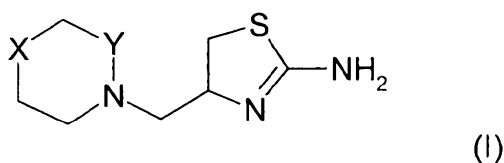


2-Amino-tiazolin-származékok alkalmazása indukálható NO-szintetáz inhibitoroként
 eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

A találmány tárgyát az (I) általános képletű



5

2-amino-tiazolin-vegyületek vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóinak indukálható NO-szintetáz inhibitoroként történő alkalmazása képezi; az (I) általános képletben

Y jelentése metilénecsopott (CH_2) és

X jelentése a következő csoportok közül választott: O, NH, 1-4 szénatomos N-alkil-csoport, N-Bn, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pirimidil-, N-5-pirimidil-, S, SO, SO_2 , CH_2 vagy CHPh csoport;

10

vagy Y jelentése karbonilcsoport (C=O) és X jelentése a következő csoportok közül választott: NH, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pirimidil- vagy N-5-pirimidil-csoport.

A találmány kiterjed a vegyületek előállítására, alkalmazására és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.

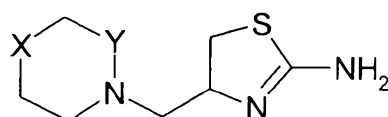
PK

P 0 4 2 0 3 7

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2-Amino-tiazolin-származékok alkalmazása indukálható NO-szintetáz inhibitoraként, melyre az előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszer-készítmények

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



(I)

A találmány tárgyát közelebbről az (I) általános képletű 2-amino-tiazolin-származékok és ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak alkalmazása képezi olyan gyógyászati készítmények előállítására, amelyek adhatók olyan betegségek kezelésére és megelőzésére, amelyeknél az indukálható NO-szintetáz (NOS-2 vagy iNOS) által okozott abnormális mértékű nitrogén-oxid (NO) termelődése játszik szerepet; a találmány szerinti gyógyászati készítmények új 2-amino-tiazolin-származékokat vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóit vagy 2-amino-tiazolin új származékait vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóit tartalmazzák.

A nitrogén-oxid (NO) diffúzióra képes gyök, ami számos fiziológiai és patológiai folyamatban vesz részt. Az NO képződése az L-arginin oxidációja révén történik,



ezen reakciót a nitrogén-oxid szintetáz vagy NO-szintetáz (NOS) néven ismert enzim család katalizálja, ezen enzim a nemzetközi enzim nomenklaturában E.C. 1.14.13.39 számmal van jelölve.

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

5 – egy neuronális NOS (NOS-1 vagy nNOS) konstitutív enzim, amit eredetileg idegszövetből különítettek el és klónoztak. Az NOS-1 különböző fiziológiai stimulusok hatására, mint a membrán receptorok aktiválása révén (ami kalciumtól és kalmodulintól függő mechanizmus) NO-t termel;

10 – egy indukálható NOS (NOS-2 vagy iNOS) immunológiai stimulusok hatására, mint például a különböző sejtekben, például makrofágokban, belhámsejtekben, hepatocitákban, gliál sejtekben és számos egyéb típusú sejtekben lévő citokinek vagy bakteriális antigének hatására indukálható. Ezen izoform aktivitását nem lehet kalciummal szabályozni. Következésképpen, amennyiben indukálva van, úgy hosszabb időn keresztül nagy mennyiségű NO-t termel;

15 – egy endotéliális (belhámsejti) NOS (NOS-3 vagy eNOS), ami konstitutív jellegű és kalcium/kalmodulin-tól függő. Jelenlétét eredetileg az ér belhámsejtekben mutatták ki, ahol ezen enzim a fiziológiai stimulusokra, mint például a membránok aktiválására válaszként NO-termelést indít el.

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

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

30 Így az NOS-2 indukálása révén túlzott mennyiségben termelt NO az idegrendszer patológiás degeneratív folyamataiban játszik szerepet olyan betegségeknél, mint például a sclerosis multiplex, fokális és globális agyi ischémia, agyi és gerinc trauma, Parkinson-kór, Huntington-kór, Alzheimer-kór, izomsorvadásos laterális sclerosis,

migrén, depresszió, skizofrénia, szorongás vagy epilepszia. Hasonlóképpen a közpon-
ti idegrendszeren túlmenően az NOS-2 indukálása számos egyéb gyulladásos folya-
matban is részt vesz, mint például a diabetes, atherosclerosis, szívizomgyulladás, ízü-
leti gyulladás, arthrosis, asztma, túlérzékeny bélszindróma, Crohn-féle betegség, has-
5 hártagyulladás, gyomor-nyelőcső reflux, uveitis, Guillain-Barré szindróma,
glomerulonephritis, lupus erythematosus és psoriasis. Az NOS-2 ezen kívül szerepet
játszik némely tumor fajták növekedésénél, mint például a laphámráknál, az
adenokarcinómáknál vagy szarkómáknál, továbbá az intracelluláris vagy
extracelluláris Gram-pozitív vagy Gram-negatív baktériumokkal történő fertőzések
10 esetében.

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

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

A találmány tárgyát képezi az (I) általános képletű 2-amino-tiazolin-száрма-
zékok alkalmazása gyógyászati készítmények előállítására, amelyek alkalmazhatók
30 olyan betegségek kezelésére és megelőzésére, amelyeknél az indukálható NO-

szintetáz (NOS-2 vagy iNOS) által indukált abnormális mértékű nitrogén-oxid (NO) termelődés játszik szerepet; az (I) általános képletben:

Y jelentése metilénecsoport (CH_2) és

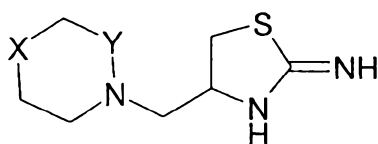
X jelentése az alábbiak közül választott csoport: O, NH, 1-4 szénatomos N-alkil-
-csoport, N-Bn, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pirimidil-, N-5-
-pirimidil-, S, SO, SO_2 , CH_2 vagy CHPh csoport;

vagy Y jelentése karbonilcsoport ($\text{C}=\text{O}$) és X jelentése az alábbi csoportok közül vá-
lasztott: NH, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pirimidil- vagy N-5-
-pirimidinil-csoport.

A fenti definíciókban és az alábbiakban említett 1-4 szénatomos alkilcsoportok egyenes vagy elágazó szénláncúak. A Bn, Py, Ph rövidítés jelentése benzil-, piridil- és fenilcsoport.

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

Ezen túlmenően az (I) általános képletű vegyületek (Ia) általános képletű tautomer alakok formájában is képződhetnek:



(Ia)

Ezen tautomerek szintén a találmány részét képezik.

A találmány szerinti megoldásnál eredményesen alkalmazható (I) általános kép-
letű vegyületek közül megemlíthetők az alábbiak:

4-(morfolin-4-il-metil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin

4-(piperazin-1-il-metil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin

4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin,

valamint e vegyületek racém elegyei, enantiomerjei, diasztereomerjei, tautomer alakjai, valamint gyógyászatiilag megfelelő sói.

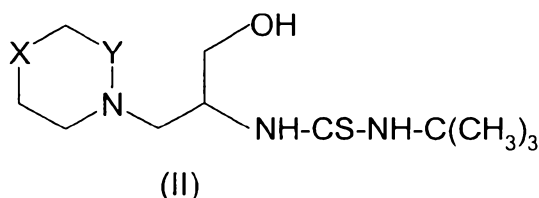
A találmány szerinti vegyületek közül különösen előnyös az alábbi vegyület:

4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin,

valamint ennek racém elegyei, enantiomerjei, tautomer alakjai, valamint gyógyászatilag megfelelő sói.

- 5 A találmány tárgyát képezik azok a gyógyászati készítmények is, amelyek hatóanyagként (I) általános képletű származékot, és ennek racém elegyeit, enantiomerjeit, diasztereoizomerjeit, tautomer alakjait és gyógyászatilag megfelelő sóit tartalmazzák, ahol a képletben Y jelentése metilénecsopót (CH_2) és X jelentése az alábbi csoportok közül választott: O, NH, 1-4 szénatomos N-alkil-csoport, N-Bn, N-Ph, N-(2-Py), N-
10 -(3-Py), N-(4-Py), N-2-pirimidil-, N-5-pirimidil-, S, SO, SO_2 , CH_2 vagy CHPh csoport; vagy Y jelentése karbonilcsoport ($\text{C}=\text{O}$), továbbá X jelentése az alábbi csoportok közül választott: NH, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pirimidil- vagy N-5-pirimidinil-csoport.

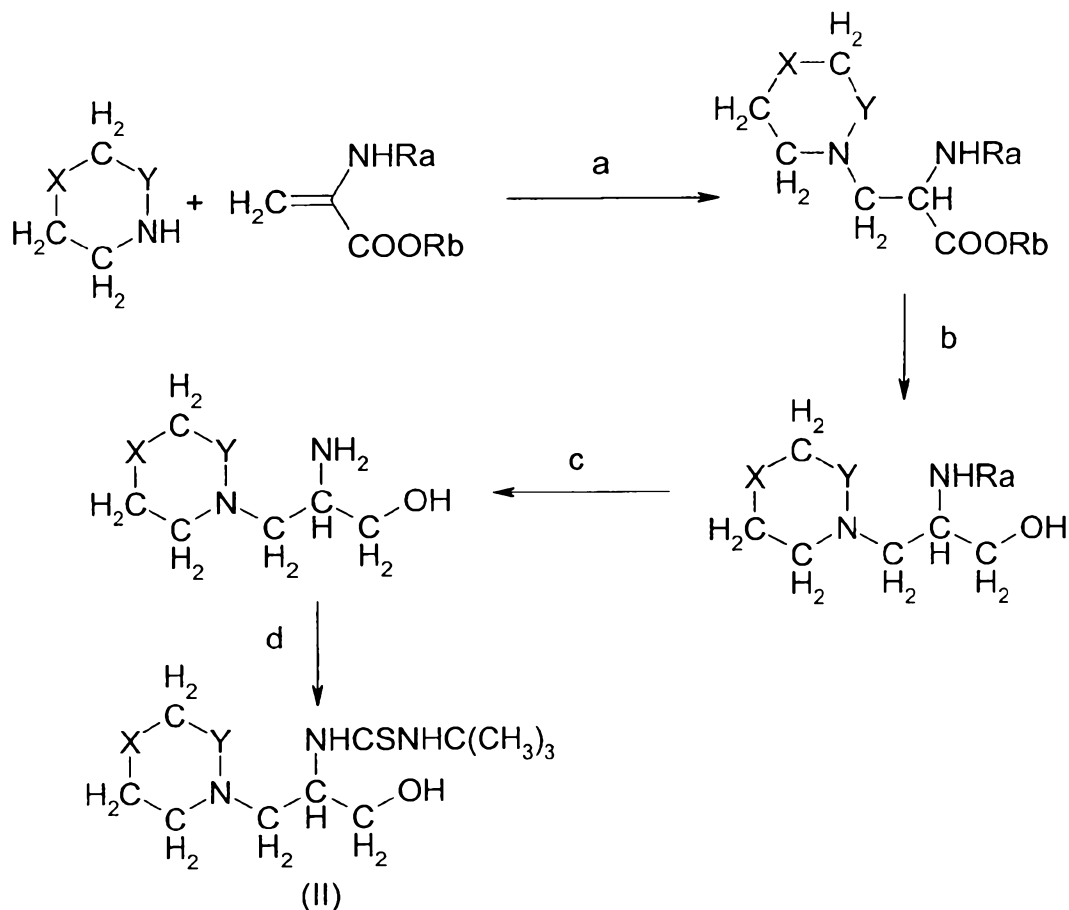
- 15 Az (I) általános képletű vegyületek a (II) általános képletű vegyületekből kiindulva állíthatók elő ezen származékok ciklizása révén:



- 20 ahol a (II) általános képletben X és Y jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos.

A ciklizációt általában egy sav, például sósav alkalmazásával végezzük vizes közegben mintegy 100 °C hőmérsékleten. Általában 6 normál sósavoldatot használunk.

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



a reakcióvázlatban szereplő képletekben X és Y jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos, Ra jelentése az amin funkciós csoport védőcsoportja a szakiroda-

5 lomban [Greene T. W., Protective Groups in Organic Synthesis (Védőcsoportok a szerves szintéziseknél), J. Wiley-Interscience Kiadó (1991)] leírtak szerint, előnyösen védőcsoportként acetil- vagy terc-butil-oxi-karbonil-csoport van jelen, továbbá Rb jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy alkoxi-karbonil-csoport, előnyösen metil-, etil- vagy izobutil-oxi-karbonil-csoport.

10 Az a) reakciólépést általában Lewis-sav, mint vas(III)-triklorid jelenlétében végezzük közömbös oldószerben, például diklór-metánban vagy acetonitrilben 10 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten. Amennyiben X jelentése NH, úgy X helyében álló ezen csoport védhető az amino funkciós csoport védelmére általában alkalmazott védőcsoporttal, mint ahogy azt a szakirodalomban ismertetik [lásd:

15 Greene T. W., Protective Groups in Organic Synthesis (Védőcsoportok a szerves szintéziseknél), J. Wiley-Interscience Kiadó (1991)]; előnyösen védőcsoportként terc-



-butoxi-karbonil-csoport van jelen.

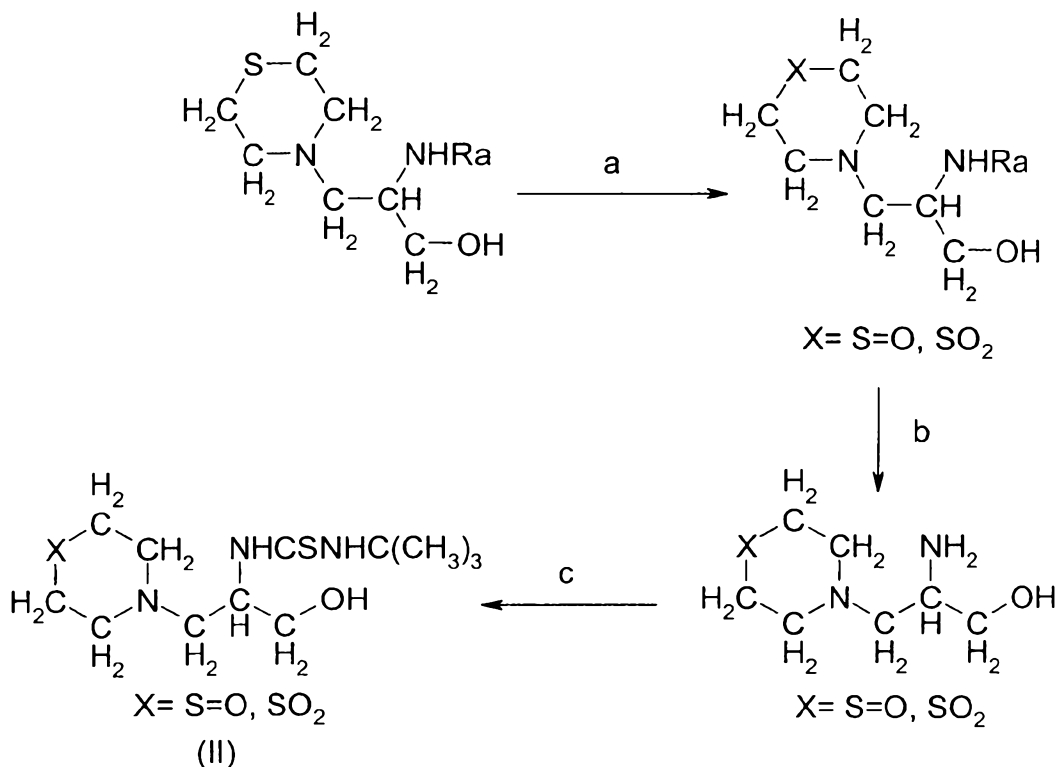
A b) redukciós lépést előnyösen hidrid, például nátrium-bór-hidrid vagy lítium-alumínium-hidrid alkalmazásával végezzük 1-4 szénatomos alifás alkoholban vagy tetrahidrofuránban 0 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten.

5 A c) reakciólépésben végzett védőcsoport eltávolítása – ahol a vegyületek képletében Ra jelentése az amino funkciós csoport védőcsoportja – a szakember számára jól ismert bármely védőcsoport eltávolítási módszerrel elvégezhető, különösen a szakirodalomban Greene T. W. művében bemutatottak szerint [Protective Groups in Organic Synthesis (Védőcsoportok a szerves szintéziseknél), J. Wiley-Interscience
10 Kiadó (1991)]. Amennyiben védőcsoportként acetyl csoport van jelen, úgy a reakciót előnyösen vizes sósavoldatban végezzük mintegy 100 °C hőmérsékleten. Amennyiben védőcsoportként terc-butoxi-karbonil-csoport van jelen, úgy a reakciót dioxánnal készült sósavoldattal végezzük mintegy 20 °C hőmérsékleten.

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

Az X helyében SO vagy SO₂ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításánál úgy járunk el, hogy az X helyében S-t tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket közvetlenül oxidáljuk. Az oxidációt a szerves kénvegyületek oxidációjánál alkalmazott jól ismert módszerek szerint végezzük [lásd: Hudlicky M., Oxidation in Organic Chemistry (Oxidáció a szerves kémiában), ACS Monograph, **186**, 252-263 (1990)]. Így például a művelethez szerves persavat vagy szerves persav-sót használunk (perkarbonsavat vagy perszulfonsavat, különösen perbenzoesavat,
25 3-klór-perbenzoesavat, 4-nitro-perbenzoesavat, perecetsavat, pertrifluorecetsavat, perhangyasavat, monoperftálsavat), vagy alkalmazható szervetlen persav vagy szervetlen persavsó (például perjódsav vagy perkénsav), a műveletet közömbös oldószerben, például egy klórozott oldószerben (például triklór-etánban vagy diklórmetánban) végezzük 0 °C és 20 °C közötti hőmérsékleten. Ezen kívül alkalmazható
30 másik lehetőségként hidrogén-peroxid vagy perjodát is (például nátrium-perjodát) kö-

zömbös oldószerben, például alacsony szénatomszámú alifás alkohol, víz vagy ezen oldószerkelegyében 0 és 20 °C közötti hőmérsékleten. Ezen termékek előállíthatók a megfelelő (II) általános képletű vegyületekből az alábbi reakcióvázlat szerint:



5

Az a) oxidációs reakciólépést a szerves kénvegyületek fentiekben ismertetett oxidációja szerint jól ismert módszerekkel végezzük.

A b) reakciólépésben a védőcsoport eltávolítása – ahol a vegyületek képletében Ra jelentése az amino funkciós csoport védőcsoportja – a szakember számára jól ismert bármely védőcsoport eltávolítási módszerrel elvégezhető, különösen a szakirodalomban Greene T. W. művében bemutatottak szerint [Protective Groups in Organic Synthesis (Védőcsoportok a szerves szintéziseknél), J. Wiley-Interscience Kiadó (1991)]. Amennyiben védőcsoportként acetilcsoport van jelen, úgy a reakciót előnyösen vizes sósavoldatban végezzük mintegy 100 °C hőmérsékleten. Amennyiben védőcsoportként terc-butoxi-karbonil-csoport van jelen, úgy a reakciót dioxánnal készült sósavoldattal végezzük mintegy 20 °C hőmérsékleten.

A c) reakciólépést terc-butil-izotiocianáttal végezzük közömbös oldószerben, mint 1-4 szénatomos alifás alkoholban (előnyösen metanolban vagy etanolban), adott

esetben egy tercier-amin, például trietil-amin jelenlétében, 20 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten.

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

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

Az (I) általános képletű vegyületek adott esetben addíciós sóvá alakíthatók szervesen vagy szerves savak alkalmazásával, a műveletet szerves oldószerben, mint alkoholban, ketonban, éterben vagy klórozott oldószerben végezzük. Ezen sók szintén a találmány részét képezik.

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

Az (I) általános képletű vegyületek az indukálható NO-szintetáz vagy 2-es típusú NO-szintetáz(NOS-2) inhibitorai, így e vegyületek eredményesen alkalmazhatók olyan betegségek kezelésére, ahol túlzott mértékű NO képződés játszik szerepet, ezen betegségek közül megemlíthető a sclerosis multiplex, fokális vagy globális agyi ischémia, agyi vagy gerinc trauma, Parkinson-kór, Huntington-kór, Alzheimer-kór, izomsorvadásos laterális sclerosis, migrén, depresszió, skizofrénia, szorongás, epilepszia, diabetes, atherosclerosis, szívizomgyulladás, ízületi gyulladás, arthrosis, asztma, túlérzékeny bélszindróma, Crohn-féle betegség, hashártyagyulladás, gyomor-nyelőcső reflux, uveitis, Guillain-Barré szindróma, glomerulonephritis, lupus erythematosus és



psoriasis, némely daganat típus, mint például laphámrák, adenokarcinóma vagy szarkóma, továbbá az intracelluláris vagy extracelluláris Gram-pozitív vagy Gram-negatív baktériumokkal történő fertőzések.

Az NOS-2 és NOS-3 inhibitor hatás meghatározása a [^3H]-L-argininnek [^3H]-L-citrullinná való átalakítása alapján történik, ahol ezen konverziót patkány vagy egér tüdőből extrahált NOS-2 enzimatis frakcióval (az állatokat előzetesen, 6 órával a szövet levétele előtt 10 mg/kg lipopoliszachariddal i.p. kezelve) és kereskedelmi forgalomban beszerezhető rekombináns marha NOS-3 készítménnyel idézzük elő. A vegyületeket 37 °C hőmérsékleten 20-30 percig inkubáljuk 5 $\mu\text{mol/l}$ (NOS-2-es aktivitás esetében) vagy 10 $\mu\text{mol/l}$ (NOS-3-as aktivitás esetében) [^3H]-L-arginin, 1 mmol/l NADPH, 15 $\mu\text{mol/l}$ tetrahiopterin, 1 $\mu\text{mol/l}$ FAD, 0,1 mmol/l DTT jelenlétében HEPES pufferoldatban (ennek összetétele: 50 mmol/l, pH = 6,7), amely elegendő 10 $\mu\text{g/ml}$ calmodulint és 1,25 mmol/l CaCl_2 -t is tartalmaz az NOS-3 aktivitás mérésénél. Az inkubálást hideg HEPES pufferoldat hozzáadásával leállítjuk (100 mmol/l, pH: 5,5) (ahol a pufferoldat tartalmaz 10 mmol/l EGTA-t és 500 mg kationos ioncserélő gyantát: AG50W-X8, ellenion: Na^+), ily módon a [^3H]-L-arginin elválasztható a [^3H]-L-citrullintól. 5 percig tartó állás után a fázisokat elkülönítjük, a folyékony fázisban maradó radioaktivitást szcintillációs számlálóval mérjük megfelelő szcintillációs folyadék jelenlétében. A képződött L- [^3H]-citrullin hozamának meghatározásánál külső standardként L- [ureido- ^{14}C]-citrullint használunk.

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

Az NOS-2 enzimmel végzett vizsgálat során az (I) általános képletű vegyületek CI_{50} értéke 10 $\mu\text{mol/l}$ -rel egyenlő vagy ennél kisebb értékű.

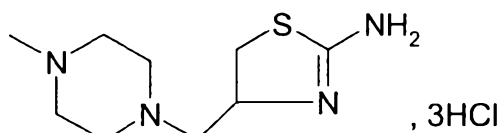
A szelektivitást a CI_{50} NOS-3/ CI_{50} NOS-2 arány alapján határozzuk meg. A szelektivitás 45-nél nagyobb.

Az (I) általános képletű vegyületek alacsony toxicitást mutatnak. A vegyületek DL_{50} értéke 40 mg/kg-nál nagyobbak mutatkoztak, a vizsgálatot egereken végezve és a hatóanyagot fülön keresztül beadva.

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

1. példa

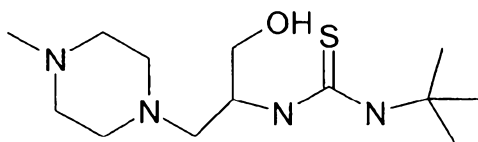
**4-(4-Metil-piperazin-1-il-metil)-4,5-dihidrotiazol-2-il-amin-
-trihidroklorid**



0,42 g N-(terc-butyl)-N'- [2-hidroxi-1-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-etil] -tio-
-karbamid 3,9 ml vizes 6 normál sósavoldattal készült szuszpenzióját 5 óra hosszat
mintegy 100 °C hőmérsékleten hőkezeljük. Lehűtés után a reakcióelegyet mintegy 55
°C hőmérsékleten csökkentett nyomáson (2 kPa) betöményítjük. Az így nyert maradé-
kot 4 óra hosszat vákuum szárítószekrényben (2 kPa) szárítjuk. Így 0,47 g 4-(4-metil-
-piperazin-1-il-metil)-4,5-dihidrotiazol-2-il-amin-trihidrokloridot kapunk csaknem
fehér színű, nagyon higroszkópos paszta formájában.

¹H-NMR spektrum (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, néhány csepp CD₃COOD d₄ δ
ppm): 2,55-2,90 (mf, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,95-3,30 (mf, 4H), 3,30-3,60 (mf, 2H), 3,40
(dd, J = 11,5 és 5,5 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 11,5 és 7,5 Hz, 1H), 4,51 (mt, 1H).

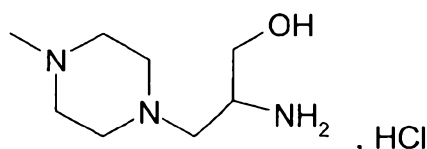
**N-(terc-Butil)-N'- [2-hidroxi-1-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-etil] -
-tiokarbamid**



1 g 2-amino-3-(4-metil-piperazin-1-il)-1-propanol-hidroklorid 20 ml vízmentes
etanollal és 1,43 ml trietil-aminnal készült oldatához mintegy 0,78 ml terc-butyl-
-izotiocianátot adunk. A reakcióelegyet közömbös gáz atmoszférában mintegy 20 °C

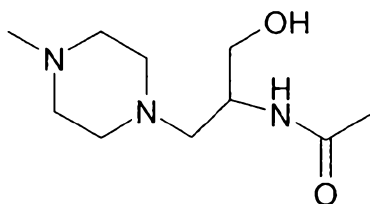
hőmérsékleten 42 óra hosszat keverjük, ezután a keverést mintegy 50 °C hőmérsékleten 1,5 óra hosszat folytatjuk. Az elegyet ezután mintegy 20 °C hőmérsékletre lehűtjük, a reakcióelegyet mintegy 30 °C hőmérsékleten csökkentett nyomáson (2 kPa) bepároljuk. Az így nyert maradékot 10 ml vízzel és 40 ml diklór-metánnal felvesszük. A
 5 vizes fázist kétszer 30 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 15 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd mintegy 20 °C hőmérsékleten csökkentett nyomáson (2 kPa) betöményítjük. 0,42 g N-(terc-butil)-N'-[2-hidroxi-1-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-etil]-tiokarbamidot kapunk fehér színű
 10 paszta formájában [infravörös spektrum KBr lamellák között: 3279, 3075, 2939, 2806, 1533, 1459, 1359, 1295, 1204, 1010 és 821 cm⁻¹].

2-Amino-3-(4-metil-piperazin-1-il)-1-propanol-hidroklorid



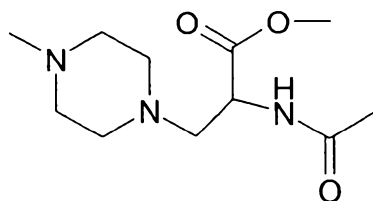
15 0,89 g N-[2-hidroxi-1-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-etil]-acetamid 10,3 ml 6 normál vizes sósavoldattal készült szuszpenzióját 3 óra hosszat mintegy 100 °C hőmérsékleten hőkezeljük. Az elegyet ezután mintegy 60 °C hőmérsékletre lehűtjük, szűrjük, majd a szűrletet mintegy 60 °C hőmérsékleten csökkentett nyomáson (2 kPa) betöményítjük. Így 1 g 2-amino-3-(4-metil-piperazinil)-1-propanol-hidrokloridot
 20 kapunk ragadós bézs színű paszta formájában. [Infravörös spektrum (KBr) 3337, 2955, 2637, 2522, 1617, 1457, 1062, 1009 és 962 cm⁻¹].

N-[2-Hidroxi-1-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-etil]-acetamid



10

20



25



szétválasztjuk, a szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd mintegy 40 °C hőmérsékleten csökkentett nyomáson (2 kPa) betöményítjük és vákuum szárítószekrényben szárítjuk; így narancssárga színű folyadékhoz jutunk. A vizes fázist háromszor 150 ml diklór-metánnal extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd mintegy 20 °C hőmérsékleten csökkentett nyomáson (2 kPa) betöményítjük; így sárga színű olajat kapunk. A fentiekben leírt szerves extraktumok termékét egyesítjük és argongáz nyomás alatt (50 kPa) kromatográfiás tisztításnak vetjük alá (szilikagéllel töltött oszlop, részecskeméret: 40-63 µm; oszlop átmérője: 5 cm; magassága 25 cm; eluens: egymást követően 20 % diklórmetán/metanol/vizes ammónia 99:1:0, 97:3:0, 90:10:0,25, 80:20:0,25 térfogatarányú elegyek). Az előállítani kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, majd mintegy 30 °C hőmérsékleten csökkentett nyomáson (2 kPa) betöményítjük. Sárga színű folyadék formájában 3,3 g 2-(Acetil-amino)-3-(4-metil-piperazinil)-propionsav-metil-észtert kapunk [infravörös spektrum: CCl₄: 3437, 3318, 2941, 2798, 1749, 1685, 1499, 1458, 1374, 1286, 1204, 1168 és 1014 cm⁻¹].

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

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

Az orális beadásra szánt folyékony készítményekhez tartoznak a gyógyászatilag megfelelő oldatok, szuszpenziók, emulziók, szirupok és elixírek, amelyek közömbös hígítószeret, például vizet, etanolt, glicerint, növényi olajokat vagy folyékony paraf-



fint tartalmaznak. Ezen készítmények a hígítószer mellett tartalmazhatnak egyéb segédanyagokat is, mint például nedvesítőszereket, édesítőszereket, sűrítőszereket, ízanyagokat vagy stabilizálószereket.

5 A parenterális beadásra alkalmas steril készítmények előnyösen vizes vagy nemvizes oldatokat, szuszpenziókat vagy emulziókat képeznek. Oldószerként vagy vivőanyagként alkalmazható víz, propilénglikol, polietilénglikol, növényi olajok, különösen olívaolaj, injekciós célra alkalmas szerves észterek, mint például etil-oleát vagy egyéb, célszerű szerves oldószer. Ezen készítmények ezen kívül tartalmazhatnak adjuvánsokat is, különösen nedvesítőszereket, izotóniás szereket, emulgeálószereket, 10 diszpergálószereket és stabilizálószereket. A sterilizálás végezhető többféle módon, így például aszeptikus szűréssel, a sterilizálószer a készítménybe inkorporálva, besugárzással vagy hőkezeléssel. Ezen készítmények előállíthatók steril szilárd alakban is, amelyek azután a felhasználáskor steril vízzel vagy bármely, injekciós célra alkalmas steril közeggel feloldva kerülnek beadásra.

15 A rektális beadásra szánt készítményekhez tartoznak a kúpok vagy rektális kapszulák, amelyek a hatóanyag mellett vivőanyagot tartalmaznak, mint kakaóvaj, félszintetikus glicerideket vagy polietilénglikolokat.

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

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



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

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

A találmány szerinti készítményeket az alábbi példák szemléltetik.

A) példa

- 10 50 mg hatóanyagtartalmú gél kapszulákat állítunk elő szokásos technológiával az alábbi összetétel szerint:

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

B) példa

- 15 50 mg hatóanyagtartalmú tablettákat állítunk elő szokásos technológiával az alábbi összetétel szerint:

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

(72:3,5:24,5)

a film bevonattal ellátott tabletták egyenként 245 mg tömegűek

C) példa

10 mg hatóanyagot tartalmazó injekciós oldatok az alábbi összetétel szerint készülnek:

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

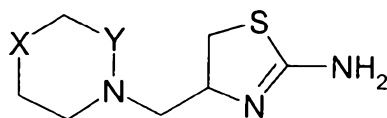
5

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

10

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, ezek racém alakjai, enantiomerjei, diasztereoizomerjei és ezek elegyei, ezek tautomer alakjai és gyógyászatilag megfelelő sói:



(I)

ahol a képletben

Y jelentése metilénecsoport (CH₂) és

X jelentése az alábbiak közül választott csoport: O, NH, 1-4 szénatomos N-alkil-csoport, N-Bn, N-Ph, N(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pirimidil-, N-5-pirimidil-, S, SO, SO₂, CH₂ vagy CHPh csoport;

vagy Y jelentése karbonilcsoport (C=O) és X jelentése az alábbi csoportok közül választott: NH, N-Ph, N-(2-Py), N-(3-Py), N-(4-Py), N-2-pirimidil- vagy N-5-pirimidinil-csoport,

ahol az 1-4 szénatomos alkilcsoport és az 1-4 szénatomos alkoxicsoporthok egyenes vagy elágazó láncúak, amelyek 1-4 szénatomot tartalmaznak; a fentiekben szereplő Bn, Py, Ph rövidítés jelentése benzil-, piridil- vagy fenilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek az alábbiak közül választva:

4-(morfolin-4-il-metil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin

4-(piperazin-1-il-metil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin

4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin

és ezek racém elegyei, enantiomerjei, diasztereoizomerjei és ezek elegyei, tautomer alakjai és gyógyászatilag megfelelő sói.

3. Az 1-2. igénypont szerinti vegyület alábbiak közül választva:

4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il-amin

és ennek racém elegye, enantiomerjei, tautomer alakjai, valamint gyógyászatilag megfelelő sói.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyászati terméként való alkalmazásra.

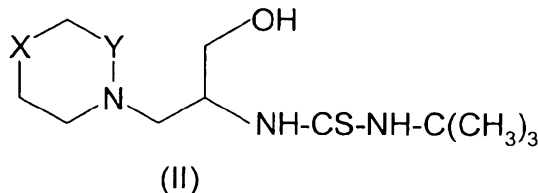
5 5. Gyógyászati készítmény, amely gyógyászatilag megfelelő közegben 1-3. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz.

6. A 4. igénypont szerinti gyógyászati termék, amely legalább egy, 1-3. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz, amely gyógyászati termék alkalmazható olyan betegségek kezelésére, amelyeknél az indukálható NO-szintetáz (NOS-2) által okozott
10 abnormális mértékű nitrogén-oxid (NO) termelődés játszik szerepet.

7. A 4. igénypont szerinti gyógyászati termék, amely legalább egy 1-3. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz a Parkinson-kór kezelésében való alkalmazásra.

8. Eljárás az 1. igénypont szerinti definiált (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy (II) általános képletű vegyületet

15

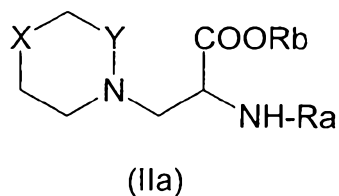


ahol a képletben X és Y jelentése az 1. igénypontban megadottal azonos, ciklizálunk, majd adott esetben a keletkezett terméket gyógyászatilag megfelelő sóvá alakítjuk.

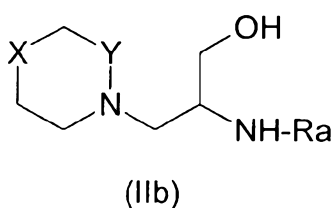
20 9. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a ciklizációt savas közegben mintegy 100 °C hőmérsékleten végezzük.

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

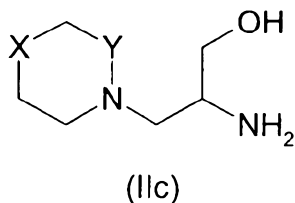
25 11. Eljárás a 8. igénypont szerint definiált (II) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben X és Y jelentése az 1. igénypontban megadottal azonos, azzal jellemezve, hogy (IIa) általános képletű vegyületet,



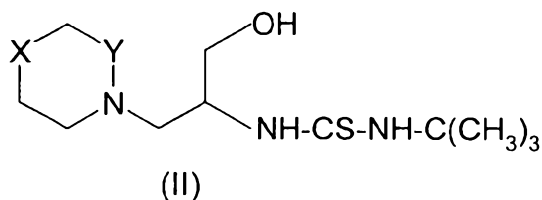
ahol a képletben Ra jelentése az amino funkciós csoport védőcsoportja és Rb jelentése a savcsoport védőcsoportja, redukálószerrel kezelünk, az így nyert (IIb) általános képletű vegyületről



a védőcsoportot eltávolítjuk, majd az így nyert (IIc) általános képletű vegyületet



terc-butil-izotiocianáttal reagáltatjuk, amikor is (II) általános képletű vegyülethez jutunk.



12. A 11. igénypont szerint definiált (II), (IIa), (IIb) és (IIc) általános képletű intermedierek az alábbi vegyületek kivételével:

N- [2-hidroxi-1-(4-fenil-piperazin-1-il-metil)-etil] -tiobenzamid,

2-(N-CBZ-amino-3-morfolino-propionsav-metil-észter,

boc-DL-β-4-morfolinil)-alanin-metil-észter,

2-acetamido-3-piperidino-propionsav-metil-észter,

5 2-acetamido-3-morfolino-propionsav-metil-észter,

2-(N-benzil-amino)-3-piperidino-propionsav-etil-észter,

2-(N-benzil-amino)-3-morfolino-propionsav-etil-észter.

13. Intermedier vegyületként N-(terc-butil)-N'- [2-hidroxi-1-(4-metil-piperazin-
-1-il-metil)-etil] -tiokarbamid, N- [2-hidroxi-1-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-etil] -

10 -acetamid, 2-(acetyl-amino)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propionsav-metil-észter.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

HL

Schläfer László

szabadalmi ügyvivő

ray2 nélkül

2004. 10.27.

PK