

69.929/SZE

## KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

QT diszperzió és szívverés változékonyság javítása CRF antagonist hatású heterociklusos vegyületek alkalmazásával hirtelen halál megelőzése céljából

A találmány tárgya eljárás a hirtelen halál megelőzésére bizonyos betegségekben, oly módon, hogy emlősnek, többek között embernek egy kortikotropin felszabadító tényezőt gátló hatóanyag terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

A találmány tárgya eljárás a hirtelen halál megelőzésére bizonyos betegségekben, oly módon, hogy emlősnek, többek között embernek egy kortikotropin felszabadító tényezőt gátló hatóanyag terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

kezeltő: dr. A. A. (1), (2)

Kezeltő: dr. A. A.

QT diszperzió és szívverés változékonyság javítása CRF antagonistá hatású heterociklusos vegyületek alkalmazásával hirtelen halál megelőzése céljából

A találmány tárgya eljárások a váratlan halál előfordulási arányának csökkentésére bizonyos betegségekben, oly módon, hogy a betegeknek egy kortikotropin felszabadító tényezőt (corticotropin releasing factor, CRF) gátló hatóanyag gyógyászatilag hatásos mennyiségét adagoljuk. A jelenlegi felfogás szerint a CRF gátló hatóanyagok azáltal csökkentik a betegeknek a váratlan halál előfordulási valószínűségét, hogy javítják a QT diszperziót és a pulzus ingadozását.

A hirtelen, váratlan halál előfordulásának gyakorisága enyhe szívelégtelenségben szenvedő betegeknek körülbelül 50%, súlyos szívelégtelenségben 25% [Barr és mások, *Lancet*, 343(8893):327-29 (1994)]. A kamrai repolarizáció (a kamrai ingerület visszafejlődése) helyi változása, ami az aritmia (szívritmus-zavar) elektrofiziológiai megfelelője, a QT-szakasz elvezetések közötti változásaival (*interlead variability*) (diszperziójával) mutatható ki. Olyan betegeknek, akiknek akut szívizom infarktus, hosszú QT tünetcsoport, krónikus szívelégtelenség, és szívizom túltengés után kamrai tachiaritmia (szívdobogás) lép fel, kimutatták a megnövekedett QT szakasz diszperziót [lásd például Potratz és mások, *Eur. Heart J.*, 14:254 (1993); Day és mások, *Br. Heart J.*, 63:342-344 (1990); valamint Buja és mások, *Am. J. Cardiol.*, 72:973-976 (1993)].

A jelen találmányban szereplő I és II általános képletű vegyületek, gyógyászatilag elfogadható sóik, valamint az e vegyületek előállítására szolgáló eljárások leírása megta-

lálható az EP 0773023 A1 számú európai szabadalmi bejelentésben, részletesebben pedig a (WO 95/34563 számon közzétett) PCT/IB95/00373 számú, a (WO 95/33750 számon közzétett) PCT/IB95/00439 számú, a (WO 94/13677 számon közzétett) PCT/US93/11333 számú, és a (WO 94/13676 számon közzétett) PCT/US93/10715 számú nemzetközi PCT szabadalmi bejelentésekben. Ezekre a fentebb idézett európai és nemzetközi PCT szabadalmi bejelentésekre teljes terjedelmükben a jelen találmány részeként hivatkozunk.

A fentiekben felsorolt nemzetközi PCT szabadalmi bejelentések tárgya I és II általános képletű vegyületek alkalmazása CRF által előidézett vagy elősegített betegségek, továbbá szorongás, depresszió, kifáradási tünetcsoport, az emésztőrendszer megbetegedései, fejfájás, fájdalom, rák, az immunrendszer zavarai, vérzéses stressz, gyógyszerfüggőség, gyógyszer- és alkoholelvonási tünetek, termékenység problémák, stressz által kiváltott átmeneti pszichotikus zavarok, az idegrendszer leépülésével kapcsolatos betegségek, mint például az Alzheimer-kór, bél túlérzékenységi tünetcsoport, mint például a Crohn-kór, gyomorgörcs és gyomor érzékenység, étkezési rendellenességek, mint például *anorexia nervosa* (ideges étvágytalanság), gyulladásos betegségek, mint például ízületi gyulladás, asztma, és allergiák kezelésében.

A jelen találmány szerinti eljárásban alkalmazható további CRF gátló hatóanyagokat írnak le a (WO 95/33727 számon közzétett) PCT/IB97/00318 számú, a (WO 98/05661 számon közzétett) PCT/IB97/00918 számú, a (WO 98/08846 számon közzétett) PCT/IB97/00904 számú, és a (WO 98/08847 számon közzétett) PCT/IB97/00922 számú, a (WO 98/47874 számon közzétett) PCT/EP98/02267 számú, a (WO 98/47903

számon közzétett) PCT/EP98/02268 számú, a (WO 98/51312 számon közzétett) PCT/US98/09861 számú, a (WO 99/01439 számon közzétett) PCT/US98/13840 számú, a (WO 99/01454 számon közzétett) PCT/US98/13913 számú, továbbá az 5,063,245, 5,109,111, 5,132,111, 5,245,009, 5,464,847, 5,493,006, 5,510,458, 5,605,642, 5,644,057, 5,663,292, 5,668,145, 5,705,646 és 5,712,303 számú egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésekben. Ezekre a fentebb idézett nemzetközi PCT szabadalmi bejelentésekre és egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésekre teljes terjedelmükben a jelen találmány részeként hivatkozunk.

A szakirodalomban megtalálható a CRF gátló hatóanyagok jelentősége, amit tárgyal például az 5,063,245 számú egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés, amelyre teljes terjedelmében a jelen találmány részeként hivatkozunk. A CRF gátló hatóanyagok különböző hatásainak legújabb leírása megtalálható M. J. Owens és mások közleményében [*Pharm. Rev.*, 43:425-73 (1991)], amelyre szintén teljes terjedelmében a jelen találmány részeként hivatkozunk.

A WO 98/47899 számon közzétett PCT/US98/07831 számú nemzetközi PCT szabadalmi bejelentés leírja helyettesített pirrolo-piridin származékok hatásosságát gyulladásos betegségek kezelésében. Az ott leírt vegyületek gátolják bizonyos, gyulladásos folyamatokban szerepet játszó citokinek, nevezetesen a TNF- $\alpha$  és az IL-1 $\beta$  képződését. A pangásos szívelégtelenség egyike a felsorolt, citokinekkal kapcsolatos gyulladásos betegségeknek. Nem említik azonban a QT diszperziót vagy pulzus-ingadozást.

A jelen találmány tárgya eljárás váratlan halál megelőzésére állatban, azzal jellemezve, hogy a szóbanforgó állatnak - előnyösen embernek - egy kortikotropin felszabadító

tényezőt gátló hatóanyag terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

A jelen találmány szerinti eljárás leginkább olyan betegeknek alkalmazható, akik keringési, vagy szívvel kapcsolatos betegségben szenvednek, úgymint magas vérnyomás, tachycardia, pangásos szívelégtelenség és hasonló betegségek, továbbá más betegségek, mint például agyvérzés, csontritkulás, koraszülés, pszichoszociális törpeség, stressz által kiváltott láz, fekély, hasmenés, operáció utáni bél-elzáródás, pszichopatológias zavar és stressz által kiváltott bél túlérzékenység, és hasonló betegségek. A jelen találmány szerinti eljárás hasznos a cukorbetegségben is a váratlanul bekövetkező halál megelőzésében, valamint számos idegrendszeri rendellenességben, úgymint agykárosodás, Guillain-Barre tünetcsoport, váratlan csecsemőhalál tünetegyüttese, veseszületett hipuventillatio (csökkent légcsere) tünetcsoportja, uremiás idegbetegség, és hasonló betegségek.

A jelen találmány egy előnyös megvalósításában az I vagy II általános képletű vegyületet, vagy gyógyászatilag elfogadható sóját alkalmazzuk, amely képletben

a szaggatott vonal egy tetszőleges kettőskötést jelent;

A jelentése  $-CR_7$  vagy nitrogénatom;

B jelentése  $-NR_1R_2$ ,  $-CR_1R_2R_{11}$ ,  $-C(=CR_1R_{12})R_2$ ,  
 $-NHCR_{11}R_1R_2$ ,  $-OCR_{11}R_1R_2$ ,  $-SCR_{11}R_1R_2$ ,  $-CR_{11}R_1OR_2$ ,  
 $-CR_{11}R_2SR_1$ ,  $-C(S)R_2$ ,  $-NHNHR_1R_2$ ,  $-CR_2R_{11}NHR_1$  vagy  
 $-C(O)R_2$  képletű csoport;

D jelentése

nitrogénatom vagy  $-CR_{10}$ , képletű csoport, abban az esetben, ha E és D között kettőskötés van, és E jelentése  $-CR_4$  képletű csoport;

-CR<sub>10</sub> képletű csoport, abban az esetben, ha E és D között kettőskötés van, és E jelentése nitrogénatom; vagy

-CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CHR<sub>10</sub>, -C=O, -C=S, -C=NH, vagy -C=NCH<sub>3</sub> képletű csoport, abban az esetben, ha E és D között egyeskötés van;

E jelentése

-CR<sub>4</sub> vagy nitrogénatom, abban az esetben, ha E és D között kettőskötés van, és E jelentése

-CR<sub>4</sub>R<sub>6</sub>, vagy -NR<sub>6</sub> képletű csoport, abban az esetben, ha E és D között egyeskötés van;

Y jelentése nitrogénatom, vagy -CH képletű csoport;

Z jelentése -NH képletű csoport, oxigénatom, kénatom, -N(1-2 szénatomos alkil)-, vagy -CR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> képletű csoport, amely képletben R<sub>12</sub> és R<sub>13</sub> jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogénatom, trifluorometil-, vagy metil-csoport, vagy az R<sub>12</sub> és R<sub>13</sub> csoportok egyike ciano-csoport, a másik pedig hidrogénatom vagy metil-csoport;

R<sub>1</sub> jelentése 1-6 szénatomos alkil-csoport, amely tetszőlegesen helyettesített lehet a következő csoportokból választott legfeljebb két csoporttal: hidroxil-, ciano-, nitro-csoport, fluór-, klór-, bróm-, jódatom, trifluorometil-, 1-4 szénatomos alkiloxi-, -O-CO-(1-4 szénatomos alkil)-, -O-CO-NH(1-4 szénatomos alkil)-, -O-CO-N(1-4 szénatomos alkil)(1-2 szénatomos alkil)-, -NH(1-4 szénatomos alkil), -N(1-2 szénatomos alkil)(1-4 szénatomos alkil)-, -S(1-4 szénatomos alkil)-, -N(1-4 szénatomos alkil)CO(1-2 szénatomos alkil)-, -NHCO(1-4 szénatomos alkil)-, -CO<sub>2</sub>(1-4 szénatomos alkil)-, -CONH(1-4 szénatomos alkil)-, -CON(1-4 szénatomos alkil)(1-2 szénatomos alkil) képletű csoporttal, (1-4 szénatomos alkil)szulfonil-, (1-4 szénatomos alkil)sulfonil-, és (1-4 szénatomos alkil)-

szulfanil-csoporttal, és amely képletekben a szóbanforgó  $R_1$  csoportok tetszőlegesen tartalmazhatnak egy kettős- vagy hármaskötést;

$R_2$  jelentése 1-6 szénatomos alkil-, heteroaril-, aril-, heteroaril-csoporttal helyettesített (1-4 szénatomos alkil)-, vagy aril-csoporttal helyettesített (1-4 szénatomos alkil)-csoport, és a szóbanforgó, aril-csoporttal helyettesített (1-4 szénatomos alkil)-csoport aril-csoportja fenil- vagy naftil-csoport, továbbá a szóbanforgó, heteroaril-csoporttal helyettesített (1-4 szénatomos alkil)-csoport heteroaril-csoportját a következők közül választhatjuk: tienil-, benztienil-, piridil-, tiazolil-, kinolil-, pirazinil-, pirimidinil-, imidazolil-, furanil-, benzofuranil-, benztiazolil-, izotiazolil-, benzoizo-tiazolil-, benzoizoxazolil-, benzimidazolil-, indolil- és benzoxazolil-csoport; vagy

$R_2$  jelentése 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, vagy 3-8 szénatomos cikloalkil-csoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkil-csoport, amelyben a szóbanforgó, legalább 4 szénatomos cikloalkil-csoportban, és a szóbanforgó, cikloalkil-csoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkil-csoport legalább 4 szénatomos cikloalkil-csoportjában egy vagy két szénatomot tetszőlegesen oxigén- vagy kénatommal, vagy  $-NR_{14}$  képletű csoporttal helyettesítünk, amely képletben  $R_{14}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport; továbbá az itt előforduló  $R_2$  mindegyike tetszőlegesen helyettesített lehet a következők közül függetlenül választott legfeljebb három csoporttal: klór-, fluóratom, és 1-4 szénatomos alkil-csoport, vagy egy csoporttal a következőkből: bróm-, jódatom, ciano-, nitro-, 1-6 szénatomos alkiloxi-csoport,  $-O-CO-(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-O-CO-N(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-2 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-O-CO_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $(1-4 \text{ szénatomos alkil})\text{szulfinil}-$ ,  $(1-4 \text{ szénatomos alkil})\text{szulfonil}-$ , és  $(1-4$

szénatomos alkil)szulfanil-csoport, és amely képletekben az itt előforduló  $R_2$  csoportok szóbanforgó 1-4 szénatomos és 1-6 szénatomos alkil-csoportjai tetszőlegesen tartalmazhatnak egy szén-szén kettős- vagy hármaskötést; vagy

a szóbanforgó  $-NR_1R_2$  és a szóbanforgó  $-CR_1R_2R_{11}$  csoportok  $R_1$  és  $R_2$  csoportja együtt telített vagy részben telített, 5-8 tagú gyűrűt alkot, amely gyűrű tetszőlegesen tartalmazhat egy vagy két szén-szén kettőskötést, és amely gyűrűben egy vagy két szénatomot tetszőlegesen oxigén-, kén-, vagy nitrogénatom helyettesíthet;

$R_3$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, fluór-, klór-, bróm-, jódatom, hidroxil-, amino-, merkaptó-csoport,  $-NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-N(1-4 \text{ szénatomos alkil})$  (1-2 szénatomos alkil)-,  $-CH_2OH$  képletű,  $-CH_2OCH_3$  képletű,  $-O(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ , (1-4 szénatomos alkil)szulfanil-, (1-4 szénatomos alkil)szulfonil-, vagy (1-4 szénatomos alkil)szulfinil-csoport, azzal jellemezve, hogy az itt szereplő  $R_3$  csoportok szóbanforgó 1-6 szénatomos és 1-4 szénatomos csoportjai tetszőlegesen tartalmazhatnak egy kettős- vagy hármaskötést, továbbá tetszőlegesen helyettesítettek lehetnek legfeljebb három, egymástól függetlenül a következők közül választott csoporttal: hidroxil-, amino-, 1-3 szénatomos alkil-oxi-,  $NH(1-2 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-N(1-2 \text{ szénatomos alkil})_2-$ ,  $-NHCOCH_3$ -csoport, fluór-, klóratom, és 1-3 szénatomos tioalkil-csoport;

$R_4$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, fluór-, klór-, bróm-, jódatom, 1-6 szénatomos alkiloxi-, formil-, trifluorometoxi-csoport,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CF_3$  képletű, amino-, nitro-csoport,  $-NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-NHCONHCH_3$ , (1-4 szénatomos alkil)szulfanil-, (1-4 szénato-



mos alkil)szulfonil-, vagy (1-4 szénatomos alkil)szulfinil-csoport, ciano-, hidroxil-,  $-\text{CO}(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ ,  $-\text{CHO}$  vagy  $-\text{CO}_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})$  képletű csoport, azzal jellemezve, hogy az itt szereplő  $R_4$  csoportok szóban-forgó 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, és 1-4 szénatomos alkil-csoportjai tetszőlegesen tartalmazhatnak egy kettős- vagy hármaskötést, továbbá tetszőlegesen helyettesítettek lehetnek egy, a következők közül választott csoporttal: hidroxil-, amino-,  $-\text{NHCOCH}_3$  képletű,  $-\text{NH}(1-2 \text{ szénatomos alkil})$ -,  $-\text{N}(1-2 \text{ szénatomos alkil})_2$ -,  $-\text{CO}_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -,  $-\text{CO}(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -, 1-3 szénatomos alkiloxi-, (1-3 szénatomos alkil)szulfanil-csoport, fluór-, klóratom, ciano- és nitro-csoport;

$R_5$  jelentése fenil-, naftil-, tienil-, benztienil-, piridil-, kinolil-, pirazinolil-, pirimidil-, imidazolil-, furanil-, benzofuranil-, benztiazolil-, izotiazolil-, benzoizotiazolil-, tiazolil-, izoxazolil-, benzizoxazolil-, benzimidazolil-, triazolil-, pirazolil-, pirrolil-, indolil-, azaindolil-, benzoxazolil-, oxazolil-, pirrolidinil-, tiadiazolil- morfolinil-, piridinil-, tetrazolil-csoport, vagy 3-8 tagú cikloalkil gyűrű, vagy 9-12 tagú kétgyűrűs cikloalkil-csoport, azzal jellemezve, hogy a szóbanforgó cikloalkil-gyűrű és a szóbanforgó kétgyűrűs cikloalkil-csoport tetszőlegesen egy vagy két oxigén-, kénatomot, vagy  $-\text{N-G}$  képletű csoportot tartalmazhat, amely csoportban G jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alka-noil-, fenil- vagy benzil-csoport, és az itt előforduló  $R_5$  csoportok mindegyike tetszőlegesen helyettesített lehet a következő közül függetlenül választott legfeljebb három csoporttal: klór-, fluóratom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkiloxi- és trifluorometil-csoport, vagy egy csoporttal a következőkből: bróm-, jódatom, ciano-, nitro-, amino-,  $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -,  $-\text{N}(1-4$

szénatomos alkil)(1-2 szénatomos alkil)-,  $-\text{CO}_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-\text{CO}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHSO}_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-\text{S}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ , és  $-\text{SO}_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport, és amely képletekben az itt előforduló  $\text{R}_5$  csoportok szóbanforgó 1-4 szénatomos és 1-6 szénatomos alkil-csoportjai tetszőlegesen tartalmazhatnak egy szén-szén kettős- vagy hármaskötést, és tetszőlegesen helyettesítettek lehetnek egymástól függetlenül a következők közül választott egy vagy két csoporttal: fluór-, klóratom, hidroxil-, amino-, metilamino-, dimetil-amino-, és acetil-csoport;

$\text{R}_6$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport azzal jellemezve, hogy a szóbanforgó 1-6 szénatomos alkil-csoport tetszőlegesen helyettesített lehet egyetlen hidroxil-, metoxi-, etoxi-csoporttal vagy fluóratommal;

$\text{R}_7$  jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-csoport, fluór-, klór-, bróm-, jódatom, ciano- hidroxil-, 1-4 szénatomos alkiloxi-csoport,  $-\text{CO}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-\text{CO}_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ , vagy  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$  képletű csoport;

$\text{R}_8$  és  $\text{R}_9$  jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, hidroxil-, metil-, etil-, metoxi-, vagy etoxi-csoport;

vagy  $\text{R}_8$  és  $\text{R}_9$  együtt oxo ( $=\text{O}$ ) csoportot alkotnak;

$\text{R}_{10}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, fluór-, klór-, bróm-, jódatom, 1-6 szénatomos alkiloxi-, formil-, amino-csoport,  $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})$  (1-2 szénatomos alkil)-, ciano-, karboxil-, amido-, vagy  $-\text{SO}_n(1-4 \text{ szénatomos alkil})$  képletű csoport, amely képletben  $n$  értéke 0, 1, vagy 2, és azzal jellemezve, hogy az itt előforduló  $\text{R}_{10}$  csoportok szóbanforgó 1-6 szénatomos alkil- és 1-4 szénatomos alkil-

csoport\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*ab A QT diszperzió javítása CRF gátló hatóanyagokkal, amelyek normalizálják a szívre ható paraszimpatikus és szim-patikus elektromos hatásokat, azt eredményezi, hogy csökken a végzetes kamrai aritmiák előfordulási aránya, aminek ered-ményeképpen csökken a mortalitás (halálozási arány). Hason-lóképpen, a CRF antagonisták olymódon is csökkentik a mor-talitást, hogy ugyanazon mechanizmussal javítják a pulzus változékonyságát. A pulzus változékonysága az átlagos pulzus körüli ingadozások mértéke, ez az érték használható a szív és légzés működését ellenorzó rendszer jellemzésére. A pulzus kis változékonysága, vagyis akár a paraszimpatikus, akár a szimpatikus rendszer túlsúlya összefügg a váratlan szívhalállal cukorbetegknél, szívelégtelenségben szenvedő és infarktus utáni állapotban lévő betegek-nél és több idegrendszeri rend-ellenesség esetében, mint például agykárosodás, Guillain-Barre tünetcsoport, váratlan csecsemőhalál tünetcsoportja, veleszületett hipoventillációs tünetcsoport, urémiás idegbeteg-ség és hasonló betegségek. [lásd például, Malpas és mások; *Diabetes*, 39:1177-1181 (1990); Woo és mások; *J. Am. Coll. Cardiol.*, 23:565-569 (1994); Bigger és mások; *Circulation*, 85:164-171 (1992); és van Ravenswaaij-Arts és mások; *Annals of Internal Medicine*, 118:436-447 (1993)].

A CRF gátló hatóanyagok azért csökkentik a váratlan halál bekövetkezési esélyét, mert számos betegségben a központi idegrendszer által közvetített kiegyensúlyozatlanság áll fenn a szívhez és a légzőszervekhez vezető idegi pályákban. A veszélyeztetett betegek állapota könnyen és alacsony költséggel követhető az elektrokardiogram QT diszperziójával és a pulzus változékonyságával, amiből meghatározható, hogy egy ilyen kezelés számukra hasznos volna-e.

Kóros állapotokon kívül egy betegnek más tünetei csökkentése céljából adagolt bizonyos gyógyszerek is okozhatják, vagy eredményezhetik a QT diszperziót és/vagy pulzus változékonyságot. Ilyen gyógyszer például a fenotiazin és nemtípusos antipszichotikumok (például klórpromazin, respiradon), 1A és III osztályú antiaritmikumok (például kinidin és szotolol), altatók (például enflurane, isoflurane), és így tovább. Egy ilyen esetben az is előnyös lehet, ha a CRF gátló hatóanyagot azért adagoljuk, hogy normalizálja a szívre ható paraszimpatikus és szimpatikus elektromos hatást és javítsa a beteg QT diszperzióját és pulzusának változékonyságát.

A CRF gátló hatóanyagok alkalmazása önmagában is csökkenti bizonyos betegeknél a váratlan halál előfordulását, de előnyös lehet, ha a CRF gátló hatóanyagot egy másik gyógyszerrel kombináljuk. Például, más gyógyszerek, amelyek szintén képesek kiegyensúlyozni a szívhez és/vagy légzőrendszerhez vezető idegpályákat, szinergisztikus módon (egymást erősítő hatással) javíthatják a CRF gátló anyagok hatékonyságát.

A jelen találmány szerinti eljárásokban előnyös azon I és II általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása, amelyeket könnyű előállítani. A II általános képletű vegyületek, amely képletben A, D és Y

jelentése nitrogénatom, az E és D csoportot kettőskötés köti össze, és E jelentése  $-CR_4$  képletű csoport, a fentebb idézett WO 94/13677 számú nemzetközi PCT szabadalmi bejelentésben leírt előállítási eljárások valamelyikével állítjuk elő. II általános képletű vegyületeket, amely képletben A és Y jelentése nitrogénatom, az E és D csoportokat kettőskötés köti össze, és E jelentése  $-CR_4$ , és D jelentése  $-CR_{10}$ , a fentebb idézett WO 94/13676 számú nemzetközi PCT szabadalmi bejelentésben leírt előállítási eljárások valamelyikével állítjuk elő. A II általános képletű vegyületeket, amely képletben A jelentése  $-CR_7$ , az E és D csoportot kettőskötés köti össze, E jelentése  $-CR_4$ , D jelentése nitrogénatom, vagy  $-CR_{10}$ , és Y jelentése nitrogénatom, a fentebb idézett WO 95/34563 számú nemzetközi PCT szabadalmi bejelentésben leírt előállítási eljárások valamelyikével állítjuk elő. A többi II általános képletű vegyületet, valamint a I általános képletű vegyületeket a fentebb idézett WO 95/33750 számú nemzetközi PCT szabadalmi bejelentésben leírt előállítási eljárások valamelyikével állítjuk elő. További, a leírt vegyületek némelyikének előállításában hasznos információ található a WO 96/39388 számon közzétett, PCT/IB95/00437 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben, amely bizonyos közbenső termékek előállítását írja le.

A I és II általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói lehetnek savas, vagy bázikus csoportok sói. Gyógyászatilag elfogadható sók például savas csoportok nátrium-, kalcium- és kálium sói, például abban az esetben, ha az  $R_{10}$  helyettesítő csoport karboxil csoport. Az ilyen sókat általában úgy állítjuk elő, hogy I vagy II általános képletű vegyületet megfelelő oldószerben reagáltatunk egy mól-egyenértéknyi nátrium-hidroxiddal vagy kálium-hidroxiddal.

Bázikus csoportok, mint például amino-csoportok, gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sói úgy képződnek, hogy az I vagy II általános képletű vegyület bázikus alakját reagáltatjuk egy megfelelő savval. Bázikus csoportok gyógyászati lag elfogadható sói többek között a hidroklorid, hidrobromid, szulfát, hidrogén-szulfát, foszfát, hidrogén-foszfát, dihidrogén-foszfát, acetát, szukcinát, citrát, tartarát, laktát, mandelát, metán-szulfonát (mezilát) és p-toluol-szulfonát (tozilát) sók. Amennyiben a só egyértékű sav sója (például a sósav, a hidrogén-bromid, a p-toluol-szulfonát, az acetát), akkor a savat legalább mól-egyenértéknyi, de rendszerint moláris fölösleg mennyiségben alkalmazzuk. Azonban ha olyan sókat akarunk előállítani, mint a szulfát, a hemiszukcinát, a hidrogén-foszfát, vagy a foszfát, a megfelelő sav pontos kémiai egyenértéknyi mennyiségét alkalmazzuk. A szabad bázist és a savat rendszerint olyan oldószerben reagáltatjuk, amelyben mindkettőjük oldódik, és amelyből a kívánt só csapadék alakjában kiválik, vagy amelyből más módon, például bepárlással, vagy egy olyan oldószer hozzáadásával, amelyben a só nem oldódik, elválasztható.

Amennyiben a jelen találmányban 3-8 szénatomos cikloalkil gyűrűkre, vagy 9-12 szénatomos, két gyűrűből álló cikloalkil rendszerekre hivatkozunk, amelyek mindegyike tartalmazhat tetszőlegesen egy, vagy két oxigén-, kénatomot, vagy -N-G képletű csoportot, ezt úgy értjük, hogy az oxigén- és kénatomok nem szomszédosak egymással a cikloalkil gyűrűben, vagy a két gyűrűs cikloalkil rendszerben. Ha a cikloalkil gyűrű háromtagú, egy oxigén-, kénatomot, vagy -N-G képletű csoportot tartalmazhat. Egy hattagú cikloalkil gyűrűre, amely oxigénatomot és NH csoportot tartalmaz, példa a morfolinil-csoport.

Ha  $R_2$  vagy  $R_5$  heterogyűrűs csoport, a csoport szénatomon keresztül kapcsolódik.

A fentemlített I és II általános képletek szándékunk szerint vonatkoznak az ábrázolt vegyületcsoport valamennyi vegyületének összes sztereoizomerjére (például valamennyi geometriai és optikai izomerjére), továbbá a racém keverékeikre is.

A találmány eljárásaiban a I és II általános képletű vegyületeket, és gyógyászatilag elfogadható sóikat önmagukban, vagy gyógyászatilag elfogadható vivőanyagokkal együtt adagolhatjuk, akár egyetlen, akár több dózisban. Megfelelő, gyógyászatilag elfogadható vivőanyagok többek között a semleges szilárd hígítóanyagok, vagy töltőanyagok, steril vizes oldatok, és különböző szerves oldószerek. Az aktív hatóanyagok és a gyógyászatilag elfogadható vivőanyagok elegyítésével előállított gyógyászati készítmények azután könnyen adagolhatók különböző formában, mint például tabletták, porok, szögletes tabletták, szirupok, injektálható oldatok és hasonlóak. Ezek a gyógyászati készítmények szükség esetén további alkotórészeket is tartalmazhatnak, mint például aromaanyagokat, kötőanyagokat, töltőanyagokat és hasonlókat. Így módon orális adagolás céljára alkalmazhatóak különböző töltőanyagokat, úgymint nátrium-citrátot, kalcium-karbonátot, és kalcium-foszfátot, emellett különféle, a szétesést elősegítő anyagokat, mint például keményítőt, algin-savat, és bizonyos komplex szilikátokat, valamint kötőanyagokat, mint például polivinil-pirrolidon, szacharóz, zselatin, és akácmézga, tartalmazó tabletták. Tablettázási célokra ezenkívül gyakran hasznosak a kenőanyagok, mint például magnézium-sztearát, nátrium-lauril-szulfát, és talkum. Hasonló típusú szilárd készítmények alkalmazhatók töltőanyagként lágy és kemény töltött zselatin

kapszulákban is. Ecélra előnyös anyagok a laktóz, vagy tej-cukor és nagy molekulatömegű polietilén-glikolok. Ha orális adagolás céljára vizes szuszpenzióra, vagy elixírré van szükség, ezek lényeges aktív alkotórésze kombinálható különböző édesítő-, vagy ízanyagokkal, színezékekkel, vagy festékekkel, és szükség esetén emulgeáló, vagy szuszpendáló szerekkel, továbbá oldószerekkel, mint például víz, etanol, propilén-glikol, glicerín, és ezek kombinációja. Általában előnyös az orális adagolás. Abban az esetben azonban, ha a beteg nem tud nyelni, vagy az orális felszívódás más okból nem előnyös, másféle adagolási módot kell választani, például végbélkúp, a gyomor és bélrendszert megkerülő, vagy helyi adagolás.

A gyomor és bélrendszert megkerülő adagolás esetén az aktív vegyület szezámolajban, vagy mogyoróolajban, vizes propilén-glikolban készült oldatai, vagy steril vizes oldata alkalmazható. Az ilyen vizes oldatokat szükség esetén megfelelően pufferolni kell, és a folyékony hígítószerrel először elegendő mennyiségű nátrium-kloriddal, vagy szőlőcukorral izotóniássá kell alakítani. Ezek a vizes oldatok különösen alkalmasak intravénás, intramuszkuláris, szubkután és hasüregben való beadásra. Az alkalmazott steril vizes közegek a szakember számára ismert, szokásos eljárásokkal könnyen előállíthatók.

A bőrön keresztül való adagolás céljára (például helyi adagolás), híg, steril, vizes, vagy részben vizes oldatokat használunk (rendszerint körülbelül 0.1 - 5% koncentrációban), melyek hasonlóak a fenti, a gyomor- és bélrendszert megkerülő adagolás esetén alkalmazott oldatokkal.

Az adott mennyiségű aktív alkotórészt tartalmazó különféle gyógyászati készítmények előállításai eljárásai a szakemberek számára ismertek, vagy a jelen szabadalmi



leírásból megismerhetők. Lásd, például, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15<sup>th</sup> Edition (1975).

A jelen találmány szerinti eljárásokban a I és II általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik hatásos dózisa, amint az általában az orvos előtt ismeretes, függ a kívánt adagolási módtól, és egyéb tényezőktől, mint például a beteg életkora és testsúlya. Általánosságban a napi dózis előnyösen körülbelül 0,1 - 50 mg/testsúly kg között van. Előnyösebben a napi dózis körülbelül 1,0 - 20 mg/testsúly kg között van. A napi dózist egyetlen adagban, vagy több adagra elosztva lehet beadni.

A I és II általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik CRF gátló aktivitásának meghatározási eljárásai a Wynn és mások, *Endocrinology*, 116:1653-1659 (1985) és Grigoriadis és mások, *Peptides*, 10:179-188 (1989) közleményekben találhatók. Ezekben az eljárásokban meghatározzuk a vizsgált vegyületnek a CRF receptorhoz való kötődési affinitását, ami nagymértékben összefügg várható CRF gátló hatásukkal. Az aktív vegyületek kötődési affinitásai, amit  $IC_{50}$  értékben fejezünk ki, általában a körülbelül 0,2 nanomól és a körülbelül 10 mikromól tartományban vannak.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás váratlan halál megelőzésére állatban, azzal jellemezve, hogy a szóbanforgó állatnak egy kortikotropin felszabadító tényezőt gátló hatóanyag terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóbanforgó, kortikotropin felszabadító tényezőt gátló hatóanyag I vagy II általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója, amely képletben

a szaggatott vonal egy tetszőleges kettőskötést jelent;

A jelentése  $-CR_7$  vagy nitrogénatom;

B jelentése  $-NR_1R_2$ ,  $-CR_1R_2R_{11}$ ,  $-C(=CR_1R_{12})R_2$ ,  
 $-NHCR_{11}R_1R_2$ ,  $-OCR_{11}R_1R_2$ ,  $-SCR_{11}R_1R_2$ ,  $-CR_{11}R_1OR_2$ ,  
 $-CR_{11}R_2SR_1$ ,  $-C(S)R_2$ ,  $-NHR_1R_2$ ,  $-CR_2R_{11}NHR_1$  vagy  
 $-C(O)R_2$  képletű csoport;

D jelentése

nitrogénatom vagy  $-CR_{10}$ , képletű csoport, abban az esetben, ha E és D között kettőskötés van, és E jelentése  $-CR_4$  képletű csoport;

$-CR_{10}$  képletű csoport, abban az esetben, ha E és D között kettőskötés van, és E jelentése nitrogénatom;  
vagy

$-CR_8R_9$ ,  $-CHR_{10}$ ,  $-C=O$ ,  $-C=S$ ,  $-C=NH$ , vagy  $-C=NCH_3$  képletű csoport, abban az esetben, ha E és D között egyesítés van;

E jelentése

$-CR_4$  vagy nitrogénatom, abban az esetben, ha E és D között kettőskötés van, és E jelentése

$-\text{CR}_4\text{R}_6$ , vagy  $-\text{NR}_6$  képletű csoport, abban az esetben, ha E és D között egyeskötés van;

Y jelentése nitrogénatom, vagy  $-\text{CH}$  képletű csoport;

Z jelentése  $-\text{NH}$  képletű csoport, oxigénatom, kénatom,  $-\text{N}(1-2 \text{ szénatomos alkil})-$ , vagy  $-\text{CR}_{12}\text{R}_{13}$  képletű csoport, amely képletben  $\text{R}_{12}$  és  $\text{R}_{13}$  jelentése egyenként és egymástól függetlenül hidrogénatom, trifluorometil-, vagy metil-csoport, vagy az  $\text{R}_{12}$  és  $\text{R}_{13}$  csoportok egyike ciano-csoport, a másik pedig hidrogénatom vagy metil-csoport;

$\text{R}_1$  jelentése 1-6 szénatomos alkil-csoport, amely tetszőlegesen helyettesített lehet a következő csoportokból választott legfeljebb két csoporttal: hidroxil-, ciano-, nitro-csoport, fluór-, klór-, bróm-, jódatom, trifluorometil-, 1-4 szénatomos alkiloxi-,  $-\text{O}-\text{CO}-(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-2 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ ,  $-\text{N}(1-2 \text{ szénatomos alkil})(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-\text{S}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})\text{CO}(1-2 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-\text{NHCO}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-\text{CO}_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-\text{CONH}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-\text{CON}(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-2 \text{ szénatomos alkil})$  képletű csoporttal,  $(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ sulfinil-,  $(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ sulfonil-, és  $(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ sulfanil-csoporttal, és amely képletekben a szóbanforgó  $\text{R}_1$  csoportok tetszőlegesen tartalmazhatnak egy kettős- vagy hármaskötést;

$\text{R}_2$  jelentése 1-6 szénatomos alkil-, heteroaril-, aril-, heteroaril-csoporttal helyettesített  $(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ , vagy aril-csoporttal helyettesített  $(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport, és a szóbanforgó, aril-csoporttal helyettesített  $(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport aril-csoportja fenil- vagy naftil-csoport, továbbá a szóbanforgó, heteroaril-csoporttal helyettesített  $(1-4$

|                |           |     |            |
|----------------|-----------|-----|------------|
| R <sub>2</sub> | jelentése | 3-8 | szénatomos |
| ciklo          | *****     |     |            |

[illegible]

\*\*\*\*\*alkil-csoport; továbbá az itt előforduló  $R_2$  mindegyike tetszőlegesen helyettesített lehet a következők közül függetlenül választott legfeljebb három csoporttal: klór-, fluóratom, és 1-4 szénatomos alkil-csoport, vagy egy csoporttal a következőkből: bróm-, jódatom, ciano-, nitro-, 1-6 szénatomos alkiloxi-csoport, -O-CO-(1-4 szénato-mos alkil)-, -O-CO-N(1-4 szénatomos alkil)(1-2 szénatomos alkil)-, -O-CO<sub>2</sub>(1-4 szénatomos alkil)-, (1-4 szénatomos al-kil)szulfinil-, (1-4 szénatomos alkil)szulfonil-, és (1-4 szénatomos alkil)szulfanil-csoport, és amely képletekben az itt előforduló  $R_2$  csoportok szóbanforgó 1-4 szénatomos és 1-6 szénatomos alkil-csoportjai tetszőlegesen tartalmazhatnak egy szén-szén kettős- vagy hármaskötést; vagy

a szóbanforgó  $-NR_1R_2$  és a szóbanforgó  $-CR_1R_2R_{11}$  csoportok  $R_1$  és  $R_2$  csoportja együtt telített vagy részben telített, 5-8 tagú gyűrűt alkot, amely gyűrű tetszőlegesen tartalmazhat egy vagy két szén-szén kettőskötést, és amely

gyűrűben egy vagy két szénatomot tetszőlegesen oxigén-, kén-, vagy nitrogénatom helyettesíthet;

$R_3$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, fluór-, klór-, bróm-, jódatom, hidroxil-, amino-, merkaptó-csoport,  $-NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-N(1-4 \text{ szénatomos alkil})$  (1-2 szénatomos alkil)-,  $-CH_2OH$  képletű,  $-CH_2OCH_3$  képletű,  $-O(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ , (1-4 szénatomos alkil)szulfanil-, (1-4 szénatomos alkil)szulfonil-, vagy (1-4 szénatomos alkil)szulfinil-csoport, azzal jellemezve, hogy az itt szereplő  $R_3$  csoportok szóbanforgó 1-6 szénatomos és 1-4 szénatomos csoportjai tetszőlegesen tartalmazhatnak egy kettős- vagy hármaskötést, továbbá tetszőlegesen helyettesítettek lehetnek legfeljebb három, egymástól függetlenül a következők közül választott csoporttal: hidroxil-, amino-, 1-3 szénatomos alkil-oxi-,  $NH(1-2 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-N(1-2 \text{ szénatomos alkil})_2-$ ,  $-NHCOCH_3$ -csoport, fluór-, klóratom, és 1-3 szénatomos tio-alkil-csoport;

$R_4$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, fluór-, klór-, bróm-, jódatom, 1-6 szénatomos alkiloxi-, formil-, trifluorometoxi-csoport,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CF_3$  képletű, amino-, nitro-csoport,  $-NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-NHCONHCH_3$ , (1-4 szénatomos alkil)szulfanil-, (1-4 szénatomos alkil)szulfonil-, vagy (1-4 szénatomos alkil)szulfinil-csoport, ciano-, hidroxil-,  $-CO(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ ,  $-CHO$  vagy  $-CO_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})$  képletű csoport, azzal jellemezve, hogy az itt szereplő  $R_4$  csoportok szóbanforgó 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, és 1-4 szénatomos alkil-csoportjai tetszőlegesen tartalmazhatnak egy kettős- vagy hármaskötést, továbbá tetszőlegesen helyettesítettek lehetnek egy, a következők közül választott csoporttal:

hidroxil-, amino-,  $\text{-NHCOCH}_3$  képletű,  $\text{-NH(1-2 szénatomos alkil)-}$ ,  $\text{-N(1-2 szénatomos alkil)}_2\text{-}$ ,  $\text{-CO}_2\text{(1-4 szénatomos alkil)-}$ ,  $\text{-CO(1-4 szénatomos alkil)-}$ , 1-3 szénatomos alkiloxi-, (1-3 szénatomos alkil)szulfanil-csoport, fluór-, klóratom, ciano- és nitro-csoport;

$R_5$  jelentése fenil-, naftil-, tienil-, benztienil-, piridil-, kinolil-, pirazinolil-, pirimidil-, imidazolil-, furanil-, benzofuranil-, benzotiazolil-, izotiazolil-, benzoizotiazolil-, tiazolil-, izoxazolil-, benzizoxazolil-, benzimidazolil-, triazolil-, pirazolil-, pirrolil-, indolil-, azaindolil-, benzoxazolil-, oxazolil-, pirrolidinil-, tiadiazolil- morfolinil-, piridinil-, tetrazolil-csoport, vagy 3-8 tagú cikloalkil gyűrű, vagy 9-12 tagú kétgyűrűs cikloalkil-csoport, azzal jellemezve, hogy a szóbanforgó cikloalkil-gyűrű és a szóbanforgó kétgyűrűs cikloalkil-csoport tetszőlegesen egy vagy két oxigén-, kénatomot, vagy  $\text{-N-G}$  képletű csoportot tartalmazhat, amely csoportban G jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alka-noil-, fenil- vagy benzil-csoport, és az itt előforduló  $R_5$  csoportok mindegyike tetszőlegesen helyettesített lehet a következő közül függetlenül választott legfeljebb három csoporttal: klór-, fluóratom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkiloxi- és trifluorometil-csoport, vagy egy csoporttal a következőkből: bróm-, jódatom, ciano-, nitro-, amino-,  $\text{-NH(1-4 szénatomos alkil)-}$ ,  $\text{-N(1-4 szénatomos alkil)-(1-2 szénatomos alkil)-}$ ,  $\text{-CO}_2\text{(1-4 szénatomos alkil)-}$ ,  $\text{-CO(1-4 szénatomos alkil)-}$ ,  $\text{-SO}_2\text{NH(1-4 szénatomos alkil)-}$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{-NHSO}_2\text{(1-4 szénatomos alkil)-}$ ,  $\text{-S(1-4 szénatomos alkil)-}$ , és  $\text{-SO}_2\text{(1-4 szénatomos alkil)-}$  csoport, és amely képletekben az itt előforduló  $R_5$  csoportok szóbanforgó 1-4 szénatomos és 1-6 szénatomos alkil-csoportjai tetszőlegesen tartalmazhatnak egy szén-szén kettős- vagy hármaskötést, és tetszőlegesen helyettesítettek lehetnek

egymástól függetlenül a következők közül választott egy vagy két csoporttal: fluór-, klóratom, hidroxil-, amino-, metilamino-, dimetil-amino-, és acetil-csoport;

$R_6$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport azzal jellemezve, hogy a szóbanforgó 1-6 szénatomos alkil-csoport tetszőlegesen helyettesített lehet egyetlen hidroxil-, metoxi-, etoxi-csoporttal vagy fluóratommal;

$R_7$  jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-csoport, fluór-, klór-, bróm-, jódatom, ciano- hidroxil-, 1-4 szénatomos alkiloxi-csoport,  $-\text{CO}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-\text{CO}_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ , vagy  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$  képletű csoport;

$R_8$  és  $R_9$  jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, hidroxil-, metil-, etil-, metoxi-, vagy etoxi-csoport;

vagy  $R_8$  és  $R_9$  együtt oxo ( $=\text{O}$ ) csoportot alkotnak;

$R_{10}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, fluór-, klór-, bróm-, jódatom, 1-6 szénatomos alkiloxi-, formil-, amino-csoport,  $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})$  (1-2 szénatomos alkil)-, ciano-, karboxil-, amido-, vagy  $-\text{SO}_n(1-4 \text{ szénatomos alkil})$  képletű csoport, amely képletben  $n$  értéke 0, 1, vagy 2, és azzal jellemezve, hogy az itt előforduló  $R_{10}$  csoportok szóbanforgó 1-6 szénatomos alkil- és 1-4 szénatomos alkil-csoportjai tetszőlegesen helyettesítettek lehetnek egy hidroxil-, trifluorometil-, amino-, karboxil-, amido-csoporttal,  $-\text{NHCO}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ ,  $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})$  (1-2 szénatomos alkil)-,  $-\text{CO}_2(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ , 1-3 szénatomos alkiloxi-, 1-3 szénatomos tioalkil-csoporttal, fluór-, bróm-, klór-, jódatommal ciano- vagy nitro-csoporttal; és

$R_{11}$  jelentése hidrogénatom, hidroxil-csoport, fluóratom vagy metoxi-csoport.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy

B jelentése  $-NR_1R_2$ ,  $-NHCHR_1R_2$ ,  $-CR_1R_2R_{11}$ ,  $-SCHR_1R_2$ , vagy  $-OCHR_1R_2$  képletű csoport;

$R_1$  jelentése 1-6 szénatomos alkil csoport, amely tetszőlegesen helyettesített egy hidroxici-csoporttal, fluóratommal, vagy 1-2 szénatomos alkiloxi-csoporttal, és amelyik tartalmaz továbbá egy szén-szén kettős-, vagy hármaskötést;

$R_2$  jelentése benzil-, vagy 1-6 szénatomos alkil csoport, amely tetszőlegesen tartalmazhat egy szén-szén kettős-, vagy hármaskötést, és amelyben a szóbanforgó 1-6 szénatomos alkil-csoport, és a szóbanforgó benzil-csoport fenil-csoportja tetszőlegesen helyettesített fluóratommal, 1-2 szénatomos alkil-csoporttal, vagy 1-2 szénatomos alkiloxi-csoporttal; továbbá

$R_{11}$  jelentése hidrogén-, vagy fluoratom.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy  $R_2$  jelentése aril-csoportot viselő 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, vagy heteroaril-csoportot viselő 1-4 szénatomos alkil-csoport, amelyben a szóbanforgó aril-csoport fenil-, furanil-, vagy benzofuranil-csoport, és a szóbanforgó heteroaril-csoport tienil-, benztienil-, tiazolil-, piridil-, vagy benztiazolil-csoport.

5. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy

B jelentése  $NR_1R_2$ , vagy  $CHR_1R_2$  képletű csoport, amelyben  $R_1$  és  $R_2$  a nitrogénatommal, vagy CH csoporttal együtt 5-, vagy 6-tagú gyűrűt képeznek, amelyik tetszőlegesen



kénatomot, vagy oxigénatomot tartalmazhat, vagy amelyben B jelentése  $NR_1R_2$ , és a szóbanforgó gyűrűben még egy nitrogénatom van.

6. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy B jelentése  $-NHCH R_1R_2$ , vagy  $-OCHR_1R_2$  képletű csoport, amely képletben a  $CHR_1R_2$  képletű csoport 5-, vagy 6-tagú gyűrű, amelyik tetszőlegesen tartalmazhat egy oxigén-, vagy egy kénatomot.

7. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy

$R_3$  jelentése metil-csoport, klóratom, vagy metoxi-csoport;

$R_4$  jelentése metil-csoport,  $-CH_2OH$  képletű csoport, ciano-, trifluorometoxi-, metoxi-, trifluorometil-csoport, klóratom,  $-CO_2CH_3$ -,  $-CH_2OCH_3$ -,  $-CH_2Cl$ -,  $-CH_2F$  képletű csoport, amino-, vagy nitro-csoport;

$R_6$  jelentése hidrogénatom, metilszulfinit-, metilszulfanil-, metilszulfonil-, vagy etil-csoport; és

$R_5$  jelentése fenil-, vagy piridil csoport, amelyben a szóbanforgó fenil-, vagy piridil-csoport egy, egymástól függetlenül a következők közül választható csoporttal helyettesített lehet: fluor-, klór-, bróm-, jódatom, 1-4 szénatomos alkiloxi-, trifluorometil-, 1-3 szénatomos hidroxialkil-,  $-CO_2(1-2$  szénatomos alkil)-, 1-2 szénatomos alkil-amino-,  $-CO(1-4$  szénatomos alkil)-, és 1-6 szénatomos alkil-csoport, amelyben a szóbanforgó 1-6 szénatomos alkil-, és a szóbanforgó 1-4 szénatomos alkil-csoportok tetszőlegesen helyettesítettek lehetnek egyetlen hidroxil-csoporttal, vagy fluoratómmal, és

tetszőlegesen tartalmazhatnak egy szén-szén kettős-, vagy hármaskötést.

8. A 2 igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az I vagy II általános képletű vegyületet a következők közül választjuk:

4-(1-etil-propiloxi)-2,5-dimetil-6-(2,4,6-trimetil-benzil)-pirimidin;

2-(4-bróm-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-etil-propiloxi)-3,6-dimetil-piridin;

2-(4-etil-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-etil-propiloxi)-3,6-dimetil-piridin;

3-etil-4-(1-etil-propiloxi)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin;

2-(2,6-dimetil-4-propil-fenoxi)-4-(1-etil-propiloxi)-3,6-dimetil-piridin;

4-(1-etil-propiloxi)-2-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenoxi)-3,6-dimetil-piridin;

2-(4-etoxi-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-etil-propiloxi)-3,6-dimetil-piridin;

2-(4-klór-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-etil-propiloxi)-3,6-dimetil-piridin;

4-(1-metoximetil-propiloxi)-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin;

[3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-4-il]-dietyl-amin;

[3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-4-il]-etil-propil-amin;

[2,5-dimetil-6-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-1-etil-propil)-amin;

butil-[3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-4-il]-etil-

-amin;

4-(1-etil-propiloxi)-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenilszulfanil)-piridin;

butil-[2-(4-klór-2,6-dimetil-fenoxi)-3,6-dimetil-piridin-4-il]-etil-amin;

4-(1-etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-nikotinsav-metil-észter;

[3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenilszulfanil)-piridin-4-il]-etil-propil-amin;

[4-(1-etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanol;

[2-(4-klór-2,6-dimetil-fenoxi)-3,6-dimetil-piridin-4-il]-etil-propil-amin;

1-(etil-propil)-[6-metil-3-nitro-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-4-il]-amin;

N4-(1-etil-propil)-6-metil-3-nitro-N2-(2,4,6-trimetil-fenil)-piridin-2,4-diamin;

N4-(1-etil-propil)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-3,4-diamin;

N4-(1-etil-propil)-6-metil-N2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-2,3,4-triamin;

[3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-4-il]-etil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amin;

[3-klórmetil-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-4-il]-(1-etil-propil)-amin;

[3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-4-il]-(1-etil-propil)-amin;

(1-etil-propil)-[2-metil-5-nitro-6-(2,4,6-trimetil-piridin-3-il-oxi)-pirimidin-4-il]-amin;

- (1-etil-propil)-[3-metoximetil-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-4-il]-amin;
- N-(1-etil-propil)-2-metil-5-nitro-N-(2,4,6-trimetil-piridin-3-il)-pirimidin-4,6-diamin;
- [2-(4-klór-2,6-dimetil-fenoxi)-3,6-dimetil-piridin-4-il]-dietylamin;
- 4-(1-etil-propiloxi)-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenoxi)-piridin;
- butil-[2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-etylamin;
- 4-butil-etylamin-2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-on;
- 4-(1-etylpropiloxi)-2,5-dimetil-6-(2,4,6-trimetilfeniloxi)-pirimidin;
- N-butil-N-etyl-2,5-dimetil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-pirimidin-4,6-diamin;
- (1-etil-propil)-[5-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-amin;
- [2,5-dimetil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-(1-etil-propil)-amin;
- N4-(1-etil-propil)-6,N3-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-3,4-diamin;
- N4-(1-etil-propil)-6,N3,N3-trimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-3,4-diamin;
- 6-(1-etil-propiloxi)-2-metil-N4-(2,4,6-trimetil-fenil)-pirimidin-4,5-diamin;
- [4-(1-etil-propiloxi)-3,6-dimetil-piridin-2-il]-(2,4,6-trimetilfenil)-amin, és
- 6-(etyl-propil-amino)-2,7-dimetil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-7,9-dihidro-purin-8-on.

9. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóbanforgó vegyületet a következő csoportból választjuk:

butil-[3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-b]-piridin-4-il]-etilamin;

3,6-dimetil-4-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin;

[3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4,b]piridin-4-il]-(1-metoxi-metilpropil)-amin;

4-(1-metoxi-metilpropiloxi)-3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin;

(1-etilpropil)-[3,5,6-trimetil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-amin;

4-(1-etilpropiloxi)-2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-pirrolo[2,3-b]piridin;

4-(1-etilpropiloxi)-2,5,6-trimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-pirrolo[2,3-b]piridin;

4-(1-etilpropiloxi)-2,5-dimetil-7-(2,6-dimetil-4-brómfenil)-7H-pirrolo[2,3-b]piridin;

3-[(4-metil-benzil)-[3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino]-propán-1-ol;

dietil-[6-metil-3-metilszulfanil-1-(2,4,6-triklórfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amin;

2-[butil-[6-metil-3-metilszulfanil-1-(2,4,6-triklórfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino]-etanol;

dibutil-[6-metil-3-metilszulfanil-1-(2,4,6-triklórfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amin;

butil-etil-[6-metil-3-metilszulfanil-1-(2,4,6-triklórfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amin;

butil-etil-[6-metil-3-metilszulfonil-1-(2,4,6-triklórfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amin;

butil-ciklopropil-metil-[6-metil-3-metilszulfanil-1-(2,4,6-triklórfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amin;

di-1-propil-[6-metil-3-metilszulfanil-1-(2,4,6-triklórfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amin;

diallil-[6-metil-3-metilszulfanil-1-(2,4,6-triklórfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amin;

butil-etil-[6-klór-3-metilszulfanil-1-(2,4,6-triklórfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amin;

butil-etil-[6-metoxi-3-metilszulfanil-1-(2,4,6-triklórfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amin;

propil-etil-[3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amin;

4-(1-etil-propil)-6-metil-3-metilszulfanil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin;

2-[3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamin]-bután-1-ol;

[3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-(1-metilpropil)amin;

4-(1-metoxi-metil-propiloxi)-3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin;

n-butil-etil-[2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amin;

di-n-propil-[2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amin;

etil-n-propil-[2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amin;

dietil-2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amin;

- n-butyl-etyl-[2,5,6-trimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-pirrolo-  
[2,3-d]pirimidin-4-il]amin;
- 2-{N-n-butyl-N-[2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-pirrolo-  
[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}-etanol;
- 4-(1-etyl-propil)-2,5,6-trimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-pir-  
rolo[2,3-d]pirimidin;
- n-butyl-etyl-[2,5-dimetil-7-(2,4-dimetilfenil)-7H-pirrolo-  
[2,3-d]pirimidin-4-il]amin;
- 2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidil-  
-4-il]-(1-etyl-propil)amin;
- 2-[7-(4-bróm-2,6-dimetilfenil)-2,5-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]-  
pirimidin-4-ilamino]-bután-1-ol;
- 2-(S)-[7-(4-bróm-2,6-dimetilfenil)-2,5-dimetil-7H-pirrolo-  
[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-bután-1-ol;
- 4-(1-etyl-propiloxi)-2,5,6-trimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-  
-pirrolo[2,3-d]pirimidin;
- 4-(1-metoxi-metil-propiloxi)-2,5,6-trimetil-7-(2,4,6-trimetil-  
fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin;
- 4-(1-etyl-butyl)-2,5,6-trimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-pirro-  
lo[2,3-d]pirimidin;
- [7-(4-bróm-2,6-dimetil-fenil)-2,5-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pi-  
rimidin-4-il]-(1-metoximetil-propil)-amin;
- 2-[7-(2-bróm-4,6-dimetil-fenil)-2,5-dimetil-7H-pirrolo-  
[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-bután-1-ol;
- 2-[7-(4-etyl-2,6-dimetil-fenil)-2,5-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]-  
pirimidin-4-ilamino]-bután-1-ol;
- 2-[7-(2-etyl-4,6-dimetil-fenil)-2,5-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]-  
pirimidin-4-ilamino]-bután-1-ol;
- 2-[7-(2-fluorometil-4,6-dimetil-fenil)-2,5-dimetil-7H-pirrolo-  
[2,3-d]pirimidin-4-il-amino]-bután-1-ol;

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a váratlan halál kockázata a szóbanforgó állat valamely kóros állapotának fennállásával kapcsolatos, és a szóbanforgó kóros állapot szívbetegség, magas vérnyomás, tachycardia, pangásos szívelégtelenség, agyvérzés, csontritkulás, koraszülés, pszichoszociális törpeség, stressz által kiváltott láz, fekély, hasmenés, operáció utáni bélelzáródás, pszichopatólógias zavarral, vagy stresszel kapcsolatos bél túlérzékenység, cukorbetegség, idegrendszeri rendellenességek, agykárosodás, Guillain-Barre tünetcsoport, váratlan csecsemőhalál tünetcsoportja, veleszületett hypoventillatio tünetcsoportja, vagy urémiás idegbetegség.

A meghatalmazott

K. Szentpéteri Ádám  
szabadalmi ügyvivő  
B.C. & K. Szabadalmi  
Szabadalmi Iroda  
H-1062 Budapest, Árpádszék 113.  
Telefon: 34-24-950; Fax: 34-24-323

+ 1 lap ráz

szabadalmi ügyvivő

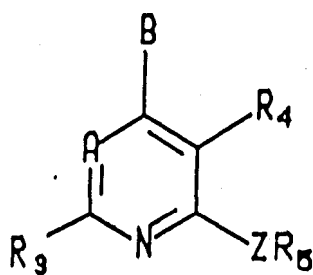


P0001353

18783

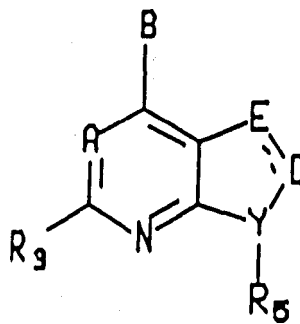
KÖZZÉTELTÉLDAY

1/1



I

or



II