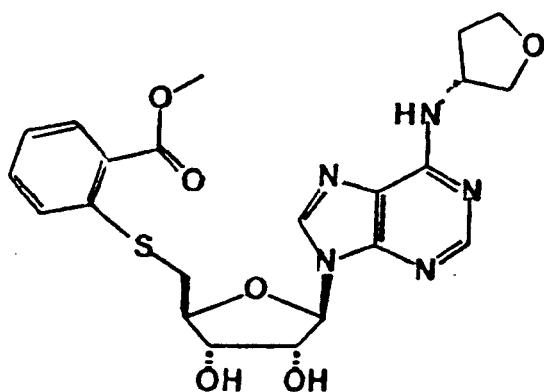
(20)



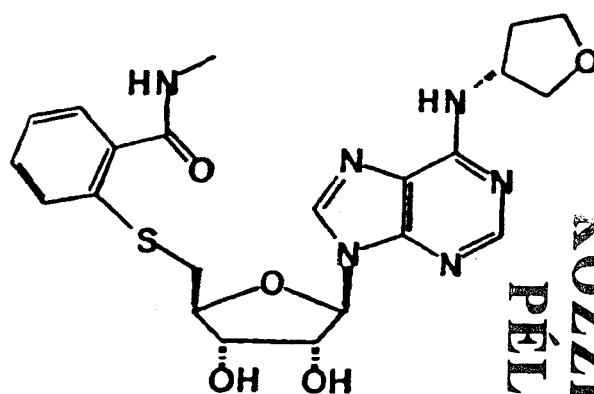
(21)



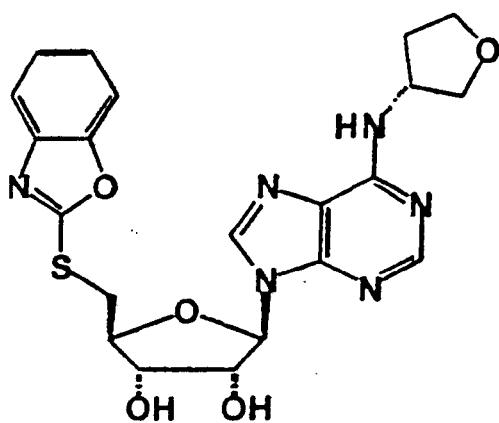
(22)

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

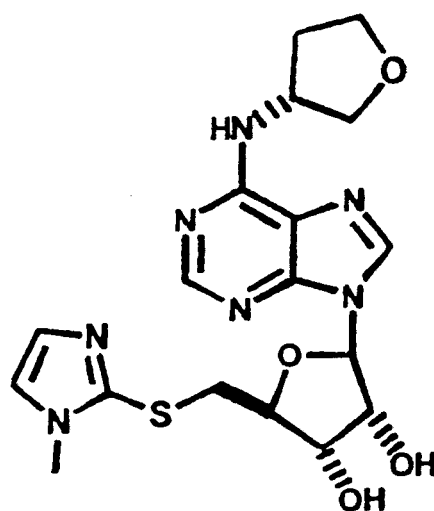
(23)



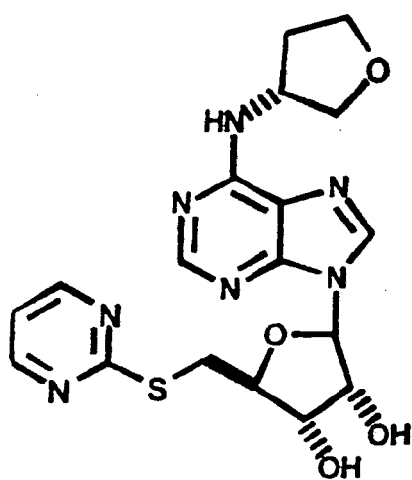
(24)



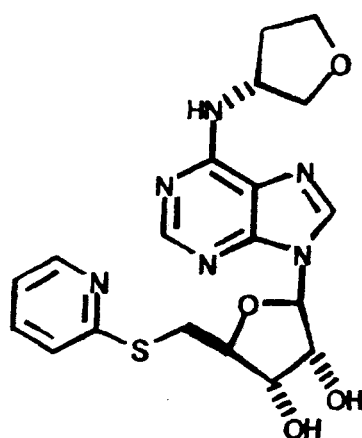
(25)



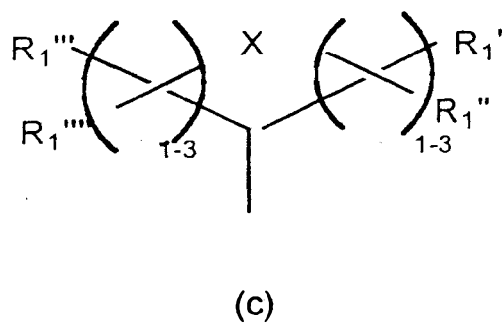
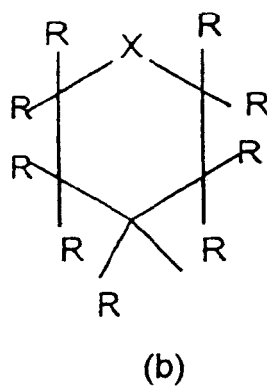
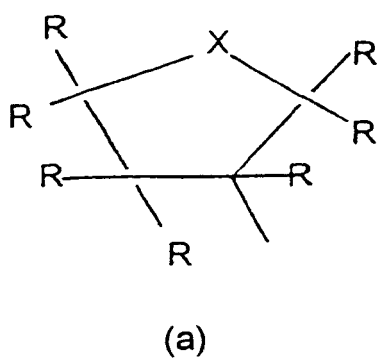
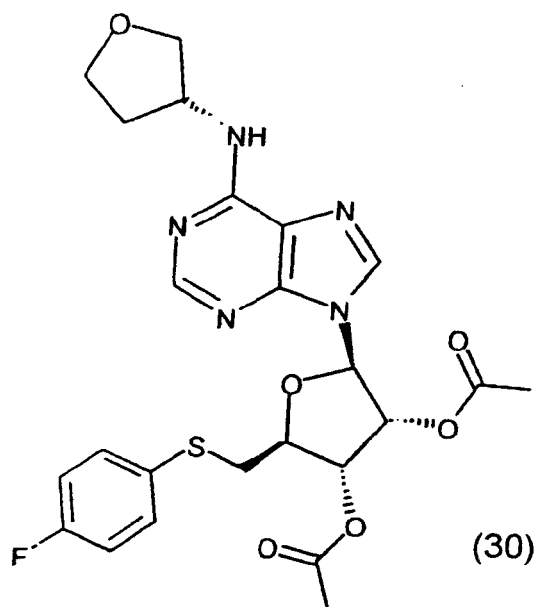
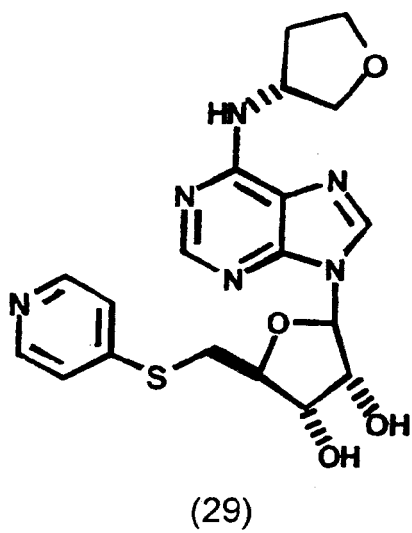
(26)



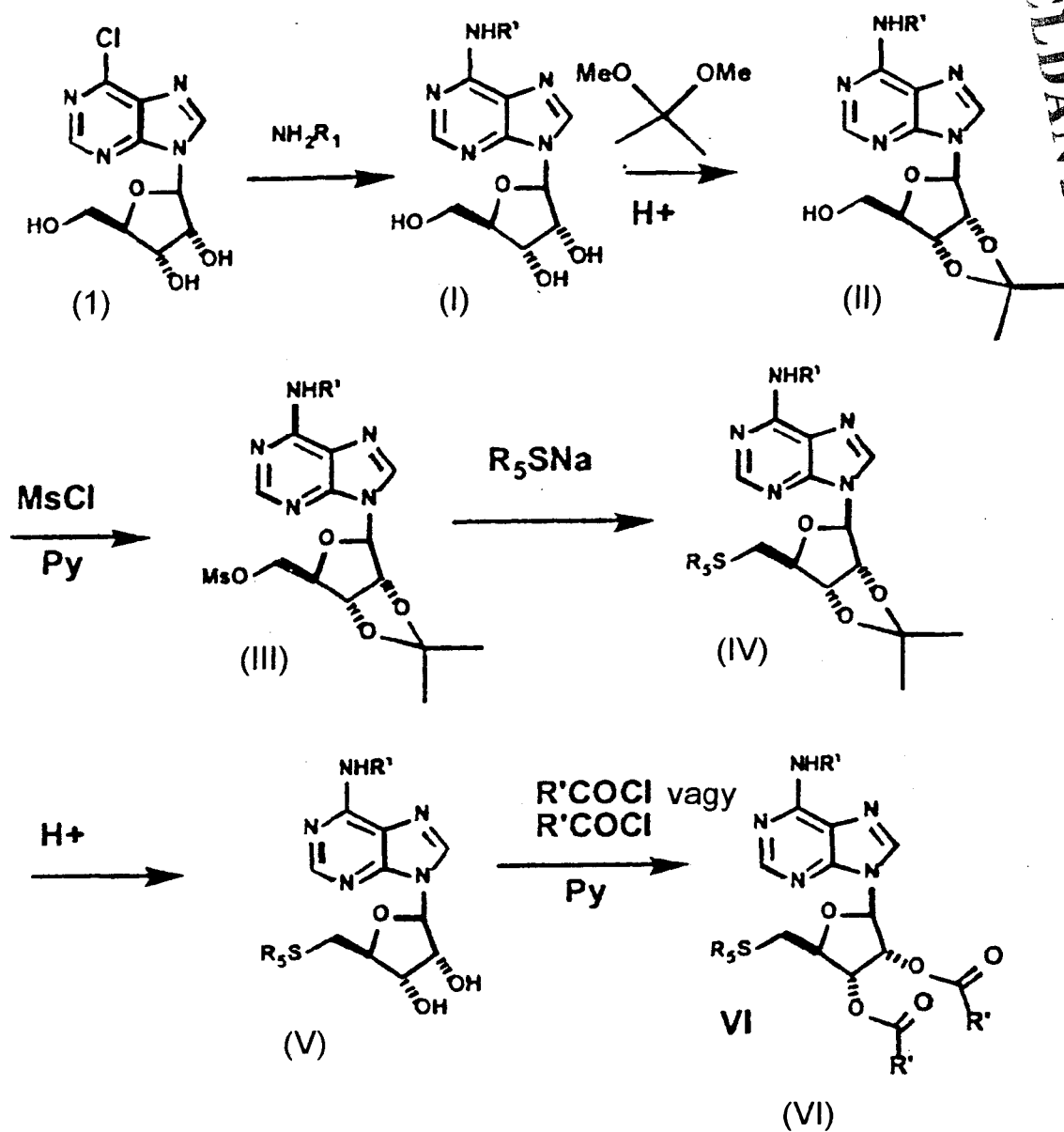
(27)



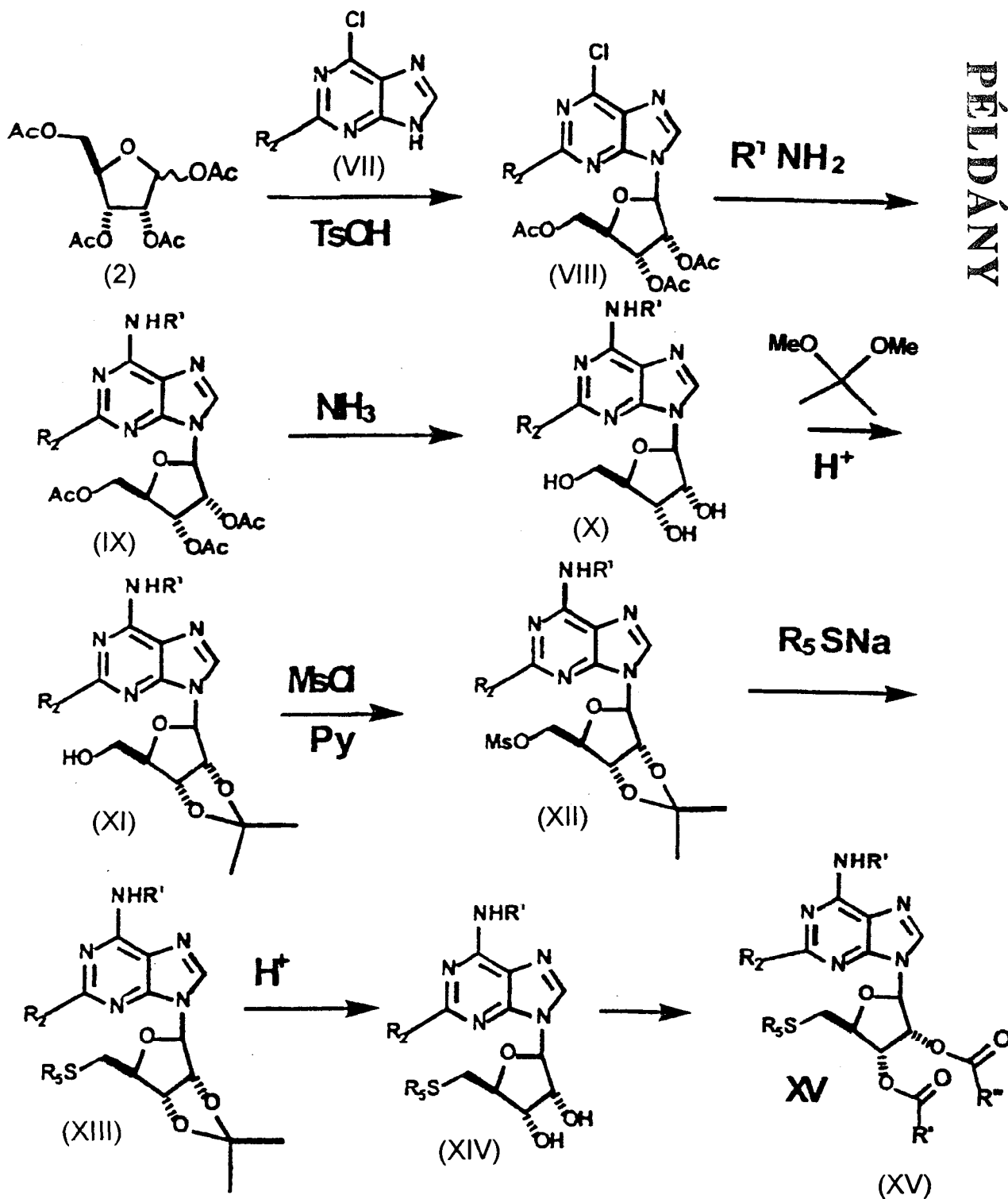
(28)



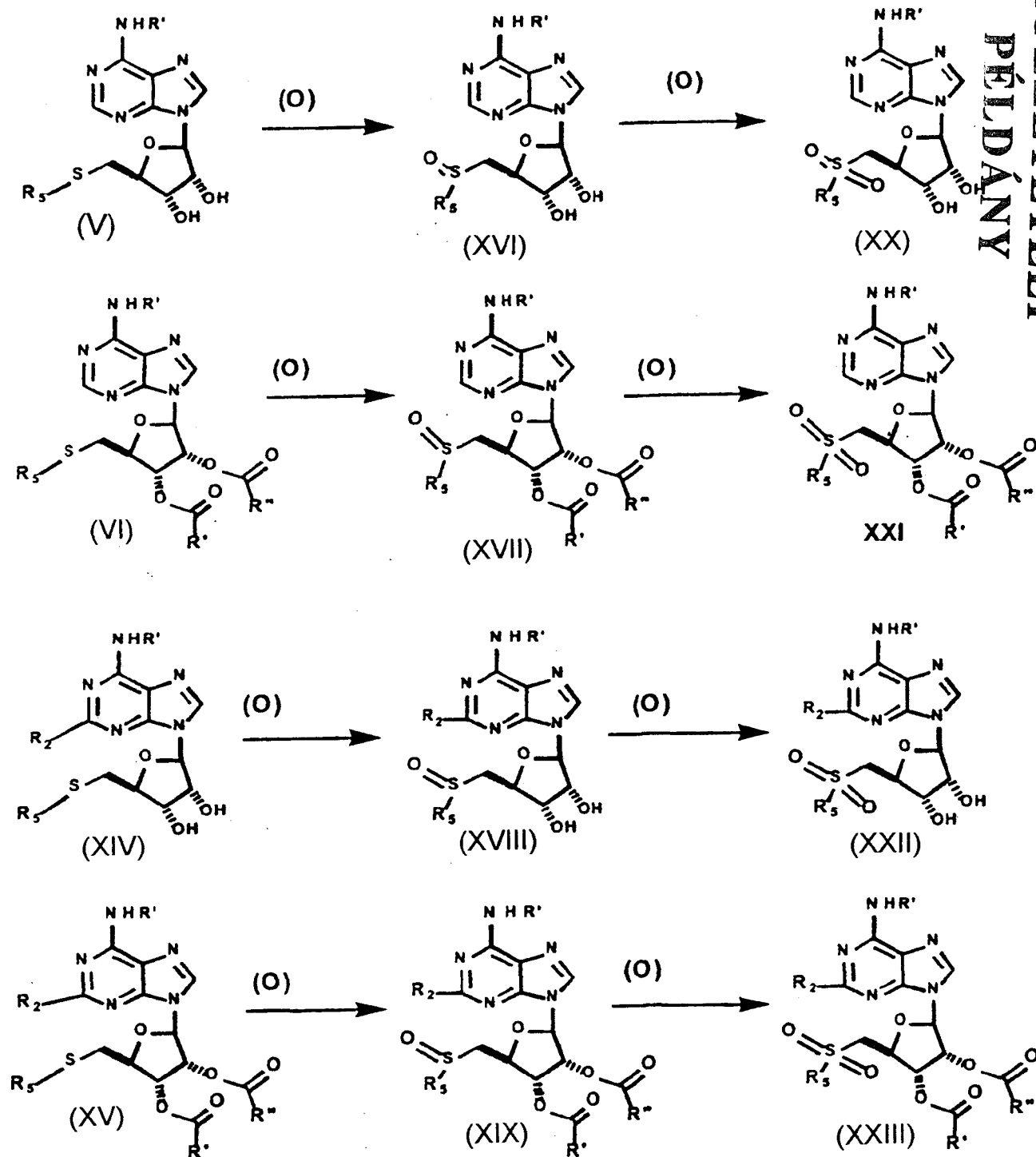
1. reakcióvázlat



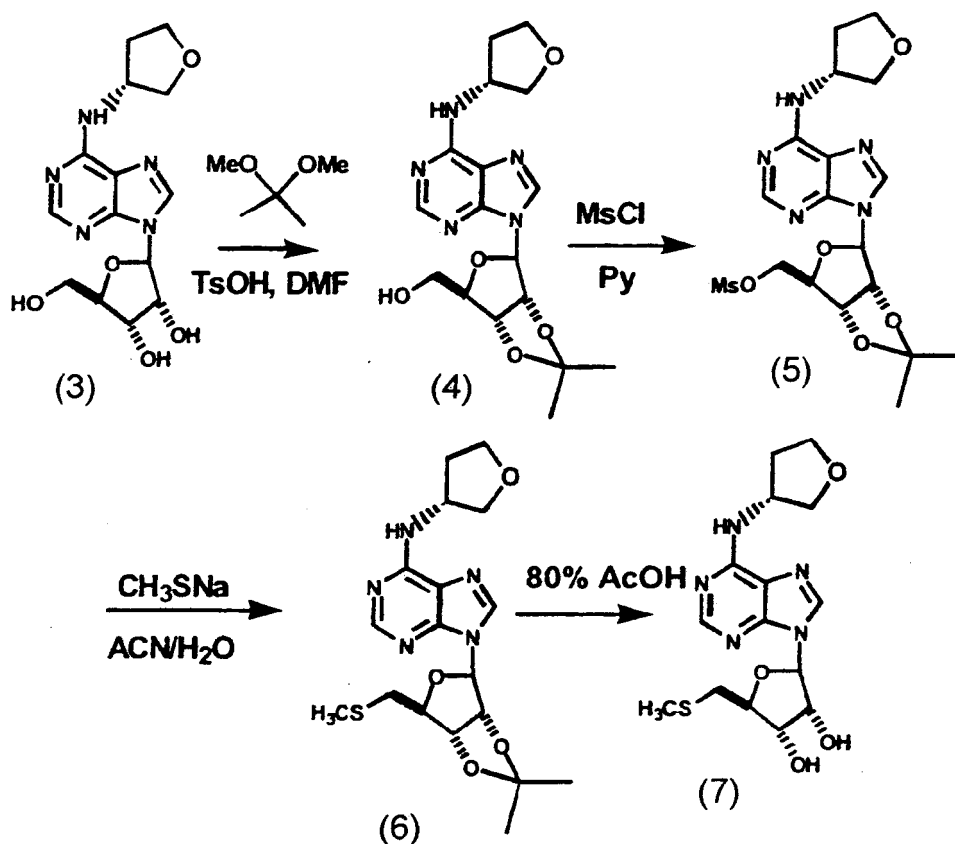
2. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

3. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

4. reakcióvázlat



5. reakcióvázlat

