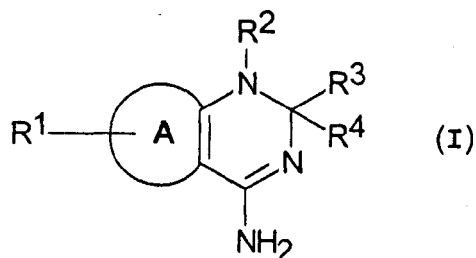


K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

4,6-amino-pirimidin-származékok, alkalmazásuk, és eljárás előállításukra és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány tárgyát az



általános képletű vegyületek — ahol

R^1 hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, alkoxi- vagy trifluor-metilcsoport;

R^2 hidrogénatom vagy alkilcsoport;

A öt- vagy hattagú, 1-3 heteroatomot tartalmazó aromás gyűrű;

R^3 adott esetben különböző csoportokkal szubsztituált fenilcsoport vagy öt- vagy hattagú, 1-3 heteroatomot tartalmazó aromás gyűrű;

R^4 , R^5 és R^6 hidrogénatom vagy alkilcsoport; vagy

R^3 és R^4 együtt egy $-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-$ általános képletű csoport, amelyben Z $-N(COOR^7)$ általános képletű csoport, és R^7 alkil-, halogénezett alkil- vagy $-(CH_2)_nYR^9$ általános képletű csoport, ahol n értéke 2-5, Y oxigén- vagy kénatom vagy egy kötés, R^9 szubsztituált fenilcsoport, a és b értéke egymástól függetlenül 1-3, és összegük 3 vagy 4; vagy Z $-N(COR^8)$ általános képletű csoport, ahol R^8 adott esetben különböző csoportokkal szubsztituált fenilcsoport vagy öt- vagy hattagú,

1-3 heteroatomot tartalmazó aromás gyűrű —
és gyógyászatilag elfogadható sóik, enantiomereik vagy tauto-
mereik és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik.

A vegyületek gátolják a nitrogén-oxid-szintetáz enzimek ak-
tivitását, és elsősorban gyulladásos megbetegedések kezelésére
vagy megelőzésére alkalmazhatók.

Abra a kivonatban

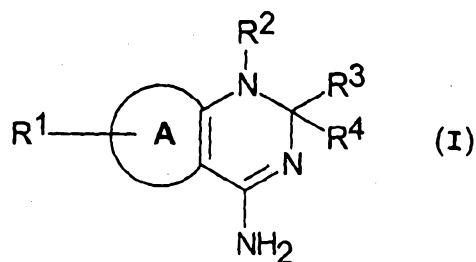
gál Melinda

100 1865
Új **amino-pirimidin-származékok, alkalmazásuk, és eljárás előállításukra** és
az ezeket tartalmazó készítmények

A találmány tárgyát új, az amino-pirimidin-származékok körébe tartozó vegyületek képezik. Ugyancsak a találmány tárgyát képezik a vegyületek előállítására szolgáló eljárások, az ezeket a vegyületeket tartalmazó készítmények és ezek gyógyszerként történő alkalmazása. Az oltalmi körbe tartoznak a vegyületek előállítására alkalmazható kémiai köztitermékek is.

Az emlősök sejtjei a nitrogén-oxidot L-argininből specifikus nitrogén-oxid-szintetáz enzimek (NOSs) közreműködésével állítják elő. Ezek az enzimek két különböző osztályba tartoznak: ezek közül az egyik a konstitutív (folyamatosan működő) nitrogén-oxid-szintetázok (cNOS), a másik pedig az indukálható nitrogén-oxid-szintetázok (iNOS) osztálya. Ezidáig két konstitutív nitrogén-oxid-szintetázt és egy indukálható nitrogén-oxid-szintetázt azonosítottak. A konstitutív nitrogén-oxid-szintetázok egyike egy endotheliális enzim (ecNOS), amely a simaizmok ellazításában, valamint a vérnyomás és a véráramlás szabályozásában, míg a másik egy neuronális enzim (ncNOS), amely neurotranszmitterként különböző biológiai funkciók, például az agyi ischaemia, szabályozásában jut szerephez. Az indukálható nitrogén-oxid-szintetáz enzimeknek különösen a gyulladásos megbetegedések patogenezisében van szerepe. Ennélfogva ezeknek az enzimeknek a szabályozása figyelemre méltó lehetőséget adhat az ilyen típusú megbetegedések széles körének kezelésére [J.E. Macdonald, Ann. Rep. Med. Chem., 31, 221-230 (1996)].

A találmány tárgyát képezik az



általános képletű vegyületek – amely képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxycsoport, halogénatom vagy trifluormetilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

A jelentése öttagú, az oxigén-, nitrogén- és kénatom közül kiválasztott, azonos vagy különböző 1-3 heteroatomot tartalmazó aromás heterociklusos gyűrű; vagy 1-3 nitrogénatomot tartalmazó hattagú heterociklusos aromás gyűrű;

(i) R^3 jelentése fenilcsoport, 1-3 nitrogénatomot tartalmazó hattagú aromás heterociklusos gyűrű vagy öttagú, az oxigén-, nitrogén- vagy kénatomok közül kiválasztott, azonos vagy különböző 1-3 heteroatomot tartalmazó aromás heterociklusos gyűrű, amely fenilcsoport vagy aromás heterociklusos gyűrű, adott esetben, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil- vagy 1-6 szénatomos alkoxycsoporttal, halogénatommal, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkiltio-, ciano-, trifluormetil- vagy nitrocsoporttal vagy egy $-NR^5R^6$ általános képletű csoporttal szubsztituált lehet; és

R^4 , R^5 és R^6 jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy

(ii) R^3 jelentése 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil- vagy 2-8 szénatomos alkinilcsoport; és

R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy

(iii) R^3 és R^4 együtt egy $-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-$ általános képletű csoportot jelentenek, ahol

Z jelentése $-N(COOR^7)$ általános képletű csoport, amelyben

R^7 jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos halogénezett alkilcsoport; vagy

R^7 jelentése egy $-(CH_2)_nYR^9$ általános képletű csoport, ahol n értéke 2-től 5-ig terjedő egész szám;

Y jelentése oxigén- vagy kénatom vagy egy kémiai kötés; és

R^9 jelentése adott esetben halogénatommal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil- vagy nitrocsoport; vagy

R^9 jelentése adott esetben 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenilcsoport; és

a és b értéke, egymástól függetlenül, 1-től 3-ig terjedő egész szám, azzal a fenntartással, hogy az $(a+b)$ összeg értéke 3 vagy 4; vagy

(iv) R^3 és R^4 együtt egy $-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-$ általános képletű csoportot jelentenek, ahol

Z jelentése $-N(COR^8)$ általános képletű csoport, amelyben

R^8 jelentése fenilcsoport, 1-3 nitrogénatomot tartalmazó hattagú aromás heterociklusos gyűrű vagy öttagú, az oxigén-, nitrogén- vagy kénatomok közül kiválasztott, azonos vagy különböző 1-3 heteroatomot tartalmazó aromás heterociklusos gyűrű, amely fenilcsoport vagy aromás heterociklusos gyűrű, adott esetben, 1-6 szénatomos

alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal, halogén-
atommal, nitro-, ciano-, trifluormetil-, 1-6 szénatomos
alkilszulfonil- vagy szulfamoiilcsoporttal szubsztituált
lehet; és

a és b értéke, egymástól függetlenül, 1-től 3-ig terjedő
egész szám, azzal a fenntartással, hogy az (a+b) összeg
értéke 3 vagy 4 —

vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sói, enantiomerei, race-
mátjai és tautomerei képezik.

A találmány tárgyát képezi továbbá eljárás az ilyen vegyüle-
tek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik, enantiomereik, race-
mátjaik vagy tautomereik előállítására.

Szintén a találmány tárgyát képezi egy (I) általános képletű
vegyület vagy egy gyógyászatilag elfogadható sójának, enantio-
merének, racemátjának vagy tautomerének gyógyszerként való al-
kalmazása.

Egy másik szempont szerint a találmány tárgyát képezi egy
(I) általános képletű vegyület vagy egy gyógyászatilag elfogad-
ható sójának, enantiomerének, racemátjának vagy tautomerének
olyan betegségek vagy állapotok kezelésére vagy megelőzésére
szolgáló gyógyszer előállítására való alkalmazása, amelyekben a
nitrogén-oxid-szintetáz enzim aktivitásának gátlása előnyös.

Különösebb szempontból a találmány tárgyát képezi egy (I)
általános képletű vegyület vagy egy gyógyászatilag elfogadható
sójának, enantiomerének, racemátjának vagy tautomerének gyulla-
dásos megbetegedések kezelésére vagy megelőzésére szolgáló
gyógyszer előállítására való alkalmazása.

A találmány tárgyát képezi továbbá eljárás olyan megbetegedések vagy állapotok kezelésére vagy ezek kockázatának csökkentésére, amelyekben előnyös a nitrogén-oxid-szintetáz enzim aktivitásának gátlása, azzal jellemezve, hogy a nevezett megbetegedésben vagy állapotban szenvedő vagy ilyen kockázatnak kitett személynek egy (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászati lag elfogadható sójának, enantiomerének, racemátjának vagy tautomerének hatékony mennyiségét adjuk.

Még különösebben, a találmány tárgyát képezi eljárás gyulladásos megbetegedések kezelésére vagy kockázatának csökkentésére egy a nevezett betegségben szenvedő vagy ilyen betegség kockázatának kitett személy esetében, azzal jellemezve, hogy ennek a személynek egy (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászati lag elfogadható sójának, enantiomerének, racemátjának vagy tautomerének hatékony mennyiségét adjuk.

A találmány szerinti vegyületeket előnyösen lehet alkalmazni egy második gyógyászati lag aktív vegyülettel, különösen az indukálható izoform ciklooxygenáz (COX-2) egyik szelektív inhibitorával való kombinációban is. Ezért, egy további szempont szerint a találmány tárgyát képezi egy (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászati lag elfogadható sójának, enantiomerének, racemátjának vagy tautomerének egy COX-2 inhibitorral alkotott kombinációjának gyulladás, gyulladásos megbetegedés és gyulladásos jellegű rendellenességek kezelésében való alkalmazása. Továbbá, a találmány tárgyát képezi még eljárás gyulladás, gyulladásos megbetegedés és gyulladásos jellegű rendellenességek kezelésére a nevezett betegségben vagy állapotban szenvedő vagy ezek kocká-

zatának kitett személy esetében, azzal jellemezve, hogy ennek a személynek egy (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerilag elfogadható sójának, enantiomerének, racemátjának vagy tautomerének egy COX-2 inhibitorral alkotott kombinációjának hatékony mennyiségét adjuk.

Előnyösen, A jelentése egy tieno-gyűrű. Különösen előnyösek azok az esetek, ahol az (I) általános képletű vegyület egy tieno[2,3-d] pirimidin- vagy egy tieno[3,2-d] pirimidin-származék.

Egy másik előnyös eset, amikor A jelentése pirido-gyűrű. Különösen előnyös eset, ha az (I) általános képletű vegyület egy pirido[2,3-d] pirimidin-, pirido[3,2-d] pirimidin-, pirido[3,4-d] -pirimidin- vagy pirido[4,3-d] pirimidin-származék. Legelőnyösebbek a pirido[3,2-d] pirimidin szerkezetű (I) általános képletű vegyületek.

R³ jelentése előnyösen fenil-, ciklopropil-, etil-, tiazolil-, etinil- vagy furilcsoport.

A találmány egy másik előnyös esete, amelyben az (I) általános képletben az (iii) opcióval összhangban R³ és R⁴ együtt egy -(CH₂)_a-Z-(CH₂)_b- általános képletű csoportot jelentenek, Z jelentése -N(COOC₂H₅) képletű csoport, és a és b értéke egyaránt 2.

Különösen előnyös találmány szerinti vegyületek a következők:

7-amino-4,5-dihidro-5-feniltieno[3,2-d] pirimidin;

5-ciklopropil-4,5-dihidro-7-aminotieno[3,2-d] pirimidin;

5-etil-4,5-dihidro-7-aminotieno[3,2-d] pirimidin;

5-(2-tiazolil)-4,5-dihidro-7-aminotieno[3,2-d] pirimidin;

5-(2-furil)-4,5-dihidro-7-aminotieno[3,2-d] pirimidin;

7-amino-4,5-dihidro-5-etiniltieno[3,2-d] pirimidin;
 etil-(7'-aminospiro{ piperidin-4,5' -(4' H)-tieno[3,2-d] pirimidin} -
 -1-karboxilát);
 etil-(4'-amino-3'-klórspiro{ piperidin-4,6' -(7' H)-tieno[2,3-d] pi-
 rimidin} -1-karboxilát);
 4'-amino-(4-cianobenzoil)-spiro{ piperidin-4,2' -(1' H)-pirido-
 [3,2-d] pirimidin} ;
 4'-amino-(2-tienoil)-spiro{ piperidin-4,2' -(1' H)-pirido-[3,2-d] -
 pirimidin} ;
 etil-(4'-aminospiro{ piperidin-4,2' -(1' H)-pirido-[3,2-d] pirimi-
 din} -1-karboxilát);
 4'-amino-(4-cianobenzoil)-spiro{ piperidin-4,2' -(1' H)-pirido-
 [3,4-d] pirimidin}
 etil-(4'-aminospiro{ piperidin-4,2' -(1' H)-pirido-[3,4-d] pirimi-
 din} -1-karboxilát);
 4'-amino-(4-cianobenzoil)-spiro{ piperidin-4,2' -(1' H)-pirido-
 [4,3-d] pirimidin}
 etil-(4'-aminospiro{ piperidin-4,2' -(1' H)-pirido-[2,3-d] pirimi-
 din} -1-karboxilát);
 4-amino-2-(2-tienil)-pirido[3,2-d] pirimidin;
 7'-amino-1-(6-ciano-3-piridinkarbonil)-spiro{ piperidin-4,5' -
 -(4' H)-tieno[3,2-d] pirimidin} ;
 és ezek gyógyászatilag elfogadható sói, enantiomerei vagy
 tautomerei.

Amennyiben másként meg nem határozzuk, az „1-6 szénatomos
 alkil” kifejezés adott esetben elágazó láncú 1-6 szénatomos
 alkilcsoportot vagy egy 3-6 szénatomot tartalmazó gyűrűs

alkilcsoportot jelent. Ilyen csoportok például a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, ciklopentil és a ciklohexilcsoport.

Amennyiben másképp meg nem határozzuk, a „2-6 szénatomos alkenil” kifejezés adott esetben elágazó láncú, egy kettős kötést tartalmazó 2-6 szénatomos alkilcsoportot vagy egy 2-6 szénatomos, egy kettős kötést tartalmazó gyűrűs alkilcsoportot jelent. Ilyen csoportok például a vinil-, 1- és 2-propenil-, 2-metil-2-propenil-, 2-butenil-, ciklopentenil- és a ciklohexenilcsoport.

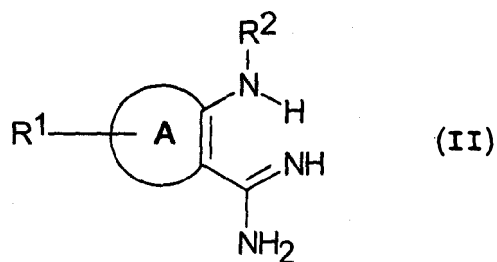
Amennyiben másként meg nem határozzuk, a „2-6 szénatomos alkinil” kifejezés adott esetben elágazó láncú, egy hármas kötést tartalmazó 2-6 szénatomos alkilcsoportot jelent. Ilyen csoportok például az etinil-, 1- és 2-propinil- és a 2-butinilcsoport.

Amennyiben másként meg nem határozzuk, az „1-6 szénatomos alkoxi” kifejezés adott esetben elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkoxi-csoportot jelent. Ilyen csoportok például a metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi- és a terc-butoxicsoport.

Az egyéb csoportok, például az alkiltio-, a halogénezett alkil- és az alkilszulfonilcsoport, hasonló módon értelmezhetők.

A fentebb említett, a találmány szerinti vegyületek vagy gyógyszeriatilag elfogadható sóik, enantiomereik, racemátjaik vagy tautomereik előállítására szolgáló eljárás az alábbiak szerint jellemezhető:

(a) egy



általános képletű vegyület — amely képletben

A, R¹ és R² jelentése azonos a fentebb megadottakkal —

reagáltatása egy (III)

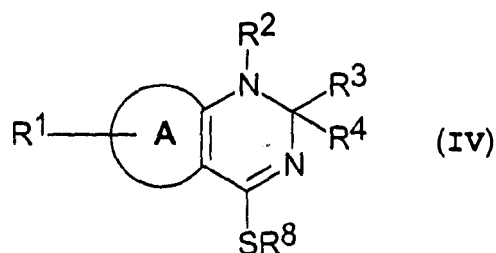


általános képletű vegyülettel — amely képletben

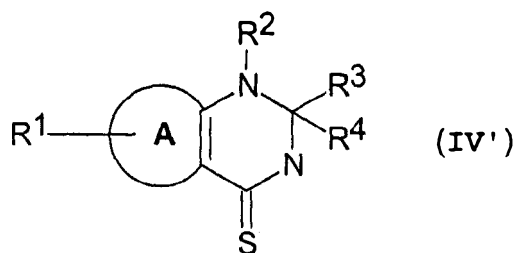
R³ és R⁴ jelentése azonos a fentebb megadottakkal —

vagy ennek egy acetál-származékával; vagy

(b) egy



vagy



általános képletű vegyület — amely képletekben

A, R¹, R², R³ és R⁴ jelentése azonos a fentebb megadottakkal; és

R⁸ jelentése alkilcsoport —

ammóniával vagy egy ennek megfelelő reagenssel való reagáltatása; vagy

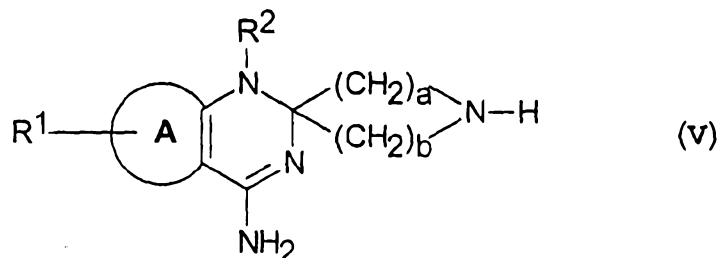
(c) az olyan (I) általános képletű vegyületek esetében, ame-

lyekben R^3 és R^4 jelentése összhangban van az (I) általános képlet általános meghatározásánál fentebb megadott (i) opcióval, és R^5 és R^6 egyike vagy mindkettő 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, a megfelelő vegyületek, amelyekben R^5 és R^6 jelentése egyaránt hidrogénatom, alkilezése; vagy

(d) az olyan (I) általános képletű vegyület esetében, amelyekben R^2 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, a megfelelő vegyület, amelyben R^2 jelentése hidrogénatom, alkilezése; vagy

(e) azokból az (I) általános képletű vegyületekből, amelyekben egy vagy több nitrogénatom és/vagy egyéb más atom védett, a védőcsoportok lehasítása; vagy

(f) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetében, amelyekben R^3 és R^4 jelentése összhangban van az (I) általános képlet általános meghatározásánál fentebb megadott (iv) opcióval, egy



általános képletű vegyület — amely képletben

A, R^1 és R^2 jelentése, valamint a és b értéke azonos a fentebb megadottakkal —

reagáltatása egy



általános képletű vegyülettel — amely képletben

X jelentése $-COOR^7$ vagy $-COR^8$ általános képletű csoport;

R^7 és R^8 jelentése azonos a fentebb megadottakkal; és

L jelentése kilépő csoport;

és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyület vagy egy másik sójának átalakítása ennek egy gyógyászatilag elfogadható sójává és viszont (vice versa), és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyület átalakítása ennek egyik optikai izomerévé.

Az (a) eljárásváltozatban a (II) és (III) általános képletű vegyületek esetében a reaktánsokat inert oldószerben, szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten legfeljebb 72 óráig tartó reakcióidővel reagáltatjuk, amíg a reakció teljessé válik. Azt találtuk, hogy gyakran előnyös, ha a (III) általános képletű vegyületeket védett formában, például acetál, így például dietoxi-acetál-formában alkalmazzuk. Az eljárást ilyenkor előnyösen egy savas jellegű katalizátor jelenlétében végezzük. A kívánt acetált egy nem-védett (III) általános képletű vegyületből egy alkohollal, például etanollal, önmagában ismert módon való reagáltatással állítjuk elő.

A (b) eljárásváltozatban a (IV) vagy (IV') általános képletű vegyületek inert, poláris oldószerrel készített oldatán ammóniagázt buborékoltatunk át. Alternatívaként úgy is eljárhatunk, hogy a (IV) vagy (IV') általános képletű vegyületek poláris protikus oldószerrel készített oldatát vizes ammóniaoldattal, acetonitrilben oldott ammóniagázzal vagy metanolos ammóniagáz-oldattal kezeljük, vagy a (IV) vagy (IV') általános képletű vegyületeket ammónium-jodiddal és alkoholos ammóniagáz-oldattal reagáltatjuk.

A (c) és (d) eljárásváltozatokban az alkilezési reakciót ön-

magukban ismert eljárásokkal lehet végezni. Például, az amint egy alkil-halogeniddel, különösen alkil-bromiddal vagy alkil-jodiddal lehet reagáltatni.

Az (e) eljárásváltozat esetében az amino-védőcsoportok közé tartoznak az alkil-, aralkil-, acil-, acilszulfonil-, arilszulfonil- és a trialkilszilil-csoportok. A terminális alkineket ugyancsak trialkilszililcsoporttal lehet védeni. Ha a védőcsoport trialkilszililcsoport, ezt például tetrabutylammónium-fluoriddal való reagáltatással lehet eltávolítani. Az egyéb védőcsoportokra és azok eltávolítási reakcióira való hivatkozásokat találhatunk a következő szakirodalmi helyen: Greene és Wuts, „Protective Groups in Organic Synthesis”, 2. kiadás (1991).

Az (f) eljárásváltozatban a reakciót úgy végezhetjük, hogy a reaktánsokat inert oldószerben, megfelelő hőmérsékleten, bázis, például piridin, jelenlétében reagáltatjuk. Jóllehet számos sztenderd L kilépő csoport alkalmazható, mi előnyösnek találjuk, ha L jelentése halogénatom, különösen klór- vagy brómatom.

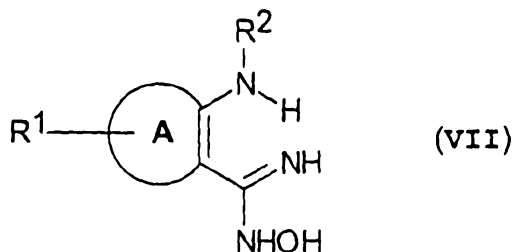
A találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű vegyületek sói, különösen a savaddíciós sók is. Mind a szerves, mind pedig a szervetlen savakkal képezett sók megfelelőek. Ezek a savaddíciós sók normális esetben gyógyászatilag elfogadható sók, azonban a szóbanforgó vegyületek előállítás és tisztítása során gyógyászatilag el nem fogadható sókat is alkalmazunk. Így az előnyös sók közé tartoznak a hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, kénsavval, foszforsavval, citromsavval, borkősavval, tejsavval, piroszőlőssavval, ecetsavval, borostyánkősavval, fumársavval, maleinsavval, metánszulfonsavval és benzolszulfon-

savval alkotott sók.

Az (I) általános képletű vegyületek sóit a szabad bázis vagy egy só, ezek enantiomerének vagy tautomerének a megfelelő sav egy vagy több ekvivalensnyi mennyiségével való reagáltatásával lehet előállítani. A reakciót végezhetjük olyan oldószerben vagy közegben, amelyben a só oldhatatlan vagy olyan oldószerben, amelyben a só oldható, például vízben, dioxánban, etanolban, tetrahidrofuránban, dietil-éterben vagy ezeknek az oldószereknek a keverékében, amelyet azután csökkentett nyomáson végzett desztillációval vagy liofilizálással lehet eltávolítani. A reakciót cserebomlásos reakcióval vagy egy ioncserélő gyanta segítségével is el lehet végezni.

Az új (II), (IV), (IV') és (V) általános képletű köztitermékek is a találmány tárgyát képezik.

A (II) általános képletű vegyületeket egy

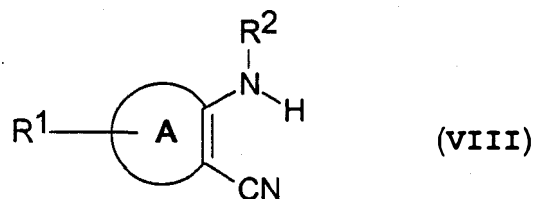


általános képletű vegyület – amely képletben

A, R¹ és R² jelentése azonos a fentebb megadottakkal — redukciójával lehet előállítani.

Ezt a redukciós eljárást úgy végezhetjük, hogy a (VII) általános képletű vegyületet Pd/C, Rh/Al₂O₃ vagy Raney-nikkel katalizátor jelenlétében, magasabb hőmérsékleten és megnövelt nyomáson, jellemzően 65 °C hőmérsékleten és 3039,75 kPa (30 atmoszféra) nyomáson, hidrogénezzük.

A (VII) általános képletű vegyületeket egy



általános képletű vegyület – amely képletben

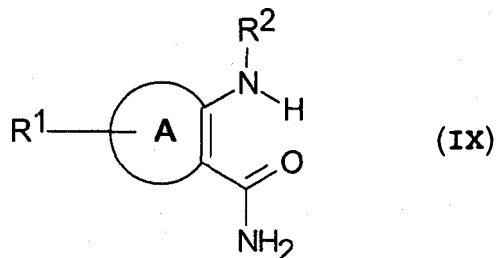
A, R¹ és R² jelentése azonos a fentebb megadottakkal —

hidroxil-amin-hidrokloriddal való reagáltatásával lehet előállítani.

Ebben a reakcióban a két reaktánst együtt metanolban bázis, például nátrium-metoxid, jelenlétében melegítjük.

A (II) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas alternatív eljárás lehet, amikor egy (VIII) általános képletű vegyületet primer alkohollal, például etanollal, sav jelenlétében kezelünk, majd ammónium-kloriddal reagáltatunk; ekkor a (II) általános képletű vegyület keletkezik. Az is lehetséges, hogy egy (VIII) általános képletű vegyületet trimetilalumínium és ammónium-klorid keverékével toluolban mint oldószerben reagáltatunk.

További alternatív eljárás lehet a (II) általános képletű vegyületek előállítására, amikor egy



általános képletű vegyületet – amely képletben

A, R¹ és R² jelentése azonos a fentebb megadottakkal —

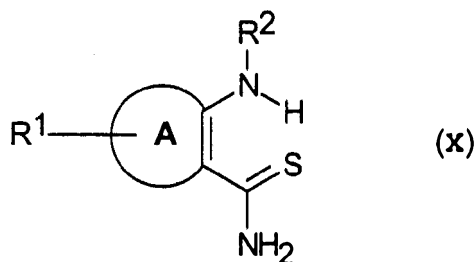
ammóniával reagáltatunk.

A reakció sztenderd körülmények között megy végbe, azonban rendszerint szükség van egy előaktiválási lépésre, például Meerwein-reagens alkalmazására.

A (III), (VIII) és (IX) általános képletű vegyületek vagy ismertek, vagy önmagukban ismert, szokásos eljárásokkal elő lehet azokat állítani.

Azokat a (VIII) és (IX) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^2 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, az olyan (VIII) és (IX) általános képletű vegyületekből, amelyekben R^2 jelentése hidrogénatom, alkilezéssel, a (d) eljárásváltozatot követve lehet előállítani.

A (IV) általános képletű vegyületeket egy



általános képletű vegyület – amely képletben

A, R^1 és R^2 jelentése azonos a fentebb megadottakkal —

és egy (III) általános képletű vegyület alkil-jodid jelenlétében végzett reagáltatásával lehet előállítani.

A reakció feltételei az (a) eljárásváltozatban leírt körülményekhez hasonlóak.

A (X) általános képletű vegyületeket egy (IX) általános képletű vegyület Lawesson-reagenssel való reagáltatásával lehet előállítani.

A (II) általános képletű vegyületeket úgy is elő lehet állítani, hogy egy (X) általános képletű vegyületet egy alkil-halogeniddel (különösen egy alkil-jodiddal) kezelve átalakítunk a megfelelő alkiltio-származékká, majd ezt a (b) eljárásváltozattal analóg módon eljárva ammóniával reagáltatjuk.

A köztitermék vegyületeket védett formában is alkalmazhatjuk. Az egyéb védőcsoportokra és azok eltávolítási reakcióira való hivatkozásokat találhatunk a következő szakirodalmi helyen: Greene és Wuts, „Protective Groups in Organic Synthesis”, 2. kiadás (1991).

A találmány szerinti vegyületeket és az ezekhez szükséges köztitermékeket reakcióelegyeikből lehet elkülöníteni és, ha szükséges, a sztenderd technikákat alkalmazva tovább lehet tisztítani azokat.

Az (I) általános képletű vegyületek enantiomerek formájában is létezhetnek. Ezért valamennyi enantiomer, diasztereomer, racemát és ezek keverékei a találmány oltalmi körébe tartoznak.

A különböző optikai izomereket a vegyületek racém keverékeinek a szokásos technikák, például frakcionált kristályosítás vagy HPLC segítségével végzett szétválasztásával lehet elkülöníteni.

A köztitermék vegyületek is létezhetnek enantiomerek formájában, és ezeket tiszta enantiomerek, diasztereomerek, racemátok vagy ezek keverékei formájában lehet alkalmazni.

Az (I) általános képletű vegyületek az alternatív tautomer formában is létezhetnek. Ezért az (I) általános képletű vegyületek egy másik tautomer formában vagy ezek keverékében is előfor-

dulnak.

Az (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sóik, enantiomereik, racemátjaik és tautomereik állapotokban farmakológiai hatással rendelkeznek, ezért felhasználásra alkalmasak. Ezek a vegyületek különösen a nitrogén-oxid-szintetáz enzim hatékony inhibitorai. Még közelebbről, ezek a vegyületek a makrofágokban jelenlevő indukálható izoform nitrogén-oxid-szintetáz inhibitorai, és mint ilyenek, például gyulladáscsökkentő ágensekként a terápiában várhatóan alkalmazhatók.

A vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sóik, enantiomereik, racemátjaik és tautomereik várhatóan az olyan megbetegedések vagy állapotok kezelésére vagy megelőzésére alkalmazhatók, amelyekben a nitrogén-oxid-szintetáz enzim szintézise vagy túlzott mértékű szintézise jelentős szerepet játszik. A vegyületek emlősökben, ideértve az embert is, különösen gyulladásos állapotok kezelésére alkalmazhatók.

Különösen kiemelten említett ilyen állapotok a következők: csont-ízületi gyulladás (osteoarthritis), reumatoid arthritis (reumás ízületi gyulladás), reumatoid spondylitis (csigolyagyulladás), köszvényes ízületi gyulladás és egyéb ízületi gyulladásos állapotok, gyulladásban lévő ízületek; ekcéma, pszoriázis, bőrgyulladás (dermatitis) vagy a bőr egyéb gyulladásos állapotai, például a napozás okozta bőrgyulladás; a szem gyulladásos állapotai, például uveitis és kötőhártyagyulladás (conjunctivitis); gyulladás következtében kialakult tüdő-rendellenességek, például asztma, hörgőgyulladás, galambkedvelők betegsége (pigeon

fancier's disease), mezőgazdaságban dolgozók tüdőbetegsége (farmer's lung) és az akut légzési elégtelenség tünetegyüttes; baktériumvérűség (bacteraemia), endotoxaemia (szeptikus sokk), aphthás fekélyek, fogínygyulladás, gyomorégés (pyrosis), fájdalom és hasnyálmirígygyulladás; gyomor-bélrendszeri rendellenességek, például a Crohn-betegség, sorvadásos gyomrhurut (atrophic gastritis), gastritis variabilis, fekélyes vastagbélgyulladás, genuin coeliakia (coeliac disease), regionális csípőbélgyulladás (regional ileitis), peptikus fekélyesedés (peptic ulceration), túlérzékeny bél tünetegyüttes (irritable bowel syndrome), a gyomor-bélrendszer fertőzés, például *Helicobacter pylori* fertőzés vagy nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel való kezelés következtében fellépő károsodása; és egyéb, gyulladásal kapcsolatos állapotok.

A vegyületek akut vagy tartós gyulladásos vagy idegi eredetű vagy központi eredetű fájdalom kezelésére vagy enyhítésére (csillapítására) is alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, racemátjaik és tautomereik a fentebb felsoroltakon kívüli betegségi állapotok kezelésére vagy megelőzésére is alkalmazhatók. Például, a vegyületek még az érelmeszesedés, cisztás fibrózis, szeptikus és/vagy toxikus sokk okozta vérnyomáscsökkenés, az immunrendszerben fellépő működési zavarok kezelésében, továbbá adjuvánsként a szervátültetést követő rövid időtartamú immunszuppresszióban, a cukorbetegséggel összefüggő érkomplikációk kezelésében és a citokinekkal, például a TNF-fel

(tumor nekrosis faktor) vagy interleukinekkal együttes terápiában is alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek az idegi eredetű (neuro-nal) izoform nitrogén-oxid-szintetáz aktivitását is gátolhatják. Ezért ezek a vegyületek a szívmegállás vagy szívroham következtében fellépő oxigénhiány (hipoxia), továbbá az olyan rendellenességek, mint az oxigénhiány, alacsony vércukorszint (hypoglykaemia), epilepszia, külső sérülések (például gerincvelő vagy fejsérülések), túlnyomásos oxigén okozta görcsök és toxicitás, elbutulás, például koravén elbutulás (presenile dementia), Alzheimer-kór és az AIDS okozta elbutulás, Sydenham-betegség, Parkinson-kór, Tourette-szindróma, Huntington-kór, izomsorvadás-sal járó lateralsklerosis, Korsakow-pszichózis, agyi érrendellenességekkel összefüggő gyengeelméjűség (imbecility relating to a cerebral vessel disorder), alvászavarok, skizofrénia, depresszió, autizmus, idényjellegű érzelmi zavarok (seasonal affective disorders), hosszú repülőút és időeltolódás okozta fáradtság (jet-lag), menstruáció előtti tünetekkel összefüggő (premenstrual syndrome, PMS) depresszió vagy más tünetek, feszültség és szeptikus sokk következtében fellépő neurodegeneratív rendellenességek, ideértve az idegelfajulást és/vagy idegelhalást is, kezelésére is alkalmazhatók. Várható még, hogy az (I) általános képletű vegyületek hatékonyak lesznek az opiátokhoz és diazepinekhöz való hozzászokás megelőzésében és visszafordításában, a gyógyszerhozzászokás kezelésében, migrén és egyéb ér-eredetű fejfájások kezelésében, ideggyulladásokban, gyomor-bélrendszeri mozgékonyági rendellenességek és a rák kezelésében és a szülés

megindításában.

A fentebb felsorolt terápiás indikációkban az alkalmazott dózis, természetesen, az alkalmazott vegyülettől, az adás módjától és a kívánt kezeléstől függ. Általában véve kielégítő eredményeket kapunk, ha a vegyületeket szilárd adagolási formában 1 mg és 2000 mg napi dózis közötti mennyiségben adjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászatilag elfogadható származékaikat alkalmazhatjuk önmagukban vagy megfelelő gyógyszerkészítmény formájában, amelyben a vegyület vagy származéka egy gyógyászatilag elfogadható adjuvánssal, hígító- vagy vivőanyaggal összekeverve található. Az adás történhet, de ezekre nem korlátozódva, enterálisan (például szájon át, nyelv alatt vagy végbélen keresztül), orron keresztül, vénásan, helyileg vagy egyéb parenterális úton. A megfelelő gyógyszerkészítmények kiválasztására és előállítására alkalmas eljárásokat ismertet, például, a „Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs”, M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988. című szakkönyv. A gyógyszerkészítmények előnyösen 80 %-nál kevesebb, még előnyösebben 50 %-nál kisebb mennyiségű (I) általános képletű vegyületet vagy egy gyógyászatilag elfogadható sóját, enantiómerét, racemátját vagy tautomerét tartalmaznak.

A találmány tárgyát képezi eljárás az ilyen gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az alkotórészeket egymással összekeverjük.

Az (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható származékaik COX-2 inhibitorokkal kombinációban is előnyösen alkalmazhatók. Különösen előnyös COX-2 inhibitorok a

Celecoxib és az MK-966. A nitrogén-oxid-szintetáz inhibitort és a COX-2 inhibitort vagy együtt formuláljuk ugyanabban a gyógyszerkészítményben egyedi dózisegységként, vagy mindegyik komponens egyedileg is formulálható külön dózisegységekbe, és ezeket egyszerre vagy egymás után lehet adni.

A következő kiviteli példák bemutatják a találmányt, azonban annak oltalmi körét semmilyen tekintetben nem korlátozzák.

1. előállítás:

2-Amidino-3-aminopiridin-hidroklorid

(a) 3-Azido-2-cianopiridin

2,6 g (14,2 mmol) 3-bróm-2-cianopiridin [Chem. Pharm. Bull., 33, 565 (1985)] és 1,0 g (15,3 mmol) nátrium-azid 30 ml N,N-dimetilformamiddal készített oldatát 16 órán keresztül melegítjük 90 °C hőmérsékleten. A kapott elegyet lehűtjük, vizet adunk hozzá, majd az egészet etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószer ledesztillálása után olajat kapunk, amelyet szilikagélen végzett flash-oszlop-kromatográfiával (eluens: etil-acetát/petroléter 1:3-tól 1:1-ig) tisztítunk. A terméket az eluátumból kapjuk meg.

Tömegspektrum: MS(EI) m/z = 145.

^1H -NMR spektrum (d_6 -DMSO): 8,50 (1H, d), 8,09 (1H, d), 7,77 (1H, dd).

(b) 3-Amino-2-cianopiridin

1,44 g (9,9 mmol) 3-azido-2-cianopiridint feloldunk 100 ml etanolban, majd az oldatot 50 mg 10 %-os Pd/C katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten és 24,13056 kPa (3,5 psi) nyomáson 18

órán keresztül hidrogénezzük. A katalizátort Celite-n szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat ledesztilláljuk. A visszamaradó termék kitermelése: 1,16 g.

¹H-NMR spektrum (d₆-DMSO): 7,87 (1H, d), 7,33 (1H, dd), 7,22 (1H, d), 6,28 (2H, s).

(c) 3-Amino-2-[amino(hidroxiimino)metil]piridin

1,18 g (9,9-mmol) 3-amino-2-cianopiridin, 0,64 g (12 mmol) nátrium-metoxid és 0,83 g (12 mmol) hidroxilamin-hidroklorid 10 ml etanollal készített szuszpenzióját visszafolyató hűtő alatt melegítjük 1 órán keresztül. Az elegyet szűrjük, a szűrletből az illó anyagokat ledesztilláljuk, majd a kapott olajat szilikagélen végzett flash-oszlopkromatográfiával (eluens: metilén-diklorid/metanol 50:1-től 10:1-ig) tisztítjuk. A terméket, amely sárga színű szilárd anyag, az eluensből kapjuk meg. Kitermelés: 0,82 g. Tömegspektrum: MS(+CI) m/z = 153 (M+H)⁺.

¹H-NMR spektrum (d₆-DMSO): 9,80 (1H, széles s), 7,80 (1H, dd), 7,10 (1H, d), 7,08 (1H, d), 6,62 (2H, s), 5,90 (1H, s).

(d) 2-Amidino-3-aminopiridin-hidroklorid

0,82 g (5,4 mmol) 3-amino-2-[amino(hidroxiimino)metil]-piridin és mintegy 0,1 g nedves Raney-nikkel katalizátor 200 ml etanollal készített szuszpenzióját 303,975 kPa (3 atm) hidrogéngáz nyomás alatt, 60 °C hőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük. A katalizátort szűrőssel eltávolítjuk, az oldószert ledesztilláljuk, ekkor a terméket olaj formájában kapjuk meg. Ezt az olajat feloldjuk kis mennyiségű etanolban, majd keverés közben 11 ml 1 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá. A csapadékot szűrjük. A termék szilárd anyag.

Tömegspektrum: MS(+CI) $m/z = 137$ (M+H)⁺.

¹H-NMR spektrum (d₆-DMSO): 9,15 (4H, széles s), 7,93 (1H, dd), 7,34 (1H, d), 7,26 (1H, d).

2. előállítás:

4-Amidino-3-aminopiridin-hidroklorid

(a) 3,5-Diklór-4-formilpiridin

1,95 ml (14,9 mmol) diizopropil-amin 30 ml tetrahydrofuránnal készített oldatához csöppenként hozzáadunk 0 °C hőmérsékleten 9,3 ml (14,9 mmol) 1,6 M hexános butillítium-oldatot. Az oldatot 0 °C hőmérsékleten tartjuk 15 percig, majd lehűtjük -78 °C hőmérsékletre, és hozzáadunk 2,0 g (13,5 mmol) 3,5-diklórpíridint. Egy óra eltelte után hozzáadunk 0,92 ml metil-formiátot, majd az elegyet 2 óra alatt engedjük szobahőmérsékletre felmelegedni. Az elegyet 1 M vizes sósavoldattal hígítjuk, majd etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az illó anyagokat ledesztilláljuk. Sárga színű olaj marad vissza, amely később megszilárdul.

Olvadáspont: 110-111 °C.

(b) 3,5-Diklór-4-cianopiridin

1,0 g (5,68 mmol) 3,5-diklór-4-formilpiridin és 0,96 g (8,5 mmol) hidroxil-amin-O-szulfonsav 20 ml vízzel készített szuszpenzióját 70 °C hőmérsékleten melegítjük 16 órán keresztül, majd lehűtjük, és etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az extraktumokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert ledesztillálva a terméket

olaj formájában kapjuk meg, amelyet szilikagélen végzett flash-oszlopkromatográfiával (eluens: metilén-diklorid/metanol 10:1) tisztítva megkapjuk a várt terméket.

Tömegspektrum: MS(+EI) $m/z = 172/174/176$.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (CDCl_3): 8,69 (2H, s).

(c) 5-Azido-3-klór-4-cianopiridin

Ezt a vegyületet a 3,5-diklór-4-cianopiridinből az 1. előállítás (a) lépésében leírt eljárással állítjuk elő. A termék szilárd anyag.

Tömegspektrum: MS(+EI) $m/z = 151$ ($\text{M}^+ - \text{N}_2$).

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (CDCl_3): 8,89 (1H, s), 8,69 (1H, s).

(d) 5-Amino-3-klór-4-cianopiridin

0,9 g (5 mmol) 5-azido-3-klór-4-cianopiridin 20 ml etanol és 0,3 ml víz elegyével készített oldatához hozzáadunk 1,42 g (7,5 mmol) ón(II)-dikloridot, ekkor buborékolást észlelünk. Az elegyet 1 órán keresztül keverjük, majd etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az extraktumokat telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószer ledesztillálása után a terméket olaj formájában kapjuk meg, amelyet szilikagélen végzett flash-oszlopkromatográfiával (eluens: metilén-diklorid/metanol 10:1) tisztítva megkapjuk a várt terméket.

Tömegspektrum: MS(+CI) $m/z = 152$ (M-H^+).

$^1\text{H-NMR}$ spektrum ($d_6\text{-DMSO}$): 8,15 (1H, s), 7,87 (1H, s), 6,88 (2H, s).

(d) 4-Amidino-3-aminopiridin-hidroklorid

Ezt a vegyületet az 5-amino-3-klór-4-cianopiridinből az 1. előállítás (c) és (d) lépéseiben leírtakat követve állítjuk elő.

A termék szilárd anyag.

Tömegspektrum: MS(+CI) $m/z = 171$ (M+H)⁺.

¹H-NMR spektrum (d₆-DMSO): 9,54 (2H, s), 8,27 (1H, s), 8,00 (2H, s), 7,55 (2H, d).

3. előállítás

3-Amidino-4-aminopiridin-hidroklorid

(a) 4-amino-3-cianopiridin

Ezt a vegyületet az 4-amino-3-formilpiridinből az 2. előállítás (b) lépésében leírtakat követve állítjuk elő. A termék fehér színű szilárd anyag.

Tömegspektrum: MS(+EI) $m/z = 119$ (M)⁺.

¹H-NMR spektrum (d₆-DMSO): 8,38 (1H, s), 8,12 (1H, d), 7,02 (2H, s), 6,66 (1H, d).

(b) 3-Amidino-4-aminopiridin

430 mg (8,1 mmol) ammónium-klorid toluollal készített elegyéhez hozzáadunk 4 ml (8,1 mmol) 4 M hexános trimetilaluminium-oldatot 5 °C hőmérsékleten, majd az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. Hozzáadunk 320 mg (2,7 mmol) 4-amino-3-cianopiridint, majd a reakcióelegyet éjjelen át 80 °C hőmérsékleten melegítjük. Az elegyet lehűtjük, kloroformmal elkevert dialuminium-trioxidhoz öntjük, etanollal elegyítjük, majd szűrjük. A szűrletből az illó anyagokat ledesztilláljuk, a maradékot dietil-éterrel trituráljuk, ekkor szilárd anyagot kapunk.

Tömegspektrum: MS(+EI) $m/z = 119$ (M-NH₃)⁺.

1. példa:**7-Amino-4,5-dihidro-5-feniltieno[3,2-d]pirimidin-hidroklorid****(a) 3-Aminotiofén-2-tiokarboxamid**

4,5 g (31 mmol) 3-aminotiofén-2-karboxamid tetrahidrofuránal készített oldatát 7,7 g (190 mmol) Lawesson-reagenssel kezeljük, majd az oldatot szobahőmérsékleten 18 órán keresztül keverjük. Az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot szilikagélen végzett kromatográfiával (eluens: metilén-diklorid) tisztítjuk. A kapott termék sárga színű por. Kitermelés: 2,8 g, az elméleti érték 56 %-a.

Olvadáspont. 98-99 °C.

(b) 4,5-Dihidro-7-(metiltio)-5-feniltieno[3,2-d]pirimidin-hidrojo-
did

1,0 g (6,3 mmol) 3-aminotiofén-2-tiokarboxamid, 0,39 g (6,3 mmol) metil-jodid és 0,67 g (6,3 mmol) benzaldehid acetonitrillel készített oldatát szobahőmérsékleten 18 órán keresztül keverjük. A terméket szűrjük, acetonitrillel és dietil-éterrel mosuk, majd szárítjuk. Kitermelés: 1,58 g, az elméleti érték 64 %-a.

Olvadáspont. 193-194 °C.

(c) 4,5-Dihidro-7-amino-5-feniltieno[3,2-d]pirimidin-hidroklorid

0,5 g (1,29 mmol) 4,5-dihidro-7-(metiltio)-5-feniltieno[3,2-d]pirimidin-hidrojo did acetonitrillel készített oldatát száraz ammoniagázzal telítjük, majd 20 órán át visszafolyató hűtő alatt melegítjük. az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot dietil-éter/etanol eleggyel eldörzsöljük, ekkor a hidrojo did-sót higroszkópos por formájában kapjuk meg, olvadáspontja: 179-181 °C. Ezt az anyagot a hidroklorid-sóvá alakítjuk át; először semlege-

sítjuk, majd dietil-éterben oldott hidrogén-klorid fölöslegével reagáltatjuk.

Olvadáspont. 229-231 °C.

2. példa:

Az 1. példában leírt eljárással analóg módon a következő vegyületeket állítjuk elő:

- (a) 5-Ciklopropil-4,5-dihidro-7-aminotieno[3,2-d]pirimidin-hidroklorid.

Olvadáspont: 195-196 °C.

- (b) 5-Etil-4,5-dihidro-7-aminotieno[3,2-d]pirimidin-hidrojodid.

Olvadáspont: 177 °C.

- (c) 5-(2-Tiazolil)-4,5-dihidro-7-aminotieno[3,2-d]pirimidin-hidrojodid—víz (1:3).

Olvadáspont. 194-195 °C.

- (d) 5-(2-Furil)-4,5-dihidro-7-aminotieno[3,2-d]pirimidin-hidrojodid—víz (1:3).

Olvadáspont: 239-240 °C.

3. példa:

7-Amino-4,5-dihidro-5-etiniltieno[3,2-d]pirimidin-hidroklorid

- (a) 7-Amino-4,5-dihidro-5-(trimetilszilil)etiniltieno[3,2-d]pirimidin-hidrojodid

A vegyületet az 1. példában leírt eljárással analóg módon állítjuk elő:

Tömegspektrum: MS $m/z = 250$ (M+H)⁺.

- (b) 7-Amino-4,5-dihidro-5-etiniltieno[3,2-d]pirimidin-hidroklorid

0,47 g (1,9 mmol) az (a) lépésben kapott termék tetrahidrofuránnal készített oldatához hozzáadunk 2,27 ml (2,27 mmol) 1 M tetrahidrofurános tetrabutylammónium-fluorid-oldatot. A kapott oldatot szobahőmérsékleten 18 órán keresztül keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot dialumínium-trioxidon (Brockman Grade 1, semleges) végzett kromatográfiával (eluens: metilén-diklorid/metanol elegyek) tisztítjuk, majd a nyersterméket tartalmazó frakciókat fordított fázisú preparatív HPLC-vel tovább tisztítjuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, az illó anyagokat ledesztilláljuk, majd a maradékot főlöslégből vett dietil-éteres hidrogén-klorid-oldattal kezeljük, ekkor a hidroklorid-só kicsapódik. Ezt dietil-éterrel eldörzsölve a hidroklorid-sót krémszínű por formájában kapjuk meg. Kitermelés: 1,42 g.

Olvadáspont. 194-196 °C.

4. példa:

Etil-(7'-aminospiro{piperidin-4,5'-(4'H)-tieno[3,2-d]pirimidin}-1-karboxilát)-hidrojodid

(a) Etil-(7'-[metiltio]spiro{piperidin-4,5'-(4'H)-tieno[3,2-d]pirimidin}-1-karboxilát)-hidrojodid

0,5 g (3,16 mmol) 3-aminotiofén-2-tiokarboxamid, 0,2 g (3,16 mmol) metil-jodid és 0,47 g (3,16 mmol) N-karboxi-4-piperidon acetonitrillel készített oldatát szobahőmérsékleten 18 órán keresztül keverjük. A terméket szűrjük, acetonitrillel mossuk, majd szárítjuk. A termék csillogó sárga színű szilárd anyag. Kitermelés. 0,88 g.

Tömegspektrum: MS (FAB) $m/z = 326$ ($M+H$)⁺.

(b) Etil-(7'-aminospiro{piperidin-4,5'-(4'H)-tieno[3,2-d]pirimidin}-1-karboxilát)-hidrojodid

0,88 g (1,94 mmol) 4(a) termék és 0,28 g (1,94 mmol) ammónium-jodid minimális mennyiségű acetonitrillel készített keverékét vízmentes ammóniagázzal telítjük, majd 6 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt melegítjük. Az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot semleges dialumínium-trioxidon végzett kromatográfiával (eluens: metilén-diklorid/metanol elegyek) tisztítjuk, majd a frakciókból kinyert anyagot dietil-éterrel triturálva citromsárga-színű por alakjában kapjuk meg a terméket. Kitermelés: 0,15 g.

Olvadáspont. 239 °C (143 °C-nál zsugorodik, lágyul).

5. példa:

Etil-(4'-amino-3'-klórspiro{piperidin-4,6'-(7')-tieno[2,3-d]pirimidin}-1-karboxilát)

(a) 3-Amidino-2-amino-4-klórtiofén-hidroklorid

446 mg (8,33 mmol) ammónium-klorid 10 ml toluollal készített elegyéhez keverés közben csöppenként hozzáadunk 4,2 ml (8,33 mmol) 2 M toluolos trimetilalumínium-oldatot 5 °C hőmérsékleten. Az elegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten tartjuk, majd 10 perc alatt részletekben hozzáadunk 440 mg (2,78 mmol) 2-amino-4-klór-3-cianotiofént. A kapott oldatot 2 órán át 80 °C hőmérsékleten melegítjük, majd lehűtjük, hozzáöntjük 2 g szilikagélhez, végül a keveréket 10 ml metanollal összekeverjük. 5 perces keverés után az elegyet szűrjük, a szilárd anyagot metanollal mossuk,

majd a szűrletből az illó anyagokat ledesztilláljuk. A visszamaradó nyerstermék barna színű szilárd anyag. Kitermelés: 640 mg.

Tömegspektrum: MS(+CI) $m/z = 176$ (M+H)⁺.

¹H-NMR spektrum (300 MHz; d₆-DMSO): 9,07 (1H, széles s), 8,95 (1H, széles s), 6,92 (1H, széles s), 6,57 (1H, s), (továbbá a fölös ammónium-klorid szignáljai).

(b) Etil-(4'-amino-3'-klórspiro{piperidin-4,6'-(7')-tieno[2,3-d]-pirimidin}-1-karboxilát)

130 mg 3-amidino-2-amino-4-klórtiofén-hidrokloridot 0,1 ml (0,6 mmol) N-etoxikarbonil-4-piperidonnal 90 °C hőmérsékleten melegítjük 2 órán keresztül. Az illó anyagokat ledesztilláljuk, majd a maradékot semleges dialumínium-trioxidon végzett flash-oszlopkromatográfiával (eluens: metilén-diklorid/metanol elegyek) tisztítjuk. A kapott terméket 1 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldattal kezelve beige-színű szilárd anyagot kapunk.

Tömegspektrum: MS(+CI) $m/z = 329$ (M+H)⁺.

¹H-NMR spektrum (d₆-DMSO): 6,34 (1H, s), 4,10 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 3,79-3,64 (4H, m), 2,09-1,99 (4H, m), 1,24 (3H, t, $J=7,2$ Hz).

6. példa:

4'-Amino-(4-cianobenzoil)-spiro{piperidin-4,2'-(1'H)-pirdo[3,2-d]pirimidin}-hidroklorid

0,22 g (1,05 mmol) 2-amidino-3-aminopiridin-hidrokloridot és 1,08 g (3,98 mmol) 1-(4-cianobenzoil)-4-piperidon-etilén-ketált 3 ml 1 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldat és 15 ml etanol elegyével 70 °C hőmérsékleten való melegítés közben 18 órán keresztül keverünk. Az elegyet lehűtjük, az illó anyagokat ledesz-

tilláljuk, majd a maradékot semleges dialumínium-trioxidon végzett flash-oszlopkromatográfiával (eluens: metilén-diklorid/metanol 10:1-től 5:1-ig) tisztítjuk. Az eluensből kapott termék sárga színű szilárd anyag.

Olvadáspont: 173-175 °C.

7. példa:

4'-Amino-(2-tienoil)-spiro{piperidin-4,2'-(1'H)-pirido[3,2-d]-pirimidin}-hidroklorid

Ezt a vegyületet 2-amidino-3-aminopiridin-hidrokloridból a 6. példában leírt eljárást követve állítjuk elő. A termék sárga színű szilárd anyag.

Olvadáspont: 144-145 °C.

8. példa:

Etil-(4'-aminospiro{piperidin-4,2'-(1'H)-pirido[3,2-d]-pirimidin}-1-karboxilát)-hidroklorid

Ezt a vegyületet 2-amidino-3-aminopiridin-hidrokloridból a 6. példában leírt eljárást követve állítjuk elő. A termék sárga színű szilárd anyag.

Olvadáspont: 135-136 °C.

9. példa:

4'-Amino-(4-cianobenzoil)-spiro{piperidin-4,2'-(1'H)-pirido[3,4-d]pirimidin}-hidroklorid

Ezt a vegyületet 4-amidino-3-aminopiridin-hidrokloridból a 6. példában leírt eljárást követve állítjuk elő. A termék sárga

színű szilárd anyag.

Tömegspektrum: MS(+CI) $m/z = 347$ (M+H)⁺.

¹H-NMR spektrum (d₆-DMSO): 10,76 (1H, s), 9,66 (1H, s), 8,96 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,06 (1H, d), 7,96 (2H, d), 7,81 (1H, d), 7,60 (2H, d), 3,75-3,95 (2H, m), 3,35-3,6 (2H, m), 1,8-2,2 (4H, m).

10. példa:

Etil-(4'-aminospiro{piperidin-4,2'-(1'H)-pirido[3,4-d]-pirimidin}-1-karboxilát)-hidroklorid

Ezt a vegyületet 4-amidino-3-aminopiridin-hidrokloridból a 6. példában leírt eljárást követve állítjuk elő. A termék sárga színű szilárd anyag.

Tömegspektrum: MS(+CI) $m/z = 290$ (M+H)⁺.

¹H-NMR spektrum (d₆-DMSO): 8,24 (1H, s), 7,95 (1H, d), 7,50 (1H, s), 4,04 (4H, q), 3,4-3,6 (4H, m), 1,6-1,9 (4H, m), 1,19 (3H, t).

11. példa:

4'-Amino-(4-cianobenzoil)-spiro{piperidin-4,2'-(1'H)-pirido[4,3-d]pirimidin}-hidroklorid

0,56 g 3-amidino-4-aminopiridin, 1,08 g (3,98 mmol) 1-(4-cianobenzoil)-4-piperidon-etilén-ketál és 0,5 g kálium-karbonát 20 ml etanollal készített szuszpenzióját 70 °C hőmérsékleten 48 órán keresztül keverjük. Az elegyet lehűtjük, az illó anyagokat ledesztilláljuk, majd a maradékot semleges dialumínium-trioxidon végzett flash-oszlopkromatográfiával (eluens: metilén-diklorid/metanol 20:1-től 1:1-ig) tisztítjuk. Az eluensből kapott

termék fehér színű szilárd anyag.

Tömegspektrum: MS(+CI) $m/z = 347$ (M+H)⁺.

¹H-NMR spektrum (d₆-DMSO): 8,99 (1H, s), 8,34 (1H, d), 7,97 (2H, d), 7,60 (2H, d), 7,01 (1H, d), 3,3-4,0 (4H, m), 1,8-2,2 (4H, m).

12. példa:

Etil-(4'-aminospiro(piperidin-4,2'-(1'H)-pirido[2,3-d]pirimidin)-1-karboxilát)-hidroklorid

(a) Etil-(3',4'-dihidro-4'-oxospiro(piperidin-4,2'-(1'H)-pirido[2,3-d]pirimidin)-1-karboxilát)

0,5 g (3,6 mmol) 3-amino-2-aminopiridin, 0,7 g (4,02 mmol) N-etoxikarbonil-4-piperidon és 4 g 3 Angstrom molekulaszitát összekeverünk 3 ml 1M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldattal és 10 ml etanollal, majd az elegyet 1 órán át visszafolyató hűtő alatt melegítjük. A reakcióelegyet szilikagélre abszorbeáljuk, majd szilikagélen végzett flash-oszlopkromatográfiával (eluens: metilén-diklorid/metanol 20:1-től 5:1-ig) tisztítjuk. A termék fehér színű szilárd anyag. Kitermelés: 0,8 g.

Tömegspektrum: MS(+CI) $m/z = 291$ (M+H)⁺.

¹H-NMR spektrum (d₆-DMSO): 8,56 (1H, s), 8,21 (1H, d), 8,02 (1H, d), 6,80 (1H, dd), 4,04 (2H, q), 3,4-3,62 (4H, m), 1,65-1,92 (4H, m), 1,18 (3H, t).

(b) Etil-(3',4'-dihidro-4'-tioxospiro(piperidin-4,2'-(1'H)-pirido[2,3-d]pirimidin)-1-karboxilát)

0,74 g (2,55 mmol) etil-(3',4'-dihidro-4'-oxospiro(piperidin-4,2'-(1'H)-pirido[2,3-d]pirimidin)-1-karboxilát) és 0,62 g (1,5 mmol) Lawesson-reagens 15 ml dioxánnal készített oldatát.

viesszafoiyat6 h6t6 alatt 2 6r6n kereszt6l meleg6tj6k. A reakci6-elegyet szilikag6lre abszorbe6ljuk, majd szilikag6len v6gzett flash-oszlopkromatogr6fi6val (eluens: metil6n-diklorid/metanol 50:1) tiszt6tjuk. A term6k feh6r szín6 szil6rd anyag. Kitermel6s: 0,7 g.

T6megspektrum: MS(+CI) $m/z = 307 (M+H)^+$.

^1H -NMR spektrum (d_6 -DMSO): 10,37 (1H, dd), 8,34 (1H, dd), 8,24 (1H, dd), 8,10 (H, s), 6,76 (1H, dd), 4,04 (2H, q), 3,6-3,78 (2H, m), 3,3-3,5 (2H, m), 1,75-1,90 (4H, m), 1,21 (3H, t).

(c) Etil-(4'-aminospiro{piperidin-4,2'-(1'H)-pirido[2,3-d]-pirimidin})-1-karboxil6t)-hidroklorid

0,5 g (1,63 mmol) etil-(3',4'-dihidro-4'-tioxospiro{piperidin-4,2'-(1'H)-pirido[2,3-d]pirimidin}-1-karboxil6t) 20 ml acetonnitrillel k6sz6tett oldat6hoz szobah6m6rs6kleten hozz6adunk 0,1 ml (1,63 mmol) metil-jodidot, majd az oldatot 20 6r6n 6t keverj6k. Az ill6 anyagokat ledesztill6ljuk, a marad6kot szilikag6len v6gzett flash-oszlopkromatogr6fi6val (eluens: metil6n-diklorid/metanol 10:1) tiszt6tjuk, ekkor megkapjuk a tioimid6tot. Ezt a tioimid6tot feloldjuk v6zmentes amm6niag6zzal tel6tett 20 ml acetonnitrilben, majd lez6rt cs6ben 48 6r6n kereszt6l 150 °C h6m6rs6kleten meleg6tj6k. Az ill6 anyagokat ledesztill6ljuk, a marad6kot semleges dialum6nium-trioxidon v6gzett flash-oszlopkromatogr6fi6val (eluens: metil6n-diklorid/metanol 10:1) tiszt6tjuk. Az eluensb6l a term6ket 1 M hidrog6n-kloriddal val6 savany6t6s ut6n kapjuk meg.

T6megspektrum: MS(+CI) $m/z = 290 (M+H)^+$.

^1H -NMR spektrum (d_6 -DMSO): 10,34 (1H, s), 9,40 (1H, s), 8,61 (1H, s),

8,41 (1H, s), 8,40 (1H, dd), 6,89 (1H, dd), 4,05 (2H, q), 3,4-3,7 (4H, m), 1,85-2,01 (4H, m), 1,20 (3H, t).

13. példa:

4-Amino-2-(2-tienil)-pirido[3,2-d]pirimidin-hidroklorid

0,10 g (0,47 mmol) 2-amidino-3-aminopiridin-hidroklorid, 60 mg (0,54 mmol) 2-formiltiofén és 1 ml etanol elegyét 50 °C hőmérsékleten melegítjük 18 órán keresztül. Az illó anyagokat ledesztilláljuk, a maradékot semleges dialumínium-trioxidon végzett flash-oszlopkromatográfiával (eluens: metilén-diklorid/metanol 20:1-től 10:1-ig) tisztítjuk. A termék barnás-vörös színű szilárd anyag.

Olvadáspont: 186-187 °C.

14. példa:

7'-Amino-1-(6-ciano-3-piridinkarbonil) spiro{piperidin-4,5'-(4'H)-tieno[3,2-d]pirimidin}-hidrojodid

A vegyületet a 4. példában leírt eljárás szerint 1-(6-ciano-3-piridinkarbonil)-4-piperidon-etilén-ketálból (WO 97/14686 számú szabadalmi irat) kiindulva állítjuk elő.

Olvadáspont: 260-261 °C (bomlás közben).

Szűrővizsgálatok

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai aktivitását a következő szűrővizsgálatokkal teszteljük.

1. szűrővizsgálat

Az (I) általános képletű vegyületeket vagy ezek egy gyó-

gyászatilag elfogadható sóját, enantiomerét vagy tautomerét a nitrogén-oxid-szintetáz gátló aktivitás szempontjából a Förstermann et al., Eur. J. Pharm., 225, 161-165 (1992) közleményben leírtakon alapuló eljárással lehet vizsgálni. A nitrogén-oxid-szintetáz enzim a ^3H -L-arginint ^3H -L-citrullinná alakítja át, amelyet kationcserélővel végzett kromatográfiával lehet elválasztani, majd folyadékszcintillációs számlálókészülékkel lehet annak mennyiségét meghatározni.

Az enzimet, indukció után, a J744A-1 jelű tenyésztett rágcsáló makrofág sejtvonalból (amely sejtvonalat az Imperial Cancer Research Fund laboratóriumaiból szerzünk be) lehet előállítani. A J744A-1 sejteket 10 % borjúsérummal, 4 mmol L-glutaminnal és antibiotikumokkal (100 egység/ml G-penicillin, 100 mg/ml sztreptomycin és 0,25 mg/ml amfotericin B) kiegészített Dulbeccos Modified Eagles Medium (DMEM) tápoldatban tenyésztjük. A sejteket rutinszerűen 225 cm³ térfogatú, 35 ml tápoldatot tartalmazó palackokban, 37 °C hőmérsékleten és 5 % szén-dioxidot tartalmazó nedves légkörben növesztjük.

A nitrogén-oxid-szintetáz enzimet a sejtek az interferon-g (IFNg)-vel és lipopoliszachariddal (LPS) való kezelésre adott válaszként termelik. Az összefüggő sejtréteggel bevont tenyészedényekből a tápoldatot eltávolítjuk, majd mindegyik palackba 25 ml friss, 1 mg/ml LPS-t és 10 egység/ml IFNg-t tartalmazó tápoldatot öntünk. 17-20 órás tenyészidő eltelte után a sejteket összegyűjtjük; a sejtréteget a palack felületéről lekaparjuk a tápoldatba, a sejteket centrifugálással (1000 g 10 percig) összegyűjtjük, majd a sejtledekből a következő összetételű elegy-

gyel lizátumot készítünk: 50 mmol Tris-HCl (pH 7,5, 20 °C hőmérsékleten), 10 térfogat % glicerin, 0,1 térfogat % Triton-X-100, 0,1 mmol ditiotreit, és a következő, proteáz-inhibitorokat tartalmazó koktél, amelyben 2 mg/ml leupeptin, 10 mg/ml szójabab tripszin inhibitor, 5 mg/ml aprotinin és 50 mg/ml fenilmetil-szulfonil-fluorid van.

A vizsgálathoz 25 µl szubsztrát koktélt (összetétele: 50 mmol Tris-HCl (pH 7,5, 20 °C hőmérsékleten), 400 µmol NADPH, 20 µmol flavin-adenin-dinukleotid, 20 µmol flavin-mononukleotid, 4 µmol tetrahidrobiopterin, 12 µmol L-arginin és $9,25 \times 10^4$ Bq (0,025 mCi) L-[^3H]arginin) adunk egy 96 mélyedékes szűrőlemez (pórusméret. 0,45 µM) mélyedéseibe, amelyek már a vizsgálandó vegyület 50 mmol Tris-HCl-lel készített oldatának 25 µl mennyiségét tartalmazzák. A reakciót 50 µl sejt-lizátum (előállítását lásd fentebb) hozzáadásával indítjuk el, majd 1 órás szobahőfokon végzett inkubálás után 50 µl 3 mmol nitroarginint és 21 mmol EDTA-t tartalmazó vizes oldat hozzáadásával állítjuk le.

A radioaktív-jelzett L-citrullint a jelzett L-arginintől Dowex AG-50W jelű ioncserélő gyantával választjuk el. 150 µl 25 %-os vizes Dowex 50W (Na^+ formájú) ioncserélő gyanta szuszpenziót adunk a vizsgálati mintához, majd az egészet 96 mélyedékes lemezre szűrjük. A 96 titrálóhelyes lemez szilárd szcintillációs vegyületet tartalmazó minden egyes mélyedésébe 75 µl szűrletet adunk. A minták beszáradása után a vízmentes L-citrullin mennyiségét szcintillációs számlálóval mérve határozzuk meg.

Jellemző kísérletben a 75 µl mintánkénti 300 dpm alapaktivitás a reagens kontrollban 1900 dpm értéket ér el. A vegyü-

letek aktivitását IC_{50} értékben adjuk meg (ez azt a hatóanyag koncentrációt jelenti, amely az enzimet 50 %-ban gátolja), és az eljárás verifikálására sztenderdként aminoguanidint alkalmazunk, amelynek az IC_{50} értéke (50 %-os gátló koncentrációja) 10 μmol . A vegyületeket különböző koncentrációkban vizsgáljuk, és a gátlásokból kiszámítjuk az IC_{50} értékeket. Azokat a vegyületeket, amelyek 100 μmol koncentrációban legalább 25 %-os gátlást mutatnak, aktívnak tekintjük, és ezeket legalább még egyszer újravizsgáljuk.

A fenti szűrővizsgálatban megvizsgáltuk az 1-14. példák szerint előállított vegyületek mindegyikének IC_{50} értéke kisebb 25 μmol -nál, ezért ezek várhatóan megfelelő terápiás hatékonyságot fognak mutatni.

2. szűrővizsgálat

A vegyületek az indukált nitrogén-oxid-szintetáz humán formáját is gátolják, amint az a következő vizsgálatban bemutatjuk.

Az enzimet, indukció után, a DLD1 jelű (az European Collection of Animal Cell Culture-tól beszerezett, 90102540 számú sejtvonal) humán vastagbél adenokarcinóma sejtvonal tenyésztésével állítjuk elő. A DLD1 sejteket 10 % borjúsérummal, 4 mmol L-glutaminnal és antibiotikumokkal (100 egység/ml G-penicillin, 100 mg/ml sztreptomycin és 0,25 mg/ml amfotericin B) kiegészített RPMI 1640 jelű tápoldatban tenyésztjük. A sejteket rutinszerűen 225 cm^3 térfogatú, 35 ml tápoldatot tartalmazó palackokban, 37 °C hőmérsékleten és 5 % szén-dioxidot tartalmazó nedves légkörben növesztjük.

A nitrogén-oxid-szintetáz enzimet a sejtek az interferon- γ (IFN- γ)-val és interleukin-1 β (IL-1 β)-val való kezelésre adott

válaszként termelik. Az összefüggő sejtréteggel bevont tenyészedényekből a tápoldatot eltávolítjuk, majd mindegyik palackba 25 ml friss, 250 egység/ml IL-1 β -t és 1000 egység/ml IFN- γ -t tartalmazó tápoldatot öntünk. 17-20 órás tenyészidő eltelte után a sejteket összegyűjtjük; a sejtréteget a palack felületéről lekaparjuk a tápoldatba, a sejteket centrifugálással (1000 g 10 percig) összegyűjtjük, majd a sejttöledékből a következő összetételű eleggyel lizátumot készítünk: 50 mmol Tris-HCl (pH 7,5, 20 °C hőmérsékleten), 10 térfogat % glicerin, 0,1 térfogat % Triton-X-100, 0,1 mmol ditiotreit, és a következő, proteáz inhibitorokat tartalmazó koktél, amelyben 2 mg/ml leupeptin, 10 mg/ml szójabab tripszin inhibitor, 5 mg/ml aprotinin és 50 mg/ml fenil-metilszulfonil-fluorid van.

A vizsgálathoz 25 μ l szubsztrát koktélt [összetétele: 50 mmol Tris-HCl (pH 7,5, 20 °C hőmérsékleten), 400 μ mol NADPH, 20 μ mol flavin-adenin-dinukleotid, 20 μ mol flavin-mononukleotid, 4 μ mol tetrahidrobiopterin] adunk a 96 mélyedékes titráló lemez mindegyik mélyedésébe. A vizsgálandó vegyületeket az enzimmal előinkubáljuk; 40 μ l sejt-lizátummal (előállítását lásd fentebb) együtt 1 órán át 37 °C hőmérsékleten inkubálunk, majd ennek a periódusnak a végén 10 μ l, 50 mmol Tris-HCl-lel készített 30 μ mol L-arginint és $9,25 \times 10^5$ Bq (0,025 μ Ci) L-[3 H]arginint tartalmazó oldatot adva hozzá az enzimreakciót elindítjuk. További 1 órán keresztül 37 °C hőmérsékleten inkubálunk. A reakciót 50 μ l 3 mmol nitroarginint és 21 mmol EDTA-t tartalmazó vizes oldat hozzáadásával állítjuk le.

A radioaktív-jelzett L-citrullint a jelzett L-arginintől

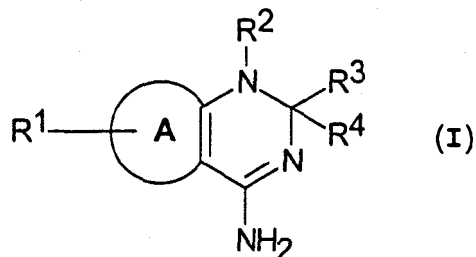
Dowex AG-50W jelű ioncserélő gyantával választjuk el. 120 µl 25 %-os vizes Dowex 50W ioncserélő gyanta szuszpenziót adunk a 96 mélyedékes szűrőlemez (pórusméret 0,45 µm) mélyedéseibe. Ehhez adjuk a 120 µl reakciót leállító elegyet. A 96 titrálóhelyes lemez szilárd szcintillációs vegyületet tartalmazó minden egyes mélyedésébe 75 µl szűrletet adunk. A minták beszáradása után a vízmentes L-citrullin mennyiségét szcintillációs számlálóval mérve határozzuk meg.

Jellemző kísérletben a 75 µl mintánkénti 300 dpm alapaktivitás a reagens kontrollban enzim jelenlétében 3000 dpm értékre emelkedik. A vegyületek aktivitását IC_{50} értékben adjuk meg (ez azt a hatóanyag koncentrációt jelenti, amely az enzimet 50 %-ban gátolja), és az eljárás verifikálására sztenderdként L-NMMA-t alkalmazunk, amelynek az IC_{50} értéke (50 %-os gátló koncentrációja) 0,4 µmol. A vegyületeket különböző koncentrációkban vizsgáljuk, és a gátlásokból kiszámítjuk az IC_{50} értékeket.

A fenti szűrővizsgálatban megvizsgáltuk az 1.-14. példák szerint előállított vegyületeket, amelyek mindegyikének IC_{50} értéke kisebb 25 µmol-nál, ezért ezek várhatóan megfelelő terápiás hatékonyságot fognak mutatni.

Szabadalmi igénypontok

1. Az



általános képletű vegyületek – amely képletben

R¹ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoport, halogénatom vagy trifluormetilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

A jelentése öttagú, az oxigén-, nitrogén- és kénatom közül kiválasztott, azonos vagy különböző 1-3 heteroatomot tartalmazó aromás heterociklusos gyűrű; vagy 1-3 nitrogénatomot tartalmazó hattagú heterociklusos aromás gyűrű;

(i) R³ jelentése fenilcsoport, 1-3 nitrogénatomot tartalmazó hattagú aromás heterociklusos gyűrű vagy öttagú, az oxigén-, nitrogén- vagy kénatomok közül kiválasztott, azonos vagy különböző 1-3 heteroatomot tartalmazó aromás heterociklusos gyűrű, amely fenilcsoport vagy aromás heterociklusos gyűrű, adott esetben, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil- vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkiltio-, ciano-, trifluormetil- vagy nitrocsoporttal vagy egy -NR⁵R⁶ általános képletű csoporttal szubsztituált lehet; és

R⁴, R⁵ és R⁶ jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom vagy

1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy

(ii) R^3 jelentése 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil- vagy 2-8 szénatomos alkinilcsoport; és

R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy

(iii) R^3 és R^4 együtt egy $-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-$ általános képletű csoportot jelentenek, ahol

Z jelentése $-N(COOR^7)$ általános képletű csoport, - amely képletben

R^7 jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos halogénezett alkilcsoport; vagy

R^7 jelentése egy $-(CH_2)_nYR^9$ általános képletű csoport, ahol n értéke 2-től 5-ig terjedő egész szám;

Y jelentése oxigén- vagy kénatom vagy egy kémiai kötés; és

R^9 jelentése adott esetben halogénatommal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil- vagy nitrocsoport; vagy

R^9 jelentése adott esetben 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenilcsoport; és

a és b értéke, egymástól függetlenül, 1-től 3-ig terjedő egész szám, azzal a fenntartással, hogy az (a+b) összeg értéke 3 vagy 4; vagy

(iv) R^3 és R^4 együtt egy $-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-$ általános képletű csoportot jelentenek, ahol

Z jelentése $-N(COR^8)$ általános képletű csoport, amelynben

R^8 jelentése fenilcsoport, 1-3 nitrogénatomot tartalmazó hattagú aromás heterociklusos gyűrű vagy öttagú, az oxo-

gén-, nitrogén- vagy kénatomok közül kiválasztott, azonos vagy különböző 1-3 heteroatomot tartalmazó aromás heterociklusos gyűrű, amely fenilcsoport vagy aromás heterociklusos gyűrű, adott esetben, 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, nitro-, ciano-, trifluormetil-, 1-6 szénatomos alkilszulfonil- vagy szulfamocilcsoporttal szubsztituált lehet; és

a és b értéke, egymástól függetlenül, 1-től 3-ig terjedő egész szám, azzal a fenntartással, hogy az (a+b) összeg értéke 3 vagy 4 —

vagy gyógyászatilag elfogadható sóik, enantiomereik, racemátjaik vagy tautomereik.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amelyben A jelentése tieno- vagy pirido-gyűrű.

3. A 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amely egy tieno[2,3-d]pirimidin- vagy egy tieno[3,2-d]pirimidin-származék.

4. A 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amely egy pirido[2,3-d]pirimidin-, pirido-[3,2-d]pirimidin-, pirido[3,4-d]pirimidin- vagy pirido[4,3-d]-pirimidin-származék.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület, amelyben R^3 jelentése fenil-, ciklopropil-, etil-, tiazolil- vagy furilcsoport.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben R^3 és R^4 jelentése azonos az 1. igénypont (iii) változatában megadottakkal, Z jelentése $-N(COOC_2H_5)$ képletű csoport, és a és b értéke egyaránt 2.

7. Az (I) általános képletű vegyületek közül a következők:

- 7-amino-4,5-dihidro-5-feniltieno[3,2-d] pirimidin;
- 5-ciklopropil-4,5-dihidro-7-aminotieno[3,2-d] pirimidin;
- 5-etil-4,5-dihidro-7-aminotieno[3,2-d] pirimidin;
- 5-(2-tiazolil)-4,5-dihidro-7-aminotieno[3,2-d] pirimidin;
- 5-(2-furil)-4,5-dihidro-7-aminotieno[3,2-d] pirimidin;
- 7-amino-4,5-dihidro-5-etiniltieno[3,2-d] pirimidin;
- etil-(7'-aminospiro{ piperidin-4,5' -(4' H)-tieno[3,2-d] pirimidin} -1-karboxilát);
- etil-(4'-amino-3'-klórspiro{ piperidin-4,6' -(7' H)-tieno[2,3-d] pirimidin} -1-karboxilát);
- 4'-amino-(4-cianobenzoil)-spiro{ piperidin-4,2' -(1' H)-pirido-[3,2-d] pirimidin} ;
- 4'-amino-(2-tienoil)-spiro{ piperidin-4,2' -(1' H)-pirido-[3,2-d] -pirimidin} ;
- etil-(4'-aminospiro{ piperidin-4,2' -(1' H)-pirido-[3,2-d] pirimidin} -1-karboxilát);
- 4'-amino-(4-cianobenzoil)-spiro{ piperidin-4,2' -(1' H)-pirido-[3,4-d] pirimidin}
- etil-(4'-aminospiro{ piperidin-4,2' -(1' H)-pirido-[3,4-d] pirimidin} -1-karboxilát);
- 4'-amino-(4-cianobenzoil)-spiro{ piperidin-4,2' -(1' H)-pirido-[4,3-d] pirimidin}
- etil-(4'-aminospiro{ piperidin-4,2' -(1' H)-pirido-[2,3-d] pirimidin} -1-karboxilát);
- 4-amino-2-(2-tienil)-pirido[3,2-d] pirimidin;
- 7'-amino-1-(6-ciano-3-piridinkarbonil)spiro{ piperidin-4,5' -(4' H)-tieno[3,2-d] pirimidin} ;

vagy gyógyászatiilag elfogadható sóik, enantiomereik vagy tautomereik.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatiilag elfogadható sóik, enantiomereik vagy tautomereik gyógyszerként való alkalmazása.

9. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját, enantiomerét vagy tautomerét tartalmazza egy gyógyászatiilag elfogadható adjuvánssal, hígító- vagy vívőanyaggal készített keverékben.

10. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatiilag elfogadható sóik, enantiomereik vagy tautomereik alkalmazása olyan emberi megbetegedések vagy állapotok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására, amelyekben a nitrogén-oxid-szintetáz enzim aktivitásának gátlása előnyös hatású.

11. A 10. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben elsősorban az indukálható nitrogén-oxid-szintetáz az, amelyet gátolunk.

12. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatiilag elfogadható sóik, enantiomereik vagy tautomereik alkalmazása gyulladásos megbetegedések kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

13. A 12. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben a betegség asztma vagy reumás ízületi gyulladás.

14. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatiilag elfogadható sóik, enantiomereik vagy tautomereik alkalmazása fájdalom kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

15. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sói, enantiomereik vagy tautomereik COX-2 inhibitorral kombinációban való alkalmazása gyulladásos megbetegedések kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

16. Eljárás olyan emberi betegségek vagy állapotok kezelésére vagy megelőzésére, amelyekben a nitrogén-oxid-szintetáz aktivitásának gátlása előnyös hatású, azzal jellemezve, hogy egy ilyen betegségben vagy állapotban szenvedő vagy ilyen betegség vagy állapot fokozott mértékű kockázatának kitett személynek egy 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy egy gyógyászatilag elfogadható sója, enantiomere vagy tautomere hatékony mennyiségét adjuk be.

17. A 16. igénypont szerinti kezelési eljárás, amelyben elsősorban az indukálható nitrogén-oxid-szintetáz az, amelyet gátolunk.

18. Eljárás gyulladásos megbetegedés kezelésére vagy a megbetegedés kockázatának csökkentésére egy ilyen megbetegedésben szenvedő vagy a nevezett betegség kockázatának kitett személy esetében, azzal jellemezve, hogy a személynek egy 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy egy gyógyászatilag elfogadható sója, enantiomere vagy tautomere hatékony mennyiségét adjuk be.

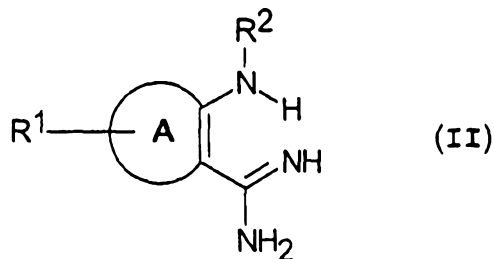
19. A 18. igénypont szerinti kezelési eljárás, amelyben a betegség asztma vagy reumás ízületi gyulladás.

20. Eljárás fájdalom kezelésére vagy csökkentésére egy fájdalomtól szenvedő vagy a nevezett állapot kockázatának kitett személy esetében, azzal jellemezve, hogy a személynek egy 1-7.

igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója, enantiomere vagy tautomere hatékony mennyiségét adjuk be.

21. Eljárás gyulladásos megbetegedés kezelésére vagy kockázatának csökkentésére egy a nevezett megbetegedésben szenvedő vagy a nevezett megbetegedés kockázatának kitétt személy esetében, az-
 azzal jellemezve, hogy a személynek egy 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója, enantiomere vagy tautomere egy COX-2 inhibitorral készített kombinációjának hatékony mennyiségét adjuk be.

22. Eljárás az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója, enantiomere vagy tautomere előállítására, azzal jellemezve, hogy
 (a) egy



általános képletű vegyületet – amely képletben

A, R¹ és R² jelentése azonos a fentebb megadottakkal —
 egy

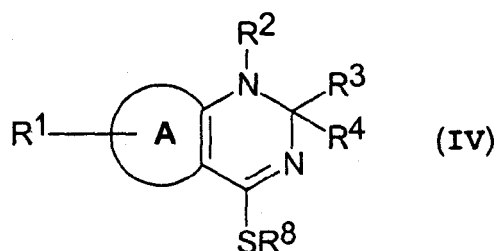


általános képletű vegyülettel – amely képletben

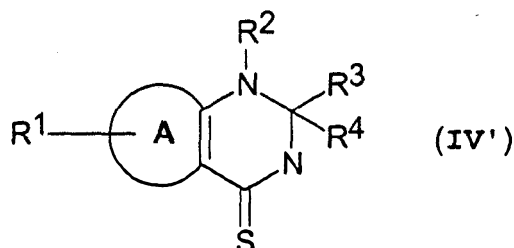
R³ és R⁴ jelentése azonos a fentebb megadottakkal —

vagy ennek egy acetál-származékával reagáltatunk; vagy

(b) egy



vagy



általános képletű vegyületet – amely képletekben

A, R¹, R², R³ és R⁴ jelentése azonos a fentebb megadottakkal; és

R⁸ jelentése alkilcsoport –

ammóniával vagy ennek ekvivalensével reagáltatunk; vagy

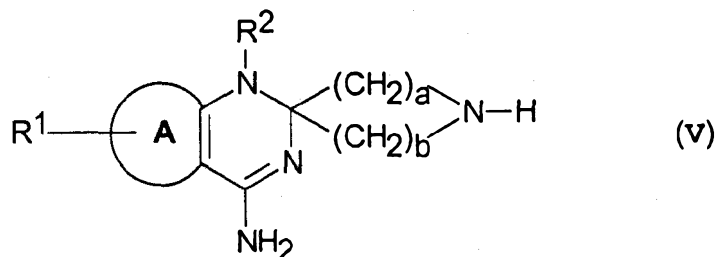
(c) egy olyan (I) általános képletű vegyület esetében, amelyben R³ és R⁴ jelentése azonos a fentebb az (i) opciónál az (I) általános képletre megadottakkal, és R⁵ és R⁶ egyikének vagy mindkettőjüknek a jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, a megfelelő vegyületet, amelyben R⁵ és R⁶ egyikének vagy mindkettőjüknek a jelentése hidrogénatom, alkilezzük; vagy

(d) egy olyan (I) általános képletű vegyület esetében, amelyben R² jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, a megfelelő vegyületet, amelyben R² jelentése hidrogénatom, alkilezzük; vagy

(e) egy olyan (I) általános képletű vegyületből, amelyben egy vagy több nitrogénatom és/vagy egyéb más atom védett, a védőcsoport(ka)t lehasítjuk; vagy

(f) egy olyan (I) általános képletű vegyület esetében, amelyben R³ és R⁴ jelentése azonos a fentebb az (iv) opciónál az (I) általános képletű vegyülettel; vagy

lános képletre megadottakkal, egy



általános képletű vegyületet – amely képletben

A, R¹ és R² jelentése és a és b értéke azonos a fentebb megadottakkal —

egy



általános képletű vegyülettel – amely képletben

X jelentése -COOR⁷ vagy -COR⁸ általános képletű csoport;

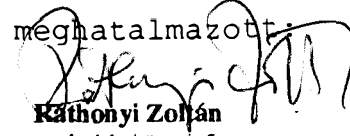
R⁷ és R⁸ jelentése azonos a fentebb megadottakkal; és

L jelentése kilépő csoport —

reagáltatunk; és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet vagy egy másik sóját ennek egy gyógyászatilag elfogadható sójává vagy megfordítva (vice versa) átalakítjuk, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet egy optikai izomerévé átalakítjuk.

Külön ábra nélkül
Zal Melinda

A meghatalmazott:


Zoltán Zoltán
 szabadalmi ügyvivő
 az S.B.G. & K. Nemzetközi
 Szabadalmi Iroda tagja
 H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
 Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323