

ELJÁRÁS ELŐALLÍTÁSUKRA

AMINO-TIAZOLOK ÉS ADENOZIN RECEPTOR ANTAGONISTÁKKÉNT TÖRTÉNŐ

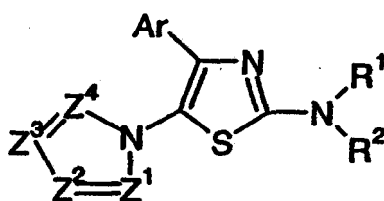
P0302079

FELHASZNÁLÁSUK

KIVONAT

KOZZETETELI PÉLDÁNY

A találmány olyan, szabad formában vagy só formájában lévő (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik



(I)

amelyek képletében

Ar jelentése 6-15 szénatomos, egyvegyértékű aromás csoport;

R^1 jelentése hidrogénatom; adott esetben a következő atomok és/vagy csoportok közül kiválasztott egy vagy több szubsztituenst hordozó fenilcsoport: halogénatom, ciano-, hidroxics csoport, 1-8 szénatomos alkilcsoport, 1-8 szénatomos halogén-alkil-csoport, 1-8 szénatomos alkoxics csoport, (1-8 szénatomos alkoxi)-(1-8 szénatomos alkil)-csoport vagy acil-oxi-csoport; vagy egy öt- vagy hattagú, egyvegyértékű heterociklusos csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, acilcsoport vagy $-\text{CON}(R^3)R^4$ általános képletű csoport, azzal a megkötéssel, hogy ha R^1 jelentése hidrogénatom, akkor R^2 jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport, acilcsoport vagy $-\text{CON}(R^3)R^4$ általános képletű csoport;

R^3 és R^4 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, vagy azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, egy öt- vagy hattagú heterociklusos csoportot képez;

Z^1 , Z^2 , Z^3 és Z^4 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül nitrogénatom vagy $=C(R^5)-$ általános képletű csoport, ahol Z^1 , Z^2 , Z^3 és Z^4 közül legalább egynek a jelentése $=C(R^5)-$ általános képletű csoport; és

R^5 jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy 1-8 szénatomos alkoxics csoport.

A találmány szerinti vegyületek adenozin receptor antagonistákként, különösen gyulladásos vagy obstruktív légúti betegségek kezelésére alkalmazhatók.

β₂ agonist



ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSRA

AMINO-TIAZOLOK ÉS ADENOZIN RECEPTOR ANTAGONISTÁKKÉNT TÖRTÉNŐ

712

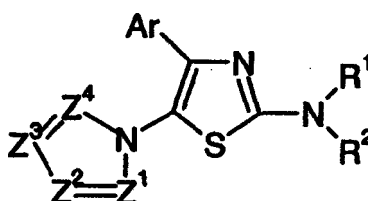
FELHASZNÁLÁSUK

P0302079

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány szerves vegyületekre, valamint a vegyületek előállítási eljárásaira és gyógyszerekként történő felhasználására vonatkozik.

A találmány egyik tárgyát olyan, szabad formában vagy só formájában lévő (I) általános képletű vegyületek képezik,



(I)

amelyek képletében

Ar jelentése 6-15 szénatomos, egyvegyértékű aromás csoport;

R¹ jelentése hidrogénatom; adott esetben a következő atomok és/vagy csoportok közül kiválasztott egy vagy több szubsztituenst hordozó fenilcsoport: halogénatom, ciano-, hidroxics csoport, 1-8 szénatomos alkilcsoport, 1-8 szénatomos halogén-alkil-csoport, 1-8 szénatomos alkoxics csoport, (1-8 szénatomos alkoxi)-(1-8 szénatomos alkil)-csoport vagy acil-oxi-csoport; vagy egy öt- vagy hattagú, egyvegyértékű heterociklusos csoport;

R² jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, acilcsoport vagy -CON(R³)R⁴ általános képletű csoport, azzal a megkötéssel, hogy ha R¹ jelentése hidrogénatom, akkor R² jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport, acilcso-

port vagy $-\text{CON}(\text{R}^3)\text{R}^4$ általános képletű csoport;

R^3 és R^4 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, vagy azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, egy öt- vagy hattagú heterociklusos csoportot képez;

Z^1 , Z^2 , Z^3 és Z^4 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül nitrogénatom vagy $=\text{C}(\text{R}^5)-$ általános képletű csoport, ahol Z^1 , Z^2 , Z^3 és Z^4 közül legalább egynek a jelentése $=\text{C}(\text{R}^5)-$ általános képletű csoport; és

R^5 jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy 1-8 szénatomos alkoxics csoport.

A jelen leírásban alkalmazott "1-8 szénatomos alkilcsoport" kifejezés egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkilcsoportokat jelent, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-csoport, egyenes vagy elágazó láncú pentilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú hexilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú heptilcsoport, illetve egyenes vagy elágazó láncú oktilcsoport. Az 1-8 szénatomos alkilcsoport előnyösen 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A jelen leírásban alkalmazott "1-8 szénatomos alkoxics csoport" kifejezés egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkoxics csoportokat jelent, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-csoport, illetve egyenes vagy elágazó láncú pentil-oxi-csoport, egyenes vagy elágazó láncú hexil-oxi-csoport, egyenes vagy elágazó láncú heptil-



-oxi-csoport, illetve egyenes vagy elágazó láncú oktil-oxi-csoport. Az 1-8 szénatomos alkoxics csoport előnyösen 1-4 szénatomos alkoxics csoport.

A jelen leírásban alkalmazott "1-8 szénatomos halogén-alkil-csoport" kifejezés egy egy vagy több, előnyösen egy, kettő vagy három halogénatommal, előnyösen fluor- vagy klóratommal szubsztituált, az előbbieken meghatározott 1-8 szénatomos alkilcsoportot jelöl. Az 1-8 szénatomos halogén-alkil-csoport előnyösen egy, kettő vagy három fluor- vagy klóratommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A jelen leírásban alkalmazott "(1-8 szénatomos alkoxi)-(1-8 szénatomos alkil)-csoport" kifejezés egy olyan, fentiekben meghatározott 1-8 szénatomos alkilcsoportra vonatkozik, amely egy fentiekben meghatározott 1-8 szénatomos alkoxics csoporttal szubsztituált.

A jelen leírásban alkalmazott "(1-8 szénatomos alkoxi)-(1-8 szénatomos alkoxi)-csoport" kifejezés egy olyan, fentiekben meghatározott 1-8 szénatomos alkoxics csoportra vonatkozik, amely egy fentiekben meghatározott 1-8 szénatomos alkoxics csoporttal szubsztituált.

A jelen leírásban alkalmazott "(1-8 szénatomos alkil)-karbonil-csoport", "(1-8 szénatomos halogén-alkil)-karbonil-csoport" és "(1-8 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport" kifejezés egy olyan, fentiekben meghatározott 1-8 szénatomos alkilcsoportra, 1-8 szénatomos halogén-alkil-csoportra, illetve 1-8 szénatomos alkoxics csoportra vonatkozik, amely egy szénatommal egy karbonilcsoportához kapcsolódik.

A jelen leírásban alkalmazott "acilcsoport" kifejezés olyan alkil-karbonil-csoportokra vonatkozik, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: (1-8 szénatomos alkil)-karbonil-csoport, amelyben az 1-8 szénatomos alkilcsoport a fentiekben említett 1-8 szénatomos alkilcsoportok egyike lehet, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal szubsztituált; cikloalkil-karbonil-csoport, például (3-8 szénatomos cikloalkil)-karbonil-csoport, amelyben a 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport például ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil- vagy ciklooktilcsoport lehet; (öt- vagy hattagú heterociklil)-karbonil-csoport, amelyben a gyűrű a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott egy vagy több, előnyösen egy vagy két heteroatomot tartalmaz, például furil-karbonil-, (metil-tienil)-karbonil- vagy piridil-karbonil-csoport; aril-karbonil-csoport, például (6-10 szénatomos aril)-karbonil-csoport, például benzoilcsoport; vagy aralkil-karbonil-csoport, például [(6-10 szénatomos aril)-(1-4 szénatomos alkil)]-karbonil-csoport, például benzil-karbonil- vagy (fenil-etil)-karbonil-csoport.

A jelen leírásban alkalmazott "acil-oxi-csoport" olyan (alkil-karbonil)-oxi-csoportokra vonatkozik, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: [(1-8 szénatomos alkil)-karbonil]-oxi-csoport, amelyben az 1-8 szénatomos alkilcsoport a fentiekben említett 1-8 szénatomos alkilcsoportok egyike lehet, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal szubsztituált; (cikloalkil-karbonil)-oxi-csoport, például [(3-8 szénatomos cikloalkil)-karbonil]-oxi-csoport, amelyben a 3-8

szénatomos cikloalkilcsoport például ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil- vagy ciklooktilcsoport lehet; [(öt- vagy hattagú heterociklil)-karbonil]-oxi-csoport, amelyben a gyűrű a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott egy vagy két heteroatomot tartalmaz, például (fural-karbonil)-oxi- vagy (piridil-karbonil)-oxi-csoport; (aril-karbonil)-oxi-csoport, például [(6-10 szénatomos aril)-karbonil]-oxi-csoport, például benzoil-oxi-csoport; vagy (aralkil-karbonil)-oxi-csoport, például {[(6-10 szénatomos aril)-(1-4 szénatomos alkil)]-karbonil}-oxi-csoport, például (benzil-karbonil)-oxi- vagy [(fenil-etil)-karbonil]-oxi-csoport. Az acil-oxi-csoport előnyösen [(1-4 szénatomos alkil)-karbonil]-oxi-csoport.

A jelen leírásban alkalmazott "halogénatom" kifejezés fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot jelöl; a halogénatom előnyösen fluor- vagy klóratom.

Az Ar csoport például fenilcsoport, amely adott esetben egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált lehet, például a következő atomok és/vagy csoportok közül kiválasztott egy, kettő vagy három szubsztituenszt hordozhat: halogénatom, cianocsoport, 1-8 szénatomos alkilcsoport és/vagy 1-8 szénatomos halogén-alkil-csoport; illetve Ar jelenthet naftilcsoportot is. Előnyösen Ar jelentése adott esetben halogénatommal, cianocsoporttal vagy 1-8 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituensek előnyösen a fenilcsoportnak a tiazolgyűrűhöz viszonyított *meta*- vagy *para*-pozíciójában helyezkednek el.

R^1 jelentése például hidrogénatom; adott esetben a következő atomok és/vagy csoportok közül kiválasztott egy vagy több szubsztituenst hordozó fenilcsoport: halogénatom, ciano-, hidroxics csoport, 1-8 szénatomos alkilcsoport, 1-8 szénatomos halogén-alkil-csoport, 1-8 szénatomos alkoxics csoport, (1-8 szénatomos alkoxi)-(1-8 szénatomos alkil)-csoport, karboxics csoport, (1-8 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport vagy [(1-8 szénatomos alkil)-karbonil]-oxi-csoport; vagy egy öt- vagy hattagú, a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott egy, kettő vagy három heteroatomot tartalmazó, egyvegyértékű heterociklusos csoport, például pirrolil-, triazolil-, piridil-, oxo-piridil-, piperidil-, piridazinil-, pirimidinil-, pirazinil-, pirazolil-, pirazolinil-, piperazinil-, morfolinil-, furil-, piranil-, tienil- vagy tiazolilcsoport, amely adott esetben a következő csoportok közül kiválasztott egy vagy több szubsztituenst hordozhat: 1-8 szénatomos alkilcsoport, hidroxics csoport, 1-8 szénatomos alkoxics csoport és/vagy (1-8 szénatomos alkoxi)-(1-8 szénatomos alkoxi)-csoport. Előnyösen R^1 jelentése hidrogénatom, adott esetben cianocsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoporttal szubsztituált fenilcsoport, vagy egyvegyértékű, hattagú *N*-heterociklusos csoport, előnyösen heteroaromás csoport, különösen előnyösen piridil-, (1-4 szénatomos alkil)-piridil-, di(1-4 szénatomos alkil)-piridil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-piridil-, pirazinil-, (1-4 szénatomos alkil)-pirazinil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-pirazinil- vagy [(1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)]-pirazinil-csoport.

R^2 jelentése például hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil-

csoport, formilcsoport, (1-8 szénatomos alkil)-karbonil-csoport, (1-8 szénatomos halogén-alkil)-karbonil-csoport, (3-8 szénatomos cikloalkil)-karbonil-csoport, benzoilcsoport, amelyben a fenilcsoport adott esetben halogénatommal, ciano-, hidroxicsoporttal, 1-8 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1-8 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált, heterociklil-karbonil-csoport, amelyben a heterociklilcsoport öt- vagy hattagú és a gyűrűben a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott egy vagy több, előnyösen egy vagy két heteroatomot tartalmaz, vagy $-\text{CON}(\text{R}^3)\text{R}^4$ általános képletű csoport. Előnyösen R^2 jelentése hidrogénatom, (1-4 szénatomos alkil)-karbonil-csoport, (3-6 szénatomos cikloalkil)-karbonil-csoport, benzoilcsoport, amelyben a fenilcsoport adott esetben 1-8 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált, vagy heterociklil-karbonil-csoport, amelyben a heterociklilcsoport öt- vagy hattagú és a gyűrűben egy nitrogén-, oxigén- vagy kénatom heteroatomot tartalmaz, például furil-karbonil-, tetrahidrofuril-karbonil-, [(1-4 szénatomos alkil)-furil]-karbonil-, tienil-karbonil-, [(1-4 szénatomos alkil)-tienil]-karbonil-, [N-(1-4 szénatomos alkil)-pirrolil]-karbonil- vagy piridil-karbonil-csoport.

Ahol jelen van, R^3 és R^4 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül például hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, egy öttagú heterociklusos csoportot, például pirrolil- vagy pirrolidinilcsoportot, vagy hattagú heterociklusos csoportot, például piridil-, piperidil-, piperazinil- vagy morfolinilcsoportot képez. Ha jelen van, előnyösen R^3 és R^4 mind-

mindegyikének jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport, különösen metilcsoport, vagy azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, egy hattagú heterociklusos csoportot, különösen piridilcsoportot képez.

Amennyiben Z^1 , Z^2 , Z^3 és Z^4 közül kettőnek vagy többnek a jelentése $=C(R^5)-$ általános képletű csoport, a $=C(R^5)-$ általános képletű csoportok azonosak vagy egymástól eltérőek lehetnek. Előnyösen Z^1 és Z^3 mindegyikének jelentése nitrogénatom, valamint Z^2 és Z^4 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül $=C(R^5)-$ általános képletű csoport, vagy Z^2 jelentése nitrogénatom, valamint Z^1 , Z^3 és Z^4 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül $=C(R^5)-$ általános képletű csoport, amelyben R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport. Különösen előnyösen Z^1 és Z^3 mindegyikének jelentése nitrogénatom, valamint Z^2 és Z^4 mindegyikének jelentése metincsoport, vagy Z^1 jelentése $=C(R^5)-$ általános képletű csoport, amelyben R^5 hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, Z^3 jelentése nitrogénatom, valamint Z^3 és Z^4 mindegyikének jelentése metincsoport.

A szabad formában vagy só formájában lévő (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok a származékok, amelyekben

Ar jelentése adott esetben halogénatommal vagy cianocsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

R^1 jelentése hidrogénatom, adott esetben cianocsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituált fenilcsoport, vagy egyvegyértékű, hattagú N-heterociklilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, (1-4 szénatomos alkil)-karbonil-csoport, (3-6 szénatomos cikloalkil)-karbonil-csoport, benzoilcsoport, amelyben a fenilcsoport adott esetben 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituált, vagy heterociklil-karbonil-csoport, amelyben a heterociklilcsoport öt- vagy hattagú és a gyűrűben egy vagy két, a nitrogén-, oxigén- és kénatom kiválasztott heteroatomot tartalmaz; valamint

Z^1 és Z^3 mindegyikének jelentése nitrogénatom, valamint

Z^2 és Z^4 mindegyikének jelentése metincsoport; vagy

Z^1 jelentése $=C(R^5)-$ általános képletű csoport, ahol

R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

Z^2 jelentése nitrogénatom; valamint

Z^3 és Z^4 mindegyikének jelentése metincsoport.

A szabad formában vagy só formájában lévő (I) általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek azok a származékok, amelyekben

Ar jelentése a tiazolgyűrűhöz viszonyított *meta*- vagy *para*-helyzetben halogénatommal vagy cianocsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

R^1 jelentése egyvegyértékű, hattagú *N*-heterociklilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom; valamint

Z^1 és Z^3 mindegyikének jelentése nitrogénatom, valamint

Z^2 és Z^4 mindegyikének jelentése metincsoport; vagy

Z^1 jelentése $=C(R^5)-$ általános képletű csoport, ahol

R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos al-

kilcsoport;

Z^2 jelentése nitrogénatom; valamint

Z^3 és Z^4 mindegyikének jelentése metincsoport.

A szabad formában vagy só formájában lévő (I) általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek továbbá azok a származékok is, amelyekben

Ar jelentése a tiazolgyűrűhöz viszonyított *meta*- vagy *para*-helyzetben halogénatommal vagy cianocsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

R^1 jelentése hidrogénatom;

R^2 jelentése benzoilcsoport, amelyben a fenilcsoport adott esetben 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituált, vagy heterociklil-karbonil-csoport, amelyben a heterociklilcsoport öt- vagy hattagú és a gyűrűben egy, a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott heteroatomot tartalmaz; valamint

Z^1 és Z^3 mindegyikének jelentése nitrogénatom, valamint

Z^2 és Z^4 mindegyikének jelentése metincsoport; vagy

Z^1 jelentése $=C(R^5)-$ általános képletű csoport, ahol

R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

Z^2 jelentése nitrogénatom; valamint

Z^3 és Z^4 mindegyikének jelentése metincsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös példái közé tartoznak az alábbi előállítási példákban ismertetett vegyületek.

Az (I) általános képletű vegyületek alkalmasak savaddíciós

sók, különösen gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sók kialakítására. Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sói közé tartoznak — egyebek mellett — például a következő savakkal alkotott sók: szervetlen savak, például hidrogén-halogenidek, például hidrogén-fluorid, hidrogén-klorid, hidrogén-bromid vagy hidrogén-jodid, salétromsav, kénsav, foszforsav; és szerves savak, például alifás monokarbonsavak, például hangyasav, ecetsav, trifluor-ecetsav, propionsav és vajsav, alifás hidrox-savak, például tejsav, citromsav, borkősav és almasav, dikarbonsavak, például maleinsav vagy borostyánkősav, aromás karbonsavak, például benzoesav, 4-klór-benzoesav, difenil-ecetsav vagy trifenil-ecetsav, aromás hidrox-savak, például 2-hidrox-benzoesav, 4-hidrox-benzoesav, 1-hidrox-2-naftalinkarbonsav vagy 3-hidrox-2-naftalinkarbonsav, valamint szulfonsavak, például metánszulfonsav vagy benzolszulfonsav. Az (I) általános képletű vegyületekből a sókat ismert sóképzési eljárásokkal állíthatjuk elő.

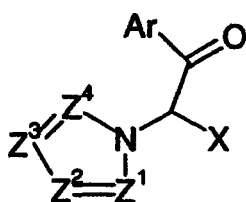
Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek savas csoportokat, például karboxicsoportot tartalmaznak, a szakterületen jól ismert bázisokkal, különösen gyógyászati lag elfogadható bázisokkal is képesek sókat alkotni. Alkalmas sók — egyebek mellett — például a következők: fémsók, különösen alkálifém- vagy alkáliföldfémsók, például nátrium-, kálium-, magnézium- vagy kalciumsók, valamint ammóniával vagy gyógyászati lag elfogadható szerves aminokkal vagy heterociklusos bázisokkal, például (2-hidrox-etil)-aminnal, benzil-aminnal

vagy piridinnel képezett sók. Ezeket a sókat az (I) általános képletű vegyületekből ismert sóképzési eljárásokkal állíthatjuk elő.

A találmánynak egy további tárgyát képezi a szabad formában vagy só formájában lévő (I) általános képletű vegyületek előállítási eljárása, amelynek során

(i)

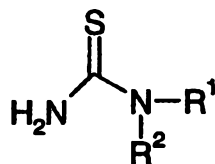
(A) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállításához, amelyek képletében R^1 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy öt- vagy hattagú heterociklilcsoport, egy só, például hidrokloridsó formájában lévő (II) általános képletű vegyületet



(II)

— amelynek képletében Ar , Z^1 , Z^2 , Z^3 és Z^4 jelentése a fentiekben meghatározott, és X jelentése halogénatom, előnyösen bróm- vagy jódatom —

egy (III) általános képletű vegyülettel



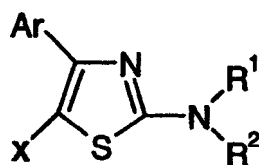
(III)

— amelynek képletében R^1 jelentése egy vagy több halogénatommal, ciano-, hidroxicssoporttal, 1-8 szénatomos alkil-



csoporttal, 1-8 szénatomos halogén-alkil-csoporttal, 1-8 szénatomos alkoxicssoporttal, (1-8 szénatomos alkoxi)-(1-8 szénatomos alkoxi)-csoporttal és/vagy acil-oxi-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, vagy R^1 jelentése öt- vagy hattagú, egyvegyértékű heterociklilcsoport, és R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport — reagáltatunk; vagy

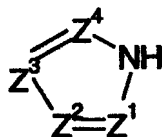
- (B) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállításához, amelyek képletében R^1 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy öt- vagy hattagú heterociklilcsoport, egy (IV) általános képletű vegyületet



(IV)

— amelynek képletében Ar , R^1 , R^2 és X jelentése a fentiekben meghatározott —

egy (V) általános képletű vegyülettel



(V)

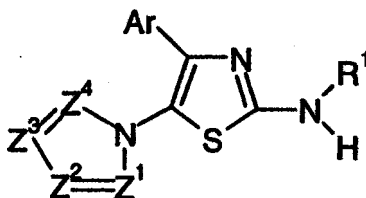
— amelynek képletében Z^1 , Z^2 , Z^3 és Z^4 jelentése a fentiekben meghatározott —

reagáltatunk; vagy

- (C) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállításához, amelyek képletében R^2 jelentése acilcsoport vagy



-CON(R³)R⁴ általános képletű csoport, egy (VI) általános képletű vegyületet



(VI)

— amelynek képletében Ar, R¹, Z¹, Z², Z³ és Z⁴ jelentése a fentiekben meghatározott —

egy karbonsav acilező származékával, például a karbonsav anhidridjével vagy savkloridjával reagáltatunk, vagy egy Cl-CON(R³)R⁴ általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol az utóbbi általános képletben R³ és R⁴ jelentése a fentiekben meghatározott; és

(ii) kinyerjük a szabad formában vagy só formájában képződött vegyületet.

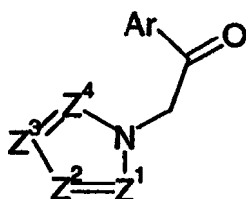
Az (A) eljárásváltozatot szerves oldószerekben, például alkoholokban, például etanolban, vagy tercier bázisokban, például piridinben hajthatjuk végre. A reakciót előnyösen emelt hőmérsékleten, például 50 °C és az oldószer refluxhőmérséklete közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A (B) eljárásváltozatot ismert eljárásoknak megfelelően valósíthatjuk meg, például úgy, hogy a reaktánsokat adott esetben inert oldószerben melegítjük. A reakciót alkalmasan például 80 °C és 160 °C közötti hőmérséklet-tartományban hajtjuk végre.

A (C) eljárásváltozatot az aminok és az acilezőszerek kö-

zötti reakciók ismert eljárásainak megfelelően hajthatjuk végre.

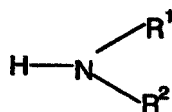
A (II) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (VII) általános képletű vegyületet



(VII)

— amelynek képletében Ar , Z^1 , Z^2 , Z^3 és Z^4 jelentése a fentiekben meghatározott — egy X_2 általános képletű halogénnel, előnyösen brómmal reagáltatunk. A halogénezést a ketonok vagy analógjaik alfa-halogénezésének az ismert eljárásaival hajthatjuk végre, például úgy, ahogyan azt az előállítási példákban részletesen ismertetjük. A reakciót az (I) általános képletű vegyületek előállításához a (II) általános képletű vegyülettel reagáltatandó (III) általános képletű vegyület jelenlétében *in situ* is végrehajthatjuk.

A (III) általános képletű vegyületek tiokarbamidok, amelyek ismert vegyületek, illetve ismert eljárásokkal egyszerűen előállítható származékok. Például a (III) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (VIII) általános képletű vegyületet

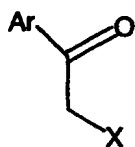


(VIII)

— amelynek képletében R^1 és R^2 a fentiekben meghatározott —

benzoil-izotiocianáttal reagáltatunk, majd annak érdekében, hogy a benzoilcsoportot halogénatomra cseréljük, a képződött terméket például vizes nátrium-hidroxid-oldattal hidrolizáljuk. A benzoil-izotiocianáttal végzett reakciót szerves oldószerekben, például alkoholokban, például etanolban hajthatjuk végre. A reakciót alkalmasan szobahőmérséklet és az oldószer refluxhőmérséklete közötti hőmérséklet-tartományban, előnyösen 35-45 °C-on végezzük. A hidrolízist emelt hőmérsékleten, például 70 °C és a refluxhőmérséklet közötti hőmérséklet-tartományban, előnyösen a refluxhőmérsékleten hajtjuk végre.

A (IV) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (IX) általános képletű vegyületet



(IX)

— amelynek képletében Ar és X jelentése a fentiekben meghatározott — ismert eljárásoknak megfelelően, például a (II) és (III) általános képletű vegyületek reakciójánál ismertetett eljárásnak megfelelően egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, majd a képződött amino-tiazolt ismert eljárásoknak vagy ezek variánsainak megfelelően, például az előállítási példákban ismertetett eljárásnak megfelelően brómozzuk.

Az (V) általános képletű vegyületek ismert vegyületek, amelyek beszerezhetők a kereskedelembe, illetve egyszerűen előállíthatók ismert eljárásokkal. A (VI) általános képletű vegyületeket a fentiekben ismertetett (A) vagy (B) eljárásvált-

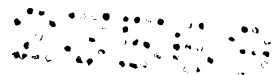
tozattal állíthatjuk elő. A (VII) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (IX) általános képletű vegyületet ismert eljárásoknak megfelelően, például az előállítási példákban ismertetett eljárásnak megfelelően egy (V) általános képletű vegyület nátriumszármazékával reagáltatunk. A (VIII) és (IX) általános képletű vegyületek ismert származékok, illetve ismert eljárásokkal, például az előállítási példákban ismertetett eljárásokkal egyszerűen előállítható vegyületek.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható süik gyógyszerekként hasznosíthatók. Konkrétabban az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik gátolják az adenzin A2b receptor aktivációját, azaz a vegyületek az A2b receptor antagonistáiként hatnak. Ezen túlmenően az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik az A1 és A2a receptorok mellett szelektíven az A2b receptor aktivációját gátolják. A vegyületek inhibitor tulajdonságait az alábbi vizsgálati eljárásokkal igazoljuk.

Adenzin A2b receptor riporter gén vizsgálat

a) Kínai hörcsög ovarium (chinese hamster ovary, CHO) A2b sejtvonala tenyésztés

Egy luciferáz-expresszálo riporter plazmida (pCRE-LUCI) és egy, a humán adenzin A2b receptor struktúrális gént (pA2bRCV) hordozó plazmida transzfektált CHO sejteket a következő komponensekkel kiegészített DMEM-ben (Dulbecco's Modified Eagle Medium), 37 °C-on, 5 % szén-dioxidot tartalmazó at-



moszférában és 100 %-os relatív páratartalom mellett rutinszerűen tenyésztünk: 10 térfogat% magzati borjúsérum (FCS), 2 mM L-glutamin, 0,4 mg/ml L-prolin, 1 nM nátrium-szelenit, 0,5 mg/ml Hygromycin B és 1 mg/ml Geneticin. A sejteket 4-5 napon keresztül konfluenssé válásig engedjük növekedni. Az így nyert sejteket tripszin/EDTA alkalmazásával 1:5 arányban átoltsuk.

b) A sejtek előkészítése a vizsgálathoz

A vizsgálat előtt a CHO-A2b sejteket 50 μ l DMEM-ben 50 000 sejt/vájat sűrűséggel 96-vájatú View Plate szövettenyésztő lemezekre (Packard) helyezzük, majd a lemezeket 37 °C-on, 5 % szén-dioxidot tartalmazó atmoszférában és 100 %-os relatív páratartalom mellett inkubáljuk.

c) Az összehasonlító vegyület és a tesztvegyületek előkészítése

Az összehasonlító vegyületből (Xanthine Amine Cogener, XAC) és a tesztvegyületből dimetil-szulfoxiddal 10 mM oldatot készítünk. Az oldatokat ezt követően dimetil-szulfoxiddal 100 μ M-ra tovább hígítjuk, majd vizsgálati pufferrel [10 μ M Roli-prammal és 10 E/ml adenzin-deaminázzal (ADA) kiegészített DMEM fenolvörös-mentes szövettenyésztő médium] 10 μ M koncentrációra hígítjuk, végül pedig 250 nM vagy 2,5 μ M koncentrációra hígítjuk. A megfelelő vájatokban lévő sejtekhez hozzáadunk 40 μ l így nyert oldatot, ahol a vájatokban a végső koncentráció 100 nM vagy 1 μ M lesz, majd a lemezeket 37 °C-on, 5 % szén-dioxidot tartalmazó atmoszférában és 100 %-os relatív páratartalom mellett inkubáljuk.

d) Luciferáz riporter gén vizsgálat

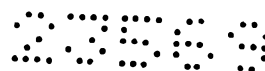
Dimetil-szulfoxiddal előállítjuk az adenosin A2b agonista 5'-N-(etil-karboxamido)-adenosin (NECA) 10 nM oldatát, amit ezt követően a vizsgálati pufferrel 100 μ M-ra hígítunk. Az így nyert oldatból a vizsgálati pufferrel hígítási sorozatot készítünk, amelynek eredményeként 100 μ M-tól 0,01 μ M-ig terjedő 10 különböző koncentrációjú NECA oldatot nyerünk. Az így nyert NECA oldatok 10 μ l-ét hozzáadjuk a CHO-A2b sejtek és az összehasonlító vegyület vagy a tesztvegyület fentieknek megfelelően előállított (és 30 percen keresztül előzetesen inkubált) oldatának a keverékéhez, amelynek eredményeként vájatonként 10 μ M-tól 0,0005 μ M-ig terjedő végső koncentráció-tartományokat nyerünk. A cAMP felszabadulás megindításához a sejteket 3 órán keresztül 37 °C-on, 5 % szén-dioxidot tartalmazó atmoszférában és 100 %-os relatív páratartalom mellett inkubáljuk, majd a cAMP hozzákötődik a cAMP kötő proteinhez (CBP), és az így képződött komplex kölcsönhatásba lépve a riporter plazmiddal luciferázt expresszál. A sejtek líziséhez és a képződött luciferáz mennyiségével arányos lumineszcencia kialakításához a vájatokhoz hozzáadunk 100 μ l Steady-Glo-t (Promega); a Steady-Glo egy luciferáz vizsgálati szubsztrát. A lemezeket legalább 5 percen keresztül állni hagyjuk, mielőtt egy Topcount NXT mikrolemez szcintillációs számláló (Packard) lumineszcencia programjával leolvasszunk. A lumineszcencia adatokból Activitybase szoftverrel koncentráció/válaszgörbét szerkesztünk, majd egy konkrét koncentrációnál a görbe eltolódásából kiszámítjuk a tesztelt antagonisták K_B értékeit ($K_B = [\text{antagonista}] / (\text{koncentráció arány} - 1)$).

A riporter gén vizsgálatban az alábbi előállítási példák szerinti vegyületek 300 nM-nál kisebb K_B értékekkel rendelkeznek. Például a 12., 15., 16., 17., 27., 35., 36. és 38. példa szerinti vegyületek K_B értéke — az előbbi sorrendnek megfelelően — 31 nM, 20 nM, 24 nM, 26,5 nM, 10 nM, 4 nM, 17 nM és 12 nM.

A szabad formában vagy gyógyászatilag elfogadható só formájában lévő (I) általános képletű vegyületek az adenosin A3 receptor aktivációját is gátolják, amit a WO 99/64418. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett adenosin A3 receptor vizsgálattal igazolhatunk. Ebben a vizsgálatban például a 7., 27., 30., 31., 34., 35. és 38. példa szerinti vegyületek — az előbbi sorrendnek megfelelően — 24 nM, 16 nM, 22 nM, 11,5 nM, 11 nM, 10 nM és 4 nM K_I értékkel rendelkeznek.

Az adenosin A2b receptor aktivációt gátló, valamint az adenosin A3 receptor aktivációt gátló hatásuk révén a szabad formában vagy gyógyászatilag elfogadható só formájában lévő (I) általános képletű vegyületek (a továbbiakban: a találmány szerinti hatóanyagok) felhasználhatók az adenosin A2b receptor vagy az adenosin A3 receptor aktivációjával mediált állapotok, különösen gyulladásos vagy allergiás állapotok kezelésére. A jelen leírásban alkalmazott "kezelés" kifejezés szimptomatikus vagy profilaktikus kezelés is lehet.

Ily módon a találmány szerinti hatóanyagok felhasználhatók gyulladásos vagy obstruktív légúti betegségek kezelésére, amelynek eredményeként például csökken a szövetkárosodás, a



légutak gyulladása, a bronchialis hiperreaktivitás, az átalakulás vagy a betegség progressziója. A találmány szerinti megoldással kezelhető gyulladáshoz vagy obstruktív légúti betegségek körébe tartozik — egyebek mellett — például bármilyen típusú vagy eredetű asztma, ezen belül az intrinszik (nem-allergiás) asztma és az extrinszik (allergiás) asztma, az enyhe asztma, a közepes asztma, a súlyos asztma, a bronchiticus asztma, a terhelés által kiváltott asztma, a foglalkozási ártalomként fellépő asztma, valamint a bakteriális fertőzést követően fellépő asztma. Az asztma kezelése kifejezés úgy értendő, hogy az magában foglalja az olyan, 4-5 éves vagy még fiatalabb gyermekek kezelését is, akik zihálási (wheezing) tüneteket mutatnak és akik mint "ziháló (wheezy) gyermekek" diagnosztizáltak vagy diagnosztizálhatók; a ziháló gyermekek egy határozott betegkategóriát alkotnak, és a betegséget gyakran a kezdődő vagy korai fázisú asztmaként azonosítják. (Az egyszerűség érdekében a továbbiakban ezt az asztmatikus állapotot "ziháló gyermek szindróma"-ként hivatkozunk.)

Az asztma kezelésében kifejtett profilaktikus hatékonyságot a szimptomatikus roham, például az akut asztmatikus vagy bronchoconstrictiós roham mérsékelt gyakorisága vagy súlyossága, a tüdőfunkció javulása vagy a jobb légúti hiperreaktivitás igazolja. További bizonyíték lehet az egyéb szimptomatikus terápia szükségességének a csökkenése; ilyen további szimptomatikus terápia például a szimptomatikus roham visszaszorítására vagy leállítására irányuló terápia, például a gyulladásellenes hatóanyagokkal (például kortikoszteroidokkal), illetve



a bronchodilatátorokkal végzett terápia. Asztma esetében a profilaktikus kezelés különösen előnyös az úgynevezett "morning dipping"-re hajlamos betegek számára. A "morning dipping" egy jól meghatározott, az asztmás betegek jelentős százalékában jelentkező asztmatikus tünet, amit egy körülbelül reggel 4 és 6 óra között jelentkező asztmaroham jellemez, azaz ahol a roham olyankor lép fel, amikor a korábbi szimptomatikus asztmaterápia már nem fejt ki hatást.

A találmány szerinti megoldás alkalmazása szempontjából alkalmas további gyulladásos vagy obstruktív légúti betegségek vagy állapotok körébe tartozik — egyebek mellett — például az akut tüdőkárosodás (ALI), a kifejlődött respiratoricus distress szindróma (ARDS), a krónikus obstruktív pulmonalis, légúti vagy tüdőbetegség (COPD, COAD vagy COLD), az előbbiekekkel együtt járó krónikus bronchitis vagy dyspnoe, valamint az egyéb hatóanyagokkal végzett terápia, különösen az egyéb hatóanyagok inhalációjával végzett terápia következményeképpen fellépő légúti hiperreaktivitás fokozódása. A találmány szerinti megoldás az előbbieken kívül felhasználható bármilyen típusú vagy eredetű bronchitis, — egyebek mellett — például akut, arachidicus, hurutus, kruppos, krónikus vagy phthinoid bronchitis kezelésére is. A találmány szerinti megoldás alkalmazása szempontjából alkalmas további gyulladásos vagy obstruktív légúti betegségek vagy állapotok körébe tartozik — egyebek mellett — például bármilyen típusú vagy eredetű pneumoconiosis [gyakori légúti obstrukcióval együtt járó, porok (sok esetben munkahelyi porok) ismételt belégzése által

okozott, krónikus vagy akut gyulladásos tüdőbetegség], ezen belül aluminosis, anthracosis, azbesztózis, chalicosis, ptilosis, siderosis, szilikózis, tabacosis és byssinosis.

Gyulladásellenes hatásuk, különösen az eosinophil aktivációt gátló aktivitásuk révén a találmány szerinti hatóanyagok felhasználhatók eosinophillel kapcsolatos rendellenességek, például eosinophilia, különösen a légutak eosinophillel kapcsolatos rendellenességeinek (például a tüdőszövetek kóros eosinophiles beszűrődéseinek), ezen belül a légutakat és/vagy a tüdőt károsító hypereosinophilia, valamint a légutaknak a Löffler-szindróma következményeként vagy azzal egyidejűleg fellépő eosinophillel kapcsolatos rendellenességeinek, az eosinophil pneumonia, parazita-fertőzések (különösen metazoon-fertőzések) (ezen belül trópusi eosinophilia), bronchopulmonalis aspergillosis, polyarteritis nodosa (ezen belül Churg-Strauss-szindróma), eosinophil granuloma és a légutakat károsító, hatóanyag-reakció által kiváltott eosinophillel kapcsolatos rendellenesség kezelésére is.

A találmány szerinti hatóanyagokat ezenkívül felhasználhatjuk a bőr gyulladásos vagy allergiás állapotainak a kezelésére is, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: psoriasis, contact dermatitis, atopic dermatitis, alopecia areata, erythema multiforma, dermatitis herpetiformis, scleroderma, vitiligo, angitis hiperszenzitivitás, urticaria, bullus pemphigoid, lupus erythematosus, pemphigus, epidermolysis bullosa acquisita és a bőr egyéb gyulladásos vagy allergiás állapotai.

A találmány szerinti hatóanyagokat ezenkívül felhasználhatjuk más betegségek és állapotok, különösen egy gyulladásos komponenst is magukban foglaló betegségek és állapotok kezelésére is, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: szembetegségek és szemmel kapcsolatos állapotok, például conjunctivitis, keratoconjunctivitis sicca, valamint vernalis conjunctivitis, orral kapcsolatos betegségek, például allergiás rhinitis, továbbá olyan gyulladásos betegségek, amelyekben szerepet játszanak autoimmun reakciók, illetve amelyek autoimmun komponenssel vagy aetiológiával rendelkeznek, köztük autoimmun haematológiai rendellenességek (például haemolyticus anaemia, aplasticus anaemia, tiszta vörössejt anaemia és idiopathicus thrombocytopenia), szisztémás lupus erythematosus, polychondritis, scleroderma, Wegener granulomatosis, dermatomyositis, krónikus aktív hepatitis, myasthenia gravis, Steven-Johnson-szindróma, idiopathicus sprue, autoimmun gyulladásos bélbetegség (például ulcerativ colitis és Crohn-féle betegség), endokrin ophthalmopathia, Grave-betegség, sarcoidosis, alveolitis, krónikus hiperszenzitív pneumonitis, sclerosis multiplex, primer biliaris cirrhosis, uveitis (anterior és posterior uveitis), keratoconjunctivitis sicca és vernalis keratoconjunctivitis, interstitialis tüdőfibrózis, psoriaticus arthritis és glomerulonephritis (nephroticus szindrómával vagy anélkül, például idiopathicus nephroticus syndroma vagy minimal change nephropathia).

A találmány szerinti hatóanyagokkal kezelhető egyéb betegségek és állapotok körébe tartoznak ezenkívül — egyebek mel-

lett — például a következők: diabetes, például I. típusú diabetes mellitus (juvenilis diabetes) és II. típusú diabetes mellitus, diarrhoealis betegségek, ischaemicus/reperfusiós károsodások, retinopathia, például diabeticus retinopathia vagy hyperbaricus oxigén által indukált retinopathia, valamint fokozott intraocularis nyomással vagy az ocularis vizes nedv fokozott szekréciójával jellemzett állapotok, amilyen például a glaucoma.

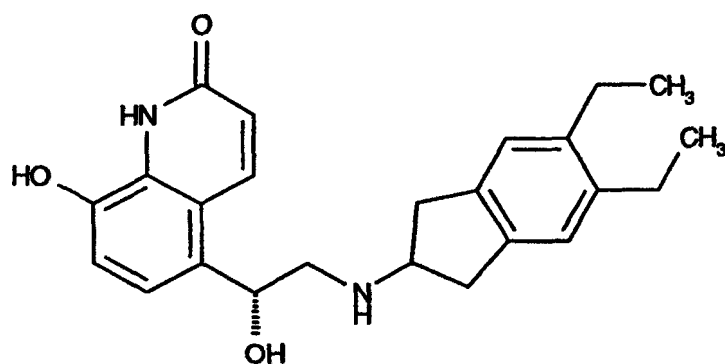
A találmány szerinti hatóanyagoknak a gyulladásos állapotok, például a gyulladásos légúti betegségek gátlásában kifejtett hatékonyságát a légutak gyulladásának vagy más gyulladásos állapotoknak az állatmodelljeiben, például egér- vagy patkánymodelljeiben bizonyíthatjuk. Ilyen modelleket — egyebek mellett — például a következő helyeken ismertetnek: Szarka *et al.*, J. IMMUNOL. METHODS, 202, 49-57 (1997); Renzi *et al.*, AM. REV. RESPIR. DIS., 148, 932-939 (1993); Tsuyuki *et al.*, J. CLIN. INVEST., 96, 2924-2931 (1995); és Cernades *et al.*, AM. J. RESPIR. CELL. MOL. BIOL., 20, 1-8 (1999).

A találmány szerinti hatóanyagokat más hatóanyagokkal, például gyulladásellenes hatóanyagokkal vagy bronchodilatatórokkal együtt alkalmazandó társ-hatóanyagokként is felhasználhatjuk, különösen például a fentiekben említett obstrukív vagy gyulladásos légúti betegségek kezelésében, ahol a találmány szerinti hatóanyagokat például az említett hatóanyagok hatásának potenciátoraiként használhatjuk, illetve az említett hatóanyagok szükséges dózisainak vagy potenciális mellékhatásainak a csökkentésére alkalmas eszközökként alkalmazhatjuk a talál-



mány szerinti vegyületeket. A találmány szerinti hatóanyagot és a gyulladásellenes hatóanyagot vagy bronchodilatatort összekeverhetjük egy rögzített gyógyszerkészítményben, illetve beadhatjuk a hatóanyagokat egymástól elkülönítve is, például a találmány szerinti hatóanyagot beadhatjuk a gyulladásellenes hatóanyag vagy a bronchodilatator előtt, azzal egyidejűleg vagy azt követően. Ennek megfelelően a találmány oltalmi körébe tartoznak a fentiekben ismertetett találmány szerinti hatóanyagoknak gyulladásellenes, bronchodilatator vagy antihisztamin hatóanyagokkal alkotott kombinációi is, ahol a találmány szerinti hatóanyag és a másik hatóanyag ugyanabban vagy eltérő gyógyszerészeti kompozícióban van jelen. Az említett gyulladásellenes hatóanyagok körébe tartoznak — egyebek mellett — például a következők: szteroidok, különösen glükokortikoszteroidok, például budesonide, beclamethasone, fluticasone vagy mometasone, LTB₄ antagonisták, például az 5 451 700. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett LTB₄ antagonisták, LTD₄ antagonisták, például montelukast és zafirlukast, dopamin receptor agonisták, például cabergoline, bromocriptine, ropinirole és 4-hidroxi-7-[2-{{[2-{{[3-(2-fenil-etoxi)-propil]-szulfonil}-etil]-amino}-etil]-2(3H)-benzotiazolon és gyógyászatilag elfogadható sói (amelyek közül a hidroklorid a Viozan[®] - AstraZeneca), valamint PDE4 inhibitorok például Ariflo[®] (GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough) és PD189659 (Parke-Davis). Az említett bronchodilatatorok között megemlíthetők — egyebek mellett — például a

következők: antikolinerg és antimuszkarin hatóanyagok, különösen ipratropium-bromid, oxitropium-bromid és tiotropium-bromid, valamint béta-2 adrenoceptor agonistát, például salbutamol, terbutaline, salmeterol és különösen formoterol, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik, továbbá a WO 00/75114. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett (szabad formában só vagy szolvát formájában lévő) (I) általános képletű vegyületek, előnyösen az ottani példákban ismertetett vegyületek, különösen előnyösen a (X) képletű vegyület



(X)

és gyógyászatilag elfogadható sóik. A ko-terápiás antihisztamin hatóanyagok körébe — egyebek mellett — például a következők tartoznak: cetirizine-hidroklorid, acetamiphen, clemastine-fumarát, promethazine, loratidine, desloratidine, diphenhydramine és fexofenadine-hidroklorid. A találmány szerinti hatóanyagokból és szteroidokból, béta-2 agonistákból, PDE4 inhibitorokból vagy LTD₄ antagonistákból álló kombinációkat felhasználhatjuk például a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) vagy különösen az asztma kezelésére. A találmány szerinti hatóanyagokból és antikolinerg vagy antimuszkarin hatóanyagok-

ból, PDE4 inhibitorokból, dopamin receptor agonistákból vagy LTB₄ antagonistákból álló kombinációkat például az asztma vagy különösen a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) kezelésére alkalmazhatjuk.

A találmány szerinti hatóanyagok gyulladásellenes hatóanyagokkal alkotott további jól alkalmazható kombinációi közé azok tartoznak, amelyek gyulladásellenes hatóanyagként a következő hatóanyagok egyikét tartalmazzák: kemokin receptorok, például CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 ÉS CCR-10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, különösen CCR-5 antagonistái, például a Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 és SCH-D antagonistája, a Takeda antagonistái, például az *N*-[4-[[6,7-dihidro-2-(4-metil-fenil)-5*H*-benzocikloheptén-8-il]-karbonil]-amino]-fenil]-metil]-tetrahidro-*N,N*-dimetil-2*H*-pirán-4-aminium-klorid (TAK-770), valamint a 6 166 037. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (különösen a szabadalmi leírás 18. és 19. igénypontjában), a WO 00/66558. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben (különösen a szabadalmi bejelentés 8. igénypontjában) és a WO 00/66559. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben (különösen a szabadalmi bejelentés 9. igénypontjában) ismertetett CCR-5 antagonisták.

Az előbbiekkal összhangban a találmány tárgyát képezi egy eljárás az adenosin A_{2b} receptor és/vagy az adenosin A₃ receptor aktivációjával mediált állapotok, például gyulladásos vagy allergiás állapotok, különösen gyulladásos vagy obstruktív légúti betegségek kezelésére, amelynek során egy ilyen keze-

kezelést igénylő alanyak, különösen humán alanyak beadunk egy szabad formában vagy gyógyászatilag elfogadható só formájában lévő (I) általános képletű vegyületet. Ugyancsak a találmány tárgyát képezi egy, az adenosin A2b receptor és/vagy az adenosin A3 receptor aktivációjával mediált állapotok, például gyulladásos vagy allergiás állapotok, különösen gyulladásos vagy obstruktív légúti betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására történő felhasználásra szolgáló, szabad formában vagy gyógyászatilag elfogadható só formájában lévő (I) általános képletű vegyület.

A találmány szerinti hatóanyagokat bármely alkalmas úton beadhatjuk, így orálisan, például tabletták vagy kapszulák formájában; parenteralisan, például intravénásan; inhalációval, például a gyulladásos vagy obstruktív légúti betegségek kezelése során; intranasalis úton, például az allergiás rhinitis kezelésekor; helyileg a bőrön, például az atopiás dermatitis kezelése esetén; vagy rectalisan, például a gyulladásos bélbetegség kezelése során.

A találmány további tárgyát képezik az olyan gyógyszerkészítmények, amelyek egy szabad formában vagy só formájában lévő (I) általános képletű vegyületet, valamint gyógyászatilag elfogadható hígítót vagy hordozót tartalmaznak. A kompozíció tartalmazhat továbbá egy társhatóanyagot, például egy fentiekben ismertetett gyulladásellenes hatóanyagot, bronchodilatort vagy antihisztamin hatóanyagot is. A gyógyszerkészítményeket hagyományos hígítók vagy vivőanyagok alkalmazásával és a gyógyszerészetben szokásosan alkalmazott módszerekkel állít-

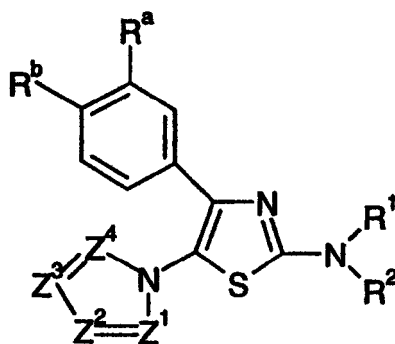
állíthatjuk elő. Az orális dózisformák például tabletták vagy kapszulák formájában lehetnek. A helyi (topikális) alkalmazásra szolgáló készítmények krémek, kenőcsök, gélek vagy transzdermalis bejuttatórendszerek, például tapaszok lehetnek. Az inhalációs kompozíciók körébe tartoznak — egyebek mellett — az aeroszolok vagy más atomizálható készítmények, valamint a száraz por készítmények.

A találmány szerinti hatóanyagnak a gyakorlatban alkalmazott mennyisége természetesen több tényezőtől függ, amilyen — egyebek mellett — például a kezelendő konkrét állapot, a kívánt hatás és a beadás módja. Általában az alkalmas napi dózis orális beadás esetén körülbelül 0,1-10 mg/testtömeg-kg.

A találmány további részleteit az alábbi előállítási példákon keresztül mutatjuk be.

1-38. példa

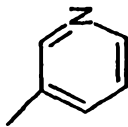
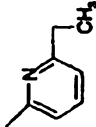
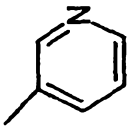
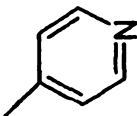
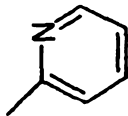
A következő táblázatban az (I) általános képletű vegyületeket a (XI) általános képletű vegyületek

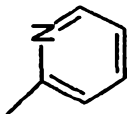
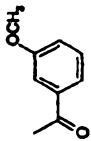
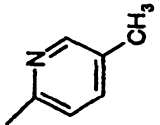
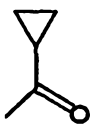
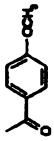
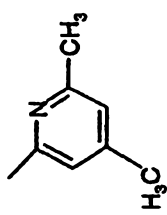


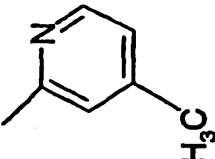
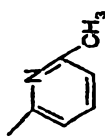
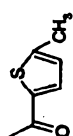
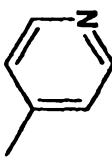
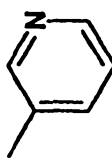
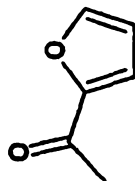
(XI)

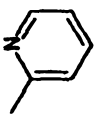
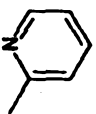
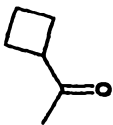
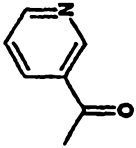
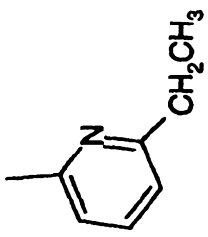
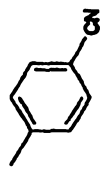
formájában mutatjuk be. A vegyületek előállítási eljárását a későbbiekben ismertetjük. A táblázat tartalmazza a tömegspektrometriás (MH⁺) adatokat is. A vegyületek szabad formában vannak, kivéve a 10. és 25. példa szerinti vegyületet, amely hidrogén-bromiddal alkotott só formájában van, valamint a 33. példa szerinti vegyületet, amely trifluor-ecetsavval alkotott só formájában van.

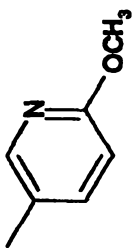
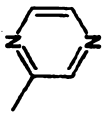
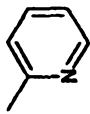
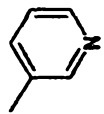
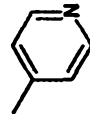
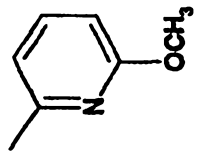
3333

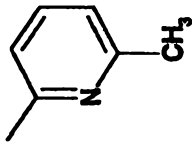
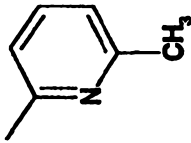
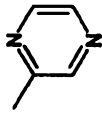
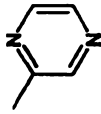
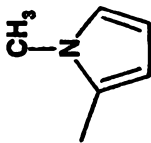
Példa	R ^a	R ^b	R ¹	R ²	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴	m/s
1.	-CN	-H		-H	=C(H)-	=N-	=C(H)-	=C(H)-	344
2.	-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	243
3.	-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	345
4.	-CN	-H	-H		=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	362
5.	-CN	-H	-H	-COCH ₃	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	310
6.	-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	345
7.	-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	345

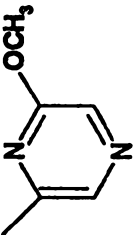
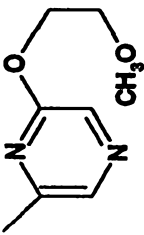
Példa	R ^a	R ^b	R ¹	R ²	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴	m/s
8.	-H	-Cl		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	355
9.	-CN	-H	-H		=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	402
10.	-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	359
11.	-CN	-H	-H		=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	336
12.	-CN	-H	-H		=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	402
13.	-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	373

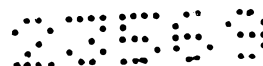
Példa	R ^a	R ^b	R ¹	R ²	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴	m/s
14.	-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	359
15.	-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	359
16.	-CN	-H	-H		=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	392
17.	-CN	-H		-H	=C(H)-	=N-	=C(H)-	=C(H)-	344
18.	-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	345
19.	-CN	-H	-H		=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	362

Példa	R ^a	R ^b	R ¹	R ²	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴	m/s
20.	-H	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	320
21.	-H	-CH ₃		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	334
22.	-CN	-H	-H		=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	350
23.	-CN	-H	-H		=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	373
24.	-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	373
25.	-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	369

Példa	R ^a	R ^b	R ¹	R ²	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴	m/s
26.	-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	375
27.	-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	346
28.	-F	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	338
29.	-F	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	338
30.	-F	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	338
31.	-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	375

Példa	R ^a	R ^b	R ¹	R ²	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴	m/s
32.	-CN	-H		-H	=C(H) -	=N-	=C(H) -	=C(H) -	372
33.	-H	-H		-H	=C(CH ₃) -	=N-	=C(H) -	=C(H) -	372
34.	-CN	-H		-H	=C(H) -	=N-	=C(H) -	=C(H) -	345
35.	-CN	-H		-H	=C(CH ₃) -	=N-	=C(H) -	=C(H) -	360
36.	-CN	-H	-H		=N-	=C(H) -	=N-	=C(H) -	376

Példa	R ^a	R ^b	R ¹	R ²	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴	m/s
37.	-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	377
38.	-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-	420,9



Egyedi vegyületek előállítási példái

12. példa

N-[4-(3-Ciano-fenil)-5-(1,2,4-triazol-1-il)-2-tiazolil]-4-
-metoxi-benzamid

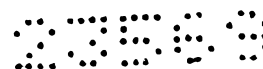
0,15 g (0,56 mmol) 3-[2-amino-5-(1,2,4-triazol-1-il)-4-tiazolil]-benzonitril 1,5 ml vízmentes piridinnel készített oldatához hozzáadtunk 0,16 ml (1,36 mmol) (4-metoxi-benzoil)-kloridot. A reakciókeveréket 2 órán keresztül kevertettük, ezt követően 30 percen keresztül forró etanollal eldörzsöltük, majd a szilárd anyagot kiszűrtük. A szilárd anyagot etanollal mostuk, majd szárítottuk, amelynek eredményeként a címvegyületet nyertük. MS (MH+) 402. Olvadáspont: 292-294 °C.

Analóg eljárással állítottuk elő az 5., 9., 11. és 22. példa szerinti vegyületet.

A kiindulási vegyületet az alábbiaknak megfelelően állítottuk elő.

3-[2-Amino-5-(1,2,4-triazol-1-il)-4-tiazolil]-benzonitril

1,848 g (5,00 mmol) 3-[2-bróm-2-(1,2,4-triazol-1-il)-acetyl]-benzonitril-hidrobromid, 0,46 g (1,2 mmol) tiokarbamid és etanol keverékét 8 órán keresztül 95 °C-on melegítettük, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékként kapott habot feloldottuk 3 M sósavoldatban, ezt követően az oldatot tömény ammónium-hidroxiddal pH 11-ig meglúgosítottuk, amelynek hatására a termék fehér por formájában precipitálódott. MS (MH+) 269,54.



15. példa

3-{2-[(6-Metil-2-piridil)-amino]-5-(1,2,4-triazol-1-il)-4- -tiazolil}-benzonitril

500 mg (1,34 mmol) 3-[2-bróm-2-(1,2,4-triazol-1-il)-acetil]-benzonitril-hidrobromidot feloldottunk 5 ml etanolban. Az oldathoz hozzáadtunk 208 mg (1,34 mmol) (6-metil-2-piridil)-tiokarbamidot, majd a reakciókeveréket 2 órán keresztül 90 °C-on melegítettük. A csapadékot kiszűrtük, majd etanollal kétszer mostuk. A szilárd anyagot vízben szuszpendáltuk, majd a szuszpenziót tömény ammónium-hidroxiddal meglúgosítottuk. A képződött csapadékot kiszűrve, vízzel mosva, majd szárítva címvegyületet nyertük. MS (APCI+) 360,0. Olvadáspont: 236-237 °C.

A tiokarbamid kiindulási vegyületet az alábbiaknak megfelelően állítottuk elő.

(6-Metil-2-piridil)-tiokarbamid

1,0 g (9,2 mmol) (6-metil-2-piridil)-amint feloldottunk 10 ml etanolban, majd az oldathoz cseppenként hozzáadtunk 1,24 ml (9,2 mmol) benzil-izotiocianátot. A reakciókeveréket keverés közben 10 percen keresztül 40 °C-on melegítettük, majd hagytuk szobahőmérsékletre hűlni. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk, a maradékként kapott szilárd anyagot pedig feloldottuk 15 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatban. Az oldatot 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően a képződött szuszpenziót szűrtük, majd a szilárd anyagot bő vízzel, végül pedig hideg etanollal mostuk. A szilárd anyagot vákuumban szárítva a címvegyületet nyertük. MS (APCI+) 168.

27. példa3-{2-[(2-Pirazinil)-amino]-5-(1,2,4-triazol-1-il)-4-tiazolil}-
-benzonitril

150 mg (0,7 mmol) 3-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-acetyl]-benzonitrilt feloldottunk 640 µl dioxánban, majd az oldathoz cseppenként hozzáadtunk 19 µl brómot. A reakciókeveréket 6 órán keresztül 80 °C-on melegítettük, ezt követően a képződött szuszpenziót szobahőmérsékletre hűtöttük, majd a csapadékot kiszűrtük. Az így nyert 200 mg (0,5 mmol) 3-[2-bróm-2-(1,2,4-triazol-1-il)-acetyl]-benzonitril-hidrobromidot feloldottuk 2 ml etanolban, az oldathoz hozzáadtunk 0,5 mmol) (2-pirazinil)-tiokarbamidot, majd a reakciókeveréket 10 órán keresztül 80 °C-on melegítettük. Ezt követően az etanolt vákuumban eltávolítottuk, a maradékot pedig 3 M sósavoldattal alaposan eldörzsöltük. Az így nyert szuszpenziót tömény ammónium-hidroxiddal meglúgosítottuk, majd a képződött csapadékot kiszűrtük. A szilárd anyagot vízzel, majd hideg etanollal mostuk, végül pedig vákuumban szárítottuk, amelynek eredményeként a címvegyületet nyertük. Olvadáspont: > 250 °C. MS (AP+) 347.

A megfelelő (II) és (III) általános képletű vegyületekből az előbbivel analóg eljárással állítottuk elő a 3., 6-8., 10., 13-14., 17-18., 20-21., 24-26. és 28-31. példa szerinti vegyületet.

A kiindulási vegyületeket az alábbiaknak megfelelően állítottuk elő.

3-[2-(1,2,4-Triazol-1-il)-acetyl]-benzonitril

10,013 g (69 mmol) 3-ciano-acetofenont feloldottunk 150 ml

dioxánban, majd az oldathoz hozzáadtunk 3,53 ml brómot. A reakciókeveréket 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot felvettük 100 ml acetonitrilben, hozzáadtunk 7 g nátrium-riazolt, ezt követően a reakciókeveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd szűrtük (a szilárd anyagot félre tettük). A szűrletet szárazra pároltuk, majd a szilárd maradékot melegítés közben feloldottuk 500 ml 3 M só-savoldatban. A gumyszerű maradékról a vizes fázist dekantáltuk, majd etil-acetáttal mostuk. A vizes réteget ezt követően tömény ammónium-hidroxiddal meglúgosítottuk, ezt követően a képződött csapadékot kiszűrtük, majd vízzel mostuk. A csapadékot vákuumban szárítva a 3-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-acetyl]-benzonitrilt nyertük. Olvadáspont: 172-173 °C. MS (AP+) 213.

Más (II) általános képletű vegyületeket a megfelelő acetofenonból az előbbivel analóg eljárásokkal állítottunk elő.

(2-Pirazinil)-tiokarbamid

2 g (21,03 mmol) 2-amino-pirazint feloldottunk 20 ml etanolban, majd az oldathoz cseppenként hozzáadtunk 2,82 ml benzoil-izotiocianátot. A reakciókeveréket keverés közben 10 percen keresztül 80 °C-on melegítettük, majd hagytuk szobahőmérsékletre hűlni. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk, ezt követően a maradékként kapott szilárd anyagot feloldottuk 30 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatban, majd az oldatot egy órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk. A képződött szuszpenziót szűrtük, majd a szilárd anyagot vízzel és kevés hideg etanollal mostuk. A szilárd anyagot vákuumban szárítva a

hideg etanollal mostuk. A szilárd anyagot vákuumban szárítva a címvegyületet nyertük. Olvadáspont: 239-239,5 °C. MS (AP+) 138 (M^+-NH_3).

Más (III) általános képletű tiokarbamidokat a megfelelő kiindulási aminosokból az előbbivel analóg eljárásokkal állítottunk elő.

35. példa

3-{5-(2-Metil-1-imidazolil)-2-[(2-pirazinil)-amino]-4-tiazolil}-benzonitril

250 mg (0,698 mmol) 3-{5-bróm-2-[(2-pirazinil)-amino]-4-tiazolil}-benzonitril és 573 mg (6,98 mmol) 2-metil-imidazol keverékét olvadékformában 16 órán keresztül 150 °C-on melegítettük. A képződött szilárd anyagot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek eredményeként por formájában nyertük a címvegyületet. Olvadáspont: 276-276,5 °C. MS 360 (TOF, ES+).

A megfelelő (IV) és (V) általános képletű vegyületekből az előbbivel analóg eljárással állítottuk elő az 1., 2. és 32-34. példa szerinti vegyületet.

A kiindulási vegyületeket az alábbiaknak megfelelően állítottuk elő.

3-{2-[(2-Pirazinil)-amino]-4-tiazolil}-benzonitril

1,0 g (6,88 mmol) 3-acetil-benzonitrilt felvettünk 15 ml dioxánban, majd folyamatos keverés közben cseppenként hozzáadtunk 353 μ l (6,88 mmol) brómot. A reakciókeveréket 30 percen keresztül kevertettük, majd csökkentett nyomás alatt lepároltuk a dioxánt. A maradékként kapott szuszpenziót felvettük 15

ml etanolban, majd hozzáadtunk 1,0 g (6,88 mmol) (2-pirazinil)-tiokarbamidot. A reakciókeveréket 30 percen keresztül 80 °C-on melegítettük, ezt követően szobahőmérsékletre hűtöttük, majd csökkentett nyomás alatt ledesztilláltuk az etanolt. A maradékként kapott szilárd anyagot 3 M sósavoldatban szuszpendáltuk, majd a szuszpenziót tömény ammónium-hidroxiddal meglúgosítottuk. A képződött csapadékot kiszűrtük, bő vízzel, majd hideg etanollal mostuk, ezt követően forró metanollal eldörzsöltük, végül pedig szárítottuk, amelynek eredményeként a címvegyületet nyertük. Olvadáspont: 203-204 °C. MS 280 (ES+).

3-{5-Bróm-2-[(2-pirazinil)-amino]-4-tiazolil}-benzonitril

1,5 g (5,36 mmol) 3-{2-[(2-pirazinil)-amino]-4-tiazolil}-benzonitrilt 10 ml jégecetben szuszpendáltunk, majd a szuszpenzióhoz keverés közben szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadtunk 0,275 ml brómot. Az így nyert szuszpenziót 10 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően hozzáadtunk körülbelül 100 ml vizet, majd a keveréket szilárd kálium-karbonáttal pH 9-ig meglúgosítottuk. A képződött csapadékot kiszűrtük, majd vízzel mostuk, amelynek eredményeként a 3-{5-bróm-2-[(2-pirazinil)-amino]-4-tiazolil}-benzonitrilt nyertük. Olvadáspont: 215 °C (bomlik). MS 279 (ES+, M⁺-Br).

Más (IV) általános képletű vegyületeket a megfelelő (IX) és (III) általános képletű vegyületekből az előbbivel analóg eljárásokkal állítottunk elő.



36. példa

N-[4-(3-Ciano-fenil)-5-(1,2,4-triazol-1-il)-2-tiazolil]-1- -metil-1H-2-pirrolkarboxamid

50 mg (0,19 mmol) 3-[2-amino-5-(1,2,4-triazol-1-il)-4-tiazolil]-benzonitril 0,5 ml vízmentes piridinnel készített oldathoz hozzáadtunk 110 mg [(1-metil-1H-2-pirrolil)-karbonil]-kloridot. A reakciókeveréket 16 órán keresztül kevertettük, majd hozzáadtunk 10 ml vizet. Három nappal később a csapadékot kiszűrtük és vízzel mostuk. A kiszűrt szilárd anyagot refluxáló etanolban 20 percen keresztül eldörzsöltük, szűrtük, majd a kiszűrt anyagot etanollal mostuk. A szilárd anyagot teilitett, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal eldörzsöltük, szűrtük, vízzel mostuk, majd szárítottuk, amelynek eredményeként a címvegyületet nyertük. MS (MH+) 376. Olvadáspont: 245-247 °C.

Az előbbivel analóg eljárással állítottuk elő a 45-., 16., 19. és 23. példa szerinti vegyületet.

37. példa

3-{2-[(6-Metoxi-2-pirazinil)-amino]-5-(1,2,4-triazol-1-il)-4- -tiazolil}-benzonitril

250 mg (0,67 mmol) 3-[2-bróm-2-(1,2,4-triazol-1-il)-acetyl]-benzonitril-hidrobromidot feloldottunk 2 ml etanolban. Az oldathoz hozzáadtunk 0,67 mmol (6-metoxi-2-pirazinil)-tiokarbamidot, majd a reakciókeveréket 10 órán keresztül 80 °C-on melegítettük. A képződött szuszpenziót tömény ammónium-hidroxiddal meglúgosítottuk, ezt követően a képződött csapadékot

kiszűrtük, majd vízzel és hideg etanollal mostuk. Az így nyert szilárd anyagot forró etanollal eldörzsöltük, majd vákuumban szárítottuk, amelynek eredményeként a címvegyületet nyertük. MS (APCI+) 377,1.

Az előbbivel analóg eljárással állítottuk elő a 38. példa szerinti vegyületet.

A tiokarbamid kiindulási vegyületet az alábbiaknak megfelelően állítottuk elő.

(6-Metoxi-2-pirazinil)-tiokarbamid

0,85 g (6,8 mmol) (6-metoxi-2-pirazinil)-amint feloldottunk 7 ml etanolban, majd az oldathoz hozzáadtunk 0,91 ml benzoil-izotiocianátot. A reakciókeveréket keverés közben 10 percen keresztül 80 °C-on melegítettük, majd hagytuk szobahőmérsékletre hűlni. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk, a maradékként kapott szilárd anyagot pedig feloldottuk 15 ml 1 M viizes nátrium-hidroxid-oldatban, majd az oldatot egy órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraltuk. A képződött szuszpenziót szűrtük, majd a szilárd anyagot vízzel és hideg etanollal mostuk. A szilárd anyagot vákuumban szárítottuk, amelynek eredményeként a címvegyületet nyertük.

39. példa

3-{5-(2-Metil-1-imidazolil)-2-[(2-pirazinil)-amino]-4-tiazolil}-benzonitril-metánszulfonát

1 g (2,78 mmol) 3-{5-(2-metil-1-imidazolil)-2-[(2-pirazinil)-amino]-4-tiazolil}-benzonitrilt 25 ml forrásban lévő pentanolban szuszpendáltunk, majd a szuszpenziót forrón szűr-

szűrtük. Az így nyert tiszta szűrlethez hozzáadtunk 0,2 ml (3,06 mmol) metánszulfonsavat, majd a keveréket hagytuk szobahőmérsékletre hűlni, amikor egy szilárd anyag precipitálódott. A keverékhez keverés közben hozzáadtunk 25 ml dietil-étert, ezt követően a szilárd anyagot kiszűrtük, dietil-éterrel mostuk, majd 25 ml dietil-éterrel eldörzsöltük. A szilárd anyagot kiszűrtük, vákuumban szárítottuk, majd 20 ml forrásban lévő acetonban szuszpendáltuk. A keverékhez hozzáadtunk 2 ml vizet, majd 5 ml acetont, végül pedig a keveréket 4 °C-ra hűtöttük. A képződött szilárd anyagot kiszűrtük, acetonnal mostuk, majd vákuumban foszfor(V)-oxid felett 80 °C-on szárítottuk, amelynek eredményeként a címvegyületet nyertük. Olvadáspont: 282 °C.

A kiindulási vegyületeket az alábbiaknak megfelelően állítottuk elő.

3-[2-(2-Metil-1-imidazolil)-acetil]-benzonitril

50 g (0,345 mol) 3-acetil-benzonitrilt szobahőmérsékleten keverés közben feloldottunk 600 ml dioxánban, ezt követően az oldathoz hozzáadtunk 17,7 ml (0,345 mol) brómot, majd a reakciókeveréket 30 percen keresztül kevertettük. A dioxánt vákuumban eltávolítottuk, majd a maradékként kapott szilárd anyagot feloldottuk 300 ml acetonitrilben. Az oldathoz hozzáadtunk 28,3 g (0,345 mol) 2-metil-imidazolt, ezt követően a reakciókeveréket egy órán keresztül kevertettük, majd 45 °C-ra melegítettük. A kicsapódott szilárd anyagot kiszűrtük, acetonitrilrel mostuk, majd metanollal egy órán keresztül szuszpendáltuk. A fel nem oldódott szilárd anyagot kiszűrtük, a szűrletet

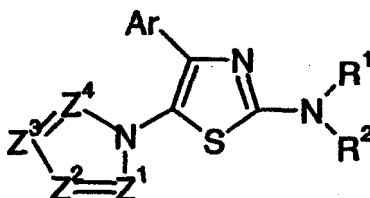
pedig vákuumban bepároltuk. A maradékként kapott szilárd anyagot vákuumban 40 °C-on szárítottuk, amelynek eredményeként a címvegyületet nyertük. MS 369 (MH+).

3-{5-(2-Metil-1-imidazolil)-2-[(2-pirazinil)-amino]-4-tiazolil}-benzonitril

13,8 g (0,06 mol) 3-[2-(2-metil-1-imidazolil)-acetyl]-benzonitrilt összekevertünk 9,4 g (0,06 mol) (2-pirazinil)-tio-karbamiddal és 60 ml piridinnel. A reakciókeveréket kezdetben szobahőmérsékleten, ezt követően egy éjszakán (17,5 órán) keresztül 60 °C-on kevertettük, majd hagytuk szobahőmérsékletre hűlni. A lehűlt reakciókeverékhez hozzáadtunk 50 ml vizet, majd az így nyert szilárd anyagot kiszűrtük, 30 percen keresztül 50 ml vízzel kevertettük, majd ismét kiszűrtük. Az így kapott szilárd anyagot vákuumban foszfor(V)-oxid felett 40 °C-on szárítottuk, amelynek eredményeként a címvegyületet nyertük.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy (I) általános képletű vegyület



(I)

szabad formában vagy só formájában, amelynek képletében

Ar jelentése 6-15 szénatomos, egyvegyértékű aromás csoport;

R¹ jelentése hidrogénatom; adott esetben a következő atomok és/vagy csoportok közül kiválasztott egy vagy több szubsztituenst hordozó fenilcsoport: halogénatom, ciano-, hidroxycsoport, 1-8 szénatomos alkilcsoport, 1-8 szénatomos halogén-alkil-csoport, 1-8 szénatomos alkoxycsoport, (1-8 szénatomos alkoxi)-(1-8 szénatomos alkil)-csoport vagy acil-oxi-csoport; vagy egy öt- vagy hattagú, egyvegyértékű heterociklusos csoport;

R² jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, acilcsoport vagy -CON(R³)R⁴ általános képletű csoport, azzal a megkötéssel, hogy ha R¹ jelentése hidrogénatom, akkor R² jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport, acilcsoport vagy -CON(R³)R⁴ általános képletű csoport;

R³ és R⁴ mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, vagy azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, egy öt- vagy hattagú heterociklusos csoportot képez;

Z^1 , Z^2 , Z^3 és Z^4 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül nitrogénatom vagy $=C(R^5)-$ általános képletű csoport, ahol Z^1 , Z^2 , Z^3 és Z^4 közül legalább egynek a jelentése $=C(R^5)-$ általános képletű csoport; és R^5 jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy 1-8 szénatomos alkoxics csoport.

2. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben Ar jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal, cianocsoporttal, 1-8 szénatomos alkilcsoporttal és/vagy 1-8 szénatomos halogén-alkil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport.

3. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben Ar jelentése adott esetben a tiazolgyűrűhöz viszonyított *meta*- vagy *para*-helyzetben halogénatommal, cianocsoporttal vagy 1-8 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport.

4. Egy 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben R^1 jelentése hidrogénatom, adott esetben cianocsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoporttal szubsztituált fenilcsoport, vagy egyvegyértékű, hattagú *N*-heterociklusos csoport.

5. Egy 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben R^2 jelentése hidrogénatom, (1-4 szénatomos alkil)-karbonil-csoport, (3-6 szénatomos cikloalkil)-karbonil-csoport, benzoilcsoport, amelyben a fenilcsoport adott esetben 1-8 szénatomos alkoxics csoporttal szubsztituált, vagy heterociklil-karbonil-csoport, amelyben a heterociklilcsoport öt- vagy hattagú és a gyűrűben egy nitrogén-, oxigén- vagy kénatom heteroatomot tartalmaz.

6. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben



Ar jelentése adott esetben halogénatommal vagy cianocsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

R¹ jelentése hidrogénatom, adott esetben cianocsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituált fenilcsoport, vagy egyvegyértékű, hattagú *N*-heterociklilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom, (1-4 szénatomos alkil)-karbonil-csoport, (3-6 szénatomos cikloalkil)-karbonil-csoport, benzoilcsoport, amelyben a fenilcsoport adott esetben 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituált, vagy heterociklil-karbonil-csoport, amelyben a heterociklilcsoport öt- vagy hattagú és a gyűrűben egy vagy két, a nitrogén-, oxigén- és kénatom kiválasztott heteroatomot tartalmaz; valamint

Z¹ és Z³ mindegyikének jelentése nitrogénatom, valamint

Z² és Z⁴ mindegyikének jelentése metincsoport; vagy

Z¹ jelentése =C(R⁵)- általános képletű csoport, ahol

R⁵ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

Z² jelentése nitrogénatom; valamint

Z³ és Z⁴ mindegyikének jelentése metincsoport.

7. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben

Ar jelentése a tiazolgyűrűhöz viszonyított *meta*- vagy *para*-helyzetben halogénatommal vagy cianocsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

R¹ jelentése egyvegyértékű, hattagú *N*-heterociklilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom; valamint

Z¹ és Z³ mindegyikének jelentése nitrogénatom, valamint



Z^2 és Z^4 mindegyikének jelentése metincsoport; vagy

Z^1 jelentése $=C(R^5)-$ általános képletű csoport, ahol

R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

Z^2 jelentése nitrogénatom; valamint

Z^3 és Z^4 mindegyikének jelentése metincsoport.

8. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben

Ar jelentése a tiazolgyűrűhöz viszonyított *meta-* vagy *para-* helyzetben halogénatommal vagy cianocsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

R^1 jelentése hidrogénatom;

R^2 jelentése benzoilcsoport, amelyben a fenilcsoport adott esetben 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituált, vagy heterociklil-karbonil-csoport, amelyben a heterociklilcsoport öt- vagy hattagú és a gyűrűben egy, a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott heteroatomot tartalmaz; valamint

Z^1 és Z^3 mindegyikének jelentése nitrogénatom, valamint

Z^2 és Z^4 mindegyikének jelentése metincsoport; vagy

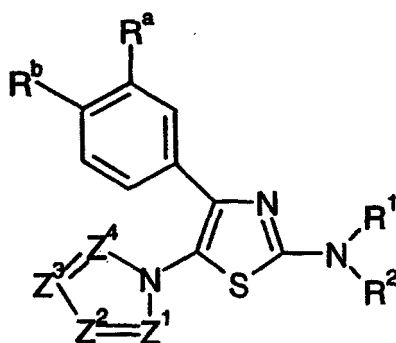
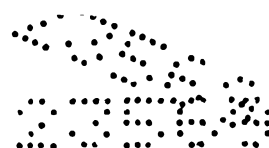
Z^1 jelentése $=C(R^5)-$ általános képletű csoport, ahol

R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

Z^2 jelentése nitrogénatom; valamint

Z^3 és Z^4 mindegyikének jelentése metincsoport.

9. Egy (XI) általános képletű vegyület

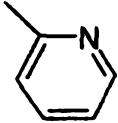
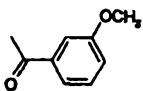
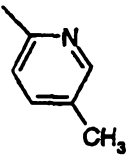
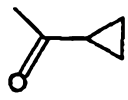
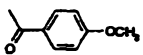
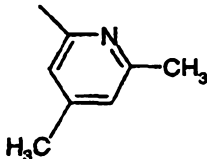
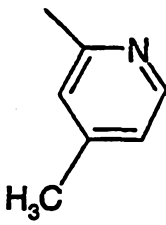
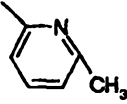
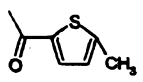
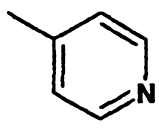
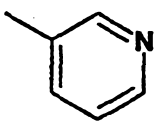


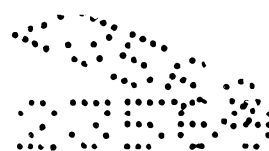
(XI)

szabad formában vagy só formájában, amelynek képletében R^a , R^b , R^1 , R^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 és Z^4 jelentése az alábbi táblázatban megadott:

R^a	R^b	R^1	R^2	Z^1	Z^2	Z^3	Z^4
-CN	-H		-H	=C(H) -	=N-	=C(H) -	=C(H) -
-CN	-H		-H	=N-	=C(H) -	=N-	=C(H) -
-CN	-H		-H	=N-	=C(H) -	=N-	=C(H) -
-CN	-H	-H		=N-	=C(H) -	=N-	=C(H) -
-CN	-H	-H	-COCH ₃	=N-	=C(H) -	=N-	=C(H) -
-CN	-H		-H	=N-	=C(H) -	=N-	=C(H) -
-CN	-H		-H	=N-	=C(H) -	=N-	=C(H) -

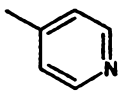
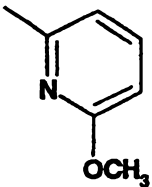
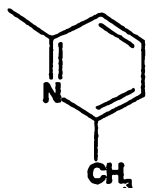
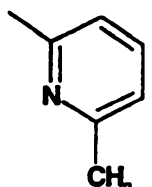
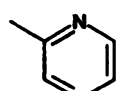
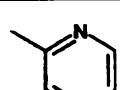
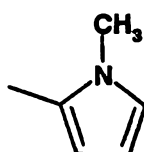
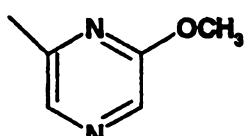


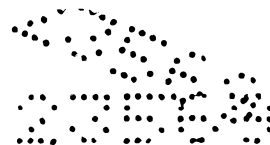
R^a	R^b	R^1	R^2	Z^1	Z^2	Z^3	Z^4
-H	-Cl		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-
-CN	-H	-H		=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-
-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-
-CN	-H	-H		=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-
-CN	-H	-H		=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-
-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-
-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-
-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-
-CN	-H	-H		=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-
-CN	-H		-H	=C(H)-	=N-	=C(H)-	=C(H)-
-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-



R^a	R^b	R^1	R^2	Z^1	Z^2	Z^3	Z^4
-CN	-H	-H		=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-
-H	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-
-H	-CH ₃		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-
-CN	-H	-H		=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-
-CN	-H	-H		=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-
-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-
-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-
-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-
-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-
-F	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-
-F	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-



R^a	R^b	R^1	R^2	Z^1	Z^2	Z^3	Z^4
-F	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-
-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-
-CN	-H		-H	=C(H)-	=N-	=C(H)-	=C(H)-
-H	-H		-H	=C(CH ₃)-	=N-	=C(H)-	=C(H)-
-CN	-H		-H	=C(H)-	=N-	=C(H)-	=C(H)-
-CN	-H		-H	=C(CH ₃)-	=N-	=C(H)-	=C(H)-
-CN	-H	-H		=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-
-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-
-CN	-H		-H	=N-	=C(H)-	=N-	=C(H)-



10. Egy 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyszerként történő felhasználásra.

11. Egy 1-10. igénypontok bármelyike szerinti vegyület egy gyulladásellenes hatóanyaggal, bronchodilatátorral vagy anti-hisztamin hatóanyaggal kombinálva, ahol a vegyület és a hatóanyag azonos vagy eltérő gyógyszerkészítményben van.

12. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként egy 1-11. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet, valamint adott esetben gyógyászatilag elfogadható hígítót vagy hordozót tartalmaz.

13. Egy 1-11. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása az adenosin A_{2b} receptor aktivációja által mediált állapotok kezelésére szolgáló gyógyszerek előállítására.

14. Egy 1-11. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása az adenosin A₃ receptor aktivációja által mediált állapotok kezelésére szolgáló gyógyszerek előállítására.

15. Egy 1-11. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása gyulladásos vagy obstruktív légúti betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek előállítására.

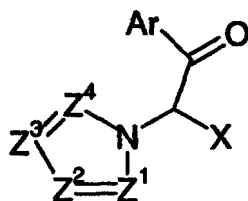
16. Eljárás szabad formában vagy só formájában lévő (I) általános képletű vegyületek előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

(i)

(A) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállításához, amelyek képletében R¹ jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy öt- vagy hattagú heterociklilcsoport, egy só, például hidrokloridsó formájában lévő (II)



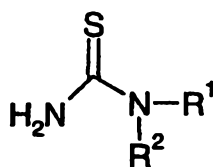
általános képletű vegyületet



(II)

— amelynek képletében Ar, Z^1 , Z^2 , Z^3 és Z^4 jelentése az 1. igénypontban meghatározott, és X jelentése halogén-atom —

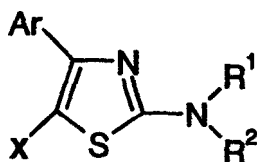
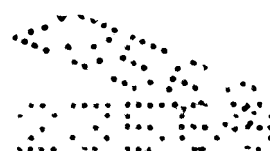
egy (III) általános képletű vegyülettel



(III)

— amelynek képletében R^1 jelentése egy vagy több halogén-atommal, ciano-, hidroxicsoporttal, 1-8 szénatomos alkil-csoporttal, 1-8 szénatomos halogén-alkil-csoporttal, 1-8 szénatomos alkoxicsoporttal, (1-8 szénatomos alkoxi)-(1-8 szénatomos alkoxi)-csoporttal és/vagy acil-oxi-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, vagy R^1 jelentése öt- vagy hattagú, egyvegyértékű heterociklilcsoport, és R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport — reagáltatunk; vagy

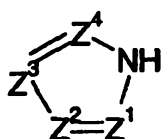
- (B) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállításához, amelyek képletében R^1 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy öt- vagy hattagú heterociklilcsoport, egy (IV) általános képletű vegyületet



(IV)

— amelynek képletében Ar , R^1 , R^2 és X jelentése a fentiekben meghatározott —

egy (V) általános képletű vegyülettel

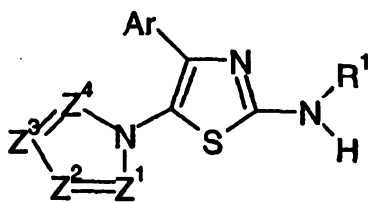


(V)

— amelynek képletében Z^1 , Z^2 , Z^3 és Z^4 jelentése a fentiekben meghatározott —

reagáltatunk; vagy

- (C) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállításához, amelyek képletében R^2 jelentése acilcsoport vagy $-CON(R^3)R^4$ általános képletű csoport, egy (VI) általános képletű vegyületet



(VI)

— amelynek képletében Ar , R^1 , Z^1 , Z^2 , Z^3 és Z^4 jelentése az 1. igénypontban meghatározott —

egy karbonsav acilező származékával, például a karbonsav anhidridjével vagy savkloridjával reagáltatunk, vagy egy $Cl-CON(R^3)R^4$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk,

2004.04.23

ahol az utóbbi általános képletben R^3 és R^4 jelentése az
1. igénypontban meghatározott; és
(ii) kinyerjük a szabad formában vagy só formájában képződött
vegyületet.

A meghatalmazott:


Parragh Gábor dr.

szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

