

P04 2038

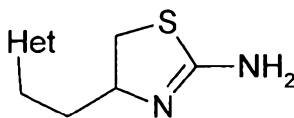
**2-Amino-4-heteroaril-etil-tiazolin-származékok alkalmazása**

az indukálható NO-szintetáz inhibitoraként, eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**KIVONAT**

A találmány tárgyát (I) általános képletű



(I)

2-amino-4-heteroaril-etil-tiazolin-vegyületek és ezek gyógyászati lag megfelelő sóinak indukálható NO-szintetáz gátlására történő alkalmazása képezi; ahol az (I) általános képletben Het jelentése tienil-, pirimidil-, piridil-, vagy tiazolilcsoport.

A találmány kiterjed a vegyületek előállítási eljárására és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.

PR



P04 2038

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

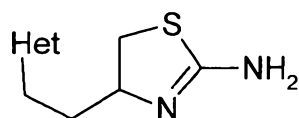
1-

**2-Amino-4-heteroaril-etil-tiazolin-származékok alkalmazása az indukál-**

**ható NO-szintetáz inhibitoraként**, *eljárás az előállításukra*

*és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények*

- 5 A találmány tárgya az (I) általános képletű 2-amino-4-heteroaril-etil-tiazolin-származékok vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak az indukálható NO-szintetáz inhibitoraként való alkalmazására vonatkozik.



(I)

- 10 A találmány tárgyát az (I) általános képletű 2-amino-4-heteroaril-etil-tiazolin-származékok és ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak alkalmazása képezi olyan gyógyászati készítmények előállítására, amelyek adhatók az indukálható NO-szintetáz (NOS-2 vagy iNOS) által indukált abnormális mértékű nitrogén-oxid (NO) termeléssel kapcsolatos betegségek megelőzésére és kezelésére;
- 15 ahol ezen gyógyászati készítmények új 2-amino-4-heteroaril-etil-tiazolin-származékokat és ezek gyógyászatilag megfelelő sóit, valamint a 2-amino-4-heteroaril-etil-tiazolin és e vegyületek gyógyászatilag megfelelő sóinak új származékait tartalmazzák.

- 20 A nitrogén-oxid (NO) diffúzióra képes gyök, ami számos fiziológiai és patológiai folyamatban vesz részt. Az NO képződése az L-arginin oxidációja révén történik, ezen reakciót a nitrogén-oxid szintetáz vagy NO-szintetáz (NOS) néven ismert enzim család katalizálja, ezen enzim a nemzetközi enzim nomenklaturában E.C. 1.14.13.39 számmal van jelölve.

Három NOS izoform ismert, ezek közül kettő konstitutív, egy indukálható, ezek:

- 25 – egy neuronális NOS (NOS-1 vagy nNOS) konstitutív enzim, amit eredetileg idegszövetből különítették el és klónoztak. Az NOS-1 különböző fiziológiai



stimulusok hatására, mint a membrán receptorok aktiválása révén (kalciumtól és kalmodulintól függő mechanizmus) NO-t termel;

- egy indukálható NOS (NOS-2 vagy iNOS) immunológiai stimulusok hatására, mint például a különböző sejtekben, például makrofágokban, 5 behámsejtekben, hepatocitákban, gliál sejtekben és számos egyéb típusú sejtekben lévő citokinek vagy bakteriális antigének hatására indukálható. Ezen izoform aktivitását nem lehet kalciummal szabályozni. Következésképpen, amennyiben indukálva van, úgy hosszabb időn keresztül nagy mennyiségű NO-t termel;
- 10 – egy endotéliális (behámsejti) NOS (NOS-3 vagy eNOS), ami konstitutív jellegű és kalcium/kalmodulin-tól függő. Jelenlétét eredetileg az ér behámsejtekben mutatták ki, ahol ezen enzim a fiziológiai stimulusokra, mint például a membránok aktiválására válaszként NO-termelést indít el.

A neuronális és behámsejtekben lévő konstitutív izoformok (NOS-1 és NOS- 15 -3) által termelt NO általában a sejten belüli jelátadó funkciókban vesz részt. Így például a vérerek belső falát bevonó behámsejtek az NO termelés révén relaxáló hatást fejtenek ki az alattuk elhelyezkedő simaizomsejtekre. Ily módon részt vesznek az artériás nyomás szabályozásában.

Az indukálható NOS-2 izoform által termelt nagy mennyiségű NO részt vesz a 20 különböző szövetekben és szervekben lejátszódó akut és krónikus gyulladásos folyamatokkal kapcsolatos patológiás jelenségekben.

Így az NOS-2 indukálása révén túlzott mennyiségben termelt NO az idegrend- 25 szer patológiás degeneratív folyamataiban játszik szerepet olyan betegségeknél, mint például a sclerosis multiplex, fokális és globális agyi ischémia, agyi és gerinc trauma, Parkinson-kór, Huntington-kór, Alzheimer-kór, izomsorvadásos laterális sclerosis, migrén, depresszió, skizofrénia, szorongás vagy epilepszia. Hasonlóképpen a központi idegrendszeren túlmenően az NOS-2 indukálása számos egyéb gyulladásos folyamatban is részt vesz, mint például a 30 diabetes, atherosclerosis, szívizomgyulladás, ízületi gyulladás, arthrosis, asztma, túlérzékeny bélszindróma, Crohn-féle betegség, hashártyagyulladás, gyomor-nyelőcső reflux, uveitis, Guillain-Barré szindróma, glomerulo-



nephritis, lupus erythematosus és psoriasis. Az NOS-2 ezen kívül szerepet játszik némely tumor fajták növekedésénél, mint például a laphámráknál, az adenokarcinómáknál vagy szarkómáknál, továbbá az intracelluláris vagy extracelluláris Gram-pozitív vagy Gram-negatív baktériumokkal történő fertőzések esetében.

Mindazon helyzetekben, ahol az NO túltermelődése káros hatást fejt ki, úgy tűnik, kívánatos az NO termelődést csökkenteni az NOS-2 gátlására képes hatóanyagok beadásával. Figyelembe véve azonban a konstitutív NOS-3 izoform által a fiziológiai folyamatoknál, különösen az artéria nyomás szabályozásánál játszott fontos szerepét, lényeges, hogy az izoform NOS-2 gátlása a lehető legkisebb hatást fejtse ki az NOS-3 izoformra. Ismeretes ugyanis, hogy az NOS izoformok nemszelektív inhibitorait beadva ez érösszehúzódadást idéz elő, megnövelve az artériás nyomást [Moncada, S., Palmer, R. M. J. és Higgs, E. A., "Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: a pathway for the regulation of cell function and communication" (L-argininből történő nitrogén-oxid bioszintézise: a sejtfunkciók szabályozásának egyik útvonala), *Biochem. Pharmacol.*, **38**, 1709-1715 (1989)]. Ezen hatások a szív- és érrendszerre károsak, minthogy csökkentik a szövetek tápanyag-ellátását. Következésképpen a találmány szerinti megoldás olyan vegyületeket kíván bemutatni, amelyek inhibitor hatása az NOS-2 vonatkozásában számottevően nagyobb, mint a vegyületeknek az NOS-3-mal szemben mutatott inhibitor hatása.

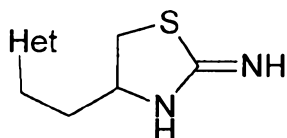
Tiazolin-alapú NOS inhibitorokat mutatnak be a WO 94/12165, WO 95/11231 és a WO 96/14842 számú szabadalmi leírásokban.

A találmány tárgyát képezi az (I) általános képletű 2-amino-4-heteroaril-etil-tiazolin-származékok alkalmazása – ahol a képletben Het jelentése 2-tienil-, 3-tienil-, 2-pirimidil-, 5-pirimidil-, 2-piridil-, 3-piridil-, 4-piridil-, 2-tiazolil-, 4-tiazolil- vagy 5-tiazolilcsoport – olyan gyógyászati készítmények előállítására, amelyek adhatók az indukálható NO-szintetáz (NOS-2 vagy iNOS) hatására keletkező abnormális mennyiségű nitrogén-oxid (NO) által előidézett betegségek kezelésére vagy megelőzésére.



Az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak, és így racém alakban vagy enantiomerek és diasztereomerek formájában képződhetnek; ezek és ezek elegyei mind a találmány részét képezik.

- 5 Az (I) általános képletű vegyületek (Ia) általános képletű tautomer alakban is keletkezhetnek:



(Ia)

Ezen tautomerek is a találmány részét képezik.

- 10 A találmány szerinti előnyös (I) általános képletű vegyületek közül megemlítjük az alábbiakat:

4-(2-piridin-2-il-etil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin

4-(2-piridin-3-il-etil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin

4-(2-piridin-4-il-etil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin

4-(2-tien-3-il-etil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin,

- 15 valamint ezek racém elegyeit, enantiomerjeit, diasztereoizomerjeit, tautomerjeit, valamint gyógyászatilag megfelelő sóit,

még előnyösebbek az alábbi vegyületek:

(+)-(4R)-4-(2-piridin-2-il-etil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin,

(+)-(4R)-4-(2-piridin-3-il-etil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin,

- 20 (+)-(4R)-4-(2-piridin-4-il-etil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin,

(4R)-4-(2-tien-3-il-etil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin,

és ezek tautomerjei, valamint gyógyászatilag megfelelő sói.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek közül különösen előnyös az alábbi vegyület:

- 25 4-(2-tien-3-il-etil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin,



valamint e vegyület racém elegyei, enantiomerjei, tautomerjei, valamint gyógyászatilag megfelelő sói,

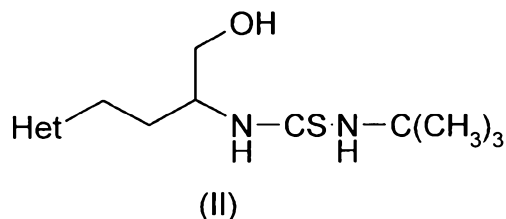
és még előnyösebb a:

(4R)-4-(2-tien-3-il-etil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin,

5 és ennek tautomerjei, valamint gyógyászatilag megfelelő sói.

A találmány tárgyát képezik azon gyógyászati készítmények is, amelyek hatóanyagként (I) általános képletű származékot, valamint ennek racém elegyeit, enantiomerjeit, diasztereoizomerjeit és ezek elegyeit, tautomer alakjait, valamint gyógyászatilag megfelelő sóit tartalmazzák, ahol az (I) általános képletben Het jelentése 2-tienil-, 3-tienil-, 2-pirimidil-, 5-pirimidil-, 2-piridil-, 3-piridil-, 4-piridil-, 2-tiazolil-, 4-tiazolil- vagy 5-tiazolilcsoport.

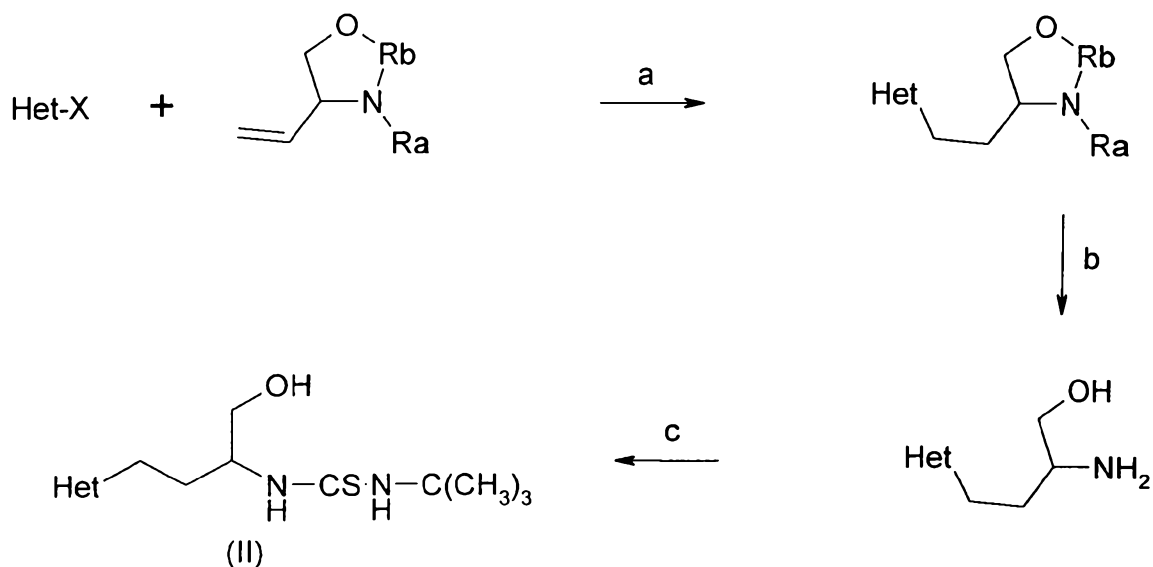
Az (I) általános képletű vegyületek a (II) általános képletű vegyületek ciklizációjával állíthatók elő,



15 ahol a képletben Het jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos.

A ciklizációt általában savval, például sósavval végezzük vizes közegben mintegy 100 °C hőmérsékleten. Általában a ciklizációhoz 6 normál sóoldatot alkalmazunk.

A (II) általános képletű származékok az alábbi reakcióvázlat szerint állíthatók elő:



A reakcióvázlatban bemutatott képletekben Het jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos, Ra jelentése az amincsoport védőcsoportja [lásd  
 5 Greene T. W., Protective Groups in Organic Synthesis (Védőcsoportok a szerves szintéziseknél), J. Wiley-Interscience Kiadó (1991)], továbbá Rb jelentése a  $\beta$ -amino-alkohol funkciós csoport védőcsoportja [lásd Greene T. W., Protective Groups in Organic Synthesis (Védőcsoportok a szerves szintéziseknél), J. Wiley-Interscience Kiadó (1991)]. Előnyösen az amin funkciós csoport védőcsoportjaként acetil- vagy terc-butil-oxi-karbonil-csoport jön  
 10 számításba, a  $\beta$ -amino-alkohol-csoport védőcsoportjaként pedig izopropilidén- vagy benzilidén-csoport szerepel. X jelentése halogénatom, előnyösen brómatom vagy jódatom, vagy perfluor-alkil-szulfonát-csoport.

Az a) reakciólépést általában egy bórszármazék, mint 9-bora-biciklononán  
 15 vagy diszamil-borán jelenlétében végezzük aromás oldószerben, mint toluolban, vagy éteres oldószerben, mint tetrahidrofuránban 10 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten. Ekkor a reakcióelegyhez alkálifém-hidroxid vizes oldatát, mint nátrium- vagy kálium-hidroxid oldatot adunk, ezután egy átmenetifém komplex, mint palládium-tetrakisz-trifenil-foszfin  
 20 vagy palládium-diklorid-difenil-foszfinoferrocenil hozzáadása, majd Het-X hozzáadása következik. Az így nyert elegyet a reakcióelegy forráspontjának hőmérsékletén hőkezeljük.



A b) reakciólépésben a védőcsoportok eltávolítása – ahol Ra jelentése az amin funkciós csoport védőcsoportja és Rb jelentése a  $\beta$ -amino-alkohol funkciós csoport védőcsoportja – a szakember számára jól ismert módszerek bármelyikével, különösen Greene T. W. művében bemutatott módszerek valamelyikével [Protective Groups in Organic Synthesis (Védőcsoportok a szerves szintéziseknél), J. Wiley-Interscience Kiadó (1991)] végezhető. Amennyiben az amin funkciós csoport védőcsoportja terc-butil-oxi-karbonil-csoport, és a  $\beta$ -amino-alkohol funkciós csoport védőcsoportja izopropilidén- vagy benzilidén-csoport, úgy előnyösen a reakciót savval, mint sósavval végezzük vizes közegben mintegy 25 °C hőmérsékleten. Általában 6 normál sósavoldatot alkalmazunk. Amennyiben az amin funkciós csoport védőcsoportjaként acetilcsoport, és a  $\beta$ -aminoalkohol funkciós csoport védőcsoportjaként izopropilidén- vagy benzilidén-csoport van jelen, úgy a reakciót savval, például sósavval végezzük vizes közegben a reakcióelegy forráspontja körüli hőmérsékleten. Általában 6 normál sóoldatot alkalmazunk.

A c) reakciólépést terc-butil-izotiocianáttal végezzük közömbös oldószerben, mint például 1-4 szénatomos alifás alkoholban (előnyösen metanolban vagy etanolban) egy terciér amin, például trietil-amin jelenlétében 20 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten.

Az (I) általános képletű vegyületek elkülönítése és tisztítása ismert, általában alkalmazott módszerekkel történhet, így például végezhető kristályosítás, kromatográfiás művelet vagy extrakció.

Az (I) általános képletű vegyületek enantiomerjei a racém elegyek rezolválásával, így például királis oszlopon végzett kromatográfiás művelettel [Pirckle W. H. és munkatársai: Asymmetric Synthesis (aszimmetrikus szintézis), 1. kötet, Academic Press (1983)], vagy sóképzéssel vagy királis prekursorokkal történő előállítási eljárással nyerhetők. A diasztereoizomerek ismert, szokásos módszerekkel készíthetők (kristályosítással, kromatográfiás művelettel vagy királis prekursorok alkalmazásával).

Az (I) általános képletű vegyületek adott esetben addíciós sóvá alakíthatók szervesetlen vagy szerves savak alkalmazásával, a műveletet szerves oldószer-



ben, például alkoholban, ketonban, éterben vagy klórozott oldószerben végezzük. Ezen sók szintén a találmány részét képezik.

A gyógyászatilag megfelelő sókra példaként említjük meg az alábbi sókat: benzolszulfonát, hidrobromid, hidroklorid, citrát, etánszulfonát, fumarát, 5 glükonát, jodát, izetionát, maleát, metánszulfonát, metilén-bisz-b-oxi-naftoát, nitrát, oxalát, pamoát, foszfát, szalicilát, szukcinát, szulfát, tartarát, teofillin-acetát és p-toluolszulfonát.

Az (I) általános képletű vegyületek az indukálható NO-szintetáz vagy 2-es típusú NO-szintetáz (NOS-2) inhibitorai, így e vegyületek eredményesen alkalmazhatók olyan betegségek kezelésére, ahol a túlzott mértékű NO képződés játszik szerepet, ezen betegségek közül megemlíthető a sclerosis multiplex, fokális vagy globális agyi ischémia, agyi vagy gerinc trauma, Parkinson-kór, Huntington-kór, Alzheimer-kór, izomsorvadásos laterális sclerosis, migrén, depresszió, skizofrénia, szorongás, epilepszia, diabetes, atherosclerosis, 15 szívizomgyulladás, ízületi gyulladás, arthrosis, asztma, túlérzékeny bélszindróma, Crohn-féle betegség, hashártyagyulladás, gyomor-nyelőcső reflux, uveitis, Guillain-Barré szindróma, glomerulonephritis, lupus erythematosus és psoriasis, némely daganat típus, mint például laphámrák, adenokarcinóma vagy szarkóma, továbbá az intracelluláris vagy 20 extracelluláris Gram-pozitív vagy Gram-negatív baktériumokkal történő fertőzések.

Az NOS-2 és NOS-3 inhibitor hatás meghatározása a [<sup>3</sup>H]-L-argininnek [<sup>3</sup>H]-L-citrullinná való átalakítása alapján történik, ahol ezen konverziót 25 patkány vagy egér tüdőből extrahált NOS-2 enzimatis frakcióval (az állatokot előzetesen, 6 órával a szövet levétele előtt 10 mg/kg lipopoliszachariddal i.p. kezelve) és kereskedelmi forgalomban beszerezhető rekombináns marha NOS-3 készítménnyel idézzük elő. A vegyületeket 37 °C hőmérsékleten 20-30 percig inkubáljuk 5 μmol/l (NOS-2-es aktivitás esetében) vagy 10 μmol/l (NOS-3-as aktivitás esetében) [<sup>3</sup>H]-L-arginin, 1 mmol/l 30 NADPH, 15 μmol/l tetrahiopterin, 1 μmol/l FAD, 0,1 mmol/l DTT jelenlétében HEPES pufferoldatban (ennek összetétele: 50 mmol/l, pH = 6,7), amely



elegy 10 µg/ml calmodulint és 1,25 mmol/l CaCl<sub>2</sub>-t is tartalmaz az NOS-3 aktivitás mérésénél. Az inkubálást hideg HEPES pufferoldat hozzáadásával leállítjuk (100 mmol/l, pH: 5,5) (ahol a pufferoldat tartalmaz 10 mmol/l EGTA-t és 500 mg kationos ioncserélő gyantát: AG50W-X8, ellenion: Na<sup>+</sup>), ily módon a [<sup>3</sup>H]-L-arginin elválasztható a [<sup>3</sup>H]-L-citrullintól. 5 percig tartó állás után a fázisokat elkülönítjük, a folyékony fázisban visszamaradó radioaktivitást szcintillációs számlálóval mérjük megfelelő szcintillációs folyadék jelenlétében. A képződött L-[<sup>3</sup>H]-citrullin hozamának meghatározásánál külső standardként L-[ureido-<sup>14</sup>C]-citrullint használunk.

10 Az NOS-2 vagy NOS-3 aktivitást a percenként képződő [<sup>3</sup>H]-L-citrullin pikomoljainak formájában fejezzük ki a reakcióelegyben lévő fehérje milligrammjaira számítva.

Az NOS-2 enzimmel végzett vizsgálat során az (I) általános képletű vegyületek CI<sub>50</sub> értéke 10 µmol/l-rel egyenlő vagy ennél kisebb értékű.

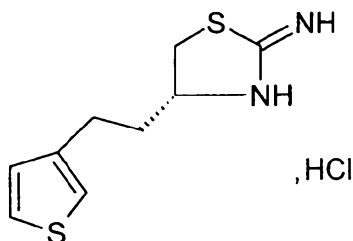
15 A szelektivitást a CI<sub>50</sub> NOS-3/ CI<sub>50</sub> NOS-2 arány alapján határozzuk meg. A szelektivitás 30-nél nagyobbak bizonyult.

Az (I) általános képletű vegyületek alacsony toxicitást mutatnak. A vegyületek DL<sub>50</sub> értéke 40 mg/kg-nál nagyobbak mutatkozott, a vizsgálatot egereken végezve és a hatóanyagot bőrön keresztül beadva.

20 A találmány szerinti megoldást az alábbi példák szemléltetik nem kimerítő módon.

### 1. példa

#### **(4R)-4-(2-tien-3-il-etil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin-hidroklorid**

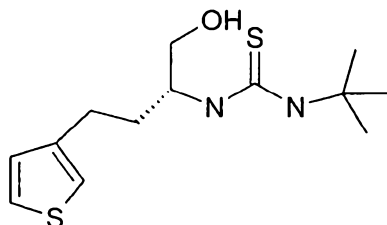




0,72 g N-(terc-butil)-N'- [(1R)-2-hidroxi-1-(2-tien-3-il-etil)-etil]-tiokarbamid  
20 ml vizes 5 normál sósavoldattal készült elegyét mágneses keverés közben  
18 óra hosszat mintegy 100 °C hőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet  
ezután csökkentett nyomáson (2 kPa) mintegy 40 °C hőmérsékleten betömé-  
5 nyítjük, az így nyert maradékot 20 ml etanollal felvesszük, majd fentiekben  
megadott körülmények között ismét betöményítjük. A bepárlás végén nyert  
maradékot 5 ml etanollal felvesszük, az oldatot szűrjük, 2-2 ml etanollal és 5-  
5 ml dietil-éterrel kétszer mossuk. A terméket vákuum szárítószekrényben  
(10 Pa) szárítjuk mintegy 20 °C hőmérsékleten. 0,28 g (4R)-4-(2-tien-3-il-  
10 -etil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin-hidrokloridot kapunk bézs színű szilárd  
anyag formájában; olvadáspont: 150 °C.

<sup>1</sup>H-NMR spektrum (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ ppm): 1,85-2,10 (mt: 2H), 2,70  
(mt: 2H), 3,30-3,45 (mt: 1H), 3,69 (dd, J = 11 és 7,5 Hz: 1H), 4,21 (mt: 1H),  
7,05 (dd, J = 5 és 1,5 Hz: 1H), 7,26 (mt: 1H), 7,50 (dd, J = 5 és 3 Hz: 1H),  
15 9,10 (mf: 1H), 9,61 (mf: 1H), 10,27 (nagy s: 1H).

**N-(terc-Butil)-N'- [(1R)-2-hidroxi-1-(2-tien-3-il-etil)-etil]-tiokarbamid**



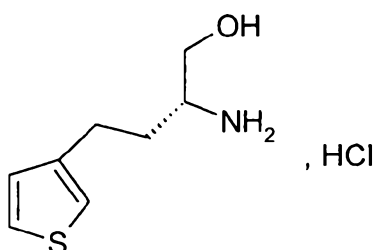
1,2 g (2R)-2-amino-4-(3-tienil)-1-butanol-hidroklorid 40 ml etanollal készült  
oldatát mintegy 20 °C hőmérsékleten közömbös gáz atmoszférában mechani-  
20 kus keverés közben 1,1 ml terc-butil-izotiocianáttal és 1 ml trietil-aminnal  
elkeverjük, majd az elegyet 20 óra hosszat mintegy 50 °C hőmérsékleten  
tartjuk. A reakcióelegyet ezután csökkentett nyomáson (2 kPa) mintegy 50 °C  
hőmérsékleten betöményítjük. A bepárlás után kapott maradékot kromatográ-  
fiás művelettel tisztítjuk argongáz nyomás (70 kPa) alatt szilikagéllel töltött  
25 oszlopon (részecskeméret: 60-200 µm; oszlop átmérője: 3,6 cm; magassága:  
20 cm; eluens: ciklohexán/etil-acetát 60:40 térfogatarányú elegy); 30 ml tér-  
fogató frakciókat fogunk fel. Az előállítani kívánt terméket tartalmazó frakci-



ókat összegyűjtjük, majd csökkentett nyomáson (2 kPa) mintegy 40 °C hőmérsékleten ledesztilláljuk. Így 0,73 g N-(terc-butil)-N'-[(1R)-2-hidroxi-1-(2-tien-3-il-etil)-etil]-tiokarbamidot kapunk színtelen olaj formájában.

<sup>1</sup>H-NMR spektrum (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ ppm): 1,42 (s: 9H); 1,60-1,95 (mt: 2H), 2,60 (nagy t: J = 8 Hz: 2H), 3,38 (mt: 1H), 3,50 (mt: 1H), 4,26 (mf: 1H), 4,80 (mf: 1H), 7,01 (dd, J = 5 és 1,5 Hz: 1H), 7,15-7,25 (mt: 2H), 7,20 (s: 1H), 7,46 (dd, J = 5 és 3 Hz: 1H).

**(2R)-2-Amino-4-(3-tienil)-1-butanol-klórhidrát**

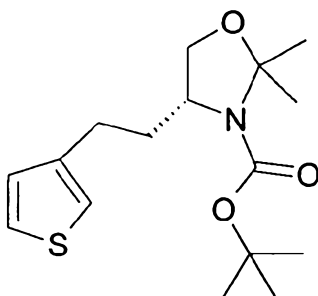


10 1,8 g 2,2-dimetil-4-(2-tien-3-il-etil)-oxazolidin-3-karbonsav-terc-butil-észter  
5 ml 5 normál vizes sósavoldattal és 5 ml dioxánnal készült szuszpenzióját 3  
óra hosszat mintegy 20 °C hőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet csök-  
kített nyomáson (2 kPa) mintegy 40 °C hőmérsékleten betöményítjük. Így  
1,3 g (2R)-2-amino-4-(3-tienil)-1-butanol-klórhidrátot kapunk sűrű olaj for-  
15 májában.

<sup>1</sup>H-NMR spektrum (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ ppm): 1,70-1,95 (mt: 2H), 2,70 (nagy t, J = 8 Hz, 2H), 3,05 (mt: 1H), 3,50 (dd, J = 11 és 6 Hz: 1H), 3,64 (dd, J = 11 és 4 Hz: 1H), 7,02 (dd, J = 5 és 1,5 Hz: 1H), 7,23 (nagy d, J = 3 Hz: 1H), 7,49 (dd, J = 5 és 3 Hz: 1H), 8,02 (mf: 3H).



**(4R)-2,2-dimetil-4-(2-tien-3-il-etil)-oxazolidin-3-karbonsav-terc-butil-  
-észter**



1,5 g (4R)-2,2-dimetil-4-vinil-oxazolidin-3-karbonsav-terc-butil-észter 33 ml  
 5 toluollal készült szuszpenziójához közömbös gáz atmoszférában mintegy 26,4  
 ml 9-borabiciklo[3.3.1]-nonánt adunk. A reakcióelegyet 30 percig mintegy  
 70 °C hőmérsékleten hőkezeljük. A hőkezelést rövid időre leállítva 5,3 ml 5  
 normál vizes nátrium-oldat 2 ml vízzel készült oldatát adjuk hozzá, majd 1  
 10 perc eltelte után 0,23 g tetrakisz(trifenil-foszfin)palládium(0) és 0,81 ml 3-  
 -bróm-tiofén hozzáadása következik. A hőkezelést 90 °C hőmérsékleten 22  
 óra hosszát folytatjuk. A reakcióelegyet ezután mintegy 20 °C hőmérsékletre  
 lehűtjük, majd 100 ml etil-acetátot adunk hozzá. A szerves fázist elkülönítjük,  
 magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2 kPa)  
 mintegy 40 °C hőmérsékleten betöményítjük. A bepárlás után kapott maradé-  
 15 kot oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (70 kPa), szilikagéllal töltött  
 oszlopon (részecskeméret: 60-200 µm; oszlop átmérője: 3,6 cm, magassága:  
 30 cm), eluens: ciklohexán/etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegy); 60 ml tér-  
 fogatú frakciókat fogunk fel. Az előállítani kívánt terméket tartalmazó frakci-  
 ókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2 kPa) mintegy 40 °C hőmérsékle-  
 20 ten betöményítjük. Így 1,8 g (4R)-2,2-dimetil-4-(2-tien-3-il-etil)-oxazolidin-  
 -3-karbonsav-terc-butil-észtert kapunk sárga színű olaj formájában.

<sup>1</sup>H-NMR spektrum (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub> 373 K hőmérsékleten, δ ppm):  
 1,45 (s: 9H); 1,54 (s: 6H), 1,75-2,10 (mt: 2H), 2,65 (mt: 2H), 3,75 (dd, J = 9  
 Hz, 2 Hz: 1H), 3,85 (mt: 1H), 3,94 (dd, J = 9 és 6 Hz: 1H), 6,99 (széles d, J =  
 25 5 Hz, 1H), 7,14 (mt: 1H), 7,40 (dd, J = 5 és 3 Hz: 1H).



A találmány szerinti gyógyászati készítmények (I) általános képletű vegyületet vagy ennek izomerjét vagy tautomerjét vagy sóját tartalmazza tiszta alakban vagy bármely egyéb, gyógyászatiilag kompatibilis termékkel kombinálva, ami lehet közömbös vagy fiziológiailag hatásos. A találmány szerinti gyógyászati készítmények adhatók orálisan, parenterálisan, rektálisan vagy topikálisan.

Az orális beadásra szánt szilárd készítményekhez tartoznak a tabletták, pirulák, porok (zselatin kapszulák, tasakok) vagy granulátumok. Ezen készítményekben a találmány szerinti hatóanyagot egy vagy több közömbös oldószerrel, például keményítővel, cellulózzal, szacharózzal, laktózzal vagy szilícium-dioxiddal elegyítjük argongáz védelme alatt. A készítmények a hígítószer mellett tartalmazhatnak egyéb segédanyagokat is, így például egy vagy több csúsztatószer, mint magnézium-sztearátot vagy talkumot, színezéket, bevonóanyagot (a drázsék esetében) vagy lakk réteget.

Az orális beadásra szánt folyékony készítményekhez tartoznak a gyógyászatiilag megfelelő oldatok, szuszpenziók, emulziók, szirupok és elixírek, amelyek közömbös hígítószereket, például vizet, etanolt, glicerint, növényi olajokat vagy folyékony paraffint tartalmaznak. Ezen készítmények a hígítószerek mellett tartalmazhatnak egyéb segédanyagokat is, mint például nedvesítőszereket, édesítőszereket, sűrítőszereket, ízanyagokat vagy stabilizálószereket.

A parenterális beadásra alkalmas steril készítmények előnyösen vizes vagy nemvizes oldatokat, szuszpenziókat vagy emulziókat képeznek. Oldószerként vagy vivőanyagként alkalmazható víz, propilénglikol, polietilénglikol, növényi olajok, különösen olívaolaj, injekciós célra alkalmas szerves észterek, mint például etil-oleát vagy egyéb, célszerű szerves oldószer. Ezen készítmények ezen kívül tartalmazhatnak adjuvánsokat is, különösen nedvesítőszereket, izotóniás szereket, emulgeálószereket, diszpergálószereket és stabilizálószereket. A sterilizálás végezhető többféle módon, így például aszeptikus szűréssel a sterilizálószerrel a készítménybe inkorporálva, besugárzással vagy hőkezeléssel. Ezen készítmények előállíthatók steril szilárd alakban



is, amelyek azután a felhasználáskor steril vízzel vagy bármely, injekciós célra alkalmas steril közeggel feloldva kerülnek beadásra.

A rektális beadásra szánt készítményekhez tartoznak a kúpok vagy rektális kapszulák, amelyek a hatóanyag mellett vivőanyagot tartalmaznak, mint kakaóvaját, félszintetikus glicerideket vagy polietilén-glikolokat.

A helyi alkalmazásra szánt készítmények lehetnek például krémek, lemosóoldatok, szemcseppek, szájöblítőszer, orrcseppek vagy aeroszolok.

A humán gyógyászati kezelés során a találmány szerinti vegyületek különösen előnyösen alkalmazhatók olyan betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére, mint a sclerosis multiplex, fokális vagy globális agyi ischémia, agyi vagy gerinc trauma, Parkinson-kór, Huntington-kór, Alzheimer-kór, izomsorvadásos laterális sclerosis, migrén, depresszió, skizofrénia, szorongás, epilepszia, diabetes, atherosclerosis, szívizomgyulladás, ízületi gyulladás, arthrosis, asztma, túlérzékeny bélszindróma, Crohn-féle betegség, agyhártyagyulladás, gyomor-nyelőcső reflux, uveitis, Guillain-Barré szindróma, glomerulonephritis, lupus erythematosus és psoriasis, némely daganat típus, mint például laphámrák, adenokarcinóma vagy szarkóma, továbbá Gram-pozitív vagy Gram-negatív intracelluláris vagy extracelluláris baktériumokkal történő fertőzések.

A beadott dózis függ az elérni kívánt hatástól, a kezelés időtartamától, valamint a beadás módjától; általában a napi dózis felnőtt betegnél 1 mg és 100 mg között van orális beadás esetében, a dózisegységek 0,5 mg és 50 mg hatóanyagot tartalmaznak.

Általában a kezelő orvos határozza meg a megfelelő dózis nagyságát, figyelembevéve a kezelt beteg korát, testtömegét és egyéb személyes körülményeit.

A találmány szerinti készítményeket az alábbi példák szemléltetik.

#### A) példa

50 mg hatóanyag-tartalmú gél kapszulákat állítunk elő szokásos technológiával az alábbi összetétel szerint:



- (I) általános képletű vegyület	50 mg
- cellulóz	18 mg
- laktóz	55 mg
- kolloidális szilícium-dioxid	1 mg
- nátrium-karboxi-metil-keményítő	10 m
- talkum	10 mg
- magnézium-sztearát	1 mg

### B) példa

50 mg hatóanyagtartalmú tablettákat állítunk elő szokásos technológiával az alábbi összetétel szerint:

- (I) általános képletű vegyület	50 mg
- laktóz	104 mg
- cellulóz	40 mg
- polividon	10 mg
- nátrium-karboxi-metil-keményítő	22 mg
- talkum	10 mg
- magnézium-sztearát	2 mg
- kolloidális szilícium-dioxid	2 mg
- hidroximetil-cellulóz, glicerin, titán-oxid elegye (72:3,5:24,5)	q.s.

a film bevonattal ellátott tabletták egyenként 245 mg tömegűek

### C) példa

5 10 mg hatóanyagot tartalmazó injekciós oldatok készíthetők az alábbi összetétel szerint:

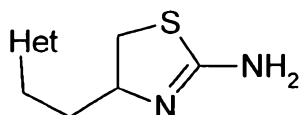
- (I) általános képletű vegyület	10 mg
- benzoésav	80 mg
- benzil-alkohol	0,06 ml
- nátrium-benzoát	80 mg
- 95 %-os etanol	0,4 ml
- nátrium-hidroxid	24 mg
- propilénglikol	1,6 ml
- víz	q.s. 4 ml

A találmány tárgyát képezi egy eljárás is olyan betegségek kezelésére, amelyeknél az indukálható NO-szintetáz (NOS-2 vagy iNOS) indukálására fellépő abnormális mértékű nitrogén-oxid (NO) termelődése játszik szerepet; ezen kezelés során a betegnek (I) általános képletű vegyületet, ennek racém elegyeit, enantiomerjeit, diasztereoizomerjeit vagy elegyeit, tautomer alakjait vagy gyógyászatilag megfelelő sóit adjuk.



### Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, valamint ezek racém elegyei, enantiomerjei, diasztereomerjei és ezek elegyei, ezek tautomerjei, valamint  
5 gyógyászatilag megfelelő sói, ahol az (I) általános képletben



(I)

Het jelentése 2-tienil-, 3-tienil-, 2-pirimidil-, 5-pirimidil-, 2-piridil-, 3-piridil-, 4-piridil-, 2-tiazolil-, 4-tiazolil- vagy 5-tiazolilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol az (I) általános képletű vegyületek az alábbi vegyületek közül választottak:  
10

4-(2-piridin-2-il-etil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin

4-(2-piridin-3-il-etil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin

4-(2-piridin-4-il-etil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin

4-(2-tien-3-il-etil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin,

- 15 valamint ezek racém elegyei, enantiomerjei, diasztereomerjei és ezek elegyei, ezek tautomerjei, valamint gyógyászatilag megfelelő sói.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, az alábbiak közül választva:

(+)-(4R)-4-(2-piridin-2-il-etil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin,

- 20 (+)-(4R)-4-(2-piridin-3-il-etil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin,

(+)-(4R)-4-(2-piridin-4-il-etil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin,

(4R)-4-(2-tien-3-il-etil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin,

és e vegyületek tautomerjei vagy gyógyászatilag megfelelő sói.

4. Az 1-3. igénypont szerinti vegyület alkalmazása gyógyászati terméként.

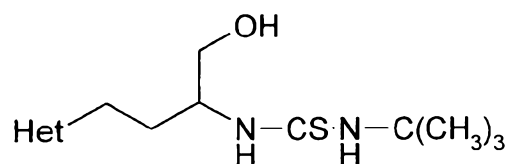


5. Gyógyászati készítmény, amely gyógyászatilag megfelelő közegben az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmazza.

6. A 4. igénypont szerinti gyógyászati termék terápiás alkalmazásra olyan betegségek kezelésénél, ahol az indukálható NO-szintetáz (NOS-2) által indukált abnormális nitrogén-oxid (NO) termelődés játszik szerepet, ahol a gyógyászati termék legalább egy 1-3. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz.

7. Legalább egy 1-3. igénypont szerinti vegyületet tartalmazó gyógyászati termék Parkinson-kór kezelésére történő terápiás alkalmazásra.

8. Eljárás az 1. igénypont szerint definiált (I) általános képletű vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy (II) általános képletű vegyületet:



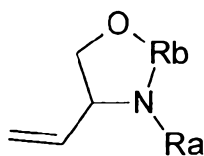
(II)

ahol a képletben Het jelentése az 1. igénypontban megadottal azonos, ciklizálunk, majd adott esetben az így nyert terméket gyógyászatilag megfelelő sóvá alakítjuk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a ciklizációt savas közegben mintegy 100 °C hőmérsékleten végezzük.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy savas közegként előnyösen 6 normál sósavoldatot alkalmazunk.

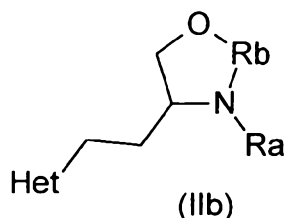
11. Eljárás a 8. igénypont szerint definiált (II) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben Het jelentése az 1. igénypontban megadottal azonos, azzal jellemezve, hogy (IIa) általános képletű vegyületet,



(IIa)

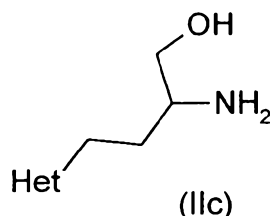


ahol a képletben Ra jelentése az aminocsoport védőcsoportja, továbbá Rb jelentése a  $\beta$ -amino-alkohol-csoport védőcsoportja, bór-származék jelenlétében X-Het általános képletű vegyülettel reagáltatunk, az így nyert (IIb) általános képletű vegyületről

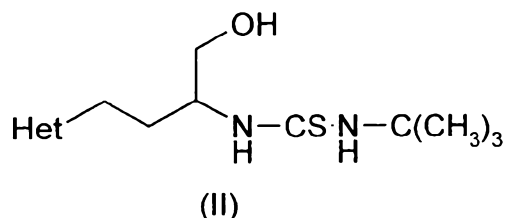


5

a védőcsoportot eltávolítva (IIc) általános képletű vegyületet kapunk,



majd az így nyert vegyületet terc-butil-izotiocianáttal reagáltatva (II) általános képletű vegyülethez jutunk.



10

12. Intermedier vegyületek az alábbiak közül választva: N-(terc-butil)-N'-[(1R)-2-hidroxi-1-(2-tien-3-il-etil)-etil]-tiokarbamid; (2R)-2-amino-4-(3-tienil)-1-butanol-klórhidrát; (4R)-2,2-dimetil-4-(2-tien-3-il-etil)-oxazolidin-3-karbonsav-terc-butil-észter.

15

A meghatalmazott:  
**DANUBIA**  
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

20

dr. Kiss Ildikó  
szabadalmi ügyvivő

25 Aktaszámunk: 100409-7500 SI

magz nélkül

2004. 10.27.  
PK