

2653194

37805  
KÖZLEKEDÉSI HATÁROZAT

ezzel kiegészítve  
megjegyzéssel és  
nyilvános eljárási  
elbírálásban

Pirido[2,3-d]pirimidin-származékok, mint foszfodiészteráz

gátlók

SYNTEX U.S.A. INC. Palo Alto, CA

67552

Kivonat

A bejelentés napja: 1983. 03.18

Elvételési: 1982. 02. 20 (07/845, 179) Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés bejelentője, név: PC 7/0393/02293

A bejelentés kiegészítői: 03/19065

A találmány adott esetben helyettesített pirido[2,3-d]-  
pirimidin-2,4(1H,3H)-dionokra vagy adott esetben helyette-  
sített pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onokra, azaz olyan  
(I) általános képletű vegyületekre, amelyekben

Y -CH<sub>2</sub>- vagy -C(O)- csoport;

R<sup>1</sup> hidrogénatom vagy -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>7</sup> általános képletű csoport,  
ebben

R<sup>7</sup> aril- vagy heteroarilcsoport, és n értéke 1 vgy 2,  
azzal a megkötéssel, hogy amikor Y -C(O)- csoport, R<sup>7</sup>  
heteroarilcsoportot jelent; és

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> hidrogénatom, vagy egyikük kevés

szénatomos alkilcsoport, halogénatom,  
karboxilcsoport, metoxi-karbonil-  
csoport, karbamoil-csoport, metil-  
karbamoil-csoport, dimetil-karbamoil-  
csoport, metil-karbonil-csoport,  
metil-tio-csoport, metil-szulfinil-  
csoport, metil-szulfonil-csoport,  
hidroxi-metil-csoport, aminocsoport,  
trifluor-metil-csoport, cianocsoport  
vagy nitrocsoport; vagy

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  és  $R^5$  egymástól függetlenül hidrogénatom, kevés  
szénatomos alkilcsoport, nitrocsoport,  
klóratom, fluoratom, metoxi-karbonil-  
csoport vagy metil-karbonil-csoport, azzal  
a megkötéssel, hogy legalább egyikük  
hidrogénatom, és  $R^6$  hidrogénatom; vagy  
gyógyászatiilag elfogadható észterekre, étereikre, N-oxid-  
jaikra vagy sóikra vonatkozik.



2653/94

37908

A

ADVOPATENT Szabadalmi Iroda

Képviselő:

ADVOPATENT Szabadalmi Iroda

N 8256 = 0070471/04

AGIK 31/508

67552

Pirido/2,3-d/pirimidin-származékok, mint foszforiészteráz

gátlók, és az azokból készült készítmények

SYNTEX U.S.A. INC., Palo Alto, CA.

Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók:

WILHELM Robert Stephen, Mountain View, CA.

CHIN Ronnie Lipp, Mountain View, CA.

DEVENS Bruce Henry, Palo Alto, CA.

ALVAREZ Robert, Menlo Park, CA.

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1993. 03. 18.

Elsőbbsége: 1992. 03. 20. (07/855,179)

Amerikai Egyesült Államok

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US93/02273

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/19068

10420

A jelen találmány adott esetben helyettesített pirido-[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionokra és pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H,3H)-onokra, különösen 1-(adott esetben helyettesített-fenil)-3-(adott esetben helyettesített)heteroaril-alkil- vagy aril-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-(1H,3H)-dionokra és -pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onokra, amelyek gyulladásgátló szerként, immunszuppresszív szerként, allograft rejekció ellenes szerként, graft-vs-host betegség elleni szerként, allergia (például asztma, orrnyálkahártyagyulladás és atópiás dermatitis) ellenes szerként, autoimmunellenes szerként vagy analgetikumként alkalmazhatók, a vegyületek prekürzoraira, előállítására és a találmány szerinti vegyületeket felhasználó gyógyászati készítményekre vonatkozik.

A gyűrűs 3',5'-adenozin-monofoszfát (cAMP) az emlősökben különféle celluláris és fiziológias működésben, így például a sejtosztódásban, az endokrin működésben és az immunválaszban okoz változást. A cAMP szintjét a foszfodiészteráznak nevezett enzimcsoport szabályozza, amelynek tagjai a cAMP-t enzimatikusan dezaktiválják. A foszfodiészterázoknak öt fő típusa van, amelyeket az enzimek működése és azon sejt típusa alapján különböztettek meg, amelyből ezeket az enzimeket elkülönítették. Például nagyaffinitású foszfodiészterázt (PDE III) humán vérlemezke-sejtekből izoláltak, ez a vérlemezke aggregációt modulálja. A foszfodiészteráz egy másik típusát (PDE IV) több különféle szövetben is megtalálták, de a humán leukocitákban ez az uralkodó; ez az enzim a leukocita aktiválást és az immunválasszal és gyulladásal kapcsolatos működést modulálja. Mindkét említett

foszfodiészteráz úgy fejti szabályozó hatását, hogy a cAMP-t sejtszinten, a nekik megfelelő sejtekben modulálják. Így a foszfodiészterázok gátlása eljárást szolgáltat a cAMP által szabályzott bármilyen celluláris vagy testfunkció megváltoztatására.

Ismertek olyan vegyületek, amelyek nemspecifikus foszfodiészterázgátlók, ezek a vegyületek minden vagy több foszfodiészteráz típust gátolnak [ld. Beavo J. A., és D. H. Reifsyder, Trends in Pharm. Science, 11:150-155 (1990); és Nicholson C. D., R. A. J. Challiss és M. Shahid, Trends in Pharm. Science, 12:19-27 (1991)]. Mivel a cAMP a testben nagyon sok funkcióban résztvesz, egy nemspecifikus foszfodiészterázgátló képes a cAMP által modulált minden funkció megváltoztatására, így a nemspecifikus foszfodiésztergátlók - a számos mellékhatás miatt - korlátozott értékűek.

Meglepő módon azt találtuk, hogy bizonyos adott esetben helyettesített pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionok és pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onok hatásos szelektív gátlói a IV típusú foszfodiészterázoknak (PDE IV). Ezek a vegyületek igen alkalmasak bármelyik olyan rendellenesség kezelésére, amelyben a PDE IV enzim működése szerepet játszik, például amely a leukocita aktiválását vagy működését magában foglalja. Közelebbről, ezek a vegyületek különösen alkalmasak gyulladásellenes, immunszuppresszív, allograft rejekció ellenes, graft-vs-host betegség ellenes, allergia (például asztma, orrnyálkahártya-gyulladás és atópiás dermatitis) ellenes, autoimmun betegségek elleni szerekként vagy analgetikumokként való felhasználásra.

A jelen találmány egyik tárgyát adott esetben helyet-

tesített pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionok és adott esetben helyettesített pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onok és ezek prekursorai, azaz (I) általános képletű vegyületek, a képletben

Y  $-\text{CH}_2-$  vagy  $-\text{C}(\text{O})-$  csoport;

$\text{R}^1$  hidrogénatom vagy  $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^7$  általános képletű csoport, ebben

$\text{R}^7$  aril- vagy heteroarilcsoport, és n értéke 1 vagy 2, azzal a megkötéssel, hogy amikor Y  $-\text{C}(\text{O})-$  csoport,  $\text{R}^7$  heteroarilcsoportot jelent; és

$\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  és  $\text{R}^6$  hidrogénatom, vagy egyikük kevés szénatomos alkilcsoport, halogénatom, karboxilcsoport, metoxi-karbonil-csoport, karbamoil-csoport, metil-karbamoil-csoport, dimetil-karbamoil-csoport, metil-karbonil-csoport, metil-tio-csoport, metil-szulfonil-csoport, metil-szulfonil-csoport, hidroximetil-csoport, aminocsoport, trifluor-metil-csoport, cianocsoport vagy nitrocsopott; vagy

$\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  és  $\text{R}^5$  egymástól függetlenül hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport, nitrocsopott, klóratom, fluoratom, metoxi-karbonil-csoport vagy metil-karbonil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy legalább egyikük hidrogénatom, és  $\text{R}^6$  hidrogénatom; vagy

gyógyászati lag elfogadható észtereik, étereik, sóik, N-oxidjaik (amikor  $\text{R}^7$  nitrogéntartalmú heteroarilcsoport) és

prekurzoraik képezik.

A találmány egy másik tárgya gyógyászati készítmény, amely egy (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászati lag elfogadható észtere, étere, sója vagy N-oxidja hatásos mennyiségét legalább egy gyógyászati lag elfogadható segédanyaggal együtt tartalmazza.

A találmány kiterjed egy gyulladásellenes, immunszuppresszív, allograft-rejekció ellenes, graft-vs-host betegség ellenes, allergiaellenes (például asztma, orrnyálkahártyagyulladás és atópiás dermatitis ellenes), autoimmun betegség ellenes szerként vagy analgetikumként való alkalmazási eljárásra is, amely abban áll, hogy egy ilyen kezelést igénylő emlősnek egy (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászati lag elfogadható észterének, éterének, sójának vagy N-oxidjának gyógyászati lag hatásos mennyiségét adagoljuk.

A találmány magában foglalja a fenti állapotoknak vagy betegségeknek a PDE IV szelektív gátlásával való kezelését is.

A találmány körébe tartoznak az (I) általános képletű vegyületek megfelelő olyan (I) általános képletű prekurzorai is, amelyekben Y -CH<sub>2</sub>- csoport és R<sup>1</sup> hidrogénatom.

A találmány tárgyát képezik továbbá az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati lag elfogadható sóik, észtereik és étereik előállítására alkalmas eljárások is. Például egy (I) általános képletű vegyület előállítása oly módon, hogy egy prekurzor vegyületet a megfelelő, X-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>7</sup> általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben X halogénatom vagy hidroxilcsoport.

A találmány magában foglal olyan gyógyászati készítményeket is, amelyek gyulladás, allograft rejekció, graft-vs-host betegség, allergia, autoimmun vagy analgetikus állapotok vagy betegségek emlősökben való kezelésére alkalmasak, és amelyek egy (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható észterének, éterének, sójának vagy N-oxidjának - amint fentebb leírtuk - gyógyászatilag hatásos mennyiségét és egy gyógyászatilag elfogadható segédanyagot tartalmaznak.

A következő meghatározásokat a leírásban alkalmazott különféle fogalmak jelentésének és terjedelmének bemutatására és meghatározására adjuk meg.

Az "alkilcsoport" 1-20 szénatomos gyűrűs, elágazó- vagy egyenesláncú, egyvegyértékű, telített alifás szénhidrogén-csoportokra utal.

A "kevés szénatomos alkilcsoport" 1-4 szénatomos gyűrűs, helyettesített gyűrűs, elágazó- vagy egyenesláncú, egyvegyértékű alkilcsoportot jelent. Ilyen csoportokra példaként a metil-, etil-, n-propil-, izobutil-, n-butyl- és terc-butyl-csoportot említjük.

A "kevés szénatomos alkoxics csoport"  $-O-R'$  általános képletű csoportra utal, amelyben  $R'$  kevés szénatomos alkilcsoport.

A "karbonilcsoport"  $-C(O)-$  képletű csoport.

A "metiléncsoport"  $-CH_2-$  képletű csoport.

A "karboxilcsoport"  $-C(O)OH$  képletű csoport.

A "(kevés szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport"  $-C(O)OR'$  általános képletű csoport, amelyben  $R'$  kevés szénatomos alkilcsoport.



Az "acilcsoport"  $-C(O)-R$  általános képletű csoportra utal, amelyben R kevés szénatomos alkilcsoport, ilyen például a metil-karbonil- és az etil-karbonil-csoport.

A "karbamoilcsoport"  $-C(O)NR^8R^9$  általános képletű csoportot jelent, a képletben  $R^8$  és  $R^9$  egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport.

A "halogénatom" fluor-, bróm-, klór- és jódatom.

A "metil-tio-csoport"  $CH_3-S-$  képletű csoport.

A "metil-szulfinil-csoport"  $CH_3-S(O)-$  képletű csoportot jelent.

A "metil-szulfonil-csoport" jelentése  $CH_3-S(O_2)-$  csoport.

Az "arilcsoport" aromás, egyvegyértékű, mono- vagy polikarbociklusos csoportra utal, amely adott esetben egy-, két-, három- vagy négyszeresen, egymástól függetlenül halogénatommal kevés szénatomos alkilcsoporttal, karboxilcsoporttal, (keves szénatomos)alkoxi-karbonil-csoporttal, karbamoil-, mono- és dimetil-karbamoil-csoporttal, acilcsoporttal (például metil-karbonil- és etil-karbonil-csoporttal), metil-tio-, metil-szulfinil-, metil-szulfonil-csoporttal, hidroximetil-csoporttal, aminocsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, cianocsoporttal vagy nitrocsoporttal helyettesített lehet.

A "heteroarilcsoport" aromás, egyvegyértékű mono- vagy polikarbociklusos csoportot jelent, amely legalább egy heteroatomot, azaz nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és amely adott esetben egy- vagy kétszeresen a heteroatommal szomszédos szénatomon, egymástól függetlenül halogénatommal, kevés szénatomos alkil-, ciano-, amino- vagy

trifluor-metil-csoporttal helyettesített lehet. Jellemző egy vagy több nitrogénatomot tartalmazó heteroarilcsoport a tetrazolil-, piridil- (például a 4-piridil-, 3-piridil-, 2-piridil-), piridazinil-, kinolinil-, 2-kinolinil-, 3-kinolinil-, imidazolil-, izokinolinil-, pirazolil-, pirazinil-, pirimidinil-, piridonil- vagy piridazinonil-csoport; jellemző oxigént tartalmazó heteroarilcsoport az egy oxigénatomos furanil- vagy benzofuranilcsoport; jellemző kénatomot tartalmazó heterogyűrűs csoport a tienil- és a benztienil-csoport.

A "heteroaril-alkil-csoport" -(kevés szénatomos)alkil-heteroaril csoportra utal. Jellemző heteroaril-alkil-csoportok például a piridil-(kevés szénatomos)alkil-csoportok, így a piridil-metil- (például a 4-piridil-metil-, 3-piridil-metil- és a 2-piridil-metil-csoport), a piridil-etil-, piridil-propil-, piridil-butil-, kinolinil-(kevés szénatomos)alkil-, furanil-(kevés szénatomos)alkil- és a piridonil-(kevés szénatomos)alkil-csoport.

Az "elektronszívó csoport" olyan csoportot jelent, amely az elektronokat jobban vonzza magához, mint azt egy hidrogénatom tenné, ha a molekulának ugyanabban a helyzetében lenne. Elektronszívó csoport például a halogénatom (így a klór-, bróm-, jód- és a fluoratom), a nitro-, trifluor-metil-, ciano-, karboxil-, metoxi-karbonil- és a metil-karbonil-csoport.

A "gyógyászati lag elfogadható észterek" olyan vegyületek, amelyek egy karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület és egy alkohol, például metanol, etanol vagy propanol megfelelő körülmények között való reagáltatá-

sakor képződnek.

A "gyógyászatiilag elfogadható éterek" meghatározás azokra a vegyületekre utal, amelyek egy (I) általános képletű, hidroxilcsoportot tartalmazó vegyület és egy megfelelő reagens, például alkil-halogenid alkalmas körülmények között való reagáltatásakor keletkeznek.

Az "N-oxid" olyan nitrogéntartalmú heteroarilcsoport [például (a) általános képletű csoport], amelyben a gyűrű nitrogénatomja oxidált, ilyen például a 3-piridil-N-oxid vagy a 4-piridil-N-oxid.

Az "észterező reagens" olyan reagens (például diazometán, metanol, metil-jodid, etil-jodid vagy etanol), amelynek a karboxilcsoporttal alkalmas körülmények között végzett reakciója a megfelelő alkoxi-karbonil-csoport képződéséhez vezet.

A "vegyület" a leírásban és az igénypontokban (különösen az aligénypontokban) az (I) általános képletű vegyületre való utaláskor magában foglalja a vegyület gyógyászatiilag elfogadható sóit, észtereit vagy N-oxidjait, hacsak kifejezetten az ellenkezőjét nem mondjuk, például azt, hogy az "(I) általános képletű vegyület szabad bázis formájában".

A "gyógyászatiilag elfogadható só" bármilyen szervetlen vagy szerves savból vagy bázisból származó sót magában foglal.

A "gyógyászatiilag elfogadható anion" egy ilyen savaddíciós só anionjára utal. A "gyógyászatiilag elfogadható kation" az ilyen bázisaddíciós só kationját jelenti. A választott só, anion- és/vagy kation nem lehet biológiai vagy más szempontból nemkívánatos.

Az anionok szervetlen savakból, például hidrogén-kloridból, hidrogén-bromidból, kénsavból (a szulfát- és hidrogén-szulfát sókat adva), salétromsavból, foszforsavból és hasonlókból, és szerves savakból, így ecetsavból, propionsavból, glikolsavból, piroszőlősavból, oxálsavból, almasavból, malonsavból, borostyánkősavból, maleinsavból, fumársavból, borkősavból, citromsavból, benzoésavból, fahéjsavból, mandulasavból, metánszulfonsavból, etánszulfonsavból, szalicilsavból, p-toluolszulfonsavból és hasonlókból származnak.

A kationok bázisokból, így alkáliföldfém-hidroxidokból, többek között kalcium-hidroxidból, kálium-hidroxidból, nátrium-hidroxidból, lítium-hidroxidból és hasonlókból származtathatók.

A "közömbös szerves oldószer" vagy "közömbös oldószer" olyan oldószerre utal, amely a vele kapcsolatban leírt reakció körülményei között közömbös [ilyen többek között a benzol, toluol, acetonitril, tetrahidrofurán ("THF"), dimetil-formamid ("DMF"), kloroform, metilén-diklorid, dietiléter, piridin és hasonlók]. Ha másképpen nem határozzuk meg, a jelen találmány szerinti reakciókban alkalmazott oldószerrek közömbös szerves oldószerrek.

Az "allograft rejekció" a leírásban arra a humorális vagy celluláris immunválaszra utal, amelyet az emlős immunrendszere ad azt követően, hogy egy ugyanahhoz a fajhoz tartozó másik emlősből származó hisztóinkompatibilis szövetátültetést kapott, ez az emlősben a transzplantátum szövetének károsodását váltja ki.

A "graft-vs-host betegség" a leírásban arra az im-

munválaszra utal, amely átültetett graft szövetből, különösen átültetett csontvelő szövetből ered, és a gazdaszövet ellen irányul, ezáltal károsodást idézve elő a gazda szövetében.

Az "autoimmun betegség" meghatározást a leírásban olyan rendellenességekre vonatkozóan alkalmazzuk, amelyekben az emlős immunrendszere az emlős saját szövetének vagy az emlősre nem káros antigén szerek hatására humorális vagy celluláris immunválaszt ad, ezáltal az emlős szövetében károsodást hoz létre. Ilyen rendellenességek többek között, de nem kizárólag a szisztémás lupus erythematosus, a reumaszerű ízületi gyulladás és az I típusú cukorbetegség.

A leírásban egy állapot és/vagy betegség egy emlősben való "kezelés"-e

(i) az állapot vagy betegség megelőzését, azaz a betegség klinikai szimptomáinak elkerülését;

(ii) az állapot vagy betegség gátlását, azaz a klinikai szimptomák kifejlődésének vagy előrehaladásának megállítását; és/vagy

(iii) az állapot vagy betegség megszüntetését, azaz a klinikai szimptomák visszafejlesztését jelenti.

A jelen találmány szerint kezelt állapotok és betegségek többek között a gyulladás, fájdalom, láz, autoimmun betegség, allograft rejekció, graft-vs-host betegség, allergiák és uveitis.

A "gyógyászatiilag hatásos mennyiség" az (I) általános képletű vegyület olyan mennyiségére utal, amely az ilyen kezelést igénylő emlősnek gyulladásgátló, immunszuppresszív, allograft rejekció ellenes, graft-vs-host betegség ellenes,

allergiallenes, autoimmun betegség ellenes szerként vagy analgetikumként beadva elegendő a (fentebb meghatározott) kezelés eredményessé tételéhez. A "gyógyászatiilag hatásos mennyiség"-et képviselő mennyiség a vegyülettől, az állapottól vagy betegségségtől és annak súlyosságától, és a kezelendő emlőstől függően változik, de a szakterületen jártas személy a jelenlegi ismeretek és ezen leírás alapján rutinszerűen meghatározhatja.

A "q.s." fogalom a leírásban olyan mennyiség adagolását jelenti, amely elegendő a meghatározott funkció eléréséhez, például egy oldat kívánt térfogatra, például 100 ml-re való kiegészítéséhez.

Az op. olvadáspontra utal. Minden hőmérsékletet Celsius fokban ( $^{\circ}\text{C}$ -ban) adunk meg.

Amennyiben másképpen nem határozzuk meg, a leírt reakciók környezeti nyomáson,  $-20^{\circ}\text{C}$  és kb.  $150^{\circ}\text{C}$  közötti, előnyösebben kb.  $10^{\circ}\text{C}$  és  $50^{\circ}\text{C}$  közötti, és legelőnyösebben kb. szobahőmérsékleten (vagy környezeti hőmérsékleten), például kb.  $20^{\circ}\text{C}$ -on játszódnak le. Ha másképpen nem adjuk meg, az idő és hőmérséklet tartományok megközelítő értékek, például "8-24 órán át,  $10-100^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten" azt jelenti, hogy kb. 8 és kb. 24 óra közötti ideig, kb.  $10^{\circ}\text{C}$  és kb.  $100^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten.

A leírt vegyületek és közbenső termékek elkülönítését és tisztítását, amennyiben kívánatos, bármely elválasztási és tisztítási eljárással, például szűréssel, extrakcióval, kristályosítással, oszlopkromatográfiás, preparatív nagynyomású folyadékkromatográfiás (preparatív HPLC), vékonyréteg-kromatográfiás vagy vastagréteg-kromatográfiás eljárás-

sal vagy ezen eljárások kombinációjával végezhetjük. Megfelelő elkülönítési és elválasztási eljárások speciális bemutatásaként az alábbi példákra utalhatunk. Azonban más, ekvivalens elválasztási vagy elkülönítési eljárások is alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületek esetében az (Ia) általános képletben megadott számozást és a következőkben bemutatott elnevezési rendszert alkalmazzuk.

Reprezentatív vegyületeket nevezünk el az alábbi példákban.

Az olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben Y -C(O)- csoport, n értéke 1, R<sup>7</sup> 4-piridil-csoport, R<sup>3</sup> nitro-csoport és R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> hidrogénatom, 1-(3-nitro-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionnak nevezhetjük.

Az olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben Y -CH<sub>2</sub>- csoport, n értéke 1, R<sup>7</sup> 2-kinolinil-csoport, R<sup>3</sup> nitro-csoport és R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> hidrogénatom, 1-(3-nitro-fenil)-3-(2-kinolinil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onnak nevezhetjük.

#### (I) általános képletű vegyületek előállítás

A reakcióvázlatokon Y, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> jelentése azonos a találmány összefoglalásában megadottal.

Az [A] reakcióvázlat új, adott esetben helyettesített pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionok, azaz olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását mutatja be, amelyekben Y -C(O)- csoport.

A [B] reakcióvázlat új, adott esetben helyettesített pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onok, azaz az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását szemlélteti, ame-

lyekben Y -CH<sub>2</sub>- csoport.

A [C] reakcióvázlaton új, adott esetben helyettesített 3-[3-(6-metil)-piridil-(kevés szénatomos alkil)]-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionok és 3-[3-(6-metil)-piridil-(kevés szénatomos alkil)]-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onok, azaz olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása látható, amelyekben R<sup>1</sup> 3-[6-(kevés szénatomos)alkil-piridil-(kevés szénatomos)alkil]-csoport.

A [D] reakcióvázlat új, adott esetben helyettesített pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionok és pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onok, azaz olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását mutatja be, amelyekben R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> vagy R<sup>6</sup> karbamoilcsoport.

Az [E] reakcióvázlat új, adott esetben helyettesített pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionok és pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onok, azaz olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását szemlélteti, amelyekben R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> vagy R<sup>6</sup> -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> általános képletű csoport, ebben R<sup>8</sup> és R<sup>9</sup> egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport.

Az [F] reakcióvázlaton új, adott esetben helyettesített pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionok és pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onok, azaz olyan (I) általános képletű vegyületek szintézise látható, amelyekben R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> vagy R<sup>6</sup> -S(O)-CH<sub>3</sub> csoport.

A [G] reakcióvázlat új, adott esetben helyettesített pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionok és pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onok, azaz olyan (I) általános képletű vegyületek szintézisét mutatja be, amelyekben R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> vagy R<sup>6</sup> -S(O<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub> csoport.



A [H] reakcióvázlat új, adott esetben helyettesített pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionok és pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onok, azaz olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását szemlélteti, amelyekben  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  vagy  $R^6$  -CH<sub>2</sub>-OH csoport.

Az [I] reakcióvázlaton új, adott esetben helyettesített pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionok és pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onok, azaz olyan (I) általános képletű vegyületek szintézise látható, amelyekben  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  vagy  $R^6$  -NH<sub>2</sub> csoport.

A [J] reakcióvázlat új, adott esetben helyettesített pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionok és pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onok N-oxid-származékainak előállítását szemlélteti.

#### Kiindulási anyagok

Az [A] reakcióvázlatot tekintve az (1) képletű 2-klór-nikotinsav, a (3) általános képletű vegyületek [anilinek, amelyek adott esetben kevés szénatomos alkilcsoporttal (például metil-, etil-, propil- vagy butilcsoporttal), halogénatommal (például klór-, bróm-, jód- vagy fluoratommal), karboxilcsoporttal, (kevés szénatomos)alkoxi-karbonilcsoporttal (például metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil- vagy propoxi-karbonil-csoporttal), (kevés szénatomos)alkil-karbonil-csoporttal (például metil-karbonil-, etil-karbonil-, vagy propil-karbonil-csoporttal), hidroximetil-csoporttal, cianocsoporttal, nitrocsoporttal, metil-tio-csoporttal és/vagy trifluor-metil-csoporttal helyettesítettek] és a (7) általános képletű vegyületek (adott esetben helyettesített heteroaril-alkil-halogenidek és aril-alkil-halogenidek)

legtöbbje a kereskedelemben az Aldrich Chemicals Co., Inc., Fluka Chemical Corporation, Lancaster Synthesis Ltd., Maybridge Chemical Co. Ltd. vagy a Tokyo Kasai International cégektől beszerezhető. Azok a vegyületek, amelyek a kereskedelemben nem kaphatók, a szakember a Fieser and Fieser: Reagents for Organic Synthesis, 1-15. kötet, John Wiley and Sons, 1991; Rodd: Chemistry of Carbon Compounds, 1-5. kötet és a kiegészítő kötetek, Elservier Science Publishers, 1989; és az Organic Reactions, 1-40. kötet, John Wiley and Sons, 1991 összefoglaló munkákban megadott irodalmi helyeken leírt eljárásokat követve előállíthatók. Azokhoz a vegyületekhez, amelyekben  $R^2-R^6$  adott esetben karbamoil-, metil- és dimetil-karbamoil-, metil-szulfonil-, metil-szulfonil-, hidroximetil- és aminocsoporttal helyettesített, más (I) általános képletű vegyületekből az [A] és [B] reakcióvázlaton bemutatott módon juthatunk.

#### A (2) képletű vegyület előállítása

2-Klór-nikotinsavat [(1) képletű vegyületet] oldószerben (például metanolban vagy etanolban, előnyösen etanolban) szuszpendálunk, és a szuszpenziót kb. szobahőmérsékleten (azaz kb. 20-30°C-on) keverjük, miközben valamely erős bázis (így szilárd kálium-hidroxid, nátrium-hidroxid vagy hasonlóan erős bázis) 1 mólekvivalens mennyiségét adjuk hozzá részletekben. A szuszpenziót kb. 4 órán át keverjük, mialatt először oldat, majd csapadék képződik. Az oldószer kb. 3/4 részét eltávolítjuk, és a maradék oldószerből a csapadékot kiszűrjük. A csapadékot oldószerrel (például dietil-éterrel) mossuk, majd szárítjuk, így (2) képletű kálium-2-klór-nikotinátot kapunk.

(4) általános képletű vegyület előállítása

(2) képletű kálium-2-klór-nikotinátot aprotikus oldószerben (például dimetil-formamidban vagy dimetil-szulf-oxidban, előnyösen dimetil-formamidban) szuszpendálunk. Ehhez a szuszpenzióhoz egy mólekvivalens (3) általános képletű, adott esetben helyettesített anilint, majd kb. 0,06 mólekvivalens réz(II)-sót (például réz(II)-acetátot) és kb. 1 mólekvivalens N-etil-morfolint adunk. A kapott szuszpenziót keverés közben és közömbös atmoszférában kb. 10-26 órán át, előnyösen 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet kb. szobahőmérsékletre hűtjük, és cseppenként 6 mólos sósavat adunk hozzá 4-5-ös pH eléréséig. A kívánt termék csapadékot képezhet, ebben az esetben a csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és levegőn szárítjuk. Más esetben az oldószer nagy részét vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot vízbe öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves rétegeket egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A kívánt anyag a maradékból csapadék formájában kiválhat, ebben az esetben a terméket dietil-éterrel eldolgozzuk, majd szűrjük, és levegőn szárítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon [alkalmas eluálószer (például metilén-diklorid:metanol = 9:1 térfogatarányú elegyet) használva] kromatografáljuk, és azután az előzőleg csapadék formájában összegyűjtött anyaggal egyesítjük, így (4) általános képletű, adott esetben helyettesített 2-anilino-3-karboxi-piridint kapunk.

(5) általános képletű vegyületek előállítása

Egy (4) általános képletű, adott esetben helyettesített 2-anilino-3-karboxi-piridint közömbös oldószerben (például

toluolban vagy benzolban, előnyösen benzolban) szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz 2 mólekvivalens tionil-kloridot adunk részletekben. A kapott keveréket kb. 4 órán át visszafolytatás közben forraljuk, közben oldat keletkezik. Az oldószeret vákuumban eltávolítjuk, ekkor a savklorid marad vissza, amelyet a következő lépésben további tisztítás nélkül használunk fel. A savkloridot oldószerben (például tetrahidrofuránban, dietil-éterben vagy etil-acetátban, előnyösen tetrahidrofuránban) oldjuk, és az oldathoz keverés közben, részletekben 2,5 mólekvivalens tömény ammónium-hidroxidot adunk. Csapadék képződik, és a reakcióelegyet kb. 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószeret vákuumban eltávolítjuk. A maradékhoz vizet adunk, majd az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves rétegeket egyesítjük, és szárítószeren (például magnézium-szulfáton) szárítjuk. Az oldatot szűrjük, és az oldószer lepárlásával betöményítjük. A maradékot dietil-éterrel eldolgozzuk, a szilárd anyagot szűrőssel elkülönítjük, és azután szárítjuk, így a kívánt (5) általános képletű, adott esetben helyettesített 2-anilino-3-karbamoil-piridint kapjuk.

#### (6) általános képletű vegyület előállítása

Egy (5) általános képletű, adott esetben helyettesített 2-anilino-3-karbamoil-piridint poláros aprotikus oldószerben (például dimetil-formamidban vagy tetrahidrofuránban, előnyösen tetrahidrofuránban) oldunk. Ehhez az oldathoz kb. 3 mólekvivalens nátrium-hidridet adunk. Az oldatot kb. szobahőmérsékleten, közömbös atmoszférában kb. 3 percig keverjük. Ezután részletekben kb. 1,5 mólekvivalens 1,1'-karbonil-diimidazolt adunk hozzá. A kapott szuszpenziót kb. 18 órán

át visszafolytatás közben forraljuk. Az elegyet kb. szobahőmérsékletre hűtjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó szilárd anyaghoz vizet adunk a reagálatlan nátrium-hidrid elbontására. A szuszpenziót alkalmas oldószerrerrel (például etil-acetáttal) extraháljuk, és szárítószerrerrel (például magnézium-szulfáttal) kezeljük. A szilárd anyagot kiszűrjük, és az oldószert eltávolítjuk, így (6) általános képletű, 1-(adott esetben helyettesített fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont kapunk.

(I) általános képletű vegyület előállítása, amelyben Y  
-C(O)- csoport

Egy (6) általános képletű, 1-(adott esetben helyettesített fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont aprotikus oldószekben (például tetrahidrofuranban, acetonban, dimetil-formamidban, előnyösen dimetil-formamidban) szuszpendálunk, és a szuszpenzióhoz kb. 2 mólekvívalens erős bázist (például kálium-karbonátot vagy nátrium-hidridet; előnyösen kálium-karbonátot), majd (7) általános képletű heteroaril-alkil-halogenidet adunk részletekben. A kapott reakcióelegyet közömbös atmoszférában, kb. 18 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Az oldatot kb. szobahőmérsékletre hűtjük, és az oldószert eltávolítjuk. A maradékhoz vizet adunk, és a keletkezett oldatot alkalmas oldószerrerrel (például etil-acetáttal) extraháljuk, így 1-(adott esetben helyettesített fenil)-3-(adott esetben helyettesített heteroaril)-alkil-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-(1H,3H)-diont, azaz olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben Y -C(O)- csoport. A kívánt terméket kromatográfiásan vagy átkristályosítással tisztítjuk.

Eljárhatunk úgy is, hogy egy Z helyén  $R^1$  csoportot tartalmazó (5) általános képletű 1-(adott esetben helyettesített)-3-[(adott esetben helyettesített aril/heteroaril)-alkil]-piridint aprotikus oldószerben (például tetrahidrofuránban) oldunk, és kb. 1,3 mólekvivalens fém-hidridet (például nátrium-hidridet), majd karbonil-diimidazolt (CDI-t) adunk az oldathoz. A kapott reakcióelegyet keverés közben, közömbös atmoszférában, visszafolyatás közben kb. 3-18 órán át forraljuk. Az oldatot kb. szobahőmérsékletre hűtjük, és az oldószert eltávolítjuk. A reakcióelegy további fel dolgozását és a kívánt termék elkülönítését a fentebb leírt módon végezzük.

#### (8) általános képletű vegyület előállítása

Egy adott esetben helyettesített 2-anilino-3-(aminometil)-piridint, azaz egy (8) általános képletű vegyületet úgy állítunk elő, hogy egy megfelelő, adott esetben helyettesített 2-aril-3-karbamoil-piridinből, azaz egy (5) általános képletű, az [A] reakcióvázlattal kapcsolatban leírt módon előállított vegyületből aprotikus oldószerben (például tetrahidrofuránban vagy dietil-éterben, előnyösen tetrahidrofuránban) kb. 1 g/50 ml töménységű oldatot készítünk. Az oldatot kb. 0°C-ra hűtjük, és részletekben kb. 4,6 mólekvivalens bórtartalmú redukálószer (előnyösen 1,0 mólus tetrahidrofurános borán-oldatot) adunk hozzá. A reakcióelegyet kb. 0°C-ra hűtjük, és közömbös atmoszférában, kb. 0°C-on tartjuk egy órán át, majd visszafolyatás közben forraljuk kb. 18 órán át. A reakcióelegyhez 6 mólus sósavat adunk addig, amíg a pH 7-nél alacsonyabb lesz. Az oldószert eltávolítjuk, és egy erős bázist (például szilárd nátrium-

hidroxidot vagy szilárd kálium-hidroxidot) adunk a maradékhoz telítés céljából. A bázissal telített maradékot alkalmas oldószerrel, például etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist egyesítjük, és az oldószer eltávolítása után (8) általános képletű, adott esetben helyettesített 2-anilino-3-(amino-metil)-piridint kapunk. A terméket a megfelelő (9) általános képletű vegyület előállítására további tisztítás nélkül használjuk fel.

A redukcióra kevésbé hajlamos csoportokkal helyettesített fenilcsoportot tartalmazó vegyületek esetében erősebb redukálószerrel (például lítium-alumínium-hidridet) alkalmazó eljárást is használhatunk. Egy adott esetben helyettesített 2-anilino-3-(amino-metil)-piridint, azaz egy (8) általános képletű vegyületet például úgy állítunk elő, hogy egy megfelelő, adott esetben helyettesített 2-aril-3-karbamoil-piridinből, azaz egy (5) általános képletű, az [A] reakcióvázlattal kapcsolatban leírt módon előállított vegyületből aprotikus oldószerben (például tetrahidrofuránban vagy dietil-éterben, előnyösen tetrahidrofuránban) kb. 1 g/50 ml töménységű oldatot készítünk. Az oldatot 0°C-ra hűtjük. Kb. 3,0 mólekvivalens redukálószerrel, például lítium-alumínium-hidridet adunk egy aprotikus oldószerhez (például tetrahidrofuránhoz vagy dietil-éterhez, előnyösen tetrahidrofuránhoz), és a keletkezett szuszpenziót visszafolyatás közben forraljuk. Az (5) általános képletű vegyület oldatát részletekben a forralt szuszpenzióhoz adjuk, és az elegyet kb. 18 órán át keverés és visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet kb. szobahőmérsékletre hűtjük, és a reakciót leállítjuk. A visszamaradó szilárd anyagot kiszűrjük, és az

elegyet az oldószer eltávolításával betöményítjük. A terméket megfelelő oldószerrel (például etil-acetáttal) extraháljuk. A (8) általános képletű, adott esetben helyettesített 2-anilino-3-(amino-metil)-piridint a megfelelő (9) általános képletű vegyület előállítására további tisztítás nélkül használjuk fel.

(9) általános képletű vegyület előállítása

Egy (9) általános képletű, 1-(adott esetben helyettesített fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont egy (8) általános képletű vegyületből az [A] reakcióvázlattal kapcsolatban, a (6) általános képletű vegyület előállítására leírt eljárással állítunk elő.

(I) általános képletű vegyület előállítása, amelyben X -CH<sub>2</sub>- csoport

Egy adott esetben helyettesített (3-heteroaril-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont vagy 3-(aril-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont, azaz olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben Y -CH<sub>2</sub>- csoport, egy (9) általános képletű vegyület és egy (10) általános képletű, megfelelően helyettesített heteroaril-alkil-halogenid vagy aril-alkil-halogenid reakciójával állítunk elő az [A] reakcióvázlattal kapcsolatban, az Y helyén -C(O)- csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására leírt eljárás szerint.

Kiindulási anyagok a [C], [D], [E], [F], [G], [H] és [J] reakcióvázlatok szerinti reakciókhoz

A [C], [D], [E], [F], [G], [H] és [J] reakcióvázlatok szerinti reakciókhoz a kiindulási anyagokat az [A] reakcióvázlat [(I) általános képletű vegyületek, amelyekben Y



-C(O)- csoport] és a [B] reakcióvázlat [(I) általános képletű vegyületek, amelyekben Y -CH<sub>2</sub>- csoport] szerinti eljárásokkal állítjuk elő. Az 5-(metoxi-karbonil)-2-metil-piridint [(11) általános képletű vegyület] az Aldrich Chemical Company-től kaptuk.

#### (12) általános képletű vegyület előállítás

Egy (adott esetben helyettesített metoxi-karbonil-heteroaril- vagy adott esetben helyettesített metoxi-karbonil-aril)-vegyületet (azaz olyan (11) általános képletű vegyületet, amelyben R<sup>7</sup> aril- vagy heteroarilcsoport és n értéke 1 vagy 2) közömbös oldószerben (például toluolban) oldunk, és az oldatot -50 és -100°C közötti hőmérsékletre, előnyösen kb. -78°C-ra hűtjük. Ezután 2 mólekvalens redukálószer, például diizobutil-alumínium-hidridet adunk részletekben hozzá. A reakcióelegyet kb. 1 órán át keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és a keverést kb. 10-26, előnyösen kb. 18 órán át folytatjuk. A reakciót oldószer, például metanol részletekben való hozzáadásával, azután sav (például 1 mólos sósav) adagolásával állítjuk le. A kívánt terméket alkalmas szerves oldószerrel végzett extrakcióval különítjük el, így a (12) általános képletű, megfelelő, adott esetben helyettesített hidroximetil-hetero- vagy adott esetben helyettesített hidroximetil-aril-vegyületet kapjuk, amelyet a következő lépésben további tisztítás nélkül használunk fel.

#### (I) általános képletű vegyület előállítás

1-(Adott esetben helyettesített fenil)-3-(adott esetben helyettesített heteroaril- vagy aril)-alkil-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont és 1-(adott esetben helyette-

sített fenil)-3-(adott esetben helyettesített heteroaril- vagy aril)-alkil-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont például a Mitsunobu O. és munkatársai által a Synthesis, Jan. 1981, 1-28 irodalmi helyen leírt módon vagy a következő eljárással állíthatunk elő.

Egy adott esetben helyettesített pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont vagy pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont [azaz olyan (6) vagy (9) általános képletű vegyületet, amelyet például az [A], illetve a [B] reakcióvázlattal kapcsolatban leírt módon állítunk elő] oldószerben, például tetrahidrofuranban vagy dietil-éterben, előnyösen tetrahidrofuranban oldunk. Ehhez az oldathoz kb. 1 mólekvivalens adott esetben helyettesített hidroximetil-hetero- vagy adott esetben helyettesített hidroximetil-aril-vegyületet [azaz (12) általános képletű vegyületet] és kb. 2 mólekvivalens trifenil-foszfint adunk keverés közben, közömbös atmoszféra alatt, kb. szobahőmérsékleten. Ezután kb. 2 mólekvivalens diizopropil-azodikarboxilát megfelelő oldószerrel (például tetrahidrofuránnal) készült oldatát adjuk a reakcióelegyhez részletekben, keverés közben. A reakcióelegyet kb. szobahőmérsékleten, közömbös atmoszféra alatt kb. 1,5-4,5 órán át, előnyösen kb. 3 órán át tovább keverjük. Az oldószert eltávolítjuk, és a terméket kromatográfiásan különítjük el és tisztítjuk, így a megfelelő 1-(adott esetben helyettesített fenil)-3-(adott esetben helyettesített heteroaril- vagy aril)-alkil-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont és 1-(adott esetben helyettesített fenil)-3-(adott esetben helyettesített heteroaril- vagy aril)-alkil-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont kapunk.

(I) általános képletű vegyület előállítása, amelyben  $R^3$  $-C(O)NH_2$  csoport

Egy 1-(adott esetben helyettesített ciano-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont vagy -pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont [amelyet az [A] reakcióvázlat szerint (amikor Y jelentése  $-C(O)-$  csoport) vagy a [B] reakcióvázlat szerint (amikor Y jelentése  $-CH_2-$  csoport) állítunk elő, ahol a (3) általános képletű reaktáns 2-, 3-, 4-, 5- vagy 6-ciano-anilin] vízben szuszpendálunk, a szuszpenzió koncentrációja kb. 1,5 mmol/ml. A szuszpenzióhoz 50 mólekvi-valens tömény kénsavat adunk, majd kb. 60-120°C közötti hőmérsékleten, előnyösen kb. 90°C-on melegítjük kb. 1,5-4,5 órán át, előnyösen kb. 3,0 órán át. A reakciót 10%-os nátrium-karbonát-oldat vagy hasonló semleges pH-ig való adagolásával állítjuk le. Az oldószereket eltávolítjuk, és a terméket kromatográfiásan különítjük el és tisztítjuk, így adott esetben helyettesített 1-(karbamoil-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont vagy -pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont, azaz olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és/vagy  $R^6$   $-C(O)NH_2$  csoport.

Alumínium-amid, metil-alumínium-amid és dimetil-alumínium-amid reagenst például a Weinreb M. és munkatársai által a Synthetic Communications, 12(13), 989-1003 (1982) irodalmi helyen leírt módon vagy a következő eljárásokkal állíthatunk elő.

Alumínium-amid reagens előállítása

Ammónium-kloridot finoman elporítunk, és megfelelő oldószerezrel (például toluollal) kb. 1 mmol/ml töménységű

oldatot készítünk belőle, amelyet közömbös atmoszférában, kb. szobahőmérsékleten, kb. 30 percig keverünk, majd 0-5°C-ra hűtünk. 2 mólos toluolos trimetil-alumínium-oldatból kb. 1 mólekvivalens mennyiséget a fenti oldathoz adunk, így alumínium-amid reagens képződik.

Metil-alumínium-amid és dimetil-alumínium-amid reagens előállítása

A fenti eljárást követjük, azonban az ammónium-kloridot metil-ammónium-kloriddal vagy dimetil-ammónium-kloriddal helyettesítjük, így metil-alumínium-amid és dimetil-alumínium-amid reagenst kapunk.

(I) általános képletű vegyület előállítása, amelyben  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és/vagy  $R^6$   $-C(O)NR^8R^9$  általános képletű csoport, ebben  $R^8$  és  $R^9$  hidrogénatom

Egy 1-[adott esetben helyettesített (metoxi-karbonil)-fenil]-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont vagy -pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont [azaz olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és/vagy  $R^6$   $-C(O)-OCH_3$ , és amelyet például az [A] reakcióvázlatban (amikor Y jelentése  $-C(O)-$  csoport) vagy a [B] reakcióvázlatban (amikor Y jelentése  $-CH_2-$  csoport) leírt módon állítunk elő] alkalmas oldószerben, például toluolban szuszpendálunk, a szuszpenzió koncentrációja kb. 1 mmol/10 ml. A szuszpenzióhoz kb. 3 mólekvivalens fentebb előállított alumínium-amid reagenst adunk. A szuszpenziót 60-100°C-on, előnyösen kb. 80°C-on melegítjük, és kb. 3-7, előnyösen kb. 5 órán át keverjük. A reakcióelegyet hagyjuk kb. szobahőmérsékletre hűlni, és a reakciót savas oldat, például 5%-os sósav hozzáadásával leállítjuk, majd az elegyet bázis-

sal semlegesítjük. Az oldószereket eltávolítjuk, és a terméket kromatográfiásan elkülönítjük és tisztítjuk. Így egy adott esetben helyettesített 1-(karbamoil-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont vagy -pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont, azaz olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és/vagy  $R^6$   $-C(O)-NR^8R^9$  általános képletű csoport, ebben  $R^8$  és  $R^9$  hidrogénatom.

(I) általános képletű vegyület előállítása, amelyben  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és/vagy  $R^6$   $-C(O)NR^8R^9$  általános képletű csoport, ebben  $R^8$  hidrogénatom és  $R^9$  metilcsoport

A fentebb leírt eljárást követjük, és az alumínium-amid reagenst metil-alumínium-amid reagenssel helyettesítve adott esetben helyettesített 1-(metil-karbamoil-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont vagy -pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont, azaz olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és/vagy  $R^6$   $-C(O)-NR^8R^9$  általános képletű csoport, ebben  $R^8$  hidrogénatom és  $R^9$  metilcsoport.

(I) általános képletű vegyület előállítása, amelyben  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és/vagy  $R^6$   $-C(O)NR^8R^9$  általános képletű csoport, ebben  $R^8$  és  $R^9$  metilcsoport

A fentebb leírt eljárást követjük, és az alumínium-amid reagenst dimetil-alumínium-amid reagenssel helyettesítve adott esetben helyettesített 1-(dimetil-karbamoil-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont vagy -pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont, azaz olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és/vagy  $R^6$   $-C(O)-NR^8R^9$  általános képletű csoport, ebben  $R^8$  és  $R^9$  metilcsoport.

(I) általános képletű vegyület előállítása, amelyben  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és/vagy  $R^6$  -S(O)CH<sub>3</sub> csoport

Egy 1-[adott esetben helyettesített (metil-tio)-fenil]-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont vagy -pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont [azaz olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és/vagy  $R^6$  -SCH<sub>3</sub>, és amelyet például az [A] reakcióvázlatban (amikor Y jelentése -C(O)- csoport) vagy a [B] reakcióvázlatban (amikor Y jelentése -CH<sub>2</sub>- csoport) leírt módon állítunk elő] alkalmas oldószerben, például metilén-dikloridban oldunk, és az oldatot kb. 0°C-ra hűtjük. Az oldathoz kb. 1 mólekvalens oxidálószer, például m-klór-peroxibenzoesavat adunk. A reakcióelegyet kb. 0°C-on kb. 2 órán át keverjük. Ezután például 10%-os nátrium-szulfát-oldattal, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, és megfelelő oldószerrel való extrakcióval végzett elkülönítés és tisztítás, majd szárítás után 1-(metil-szulfinil-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont vagy -pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont, azaz olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és/vagy  $R^6$  -S(O)-CH<sub>3</sub> csoport.

(I) általános képletű vegyület előállítása, amelyben  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és/vagy  $R^6$  -S(O<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub> csoport

Egy 1-[adott esetben helyettesített (metil-tio)-fenil]-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont vagy -pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont [azaz olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és/vagy  $R^6$  -SCH<sub>3</sub>, és amelyet például az [A] reakcióvázlatban (amikor Y jelentése -C(O)- csoport) vagy a [B] reakcióvázlatban (amikor Y je-

lentése  $-CH_2-$  csoport) leírt módon állítunk elő] alkalmas oldószerben, például metanolban oldunk, és az oldatot kb.  $0^\circ C$ -ra hűtjük. Ezután kb. 3 mólekvivalens oxidálószer, például kálium-peroxi-monoszulfátot, azaz  $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$  vegyületet (ez a reagens a kereskedelemben "OXONE<sup>R</sup>" néven szerezhető be az Aldrich Chemical Company-től), előnyösen 50%-os vizes  $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$  oldatot adunk. A reakcióelegyet kb. szobahőmérsékleten kb. 4 órán át keverjük. A kívánt terméket a reakcióelegyből extrakcióval különítjük el és tisztítjuk, így a kívánt adott esetben helyettesített 1-(metil-szulfonil-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont vagy -pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont, azaz olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és/vagy  $R^6$   $-S(O_2)-CH_3$ .

(I) általános képletű vegyület előállítás, amelyben  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és/vagy  $R^6$   $-CH_2OH$  csoport

Egy 1-[adott esetben helyettesített (metoxi-karbonil)-fenil]-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont vagy -pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont [azaz olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és/vagy  $R^6$   $-C(O)-OCH_3$ , és amelyet például az [A] reakcióvázlatban (amikor Y jelentése  $-C(O)-$  csoport) vagy a [B] reakcióvázlatban (amikor Y jelentése  $-CH_2-$  csoport) leírt módon állítunk elő] alkalmas oldószerben, például toluolban oldunk (az oldat koncentrációja kb. 1 mmol/10 ml), és az oldatot  $-50^\circ C$  és  $-100^\circ C$  közötti hőmérsékletre, előnyösen kb.  $-78^\circ C$ -ra hűtjük közömbös atmoszférában. Ehhez az oldathoz kb. 2 mólekvivalens redukálószer, például toluolos diizobutil-alumínium-hidridet (azaz DIBAL-t), nátrium-bór-hidrid

komplexet, előnyösen toluolos DIBAL-t adunk kb.  $-78^{\circ}\text{C}$ -on, részletekben. Kb. 30 perc eltelte után a reakcióelegyet hagyjuk kb.  $0^{\circ}\text{C}$ -ra melegedni, és kb. 15 mólekvivalens nátrium-fluoridot és vizet (kb. 1 ml/0,3 g nátrium-fluorid) adunk hozzá. Az oldatot kb. 5 percig keverjük, hagyjuk kb. szobahőmérsékletre melegedni, és azután kb. 30 percig élénken keverjük. A reakcióelegyet ezután extraháljuk. A kívánt terméket a szerves fázisból kinyerjük, így adott esetben helyettesített 1-(hidroxi-metil-fenil)-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont vagy -pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont, azaz olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  és/vagy  $\text{R}^6$  - $\text{CH}_2\text{OH}$  csoport.

(I) általános képletű vegyület előállítása, amelyben  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  és/vagy  $\text{R}^6$  - $\text{NH}_2$  csoport

Egy 1-[adott esetben helyettesített (metoxi-karbonil)-fenil]-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont vagy -pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont [azaz olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  és/vagy  $\text{R}^6$  - $\text{NO}_2$  csoport, és amelyet például az [A] reakcióvázlatban (amikor Y jelentése - $\text{C}(\text{O})$ - csoport) vagy a [B] reakcióvázlatban (amikor Y jelentése - $\text{CH}_2$ - csoport) leírt módon állítunk elő] alkalmas oldószerben, például metanolban oldunk, az oldat koncentrációja kb. 0,02 mmol/ml. Redukálószerből, így hidrazin-hidrátból és Raney-nikkel reagensből oldatot készítünk, oly módon, hogy kb. 1,5 mólekvivalens hidrazin-hidrátot, kb. 1,5 mólekvivalens Raney-nikkelt egy oldószerben, például metanolban oldunk, az oldat koncentrációja kb. 0,02 mmol/ml oldószer, és az oldatot kb. 5 percig visszafo-



lyatás közben forraljuk. A kiindulási anyag oldatát a redukálószerhez csepegtetjük, majd a reakcióelegyet kb. 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután például celiten vagy hasonló anyagon át szűrjük, és a kiszűrt anyagot egy oldószerrel, például metanollal mossuk. A szűrletből az oldószereket eltávolítjuk, és a terméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tovább tisztítjuk, így egy adott esetben helyettesített 1-(amino-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4(1H,3H)-diont vagy -pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont, azaz olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és/vagy  $R^6$  jelentése  $-NH_2$  csoport.

#### (I) általános képletű vegyületek N-oxidjának előállítása

Egy 1-(adott esetben helyettesített fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont vagy -pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H,3H)-ont [azaz olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben  $R^7$  N-heteroaril-csoport, és amelyet például az [A] reakcióvázlatban (amikor Y jelentése  $-C(O)-$  csoport) vagy a [B] reakcióvázlatban (amikor Y jelentése  $-CH_2-$  csoport) leírt módon állítunk elő] alkalmas oldószerben, például metilén-dikloridban vagy tetrahidrofuranban oldunk, és az oldatot kb.  $0^\circ C$ -ra hűtjük. Az oldathoz kb. 0,5 mólekvalens oxidálószerrel, például m-klór-peroxibenzoesavat adunk. A reakcióelegyet kb.  $0^\circ C$ -on kb. 1 órán át keverjük, majd hagyjuk kb. szobahőmérsékletre melegedni, és a keverést még kb. 12-24, előnyösen kb. 18 órán át folytatjuk. A reakcióelegyet kb. 10 mólekvalens (moláris felesleg) alkalmas kvencselő reagenssel (például nátrium-szulfáttal, nátrium-karbonáttal) kezeljük, és kb. 1-2 órán át, előnyösen

kb. 1,5 órán át keverjük. A kívánt terméket szilárd formában különítjük el a reakcióelegy szűrésével, és mosás és szárítás után a pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion vagy -pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-on kiindulási anyag megfelelő, kívánt N-oxidját kapjuk.

#### (I) általános képletű vegyület sójának előállítás

Az (I) általános képletű vegyület gyógyászatilag elfogadható sóit úgy állítjuk elő, hogy egy (I) általános képletű vegyületet megfelelő oldószerben, például metanolban oldunk, az oldathoz 1-3 mólekvivalens, előnyösen kb. 2 mólekvivalens megfelelő savat (például sósavat) vagy bázist (például alkáliföldfém-hidroxidot, így lítium-hidroxidot, kalcium-hidroxidot, kálium-hidroxidot, nátrium-hidroxidot vagy hasonlót; előnyösen nátrium-hidroxidot) adunk keverés közben. A sót liofilezéssel vagy kicsapással, olyan módszerek alkalmazásával különítjük el, amelyek a szakember számára ismertek.

#### **Előnyös vegyületek**

Jelenleg azokat az (I) általános képletű vegyületeket részesítjük előnyben, amelyekben Y -C(O)- csoport, különösen amelyekben R<sup>7</sup> piridilcsoport (különösen 4-piridil- vagy 3-piridil-csoport), R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> hidrogénatom, n értéke 1 és R<sup>3</sup> egy elektronszívó szubsztituens, például halogénatom, előnyösen klóratom, nitrocsoport vagy metoxi-karbonilcsoport.

Különösen előnyösek az alábbi (I) általános képletű vegyületek:

1-(3-nitro-fenil)-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]-  
pirimidin-2,4(1H,3H)-dion, 1-(3-nitro-fenil)-3-(4-piridil-

metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion, 1-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion, 1-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion, 1-(3-klór-fenil)-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion és 1-(3-klór-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion.

#### Előnyös eljárások és utolsó lépések

Egy előnyös eljárás adott esetben helyettesített 1-aril-3-(heteroaril-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion vagy 1-aril-3-(heteroaril-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-on előállítására egy megfelelően helyettesített pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion vagy pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-on és egy megfelelően helyettesített heteroaril-alkil-halogenid erős bázis jelenlétében végzett reakcióját foglalja magában.

Egy előnyös eljárás adott esetben helyettesített 1-aril-3-(2,5-dimetil-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion vagy 1-aril-3-(2,5-dimetil-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-on előállítására abban áll, hogy egy megfelelően helyettesített pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont vagy pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont egy megfelelően helyettesített heteroaril-alkil-alkohollal intermolekuláris dehidratálószer (például DIAD és trifenil-foszfin kombinációjának) jelenlétében reagáltatunk.

Egy előnyös eljárás adott esetben helyettesített 1-(karbamoil-fenil)-3-(heteroaril-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion vagy 1-(karbamoil-fenil)-3-heteroaril-

alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-on előállítására abban áll, hogy egy megfelelően helyettesített 1-(ciano-fenil)-3-(heteroaril-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-(1H,3H)-diont vagy 1-(ciano-fenil)-3-(heteroaril-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont erős savval reagáltattunk.

Egy előnyös eljárás adott esetben helyettesített 1-(N-alkil-karbamoil-fenil)-3-(heteroaril-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion vagy 1-(N-alkil-karbamoil-fenil)-3-(heteroaril-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-on előállítására abban áll, hogy egy megfelelően helyettesített 1-(metoxi-karbonil-fenil)-3-(heteroaril-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont vagy 1-(3-metoxi-karbonil-fenil)-3-(heteroaril-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont megfelelően helyettesített alumínium-amid reagenssel reagáltattunk.

Egy előnyös eljárás adott esetben helyettesített 1-(metil-szulfinil-fenil)-3-(heteroaril-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion vagy 1-(metil-szulfinil-fenil)-3-(heteroaril-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-on előállítására abban áll, hogy egy megfelelően helyettesített 1-(metil-tio-fenil)-3-(heteroaril-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont vagy 1-(metil-tio-fenil)-3-(heteroaril-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont oxidálószerrel reagáltattunk.

Egy előnyös eljárás adott esetben helyettesített 1-(metil-szulfonyl-fenil)-3-(heteroaril-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion vagy 1-(metil-szulfonyl-fenil)-3-(heteroaril-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-on

előállítására abban áll, hogy egy megfelelően helyettesített 1-(metil-tio-fenil)-3-(heteroaryl-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont vagy 1-(metil-tio-fenil)-3-(heteroaryl-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont oxidálószerrel reagáltatunk.

Egy előnyös eljárás adott esetben helyettesített 1-(hidroxi-metil-fenil)-3-(heteroaryl-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion vagy 1-(hidroxi-metil-fenil)-3-(heteroaryl-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-on előállítására abban áll, hogy egy megfelelően helyettesített 1-(metoxi-karbonil-fenil)-3-(heteroaryl-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont vagy 1-(metoxi-karbonil-fenil)-3-(heteroaryl-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont redukálószerrel reagáltatunk.

Egy előnyös eljárás adott esetben helyettesített 1-(amino-fenil)-3-(heteroaryl-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion vagy 1-(amino-fenil)-3-(heteroaryl-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-on előállítására abban áll, hogy egy megfelelően helyettesített 1-(nitro-fenil)-3-(heteroaryl-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont vagy 1-(nitro-fenil)-3-(heteroaryl-alkil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont redukálószerrel reagáltatunk.

A jelen találmány szerinti vegyületek, ezen belül a vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói és észterei, és a vegyületeket tartalmazó készítmények különösen hasznos gyulladásellenes, asztmaellenes, immunszuppresszív, allograft rejekció ellenes, graft-vs-host betegség ellenes, allergia (például asztma, orrnyálkahártya-gyulladás, atópiás dermatitis) ellenes, autoimmun betegség ellenes vagy fájda-

lomcsillapító hatású szerek. A találmány szerinti vegyületek a PDE IV enzimet szelektíven gátolják, ezáltal módosítják a cAMP szinteket. Így ezek a vegyületek olyan állapotok vagy betegségek kezelésére használhatók, amelyeket a leukocita cAMP modulál.

Például a gyulladás, az autoimmun betegségek, a graft-vs-host betegség és az allograft rejekció olyan állapotok, amelyeket a limfocita sejtek szaporodása hoz létre. A sejt-szaporodást a cAMP speciális szinten való jelenléte idézi elő. A limfocita sejtek szaporodásának gátlása a cAMP szintjének növekedésével valósul meg, amely növekedés a limfocita foszfodiészteráz gátlásának eredménye.

A vegyületek PDE IV enzimet gátló hatását és szelektivitását a következőkben, például a 23. példában leírt eljárással vagy annak módosított változataival határozzuk meg.

A találmány szerinti vegyületek immunmodulátor és gyulladásellenes hatásának meghatározása különböző módszerekkel, *in vitro* és *in vivo* eljárásokkal történhet.

A limfociták mitogén stimulálásra bekövetkező szaporodásának gátlását Greaves és munkatársai által leírt eljárásokkal ["Activation of human T and B lymphocytes by polyclonal mitogens", *Nature*, 248, 691-701 (1974)] vagy azok módosított változataival (ld. a 24. példát) határozzuk meg.

Az antigén kihívásra válaszként bekövetkező limfocita aktiválás gátlását *in vitro* egy citolitikus T-sejt assay (CTL) alkalmazásával, ahogy azt Wunderlich és munkatársai a *Nature*, 228, 62 (1970) irodalmi helyen leírták, vagy annak módosított változata szerint határozzuk meg.

Az immun modulálás vizsgálata *in vivo* a Jerne-féle

hemolitikus plak assay-vel [Jerne és munkatársai, "The agar plaque technique for recognizing antibody producing cells", Cell-bound Antibodies, Amos, B. és Kaprowski, H. szerkesztők (Wistar Institute Press, Philadelphia), 1963, 109. oldal] vagy annak módosított változatával történik (ld. a 25. példát).

A gyulladásellenes hatást az arachidonsavval indukált egér fül-ödéma vizsgálattal [Young és munkatársai, J. Invest. Derm., 82:367-371 (1984)] határozzuk meg (ld. a 26. példát).

A gyulladásellenes hatást meghatározhatjuk az adjuváns arthritis módszerrel is [Pearson C. M., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 91:95-101 (1956)], vagy annak módosított változatával (ld. a 27. példát).

Az autoimmun-ellenes hatás meghatározását Theofilopoulos és munkatársai módszerével [Advances in Immunology, 37, 269-390 (1985), 274-276], autoimmun betegségben szenvedő MRL/lpr egerek kezelésével, és az egerek túlélésének vizsgálatával, vagy a módszer módosított változatával végezhethetjük (ld. a 28. példát).

A fájdalomcsillapító hatás meghatározásához a fenilkinonnal indukált egér remegési tesztet használjuk [Hendershot és munkatársai, J. Pharmacol. Exp. Ther., 125:237-240 (1959)] (ld. a 29. példát).

A találmány szerinti vegyületeket gyógyászati szempontból hatásos dózisokban, azaz olyan mennyiségben adagoljuk, amely az erre rászoruló emlősnek beadva elegendő a hatásos kezeléshez, ahogy azt az előzőekben leírtuk (például a gyulladás, fájdalom és/vagy láz emlősben való csökkentésé-

re vagy más módon való kezelésére). A hatásos vegyületeket és sóikat bármely hasonló célra szolgáló szer adagolására elfogadott módon beadhatjuk.

A készítményben a hatóanyag szintje a szakemberek által alkalmazott teljes tartományon belül, például kb. 0,01 tömeg% és kb. 99,99 tömeg% között, a segédanyag tömege kb. 0,01 tömeg% és 99,99 tömeg% között változhat a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva. A hatóanyag előnyösen 10 tömeg% és kb. 70 tömeg% közötti mennyiségben van jelen.

Általában egy elfogadható napi dózis például a beteg testtömegére vonatkoztatva kb. 0,001 és 50 mg közötti mennyiség, előnyösen kb. 0,05-25 mg/kg testtömeg/nap, és legelőnyösebben kb. 0,01-10 mg/kg testtömeg/nap. Így egy 70 kg testtömegű személy esetében a dózistartomány kb. 0,07 mg és 3,5 g/nap, előnyösen kb. 3,5 mg és 1,7 g/nap, legelőnyösebben kb. 0,7 mg és 0,7 g/nap között változik a kezelendő egyéntől és betegállapottól függően. Az ilyen alkalmazással kapcsolatos optimalizálás a szakember hatáskörébe tartozik.

Az adagolás bármely elfogadott szisztémás vagy helyi úton, így például parenterálisan, orálisan (különösen a gyermekeknek szánt készítmények esetében), intravénásan, nazálisan, transzdermálisan vagy topikálisan, szilárd, félszilárd vagy folyékony dózisformák, így például tabletták, kúpok, pirulák, kapszulák, porok, oldatok, szuszpenziók, aeroszolok, emulziók és hasonlóak, előnyösen pontos dózisok adagolását lehetővé tevő alkalmas egységdózisok formájában történhet. A készítmények hagyományos gyógyszerészeti hordozót vagy segédanyagot és (I) általános képletű hatóanyagot tartalmaznak, emellett még más gyógyhatású



anyagot, hordozókat, adjuvánsokat és más anyagokat is magukba foglalhatnak. A hordozókat különféle olajok, így kőolajból származó, növényi, állati vagy szintetikus eredetű olajok, például földimogyoróolaj, szójaolaj, ásványi olaj, szézámolaj és hasonlóak közül választhatjuk. Víz, sóoldat, vizes dextróz és a glikolok az előnyös folyékony hordozók, különösen az injektálható oldatok esetében. Megfelelő gyógyszerészeti hordozók többek között a keményítő, cellulóz, talkum, glükóz, laktóz, szacharóz, zselatin, maláta, rizs, liszt, mészkő, szilikagél, magnézium-sztearát, nátrium-sztearát, glicerín-monosztearát, nátrium-klorid, szárított fölözött tej, glicerín, propilénglikol, víz, etanol és hasonlóak. Más alkalmas gyógyszerészeti hordozókat és formálásukat a "Remington's Pharmaceutical Sciences" kézikönyvben E. W. Martin ismerteti.

Kívánt esetben a gyógyászati készítmény tartalmazhat még nemtoxikus kiegészítő anyagokat, így nedvesítő- vagy emulgeálószereket, pH-pufferelő szereket és hasonlókat, így például nátrium-acetátot, szorbitán-monolaurátot, trietanolamin-oleátot és hasonlókat.

A jelen találmány szerinti vegyületeket általában gyógyászati készítmény formájában adjuk be, amely gyógyszerészeti segédanyaggal kombinálva tartalmazza az (I) általános képletű vegyületet. A hatóanyag szintje a szakemberek által alkalmazott teljes tartományban, például 0,01 tömeg% és kb. 99,99 tömeg% között, és a segédanyag mennyisége 0,01 tömeg% és 99,99 tömeg% között változik. A készítmény előnyösen kb. 3,5-60 tömeg% közötti mennyiségű gyógyászatilag hatásos anyagot tartalmaz, a fennmaradó részt gyógyászatilag

elfogadható segédanyagok adják.

A gyógyszerek adagolásának egyik fontos módja az intravénás injekció. A jelen találmány szerinti vegyületek ezen az úton beadhatók. A vegyületet, sóját, észterét vagy éterét alkalmas oldószerben, például vízben vagy sóoldatban feloldjuk vagy liposzómás készítménybe foglaljuk, majd egy elfogadható infúziós folyadékban diszpergáljuk. A találmány szerinti vegyület jellemző napi dózisát egyetlen infúzió vagy periódikus időközökre elosztott infúziósorozat formájában adhatjuk be.

Az orális adagolást az (I) általános képletű vegyület kényelmes napi beadási módjaként használhatjuk, ahol a dózist a fájdalmat kiváltó ok vagy a veseelégtelenség mértékétől függően, illetve az egyidejűleg adagolt más gyógyszerek toxikus hatásának kompenzálását szem előtt tartva állapítjuk meg. Ilyen orális adagolás céljára gyógyszer-szerűen elfogadható, nem-toxikus készítményt állítunk elő bármely szokásosan alkalmazott segédanyag, például gyógyszerészeti minőségű mannit, laktóz, keményítő, magnézium-sztearát, nátrium-szacharin, talkum, cellulóz, glükóz, zselatin, szacharóz, magnézium-karbonát és hasonlóak felhasználásával. Az ilyen készítmények oldatok, szuszpenziók, tabletták, pirulák, kapszulák, porok, nyújtott hatású készítmények és hasonlóak lehetnek. Az ilyen típusú készítmények kb. 0,01 tömeg/tömeg% és 99,99 tömeg/tömeg%, de előnyösen 25 tömeg/tömeg% és kb. 80 tömeg/tömeg% közötti mennyiségű (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak.

A készítményeket előnyösen kapszula, pirula vagy tableta formájában állítjuk elő, és így a készítmény a hatóa-

anyag mellett hígító anyagokat, például laktózt, szacharózt, dikalcium-foszfátot és hasonlókat; szétesést elősegítő anyagokat, így keményítőt vagy annak származékait; kenőanyagot, így magnézium-sztearátot és hasonlókat; és kötőanyagokat, például keményítőt, polivinilpirrolidont, akácmézgát, zselatint, cellulózt és származékait és hasonló anyagokat tartalmaz. Gyermekek esetében az orális adagolás előnyösen folyékony készítmények, így szirup vagy szuszpenzió formájában történik.

A gyógyszernek közvetlenül a légutakba való juttatásának hatékony eszköze az aeroszol formájában történő adagolás. Ennek a módszernek több előnye van: 1) eliminálja az enzimatis le bomlás vagy a gyomor-bél szakaszból történő rossz felszívódás hatását, valamint a hatóanyagnak azt a veszteségét, amely a májon való első áthaladás miatt következik be; 2) módszert szolgáltat olyan gyógyászati anyagok adagolására, amelyek molekulaméretük, töltésük vagy extrapulmonális helyekhez való affinitásuk miatt egyébként nem jutnának el a cél-helyükre a légutakba; 3) gyors felszívódást biztosít a tüdő-léghólyagokon keresztül; és elkerüli, hogy más szervrendszert tegyünk ki a gyógyszer hatásának, ami olyankor fontos, amikor ez a hatás nemkívánt mellékhatásokat okozhat. Ezen okok miatt az aeroszol formájában történő adagolás különösen előnyös asztma, helyi tüdőfertőzések és a tüdő és légutak más betegségei és betegállapotainak kezelésekor.

A gyógyászati inhaláló szerkezeteknek három típusa ismeretes, a permetező inhalátor, a mért dózisú inhalátor (metered dose inhalator, MDI) és a száraz por inhalátor (dry

powder inhalator DPI). A permetező szerkezet nagysebességű levegőáramot hoz létre, amely a folyékony formált alakban levő gyógyszert köd formájában juttatja a beteg légutaiba. A mért dózisú inhalátorok jellemzően nyomás alatti gázzal készülnek. Használatkor a szerkezet a nyomás alatt levő gázzal a gyógyszer mért mennyiségét bocsátja ki, így a szer meghatározott mennyiségének adagolása szempontjából megbízható módszert képvisel. A gyógyszer vivőgázaként klór-fluor-szén (CFC) vegyületeket alkalmaznak. Az utóbbi években a CFC gázokat összekapcsolták a föld ózonrétegének elvékonyodásával. Ennek eredményeként más, ózont nem károsító vivőgázok után kutatnak, amelyekkel a CFC-ket helyettesíteni lehet.

A száraz por inhalátor a gyógyszert szabadon folyó por formájában adagolja, amelyet a szerkezet a beteg által beszívott légaramban diszpergálja belégzéskor. Ahhoz, hogy a por szabadon folyó legyen, a gyógyszert segédanyaggal, például laktózzal formálják. A gyógyszer mért mennyiségét kapszula formában tartják, és ebből kerül beadásra minden alkalommal. A száraz por inhalátorokra példaként a Spinhaler-t (dinátrium-kromoglikát adagolására), a Rotahaler-t (albuterol adagolására) és a Turbuhaler-t (terbutalin-szulfát adagolására) említjük. Minden fenti módszer alkalmazható a jelen találmány szerinti vegyületek adagolására, különösen asztma és más hasonló vagy a légutakkal kapcsolatos rendellenességek kezelésére.

A lipszómákon alapuló gyógyászati készítmények humán klinikai kipróbálására az utóbbi időkben került sor. Az ilyen készítmények adagolásából származó előnyökről úgy gondolják, hogy a szövetben való eloszlás és a farmakokine-

तिकai paraméterek tekintetében bekövetkező előnyös változásokra vezethetők vissza, amelyeket a hatóanyagnak a liposzómákba foglalása eredményez, és ezt a megoldást a szakember a jelen találmány szerinti vegyületek esetében is alkalmazhatja.

A készítményeket tervezhetik úgy, hogy a hatóanyagot a beteg helyre [ld. Lopez-Berestein és munkatársai, J. Infect. Dis., 151:704-710 (1985); Gotfredsen és munkatársai, Biochemical Pharmacology, 32:3389-3396 (1983)]; vagy a retikuloendoteliális rendszerhez szállítsa [ld. Eppstein és munkatársai, Int. J. Immunotherapy, 2:115-126 (1986)]; a hatás időtartamát növelje [ld. Gabizon és munkatársai, Cancer Res., 42:4734 (1982); Eppstein és munkatársai, Delivery Systems for Peptide Drugs, Eds. S. S. Davis, L. Illum és E. Tomlinson, Plenum Pub. Corp., New York, 277-283; C. A. Hunt, Biochemica et Biophysica Acta, 719:450-463 (1982); és Senior és munkatársai, Biochemica et Biophysica Acta, 839:1-8 (1985)] vagy hogy a hatóanyagot távoltartsa olyan szervektől, amelyek annak mérgező hatására különösen érzékenyek [ld. Weinstein és munkatársai, Pharmac. Ther., 24:207-233 (1983); Olson és munkatársai, Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 18:167-176 (1982); és Gabzion és munkatársai, ld. fentebb].

Injektálásra vagy orális adagolásra alkalmas szabályozott hatóanyagleadású liposzómás folyadékkészítményeket a 4 016 100 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetnek. A 4 348 384 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban bélben oldódó kapszulákba töltött liofilizált lipszoma/peptid hatóanyagkeverék orális adagolására ajánlják liposzómák alkalmazását.

Kúpok formájában való szisztémás adagolásra használt hagyományos kötőanyagok és hordozók például a polialkilglikolok vagy trigliceridek, így a PEG 1000 (96%) és PEG 4000 (4%). Ilyen kúpokat például kb. 0,5 tömeg/tömeg% és kb. 10 tömeg/tömeg%, előnyösen kb. 1 tömeg/tömeg% és kb. 2 tömeg/tömeg% közötti mennyiségű hatóanyagtartalmú keverékekből készítünk.

Folyékony gyógyászati készítményeket például úgy állíthatunk elő, hogy valamely hatóanyagot (kb. 0,5% és kb. 20% közötti mennyiségben) és kívánt esetben egy gyógyszerészeti adjuvánst valamely hordozóban, például vízben, sóoldatban, vizes dextrózban, glicerinben, etanolban és hasonlóban oldunk vagy diszpergálunk, így oldatot vagy szuszpenziót kapunk.

Az ilyen dózisformák előállítási módszerei ismertek vagy a szakember számára nyilvánvalóak; ld. például a Remington's Pharmaceutical Sciences című (Mack Publishing company, Easton, Pennsylvania 16th E., 1980) kézikönyvet. A beadandó készítmények mindenképpen olyan mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak, amely a jelen találmány kitanításaival összhangban a speciális kezelendő állapotok megszüntetése szempontjából hatékony.

Az alábbi előállítások és példák arra szolgálnak, hogy a szakember még jobban megértse és a gyakorlatban alkalmazni tudja a jelen találmányt. Ezek nem tekinthetők a találmány terjedelmét korlátozóaknak, csupán a találmány bemutatását célozzák.

#### 1. példa

Kálium-2-klór-nikotinát előállítása

1. (2) képletű vegyület

50 g (317,5 mmol) 2-klór-nikotinsavat 1400 ml etanolban szuszpendálunk. Ehhez az oldathoz keverés közben, közömbös atmoszférában 20 g (349,5 mmol) kálium-hidroxid pasztillát adunk részletekben, 30 perc alatt, szobahőmérsékleten. A szuszpenziót 18 órán át keverjük, miközben először tiszta oldat keletkezik, majd fehér csapadék válik ki, amely a 2-klór-nikotinsav káliumsója. Az oldószer háromnegyed részét eltávolítjuk. A csapadékot elkülönítjük, dietil-éterrel mossuk és levegőn szárítjuk. Így 58 g (296,5 mmol, 93%) kálium-2-klór-nikotinátot kapunk, amely 270°C felett olvad.

2. példa2-(3-Nitro-anilino)-3-karboxi-piridin előállítása2A) (4) általános képletű vegyület, amelyben R<sup>3</sup> nitrocsoport

89 g (455 mmol) kálium-2-klór-nikotinátot 630 ml dime-til-formamidban szuszpendálunk. Ehhez a szuszpenzióhoz 75,3 g (546 mmol) 3-nitro-anilint, 5,1 g (25,5 mmol) réz(II)-acetátot és 52,3 g (455 mmol) N-etil-morfolint adunk. A szuszpenziót nitrogénatmoszférában, keverés és visszafolytatás közben 4 órán át forraljuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük, és a pH-ját 6 mólos sósav adagolásával 4-5-re állítjuk. A reakcióelegyből sárga csapadékot különítünk el, amelyet vízzel mosunk és levegőn szárítunk. Így 66,3 g (256 mmol, 56%) 2-(3-nitro-anilino)-3-karboxi-piridint kapunk, amely 262-264°C-on olvad.

2B) Más (4) általános képletű vegyületek előállítása, amelyekben R<sup>2</sup>-R<sup>6</sup> jelentése változó

A 2A) példában leírt eljárást követve, és a 3-nitro-anilint például:

4-metil-3-nitro-anilinnel,  
3-ciano-anilinnel,  
anilinnel,  
3-klór-anilinnel,  
3-(metoxi-karbonil)-anilinnel,  
3-(metil-tio)-anilinnel és  
3-amino-acetofenonnal helyettesítve,  
2-(4-metil-3-nitro-anilino)-3-karboxi-piridint,  
2-(3-ciano-anilino)-3-karboxi-piridint, op. 246-247°C,  
2-anilino-3-karboxi-piridint,  
2-(3-klór-anilino)-3-karboxi-piridint,  
2-[3-(metoxi-karbonil)-anilino]-3-karboxi-piridint,  
2-[3-(metil-tio)-anilino]-3-karboxi-piridint, op. 170-  
172°C, és  
2-[3-(metil-karbonil)-anilino]-3-karboxi-piridint ka-  
punk.

### 3. példa

#### 2-(3-Nitro-anilino)-3-karbamoil-piridin előállítása

3A) (5) általános képletű vegyület, amelyben  $R^3$  nitrocsoport

66,3 g (256 mmol) 2-(3-nitro-anilino)-3-karboxi-piridint 1100 ml benzolban szuszpendálunk. Ehhez a szuszpenzióhoz keverés közben 66,3 ml tionil-kloridot csepegtetünk. A reakcióelegyet 4 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A szilárd anyag feleslegét a még forró oldatból kiszűrjük. Az oldószert az oldatból lepároljuk, és így 69,7 g (251 mmol, 98%) nyers 2-(3-nitro-anilino)-3-(klór-formil)-piridint, azaz savkloridot kapunk szilárd anyag formájában, amelyet a következő lépésben további tisztítás nélkül használunk fel.



A 2-(3-nitro-anilino)-3-(klór-formil)-piridint 2000 ml tetrahidrofuránban oldjuk, és 70 ml 30%-os ammónium-hidroxid-oldatot csepegtetünk hozzá keverés közben. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten még 18 órán át keverjük, majd vizet adunk hozzá a kivált szilárd ammónium-klorid feloldására. A tetrahidrofuránt lepároljuk, és a keletkezett vizes zagyot szűrjük, mossuk, így sárga szilárd anyaghoz jutunk. A szilárd anyagot vízzel mossuk, és levegőn szárítjuk, így 64,8 g (250 mmol, 99%) 2-(3-nitro-anilino)-3-karbamoil-piridint kapunk, amely 240-241°C-on olvad.

### 3B) Más (5) általános képletű vegyületek előállítása

A 3A) példában leírt eljárást követjük, és a 2-(3-nitro-anilino)-3-karboxi-piridint például

2-(4-metil-3-nitro-anilino)-3-karboxi-piridinnel,

2-(3-ciano-anilino)-3-karboxi-piridinnel,

2-anilino-3-karboxi-piridinnel,

2-(3-klór-anilino)-3-karboxi-piridinnel,

2-[-3-(metil-tio)-anilino]-3-karboxi-piridinnel, és

2-[3-(metoxi-karbonil)-anilino]-3-karboxi-piridinnel

helyettesítjük, így

2-(4-metil-3-nitro-anilino)-3-karbamoil-piridint,

2-(3-ciano-anilino)-3-karbamoil-piridint, op. 218-219°C,

2-anilino-3-karbamoil-piridint,

2-(3-klór-anilino)-3-karbamoil-piridint,

2-[(3-metoxi-karbonil)-anilino]-3-karbamoil-piridint,

és 2-[(3-(metil-tio)-anilino)-3-karbamoil-piridint kapunk.

### 3C) (5) általános képletű vegyületek előállítása, amelyekben

Z jelentése R<sup>1</sup>

2,56 g (10 mmol) 2-[3-(metil-karbonil)-anilino]-3-

karboxi-piridint dimetil-formamidban oldunk. Nitrogénatmoszférában 1,18 g (20 mmol) benzil-amint, majd 2,7 g (20 mmol) 1-hidroxi-benzotriazolt és 3,83 g (20 mmol) 1-([3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimidet adunk az oldathoz. A reakcióelegyet 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd keverés közben 150 ml víz és 50 ml etil-acetát elegyét adjuk hozzá. A fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist 3 alkalommal vízzel mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Ezután a nátrium-szulfátot szűrővel eltávolítjuk, és az oldószert vákuumban lepároljuk. A visszamaradó barna szilárd anyagot dietil-éterrel eldolgozzuk, szűrjük és levegőn szárítjuk. Így 2,9 g 1-[3-(metil-karbonil)-anilino]-3-(benzil-amino-karbonil)-piridint kapunk.

#### 4. példa

##### 1-N-(3-Nitro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion előállítás

4A) (6) általános képletű vegyület, amelyben Y -C(O)- csoport és R<sup>3</sup> nitrocsoport

20 g (77,5 mmol) 2-(3-nitro-anilino)-3-karbamoil-piridint 2000 ml tetrahidrofuránban oldunk. 12,4 g (310,0 mmol) 60%-os olajos diszperzió formájában levő nátrium-hidridet hexánnal mosunk, majd az oldathoz adunk. Az oldatot ezután 5 percig szobahőmérsékleten, közömbös atmoszférában keverjük, majd 18,8 g (116,2 mmol) CDI-t, azaz 1,1'-karbonil-diimidazolt adunk hozzá részletekben, 15 perc alatt, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd 24 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az oldószert eltávolítjuk, a barna maradékhoz vizet adunk, és a keletkeztetett oldatot 5 x 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. A

fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist bepároljuk, és a terméket etil-acetát és dietil-éter elegyből kristályosítjuk. Így 12 g (42,4 mmol, 54,5%) 1-(3-nitro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont kapunk, amely 262-263°C-on olvad.

4B) Más (6) általános képletű vegyületek előállítása

A 4A) példában leírt eljárást követve, és a 2-(3-nitro-anilino)-3-karbamoil-piridint például

1-(4-metil-3-nitro-anilino)-3-karbamoil-piridinnel,  
1-(3-ciano-anilino)-3-karbamoil-piridinnel,  
1-anilino-3-karbamoil-piridinnel,  
1-(3-klór-anilino)-3-karbamoil-piridinnel,  
1-[3-(metoxi-karbonil)-anilino]-3-karbamoil-piridinnel,  
1-[3-(metil-tio)-anilino]-3-karbamoil-piridinnel he-

lyettesítve,

1-(4-metil-3-nitro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont,

1-(3-ciano-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont, op. 88-89°C,

1-fenil-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont,

1-(3-klór-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont,

1-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont és

1-[3-(metil-tio)-fenil]-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont kapunk, op. >280°C.

5. példa

1-(3-Nitro-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion előállítása

5A) (I) általános képletű vegyület, amelyben Y -C(O)- csoport, R<sup>1</sup> 4-piridil-metil-csoport és R<sup>3</sup> nitrocsoport

12,0 g (42,2 mmol) 1-(3-nitro-fenil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4(1H,3H)-diont 2 liter acetonhoz adunk, és az elegyet keverés közben oldódásig melegítjük. Az oldathoz 23,4 g (169,3 mmol) porított kálium-karbonátot és 10,4 g (63,4 mmol) 4-(klór-metil)-piridin-hidrokloridot adunk. Az oldatot keverés és visszafolyatás közben 18 órán át forraljuk, majd forrón szűrjük. Az oldószer háromnegyed részét eltávolítjuk, ekkor csapadék képződik. Az oldatot 0°C-ra hűtjük, és a csapadékot szűrőssel eltávolítjuk. A csapadékot dietil-éterrel mossuk, majd levegőn szárítjuk. 10,0 g (26,6 mmol, 63%) 1-(3-nitro-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont kapunk, amely 207-209°C-on olvad.

5B) (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R<sup>2</sup>-R<sup>6</sup> jelentése változó

Az 5A) példában leírt eljárást követjük, és az 1-(3-nitro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont például

1-(4-metil-3-nitro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionnal,

1-(3-ciano-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionnal,

1-fenil-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionnal,

1-(3-klór-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionnal,

1-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionnal,

1-[3-(metil-tio)-fenil]-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionnal és

1-(3-fluor-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionnal helyettesítjük, így

1-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont, op. 221-222°C,

1-(3-ciano-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont, op. 174-176°C,

1-fenil-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont, op. 202-203°C,

1-(3-klór-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont, op. 196,0-196,6°C,

1-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont, op. 207-208°C,

1-[3-(metil-tio)-fenil]-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont, op. 205-206°C, és

1-(3-fluor-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont, op. 184,5-185°C, kapunk.

5C) Más (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R<sup>1</sup> jelentése változó

Az 5A) példában leírt eljárást követjük, és a 4-(klór-metil)-piridin-hidrokloridot például

2-(klór-metil)-piridinnel,

3-(klór-metil)-piridinnel és

2-(klór-metil-kinolinnal helyettesítjük, így

1-(3-nitro-fenil)-3-(2-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont, op. 194-195°C,

1-(3-nitro-fenil)-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont, op. 232-234°C, és

1-(3-nitro-fenil)-3-(2-kinolinil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont, op. 209-210°C, kapunk.

5D) (I) általános képletű vegyületek, amelyekben  $R^1$  és  $R^2-R^6$  jelentése változó

Az 5A) példában leírt eljárást követjük, és a 4-(klór-metil)-piridin-hidrokloridot és az 1-(3-nitro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont például

1-(4-metil-3-nitro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionnal és 3-(klór-metil)-piridinnel,

1-(3-klór-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionnal és 3-(klór-metil)-piridinnel, és

1-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionnal és 3-(klór-metil)-piridinnel helyettesítjük, így

1-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont, op. 221-222°C,

1-(3-klór-fenil)-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont, op. 181-183°C, és

1-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont, op. 188°C, kapunk.

5E) (I) általános képletű vegyület előállítása más módon, olyan (5) általános képletű kiindulási anyagból, amelyben Z jelentése  $R^1$

1,0 g (2,9 mmol), a fenti 3C) példa szerint előállított 1-[3-(metil-karbonil)-anilino]-3-(benzil-amino-karbonil)-piridint 10 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldunk keverés közben, nitrogénatmoszférában. 0,14 g (3,6 mmol) olajos nátrium-hidrid diszperziót az ásványolaj eltávolítására hexánnal mosunk, majd a reakcióelegyhez adunk. Az elegyet 30

percig szobahőmérsékleten keverjük, majd 0,58 g (3,6 mmol) karbonil-diimidazolt adunk hozzá egy részletben. A reakcióelegyet 6 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután 50 ml vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert lepároljuk. 935 mg nyers anyag marad vissza, amelyet szilikagél oszlopon, etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatográfiásan tisztítunk. 50 mg (4,6%) 1-[3-(metil-karbonil)-fenil]-3-(benzil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont kapunk, amely 218-218,5°C-on olvad.

#### 6. példa

##### 2-(3-Klór-anilino)-3-(amino-metil)-piridin előállítása

##### 6A) (8) általános képletű vegyület, amelyben $R^3$ klóratom

4,6 g (121,2 mmol) lítium-alumínium-hidrid 300 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenzióját forrásig hevítjük. Ehhez a forrásban levő szuszpenzióhoz 10,0 g (40,4 mmol), például a 3B) példában leírt módon előállított 2-(3-klór-anilino)-3-(karbamoil-piridin 200 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát csepegtetjük lassan. A reakcióelegyet 18 órán át keverés és visszafolyatás közben forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. 20 ml tetrahidrofurán:víz = 50:50 elegyet, 20 ml 10%-os nátrium-hidroxidot és 20 ml vizet adunk a reakcióelegyhez. Fehér csapadék képződik, amelyet szűréssel eltávolítunk. Az oldószer háromnegyed részét lepároljuk, és a maradékot 5 x 100 ml etil-acetáttal extraháljuk, majd mossuk. Az oldatot magnézium-szulfáton szárítjuk, és a magnézium-szulfátot szűréssel eltávolítjuk. Az oldószert lepároljuk, így 10,3 g 2-(3-klór-anilino)-3-

(amino-metil)-piridint kapunk világossárga olaj formájában, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel.

6B) Más (8) általános képletű vegyületek előállítása

A 6A) példában leírt eljárást követjük, és a 2-(3-klór-anilino)-3-karbamoil-piridint más 2-helyettesített-3-karbamoil-piridinnel helyettesítjük, így további 2-helyettesített-3-(amino-metil)-piridineket állíthatunk elő.

**7. példa**

**1-(3-Klór-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-on  
előállítása**

7A) (9) általános képletű vegyület, amelyben Y -CH<sub>2</sub>- csoport és R<sup>3</sup> klóratom

10,3 g (44,1 mmol) 2-(3-klór-anilino)-3-(amino-metil)-piridin 200 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához előzőleg hexánnal mosott nátrium-hidridet adunk. Az oldatot szobahőmérsékleten 5 percig keverjük, majd részletekben és keverés közben 10,7 g (66,1 mmol) 1,1'-karbonil-diimidazolt adunk hozzá, és az adagolás befejezése után az oldatot 22 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az oldószereket eltávolítjuk, és a maradékhoz vizet adunk. A szilárd anyagot etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. A magnézium-szulfátot szűréssel eltávolítjuk, és az oldószert lepároljuk. A terméket etil-acetát és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk, így 5,7 g (21,9 mmol, 50%) 1-(3-klór-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont kapunk cserszínű szilárd anyag formájában, amely 188-187°C-on olvad.

7B) Más (9) általános képletű vegyületek előállítása

A 7A) példában leírt eljárást követjük, és a



2-(3-klór-anilino)-3-(amino-metil)-piridint más 2-helyettesített-3-(amino-metil)-piridinnel helyettesítjük, így további 1-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onokat állíthatunk elő.

#### 8. példa

##### 1-(3-Klór-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-on előállítása

8A) Olyan (I) általános képletű vegyület, amelyben Y -CH<sub>2</sub>- csoport, R<sup>1</sup> 4-piridil-metil-csoport és R<sup>3</sup> klóratom

364 mg (7,6 mmol) 50%-os olajos nátrium-hidrid diszperziót hexánnal mosunk, majd 500 mg (1,9 mmol) 1-(3-klór-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-on 100 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához adunk. A szuszpenziót 5 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd 4-(klór-metil)-piridin-hidrokloridot adunk hozzá. A szuszpenziót 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékhoz vizet adunk, majd 2 x 25 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, és belőlük az oldószert eltávolítjuk. A maradékot preparatív vékonyrétegkromatográfiás módszerrel, etil-acetát eluálószert alkalmazva tisztítjuk, így 116 mg (0,33 mmol, 17%) 1-(3-klór-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont kapunk fehér szilárd anyagként, amely 132-134°C-on olvad.

8B) (I) általános képletű vegyület, amelyben Y -CH<sub>2</sub>- csoport, R<sup>2</sup>-R<sup>6</sup> jelentése változó

A 8A) példában leírt eljárást követve, és az 1-(3-klór-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont más 1-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onnal

helyettesítve további 1-helyettesített-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onokat állíthatunk elő.

8C) (I) általános képletű vegyületek, amelyekben Y -CH<sub>2</sub>- csoport, R<sup>1</sup> jelentése változó

A 8A) példában leírt eljárást követve, és a 4-(klór-metil)-piridin-hidrokloridot például

3-(klór-metil)-piridinnel helyettesítve,

1-(3-klór-fenil)-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont kapunk, amely 179-189°C-on olvad.

#### 9. példa

2-(3-Nitro-anilino)-3-(amino-metil)-piridin előállítása

9. (8) általános képletű vegyület, amelyben R<sup>3</sup> nitrocsoport

1,8 g (6,9 mmol), például a 3A) példában leírt módon előállított 2-(3-nitro-anilino)-3-karbamoil-piridint 20 ml száraz tetrahidrofuránban oldunk, és cseppenként 16,0 ml (16,0 mmol) 0°C-ra hűtött, 1 mólos tetrahidrofurános borán-oldathoz adunk 15 perc alatt, majd az elegyet 8 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, majd cseppenként adagolt 4 ml 6N sósavval megsavanyítjuk. Ekkor narancsszínű csapadék képződik. A savas oldatot jégfürdőbe helyezzük, és nátrium-hidroxid pasztillákkal (10 pasztilla = 2,0 g) semlegesítjük. A reakció exoterm. A zagyot 0°C-ra hűtjük, és 5 x 25 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd az oldószert eltávolítjuk. 1,5 g 2-(N-nitro-anilino)-3-(amino-metil)-piridint kapunk narancsszínű olaj formájában, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel.

#### 10. példa

1-(3-Nitro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-on  
előállítás

10A) (9) általános képletű vegyület, amelyben Y -CH<sub>2</sub>- csoport és R<sup>3</sup> nitrocsoport

A 7. példában leírt eljárást követjük, és a 2-(3-klór-anilino)-3-(amino-metil)-piridint 1,5 g nyers (6,1 mmol) 2-(3-nitro-anilino)-3-(amino-metil)-piridinnel helyettesítjük, így 1,0 g (3,7 mmol, 61%) 1-(3-nitro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont kapunk barna szilárd anyag formájában, amely 236-238°C-on olvad.

11. példa

1-(3-Nitro-fenil)-3-benzil-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-  
on előállítás

11A) (I) általános képletű vegyület, amelyben Y -CH<sub>2</sub>- csoport és R<sup>3</sup> nitrocsoport

300 mg (1,1 mmol) 1-(3-nitro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont 100 ml acetonban szuszpendálunk. Ehhez a szuszpenzióhoz 607 mg (4,4 mmol) porított kálium-karbonátot és 282 mg (1,65 mmol) benzil-bromidot adunk. A szuszpenziót 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd forrón szűrjük a szilárd, reagálatlan kálium-karbonát eltávolítására. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel, eluálószerként etil-acetátot alkalmazva tisztítjuk, így 104 mg (0,289 mmol, 26%) 1-(3-nitro-fenil)-3-benzil-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-ont kapunk sárga szilárd anyagként, amely 144-145°C-on olvad.

11B) (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R<sup>1</sup> jelentése változó

A 11A) példában leírt eljárást követjük, és a benzil-bromidot 4-(klór-metil)-piridin-hidrokloriddal helyettesítjük, így 1-(3-nitro-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H,3H)-ont kapunk, amely 169-170°C-on olvad.

## 12. példa

1-(3-Klór-fenil)-3-[5-(2-metil)-piridil-metil]-pirido-

[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion előállítás

### 5-(Hidroxi-metil)-2-metil-piridin előállítás

3,0 g (19,8 mmol) 5-(metoxi-karbonil)-2-metil-piridint 60 ml toluolban oldunk, és az oldatot -78°C-ra hűtjük. Cseppenként 39,7 ml 1 mólos toluolos diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot adunk az oldathoz. A reakcióelegyet 1 órán át -78°C-on keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és a keverést még 18 órán át folytatjuk. A reakcióelegyhez szobahőmérsékleten 8 ml metanolt csepegtetünk, majd az elegyet addig keverjük, amíg sűrű gél képződik. A gélt 10 ml 1 N sósavval feloldjuk, a fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist etil-acetáttal extraháljuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószereket eltávolítjuk, így 540 mg 5-(hidroxi-metil)-2-metil-piridint kapunk olaj alakjában, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel.

### 12A) (I) általános képletű vegyület, amelyben R<sup>1</sup> 5-(2-metil)-piridil-metil-csoport

983 mg (3,59 mmol), például a 4B) példában leírt módon előállított 1-(3-klór-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-(1H,3H)-diont 25 ml tetrahidrofuránban oldunk. 540 mg (3,99 mmol) 5-(hidroxi-metil)-2-metil-piridint és 1,4 g (5,39 mmol) trifenil-foszfint adunk a fenti oldathoz közömbös

atmoszférában, szobahőmérsékleten való keverés közben. Ezután 1,1 g (5,39 mmol) diizopropil-azodikarboxilát, azaz DIAD 25 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát csepegtetjük az oldathoz. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten, közömbös atmszférában 3 órán át keverjük. Az oldószereket eltávolítjuk, és a maradékot kromatografáljuk, így 1,1 g (2,9 mmol, 81%) 1-(3-klór-fenil)-3-[5-(2-metil)-piridil-metil]-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont kapunk fehér szilárd anyagként, amely 174-175,5°C-on olvad.

12B) (I) általános képletű vegyületek, amelyekben Y -C(O)- csoport, R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup>-R<sup>6</sup> jelentése változó

A 12A) példában leírt eljárást követjük, és az 5-(hidroxi-metil)-2-metil-piridint és az 1-(3-nitro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont például

5-(hidroxi-metil)-2-metoxi-piridinnel és 1-(3-klór-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionnal,

5-(hidroxi-metil)-2-metoxi-piridinnel és 1-(3-nitro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionnal, és

2-klór-4-(hidroxi-metil)-6-metil-piridinnel és 1-(3-nitro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionnal helyettesítjük, így

1-(3-klór-fenil)-3-[5-(2-metoxi)-piridil-metil]-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont, op. 190,8-191,8°C,

1-(3-nitro-fenil)-3-[5-(2-metoxi)-piridil-metil]-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont, op. 214,7-216°C és

1-(3-nitro-fenil)-3-[4-(2-klór-6-metil)-piridil-metil]-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont, op. 199,7-200,7°C, kapunk.

12C) 1-(3-Klór-fenil)-3-[5-(2-hidroxi)-piridil-metil]-  
pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion előállítása

120 mg (0,30 mmol), a 12B) példában leírtak szerint előállított 1-(3-klór-fenil)-3-[5-(2-metoxi)-piridil-metil]-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion 5 ml kloroformmal készült, mágneses keverővel kevert oldatához 67 mg (0,45 mmol) nátrium-jodidot, majd cseppenként 48,9 mg (0,45 mmol) trimetil-szilil-kloridot adunk. A reakcióelegyet keverés és visszafolyatás közben 18 órán át forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. 1 ml metanolt adunk hozzá, és az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. Az oldószerket vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként metilén-diklorid és metanol 9:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 85 mg (74%) 1-(3-klór-fenil)-3-[5-(2-hidroxi)-piridil-metil]-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont különítünk el fehér szilárd anyagként, amely 281,5-282°C-on olvad.

12D) (I) általános képletű vegyület, amelyben Y -CH<sub>2</sub>- csoport

A 12A) példában leírt eljárást követve, és az 1-(3-nitro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont 1-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onokkal helyettesítve, 1-helyettesített-3-[5-(2-metil)-piridil-metil]-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onokat állíthatunk elő.

**13. példa**

**1-(3-Karbamoil-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]-  
pirimidin-2,4(1H,3H)-dion előállítása**

13A) (I) általános képletű vegyület, amelyben R<sup>3</sup> -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>  
általános képletű csoport

100 mg (0,3 mmol), például az 5B) példában leírt módon előállított 1-(3-ciano-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont 0,2 ml víz és 0,9 ml tömény kénsav elegyében szuszpendálunk. A szuszpenziót 90°C-on melegítjük és keverjük 3 órán át. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiásan követjük, e szerint a reakció ezalatt az idő alatt teljesen végbemegy. Ezután az elegyhez lassan 10%-os nátrium-karbonát-oldatot adunk addig, amíg az elegy pH-ja lakmuszra semleges nem lesz. Eközben szilárd anyag válik ki, amelyet etil-acetáttal extrahálunk, és az extraktumot magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószereket eltávolítjuk, és a maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel tovább tisztítjuk, eluálószerként etil-acetátot használunk. Ily módon 64 mg (0,17 mmol, 57%) 1-(3-karbamoil-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont különítünk el, amely 244-245°C-on olvad.

13B) (I) általános képletű vegyületek, amelyekben Y -C(O)- csoport, R<sup>1</sup> jelentése változó

A 13A) példában leírt eljárást követve, és az 1-(ciano-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont más 1-(ciano-fenil)-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionokkal helyettesítve további 1-(karbamoil-fenil)-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionokat állíthatunk elő.

13C) (I) általános képletű vegyületek, amelyekben Y -CH<sub>2</sub>- csoport és R<sup>1</sup> változó

A 13A) példában leírt eljárást követve, és az 1-(ciano-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont 1-(ciano-fenil)-3-helyettesített-pirido-

[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onokkal helyettesítve 1-(karbamoil-fenil)-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onokat állíthatunk elő.

#### 14. példa

1-(3-Karbamoil-fenil)-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]-  
pirimidin-2,4(1H,3H)-dion előállítás

##### 14A) Metil-alumínium-amid reagens előállítása

81,8 mg (1,53 mmol) szilárd ammónium-kloridot finoman elporítunk, és foszfor-pentoxid felett szárítunk. Az ammónium-kloridot 3 ml száraz toluolban oldjuk, és 30 percig közömbös atmoszférában, szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot, a keverés folytatása közben 5°C-ra hűtjük, és 0,77 ml (1,53 mmol) 2 mólos toluolos trimetil-alumíniumot adunk lassan hozzá. A reakció eredményeként metil-alumínium-amid reagens képződik.

##### 14B) (I) általános képletű vegyület, amelyben $R^3 -C(O)NR^8R^9$ általános képletű csoport

200 mg (0,51 mmol) 1-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont 5 ml toluolban szuszpendálunk. A szuszpenziót a 14A) példában előállított metil-alumínium-amid reagenshez adjuk. A szuszpenziót 5 órán át 80°C-on keverjük. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, 5%-os sósavval kvencseljük, és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük. A reakcióelegyet ezután bepároljuk, a maradékot etanolban oldjuk, és a szilárd sót szűréssel eltávolítjuk. Az oldószert lepároljuk, így kb. 200 mg nyers termék marad vissza. Ezt a terméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluálószerként metilén-diklorid és metanol



9:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 80 mg (0,21 mmol, 42%) 1-(3-karbamoil-fenil)-3-(3-piridil-metil)-pirido-[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont különítünk el, amely 219-220°C-on olvad.

14C) (I) általános képletű vegyület, amelyben Y -C(O)- csoport

A 14A) példában leírt eljárást követve, és az 1-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont más 1-[(metoxi-karbonil)-fenil]-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionnal helyettesítve további 1-(karbamoil-fenil)-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionokat állíthatunk elő.

14D) (I) általános képletű vegyület, amelyben Y -CH<sub>2</sub>- csoport

A 14A) példában leírt eljárást követve, és az 1-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont 1-[(metoxi-karbonil)-fenil]-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onnal helyettesítve 1-(karbamoil-fenil)-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onokat állíthatunk elő.

#### 15. példa

1-(3-N-Metil-karbamoil-fenil)-3-(3-piridil-metil)-pirido-[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion előállítása

15A) Metil-N-metil-alumínium-amid reagens előállítása

12,6 g 37%-os tömény sósavoldatot csepegtetünk 7,3 ml 40%-os vizes monometil-amin-oldathoz 0°C-on, élénk keverés közben. A vizes oldatot bepároljuk, így metil-amin-hidrokloridot kapunk fehér szilárd kristályos anyagként, amelyet

foszfor-pentoxidon szárítunk. A száraz kristályokat finoman elporítjuk, és 30 percig, közömbös atmoszférában szobahőmérsékleten 3 ml toluolban keverjük. Az oldatot 5°C-ra hűtjük, és 0,51 ml 2 mólos toluolos trimetil-alumínium-oldatot adunk hozzá lassan, keverés közben, ekkor metil-N-metil-alumínium-amid reagens képződik. Az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni.

15B) (I) általános képletű vegyület, amelyben  $R^3$  -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> általános képletű csoport, ebben R<sup>8</sup> hidrogénatom és R<sup>9</sup> metilcsoport

200 mg (0,51 mmol) 1-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont 5 ml toluolban szuszpendálunk keverés közben. A szuszpenziót ezután cseppenként a 15A) példa szerint előállított metil-N-metil-alumínium-amid reagenshez adjuk. A reakcióelegyet 5 órán át 80°C-on keverjük, majd hűlni hagyjuk. Ezután 5%-os sósavval és vízzel kvencseljük, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal pH7-re semlegesítjük. Az oldószereket lepároljuk, és a maradékot aceton és etanol elegyében oldjuk. A szilárd sót az oldatból kiszűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó sárga kristályokat preparatív vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, így 56 mg (0,145 mmol, 28%) 1-[3-(N-metil-karbamoil)-fenil]-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont különítünk el, amely 117°C-on olvad.

15C) (I) általános képletű vegyület, amelyben Y -C(O)- csoport, R<sup>2</sup>-R<sup>6</sup> és R<sup>1</sup> jelentése változó

A 15A) példában leírt eljárást követve, és az 1-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]-

pirimidin-2,4(1H,3H)-diont más 1-(metoxi-karbonil-fenil)-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionnal helyettesítve további 1-(N-metil-karbamoil-fenil)-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionokat állíthatunk elő.

15D) (I) általános képletű vegyület, amelyben Y -CH<sub>2</sub>- csoport

A 15A) példában leírt eljárást követve, és az 1-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont 1-(metoxi-karbonil-fenil)-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onnal helyettesítve 1-(N-metil-karbamoil-fenil)-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onokat állíthatunk elő.

#### 16. példa

1-[3-(N,N'-Dimetil-karbamoil)-fenil]-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion előállítás

16A) Metil-N,N'-dimetil-alumínium-amid reagens előállítása

83,2 mg (1,02 mmol) szilárd dimetil-amin-hidrokloridot finoman elporítunk, és foszfor-pentoxid felett közömbös atmoszférában szárítunk. Az elporított kristályokat 3 ml toluolban 30 percig keverjük közömbös atmoszférában, 5°C-on. 0,51 ml (1,02 mmol) 2 mólos toluolos trimetil-alumínium-oldatot adunk lassan a fenti oldathoz, és 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, miközben metil-N,N'-dimetil-alumínium-amid reagens keletkezik.

16B) (I) általános képletű vegyület, amelyben R<sup>3</sup> -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> általános képletű csoport, ebben R<sup>8</sup> és R<sup>9</sup> metilcsoport

200 mg (0,51 mmol) 1-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont 5 ml

toluolban szuszpendálunk keverés közben. A szuszpenziót lassan a 16A) példa szerint előállított metil-N,N'-dimetil-alumínium-amid reagenshez adjuk. A reakcióelegyet 5 órán át keverjük és 80°C-on melegítjük, majd 0°C-ra hűtjük, 5%-os sósavoldattal kvencseljük, és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal pH 7-re semlegesítjük. A reakcióelegyből az oldószereket eltávolítjuk. A maradékot etanolban oldjuk, és az esetleg jelenlevő szilárd sót kiszűrjük. Az etanolt eltávolítjuk, így 490 mg nyers 1-[3-(N,N'-dimetil-karbamoil)-fenil]-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion marad vissza világossárgás-barna porként. A nyers terméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluálószerként etil-acetátot használunk, így 122 mg (0,304 mmol, 60%) tiszta terméket különítünk el, amely 87°C-on olvad.

16C) (I) általános képletű vegyület, amelyben Y -C(O)- csoport

A 16B) példában leírt eljárást követve, és az 1-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont különböző 1-(metoxi-karbonil-fenil)-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionokkal helyettesítve további 1-[(N,N'-dimetil-karbamoil)-fenil]-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionokat állíthatunk elő.

16D) (I) általános képletű vegyület, amelyben Y -CH<sub>2</sub>- csoport

A 16B) példában leírt eljárást követve, és az 1-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont különböző 1-(metoxi-karbonil-fenil)-3-helyettesített-

pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onokkal helyettesítve 1-[(N,N'-dimetil-karbamoil)-fenil]-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onokat állíthatunk elő.

#### 17. példa

1-[3-(Metil-szulfinil)-fenil]-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion előállítás

17A) (I) általános képletű vegyület, amelyben  $R^3$  -S(O)-CH<sub>3</sub> csoport

100 mg (0,27 mmol), például az 5B) példában leírtak szerint előállított 1-[3-(metil-tio)-fenil]-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont 20 ml metilén-dikloridban oldunk, és az oldatot 0°C-ra hűtjük, majd 45 mg (0,27 mmol) m-klór-peroxibenzoesavat adunk hozzá. Az oldatot 2 órán át 0°C-on keverjük, majd 2 ml 10%-os nátrium-szulfid-oldattal és 10 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves és vizes fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószereket eltávolítjuk, és a maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluálószerként etil-acetátot használunk. Ily módon 51 mg (0,13 mmol, 48%) 1-[3-(metil-szulfinil)-fenil]-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont különítünk el fehér szilárd anyagként, amely 218-219°C-on olvad.

17B) (I) általános képletű vegyület, amelyben Y -C(O)- csoport

A 17A) példa szerinti eljárást követve, és az 1-[3-(metil-tio)-fenil]-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont különböző 1-(metil-tio-fenil)-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionokkal helyet-

tesítve további 1-(metil-szulfonil-fenil)-3-helyettesítettpirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionokat állíthatunk elő.

17C) (I) általános képletű vegyület, amelyben Y -CH<sub>2</sub>- csoport

A 17A) példa szerinti eljárást követve, és az 1-[3-(metil-tio)-fenil]-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion különböző 1-(metil-tio-fenil)-3-helyettesítettpirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onokkal helyettesítve 1-(metil-szulfonil-fenil)-3-helyettesítettpirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onokat állíthatunk elő.

#### 18. példa

1-[3-(Metil-szulfonil)-fenil]-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion előállítás

18A) (I) általános képletű vegyület, amelyben R<sup>3</sup> -S(O<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub> csoport

250 mg (0,664 mmol) 1-[3-(metil-tio)-fenil]-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion, amelyet például az 5B) példa szerinti eljárással állítunk elő, 3 ml metanolban oldunk. Az oldatot 0°C-ra hűtjük, és 1,22 g (1,99 mmol) 2KHSO<sub>5</sub>.KHSO<sub>4</sub>.K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (ez a reagens a kereskedelemben "OXONE" név alatt az Aldrich Chemical Company-től szerezhető be) 50%-os vizes oldatát adjuk hozzá. Zavaros zagy képződik, amelyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverünk. A reakcióelegyet 2,4 ml víz hozzáadásával hígítjuk, és 3 x 5 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, és nátrium-szulfáton szárítjuk, majd szűrjük. A szűrletből az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot etil-acetát és dietil-éter elegyében oldjuk. A terméket

átkristályosítjuk, így 190 mg (0,465 mmol, 79%) 1-[3-(metil-szulfonil)-fenil]-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4(1H,3H)-diont kapunk fehér szilárd anyag formájában, amely 254-256°C-on olvad.

18B) (I) általános képletű vegyület, amelyben Y -C(O)- csoport

A 18A) példa szerinti eljárást követve, és az 1-[3-(metil-tio)-fenil]-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont különböző 1-(metil-tio-fenil)-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionokkal helyettesítve további 1-(metil-szulfonil-fenil)-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionokat állíthatunk elő.

18B) (I) általános képletű vegyület, amelyben Y -CH<sub>2</sub>- csoport

A 18A) példa szerinti eljárást követve, és az 1-[3-(metil-tio)-fenil]-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont különböző 1-(metil-tio-fenil)-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onokkal helyettesítve 1-(metil-szulfonil-fenil)-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onokat állíthatunk elő.

#### 19. példa

1-[3-(Hidroxi-metil)-fenil]-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion előállítása

19A) (I) általános képletű vegyület, amelyben R<sup>3</sup> -CH<sub>2</sub>-OH csoport

200 mg 1-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont 5 ml toluolban oldunk, és az oldatot közömbös atmoszférában -78°C-ra hűtjük. Ezután 1,0 ml (1,0 mmol) toluolos DIBAL-H, azaz

diizobutil-alumínium-hidrid oldatot csepegtetünk hozzá 5 perc alatt, és a keverést  $-78^{\circ}\text{C}$ -on folytatjuk. 30 perc eltelte után a reakcióoldatot hagyjuk  $0^{\circ}\text{C}$ -ra melegedni, 0,3 g nátrium-fluoridot és 1 ml vizet adunk hozzá, majd 5 percig keverjük. Ezt követően az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 30 percig élénken keverjük. 5 ml vizet adunk hozzá, és a szerves fázist elkülönítjük, majd bepároljuk, így 45 mg sárga szilárd anyagot (nyers terméket) kapunk. A vizes fázist ismét etil-acetáttal, majd metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, és bepároljuk, így további 65 mg nyers termékhez jutunk. A nyers termékeket egyesítjük, és preparatív vékonyrétegen kromatografáljuk, eluálószerként 10% metanolt tartalmazó metilén-dikloridot használunk. Ily módon 25 mg (0,069 mmol, 14%) 1-[3-(hidroxi-metil)-fenil]-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont különítünk el, amely  $197-198^{\circ}\text{C}$ -on olvad.

19B) (I) általános képletű vegyület, amelyben Y -C(O)- csoport

A 19A) példa szerinti eljárást követve, és az 1-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont különböző 1-(metoxi-karbonil-fenil)-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionokkal helyettesítve további 1-(hidroxi-metil-fenil)-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionokat állíthatunk elő.

19C) (I) általános képletű vegyület, amelyben Y -CH<sub>2</sub>- csoport

A 19A) példa szerinti eljárást követve, és az 1-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]-



pirimidin-2,4(1H,3H)-diont különböző 1-(metoxi-karbonil-fenil)-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onokkal helyettesítve 1-(hidroxi-metil-fenil)-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onokat állíthatunk elő.

#### 20. példa

1-(3-Amino-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion előállítása

20A) (I) általános képletű vegyület, amelyben R<sup>3</sup> jelentése -NH<sub>2</sub> csoport

150 mg (0,4 mmol) 1-(3-nitro-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont, amelyet például az 5. példában leírt módon állítunk elő, 20 ml metanolban oldunk. Hidrazin-hidrát és Raney-nikkel reagenst készítünk úgy, hogy 150 mg, négy alkalommal metanollal mosott Raney-nikkelhez 3 ml hidrazin-hidrátot és 20 ml metanolt adunk. A reagenst 5 percig visszafolyatás közben forraljuk, majd a kiindulási anyag oldatát cseppenként hozzáadjuk. A keletkezett oldatot 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután celiten át szűrjük, és a kiszűrt anyagot metanollal mossuk. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot metilén-dikloridban oldjuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és szűrjük. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk és különítjük el, eluálószerként etil-acetátot használunk. Az oldószereket eltávolítjuk, és a terméket dietil-éterrel eldolgozzuk. Így 73 mg (0,26 mmol, 66%) 1-(3-amino-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont kapunk fehér kristályos anyagként, amely 246°C-on olvad.

20B) (I) általános képletű vegyület, amelyben Y -C(O)-  
csoport

A 20A) példa szerinti eljárást követve, és az 1-(3-nitro-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont különböző 1-(nitro-fenil)-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionokkal helyettesítve további 1-(amino-fenil)-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionokat állíthatunk elő.

20C) (I) általános képletű vegyület, amelyben Y -CH<sub>2</sub>-  
csoport

A 20A) példa szerinti eljárást követve, és az 1-(3-nitro-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont különböző 1-(nitro-fenil)-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onokkal helyettesítve 1-(amino-fenil)-3-helyettesített-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-onokat állíthatunk elő.

**21. példa**

**1-(3-Nitro-fenil)-3-(4-piridil-N-oxid-metil)-pirido[2,3-d]-  
pirimidin-2,4(1H,3H)-dion előállítás**

250 mg (0,67 mmol), például az 5. példa szerint előállított 1-(3-nitro-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont 100 ml metilén-dikloridban oldunk. Az oldatot 0°C-ra hűtjük, és 231 mg (0,67 mmol) szilárd m-klór-peroxibenzoesavat (m-CPA-t) adunk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán át 0°C-on keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és a keverést további 18 órán át folytatjuk. 20 ml 10%-os nátrium-szulfid-oldat hozzáadása után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. Fehér szilárd emulzió keletkezik. A szilárd anyagot

szűréssel elkülönítjük, 2 x 10 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 2 x 10 ml vízzel mossuk, majd levegőn szárítjuk. Így 220 mg (0,56 mmol, 84%) 1-(3-nitro-fenil)-3-(4-piridil-N-oxid-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont kapunk. A termék jellemző analitikai adatai: op. >270°C;  $^1\text{H-NMR}(\text{Me}_2\text{SO}-d_6)$ :  $\delta$  5,12 (s, 2H); 7,39 (q, 1H); 7,45 (d,  $J = 7,0\text{Hz}$ , 2H); 7,85 (t, 1H); 7,91 (dd, 1H); 8,16 (d,  $J = 7,0\text{Hz}$ , 2H); 8,36 (dd, 1H); 8,43 (t, 1H); 8,50 (dd, 1H) és 8,55 (dd, 1H).

## 22. példa

### 1-(3-Nitro-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion-hidroklorid előállítása

450 mg (1,20 mmol) 1-(3-nitro-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont, amelyet például az 5. példában leírt módon állítunk elő, 5 ml metanolban szuszpendálunk. Ehhez a szuszpenzióhoz 5 ml 5%-os metanolos hidrogén-klorid-oldatot adunk. A szuszpenziót 45 percig keverjük, miközben tiszta oldat képződik. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot dietil-éterrel eldolgozzuk. Fehér csapadék képződik, amelyet szűréssel elkülönítünk. Ily módon 439 mg (1,06 mmol, 89%) 1-(3-nitro-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion-hidrokloridot kapunk, amely 265-270°C-on olvad.

## 23. példa

### A gátló anyagok PDE IV enzimmel szembeni hatékonyságának és szelektivitásának meghatározása

#### Humán vérlemezke foszfodiészteráz (PDE III) előállítása

Vérlemezkből származó nagy-affinitású cAMP PDE (PDE III) enzimet humán vérből a Mol. Pharmacol. 20:302-309

(1981) irodalmi helyen Alvarez R., Taylor A., Fazarri J. J. és Jacobs J. R. által leírt módszerrel állítunk elő.

A vért EDTA-t tartalmazó evakuált csövekbe gyűjtjük (7,7 mM végkoncentráció). A vért polikarbonát csövekben 200 x g mellett 4°C-on, 15 percig centrifugáljuk, így PRP-t kapunk. A vérlemezkékből álló szemcsét A pufferben szuszpendáljuk (0,137 M nátrium-klorid, 12,3 mM trisz-HCl puffer, pH 7,7, amely 1 mM magnézium-kloridot tartalmaz). A hipotóniásan lizált vérlemezke-szuszpenziót 48 000 x g-n 15 percig centrifugáljuk, és a felülúszót megőrizzük. A szemcséket száraz jégen megfagyasztjuk és 22°C-on gyorsan megolvasztjuk. A felülúszót a szemcsefrakcióval egyesítjük és a kapott szuszpenziót 48,000 x g-n 30 percig centrifugáljuk. A felülúszót 0,5 ml-es részletekben -20°C-on tároljuk, és oldható PDE enzimként alkalmazzuk. Az enzimaktivitást úgy állítjuk be 10 mmólos hideg trisz-HCl pufferrel (pH 7,7), hogy 10 perces inkubálás után a hidrolízis 10-20%-os legyen.

Humán limfocita foszfodiészteráz (PDE IV) előállítása

Humán B sejtvonalat (43D) 37°C-on 7% szén-dioxid jelenlétében RPMI 1640 táptalajban L-glutaminnal és 10% Nu-szérummal együtt tenyésztünk. A meghatározást megelőzően kb.  $1,5 \times 10^8$  sejtet 1000 rpm mellett 10 percig centrifugálunk klinikai asztali centrifugában. A szemcsét 2-3 ml 45 mmólos trisz-HCl pufferben (pH 7,4) újra szuszpendáljuk. A szuszpenziót homogenizáljuk, és 12 000 x g mellett 4°C-on 10 percig centrifugáljuk. A felülúszót 28 ml trisz-HCl pufferrel hígítjuk és közvetlenül felhasználjuk a meghatározáshoz, vagy -20°C-on tároljuk. A PDE inkubációs közegében a DMSO végső koncentrációja 1%. Referencia standardként minden

meghatározáshoz 10 és 100  $\mu\text{M}$  Nitraquazont használunk.

#### Humán vérlemezke cAMP foszfodiészteráz meghatározás

A foszfodiészteráz inkubálására használt közeg 10 mM trisz-HCl puffert (pH 7,7), 10 mM magnézium-szulfátot, 0,1-1  $\mu\text{M}$  [ $^3\text{H}$ ]-AMP-t (0,2  $\mu\text{Ci}$ ) tartalmaz 1,0 ml térfogatban. Az enzim hozzáadása után az elegy komponenseit összekeverjük, és 10 percig 30°C-on inkubáljuk. A reakciót úgy állítjuk le, hogy a csövet forró vízfürdőbe merítjük 90 másodpercre. Ezután a csöveket jeges-vizes fürdőben lehűtjük, és 0,1 ml (100  $\mu\text{g}$ ) kígyó venomból származó (Crotalus atrox, Sigma V-7000) 5'-nukleotidázt adunk minden csőhöz. A csövek tartalmát összekeverjük, és 30 percig 30°C-on inkubáljuk. A nukleotidáz reakciót úgy állítjuk le, hogy a csöveket 60 másodpercre forró vízfürdőbe merítjük. A jelzett adenoizint alumínium-oxid oszlop segítségével, az Anal. Biochem. 52:505-516 (1973) irodalmi helyen Filburn C. R. és Karn J. által leírt módon különítjük el. A meghatározást háromszoros ismétlésben végezzük. A cAMP hidrolízise 10-20% között változik. A vizsgált vegyületeket dimetil-szulfoxidban oldjuk. A dimetil-szulfoxid végső koncentrációja a foszfodiészterázzal végzett meghatározásban 1%, amikor legfeljebb 0,1 mM vegyülettel vizsgáljuk. 1 mM vizsgálandó anyag esetén a dimetil-szulfoxid koncentrációja 10%, ezt az aktivitást kontroll PDE aktivitáshoz hasonlítjuk 10% dimetil-szulfoxid jelenlétében.

#### Humán limfocita cAMP foszfodiészteráz meghatározás

A foszfodiészteráz inkubálására használt közeg 40 mM trisz-HCl puffert (pH 7,7), 0,1 mM magnézium-szulfátot, 3,75 mM merkapto-etanol és 0,1-1,0  $\mu\text{M}$  [ $^3\text{H}$ ]-cAMP-t (0,2  $\mu\text{Ci}$ )

tartalmaz 1,0 ml össztérfogatban. A reakciót a fentebb, a humán vérlemezke PDE enzimre leírt módon végezzük. A dimetil-szulfoxid végkoncentrációja 1%.

A jelen találmány szerinti vegyületek képviselői a jelen módszerrel vizsgálva hatékony és szelektív PDE IV gátlók

#### Humán limfocita PDE IV gátlása

|               |                               |
|---------------|-------------------------------|
| I. vegyület   | IC <sub>50</sub> : 0,00026 µM |
| II. vegyület  | IC <sub>50</sub> : 0,00028 µM |
| III. vegyület | IC <sub>50</sub> : 0,026 µM   |
| IV. vegyület  | IC <sub>50</sub> : 0,00094 µM |

I. vegyület: olyan (I) általános képletű vegyület, amelyben Y -C(O)- csoport, R<sup>7</sup> 3-piridil-metil-csoport, R<sup>3</sup> nitrocsoport és R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> jelentése hidrogénatom;

II. vegyület: olyan (I) általános képletű vegyület, amelyben Y -C(O)- csoport, R<sup>7</sup> 4-piridil-metil-csoport, R<sup>3</sup> nitrocsoport és R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> hidrogénatom;

III. vegyület: olyan (I) általános képletű vegyület, amelyben Y -C(O)- csoport, R<sup>7</sup> 4-piridil-N-oxid-metil-csoport, R<sup>3</sup> nitrocsoport, és R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> hidrogénatom;

IV. vegyület: olyan (I) általános képletű csoport, amelyben Y -C(O)- csoport, R<sup>7</sup> 4-piridil-metil-csoport, R<sup>3</sup> klóratom, és R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> hidrogénatom.

#### 24. példa

**Immunszuppresszív hatás meghatározása mitogénnel kiváltott humán perifériás vér limfocita válasz alkalmazásával**

Ez az eljárás az eredetileg Greaves és munkatársai által leírt módszer ["Activation of human T and B lymphocytes by polyclonal mitogens" (Humán T és B limfociták

aktíválása poliklonális mitogénekkal), Nature, 248, 698-701 (1974)] módosított változata.

Humán mononukleáris sejteket (PBL) heparinnal kezelt teljes vérből sűrűségi gradiens alapján Ficoll-Paque készülékben (Pharmacia) való centrifugálással választottunk el. Mosás után mérőhelyenként  $5 \times 10^4$  sejtet tenyésztettünk mikrotiter lemezekén minimál esszenciális tápközegben, amelyet 1% humán szérummal, gentamicinnel, nátrium-hidrogén-karbonáttal, 2-merkaptó-etanollal, glutaminnal, nem-esszenciális aminosavakkal és nátrium-piruváttal egészítettünk ki. A konkanavalin A (Sigma) mitogént  $2 \mu\text{g/ml}$  koncentrációban alkalmaztuk. A tenyésztés 0 időpontjában hozzáadott vizsgálandó anyagok koncentrációja  $10^{-4}$  és  $10^{-8}$  M között változott. A tenyészetekből négyszeres ismétlést készítettünk és nedves atmoszférában  $37^\circ\text{C}$ -on, 5% szén-dioxid jelenlétében 48 órán át inkubáltuk. Az utolsó 4 órában  $1,0 \mu\text{Ci/mérőhely}$   $^3\text{H}$ -timidint adtunk a tenyészethez. A sejteket üvegszálas szűrőn automata készülékkel összegyűjtöttük és a radioaktivitást standard szcintillációs eljárással mértük. A mitogén stimulálással szembeni 50%-os gátló koncentrációt (" $\text{IC}_{50}$ ") grafikusán határoztuk meg. A jelen találmány szerinti vegyületek képviselői ezzel a módszerrel vizsgálva immun-suppresszív hatást mutatnak.

Immunszuppresszív hatás-----  
Humán PBL proliferációED<sub>50</sub>  
-----

|              |          |
|--------------|----------|
| I. vegyület  | 0,005 µM |
| II. vegyület | 0,003 µM |
| IV. vegyület | 0,01 µM  |

-----

## 25. példa

## Immunszuppresszív hatás meghatározása

## A hemolitikus plakkképző sejt (PFC) meghatározás alkalmazása

Ez az eljárás az "Agar plakk-módszer antitesttermelő sejtek felismerésére" ("The agar plaque technique for recognizing antibody producing cells") eljárás módosítása, amelyet először Jerne és munkatársai írtak le [Cell-bound Antibodies (Sejthez kötött antitestek), Amos és Kaprowski szerkesztésében, Wistar Institute Press, Philadelphia, 1963, 109. oldal].

5-6 felnőtt C3H nőtény egérből csoportokat képeztünk. Az állatokat  $1,25 \times 10^8$  bírka vörös vérsejttel (SRBC-vel) érzékenyítettük, és egyidejűleg vizes hordozóban levő vizsgálandó anyaggal orálisan kezeltük. A kontroll csoportban levő állatok ugyanolyan térfogatú hordozót kaptak. Négy nappal az SRBC inokulálása után a lépeket üveg homogenizálóban diszpergáltuk. A maggal rendelkező sejtek (WBC) számát meghatároztuk, és a lépsejt szuszpenziót SRBC-vel, tengerimalac komplementtel és 0,5% koncentrációjú agaroldattal kevertük. A fenti keverék 0,1 ml-es részleteit egy Petri



csésze négy kvadránsára cseppentettük, és lefedtük. A mintákat 2 órán át 37°C-on inkubáltuk, majd a plakkképző sejtek (PFC) körül kialakult hemolízis területeket mikroszkóp segítségével megszámoltuk. Az összes WBC/lép, PFC/lép és  $\text{PFC}/10^6 \text{ WBC}$  (PPM) értékeket mindegyik egérlép esetében kiszámítottuk. Ezután minden kezelt csoportra kapott mértani középértéket összehasonlítottunk a hordozóval kezelt kontrollcsoport meg- felelő értékével.

A jelen találmány szerinti vegyületek képviselői ezzel a módszerrel vizsgálva immunszuppresszív hatást mutatnak.

#### Immunszuppresszív hatás

-----

Immun PFC

ED<sub>50</sub>

-----

|               |           |
|---------------|-----------|
| I. vegyület   | >30 mg/kg |
| II. vegyület  | 2 mg/kg   |
| III. vegyület | 2 mg/kg   |
| IV. vegyület  | 10 mg/kg  |

-----

#### 26. példa

Gyulladásgátló hatás meghatározása arachidonsavval egérben indukált fülödéma (AAEE) alkalmazásával

Ez az eljárás a Young és munkatársai által a J. Invest. Derm. 82:367-371 (1984) irodalmi helyen leírt módszer módosított változata.

23-27 g testtömegű nőstény Charles River ICR egereknek 0,2 ml vizsgálandó anyagot adtunk. Később az egerek fülére

topikálisan 20 µl arachidonsavat adagoltunk. Egy óra eltelte után egy 8 mm-es fülkorong tömegét mértük. A korongok tömegének átlagos növekedését számítással határoztuk meg. A gyulladásellenes anyagok gátolják a fülkorong tömegének növekedését.

A jelen találmány szerinti vegyületek képviselői ezzel a módszerrel vizsgálva gyulladásellenes hatást mutatnak.

#### Gyulladásellenes hatás

-----

AAEE

ED<sub>50</sub>

-----

|               |            |
|---------------|------------|
| I. vegyület   | 0,15 mg/kg |
| II. vegyület  | 0,02 mg/kg |
| III. vegyület | 0,02 mg/kg |
| IV. vegyület  | 0,2 mg/kg  |

-----

#### 27. példa

#### Gyulladásellenes hatás meghatározása patkányban, adjuvánssal indukált ízületi gyulladással

Ez az eljárás egy korábban Pearson C. M. által a Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 91:95-101 (1956) irodalmi helyen leírt módszer módosított változata.

160-180 testtömegű Charles River albino nőstény patkányoknak hővel előlt *Mycobacterium butyricum* 10 mg/ml koncentrációjú paraffinolajos szuszpenziójából 0,1 ml-t adunk be intradermális injekció formájában a farok proximális negyedébe a 0. napon. Az 1. naptól a vizsgálandó anyagot vizes hordozóban, 0,5 ml-es adagban orálisan adagoljuk napi egy

alkalommal, 17 napon át. A 18. napon a négy talp és a farok duzzadásának intenzitását olyan értékelési rendszerrel határozzuk meg, amely szerint a négy talp duzzadására egyenként 0-4 pont, és a farok duzzadására 0-3 pont adható.

A találmány szerinti vegyületek képviselői ezzel a módszerrel vizsgálva gyulladásellenes hatást mutatnak.

#### 28. példa

**Autoimmun betegséggel szembeni hatás meghatározása MRL/lpr egerek túlélésének alkalmazásával**

MRL/lpr egerekben olyan multiszisztémás betegség fejlődik ki, amelyet glomerulonephritis, ízületi gyulladás, artériagyulladás, limfoid hiperplázia jellemez. Az ebben a betegségben szenvedő egerek túlélése kb. egyharmada azoknak az MRL/n egerekének, amelyekben ez a betegség nem fejlődik ki. Ezekben az egerekben nagy az autoantitestek előfordulása és a betegség folyamata természetét tekintve autoimmun, ahogy azt Theofilopoulos és munkatársai az *Advances in Immunology*, 36:269-390 (1985) irodalmi helyen leírták.

A jelen találmány szerinti vegyületek képviselői szignifikánsan meghosszabbították az MRL/lpr egerek élettartamát.

#### 29. példa

**Fájdalomcsillapító hatás meghatározása egerekben fenilkinonnal indukált nyújtózkodás alkalmazásával**

Ez az eljárás a Hendershot és munkatársai által a *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 125:237-240 (1959) irodalmi helyen leírt módszerének módosított változata.

8 nőstény CD-1 egérből álló csoportoknak a vizsgálandó anyagokat orálisan, vizes hordozóban adagoltuk. A vizsgálá-

landó anyag beadása után különböző időpontokban 0,25 ml 0,02%-os fenil-kinon-oldatot adtunk be intraperitoneálisan. A fenil-kinon beadása után az egyes állatok esetében 10 percig számoltuk a nyújtózásokat. A fájdalomcsillapító hatást a nyújtózások gátlása alapján határoztuk meg.

A jelen találmány szerinti vegyületek képviselői ezzel a módszerrel vizsgálva fájdalomcsillapító hatást mutatnak.

### 30. példa

#### Kapszula előállítás

Ez a példa olyan orálisan adagolható gyógyászati készítmény előállítását mutatja be, amely hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet, például 1-(3-nitro-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont tartalmaz.

| Komponensek                  | Mennyiség (mg/kapszula) |
|------------------------------|-------------------------|
| Hatóanyag                    | 200 mg                  |
| laktóz, permetezve szárított | 148 mg                  |
| magnézium-sztearát           | 2 mg                    |

A fenti komponenseket összekeverjük, és kemény zselatin kapszulába töltjük.

Más, így az 1-22. példa szerint előállított (I) általános képletű vegyületek szintén használhatók hatóanyagként az e példa szerinti, orálisan adagolható készítmény előállítására.

### 31. példa

#### Orális készítmény

Ez a példa hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet, például 1-(3-klór-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont tartalmazó gyógyá-

szati készítmény előállítását szemlélteti.

Orálisan adagolható szuszpenziót készítünk az alábbi összetétellel:

| Komponensek               | Mennyiség      |
|---------------------------|----------------|
| Hatóanyag                 | 1,0 g          |
| fumársav                  | 0,5 g          |
| nátrium-klorid            | 2,0 g          |
| metil-parabén             | 0,1 g          |
| granulált cukor           | 25,5 g         |
| szorbit (70%-os oldat)    | 12,85 g        |
| Veegum K (Vanderbilt Co.) | 1,0 g          |
| aroma                     | 0,035 ml       |
| színezőanyag              | 0,5 mg         |
| desztillált víz           | q.s. 100 ml-ig |

Más, így az 1-22. példa szerint előállított (I) általános képletű vegyületek is használhatók hatóanyagként ezen példában leírt orálisan adagolható készítmények előállítására.

### 32. példa

#### Tabletták előállítása

Ez a példa hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet, például 1-(3-nitro-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont tartalmazó gyógyászati készítmény előállítását mutatja be.

Orális adagolásra alkalmas tablettát készítünk az alábbi összetétellel:

| Komponensek       | Mennyiség (mg/tabletta) |
|-------------------|-------------------------|
| Hatóanyag         | 400 mg                  |
| kukoricakeményítő | 50 mg                   |

|                    |        |
|--------------------|--------|
| laktóz             | 145 mg |
| magnézium-sztearát | 5 mg   |

A fenti komponenseket bensőségesen összekeverjük, és egyetlen, törőrovátkával ellátott tablettává préseljük.

Más, így az 1-22. példa szerint előállított (I) általános képletű vegyületek is használhatók hatóanyagként ezen példában leírt tabletták készítmény előállítására.

### 33. példa

#### Injektálható készítmény

Ez a példa hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet, például 1-(3-klór-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont tartalmazó gyógyászati készítmény előállítását szemlélteti.

Injektálható készítményt állítunk elő az alábbi összetétellel:

| Komponensek                    | Mennyiség  |
|--------------------------------|------------|
| Hatóanyag                      | 0,2 g      |
| víz (desztillált, steril) q.s. | 20,0 ml-ig |

Más, így az 1-22. példa szerint előállított (I) általános képletű vegyületek is használhatók hatóanyagként ezen példában leírt injektálás útján adagolható készítmények előállítására.

### 34. példa

#### Kúp készítmény

Ez a példa hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet, például 1-(3-nitro-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diont tartalmazó gyógyászati készítmény előállítását szemlélteti.

Összesen 2,5 g tömegű kúpot készítünk az alábbi ösz-

szetétellel:

| Komponensek    | Mennyiség     |
|----------------|---------------|
| Hatóanyag      | 0,5 g         |
| Witepsol H-15* | q.s. 2,5 g-ig |

[\* telített növényi zsírsavak trigliceridjei; Riches-Nelson Inc. (New York, N.Y.) terméke]

Más, így az 1-22. példa szerint előállított (I) általános képletű vegyületek is használhatók hatóanyagként ezen példában leírt kúp készítmények előállítására.

#### Toxikológia

|                         |                                              |
|-------------------------|----------------------------------------------|
| Faj:                    | egér                                         |
| Vegyület:               | I. vegyület                                  |
| Adagolás:               | 3-25 mg/kg/nap                               |
| Az adagolás időtartama: | 2 hét                                        |
| Eredmény:               | a vizsgált dózisszinten nem történt elhullás |

Az Ames teszt (*in vitro* Salmonella mutagenicitás vizsgálat) negatív volt.

## Szabadalmi igénypontok:

1. (I) általános képletű vegyület, amelyben

Y  $-\text{CH}_2-$  vagy  $-\text{C}(\text{O})-$  csoport;

$\text{R}^1$  hidrogénatom vagy

$-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^7$  általános képletű csoport, ebben

$\text{R}^7$  arilcsoport vagy heteroarilcsoport, és

n értéke 1 vagy 2;

azzal a megkötéssel, hogy amikor Y jelentése  $-\text{C}(\text{O})-$  csoport,  $\text{R}^7$  heteroarilcsoport; és

$\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  vagy  $\text{R}^6$  hidrogénatom, vagy egyikük kevés szénatomos alkilcsoport, halogénatom, karboxilcsoport, metoxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, metil-karbamoil-csoport, dimetil-karbamoil-csoport, metil-karbonil-csoport, metil-tio-csoport, metil-szulfonil-csoport, metil-szulfonil-csoport, hidroximetil-csoport, aminocsoport, trifluor-metil-csoport, cianocsoport vagy nitrocsopott; vagy

$\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  és  $\text{R}^5$  egymástól függetlenül hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport, nitrocsopott, klóratom, fluoratom, metoxi-karbonil-csoport vagy metil-karbonil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy legalább egyikük hidrogénatom és  $\text{R}^6$  hidrogénatom;

vagy gyógyászatilag elfogadható észtere, étere, N-oxidja vagy sója.

2. Az 1. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben n



értéke 1.

3. A 2. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben Y -C(O)- csoport.

4. A 3. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R<sup>3</sup> klóratom, cianocsoport, fluoratom, hidrogénatom, metoxi-karbonil-csoport, metil-tio-csoport vagy nitrocsoport.

5. A 4. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R<sup>7</sup> piridil- vagy kinolinilcsoport.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyület, amely

1-(3-nitro-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]-  
pirimidin-2,4(1H,3H)-dion;

1-(3-nitro-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]-  
pirimidin-2,4(1H,3H)-dion-hidroklorid;

1-(3-nitro-fenil)-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]-  
pirimidin-2,4(1H,3H)-dion;

1-(3-nitro-fenil)-3-(2-piridil-metil)-pirido[2,3-d]-  
pirimidin-2,4(1H,3H)-dion;

1-(3-klór-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]-  
pirimidin-2,4(1H,3H)-dion;

1-(3-klór-fenil)-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]-  
pirimidin-2,4(1H,3H)-dion;

1-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-3-(4-piridil-metil)-  
pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion;

1-[3-(metoxi-karbonil)-fenil]-3-(3-piridil-metil)-  
pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion;

1-(3-fluor-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]-  
pirimidin-2,4(1H,3H)-dion;

1-(3-ciano-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]-  
pirimidin-2,4(1H,3H)-dion;

1-[3-(metil-tio)-fenil]-3-(4-piridil-metil)-pirido-[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion; és

1-fenil-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion.

7. A 2. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben Y -CH<sub>2</sub>- csoport.

8. A 7. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R<sup>3</sup> klóratom, nitrocsoporthoz vagy metoxi-karbonil-csoport.

9. A 8. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R<sup>7</sup> piridilcsoport.

10. A 9. igénypont szerinti vegyület, amely

1-(3-klór-fenil)-3-(4-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-on; és

1-(3-klór-fenil)-3-(3-piridil-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H,3H)-on.

11. Gyógyászati készítmény, amely gyógyászati lág elfogadható segédanyagot és egy (I) általános képletű vegyület, a képletben

Y -CH<sub>2</sub>- vagy -C(O)- csoport;

R<sup>1</sup> hidrogénatom vagy

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>7</sup> általános képletű csoport, ebben

R<sup>7</sup> arilcsoport vagy heteroarilcsoport, és

n értéke 1 vagy 2;

azzal a megkötéssel, hogy amikor Y jelentése -C(O)- csoport, R<sup>7</sup> heteroarilcsoport; és

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> vagy R<sup>6</sup> hidrogénatom, vagy egyikük kevés

szénatomos alkilcsoport, halogénatom,

karboxilcsoport, metoxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, metil-

csoporthoz.

karbamoil-csoport, dimetil-karbamoil-csoport, metil-karbonil-csoport, metil-tio-csoport, metil-szulfinil-csoport, metil-szulfonil-csoport, hidroxi-metil-csoport, aminocsoport, trifluor-metil-csoport, cianocsoport vagy nitrocsoport; vagy

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  és  $R^5$  egymástól függetlenül hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport, nitrocsoport, klóratom, fluoratom, metoxi-karbonil-csoport vagy metil-karbonil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy legalább egyikük hidrogénatom és  $R^6$  hidrogénatom;

vagy gyógyászatilag elfogadható észterének, éterének, N-oxidjának vagy sójának gyógyászatilag hatásos mennyiségét tartalmazza.

12. (I) általános képletű vegyület, a képletben

Y  $-\text{CH}_2-$  vagy  $-\text{C}(\text{O})-$  csoport;

$R^1$  hidrogénatom vagy

$-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^7$  általános képletű csoport, ebben

$R^7$  arilcsoport vagy heteroarilcsoport, és

n értéke 1 vagy 2;

azzal a megkötéssel, hogy amikor Y jelentése  $-\text{C}(\text{O})-$  csoport,  $R^7$  heteroarilcsoport; és

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  vagy  $R^6$  hidrogénatom, vagy egyikük kevés

szénatomos alkilcsoport, halogénatom, karboxilcsoport, metoxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, metil-karbamoil-csoport, dimetil-karbamo-

il-csoport, metil-karbonil-csoport,  
 metil-tio-csoport, metil-szulfonil-  
 csoport, metil-szulfonil-csoport,  
 hidroxil-csoport, aminocsoport,  
 trifluor-metil-csoport, cianocsoport  
 vagy nitrocsoport; vagy

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  és  $R^5$  egymástól függetlenül hidrogénatom, kevés  
 szénatomos alkilcsoport, nitrocsoport,  
 klóratom, fluoratom, metoxi-karbonil-cso-  
 port vagy metil-karbonil-csoport, azzal a  
 megkötéssel, hogy legalább egyikük hid-  
 rogénatom és  $R^6$  hidrogénatom;

vagy gyógyászati lag elfogadható észterének, éterének, N-  
 oxidjának vagy sójának alkalmazása emlősökben asztma, fájd-  
 lom, gyulladásos betegség, allograft rejekció, graft-vs-  
 host rejekció és autoimmun betegségek kezelésére alkalmas  
 gyógyászati készítmény előállítására.

13. Eljárás (I) általános képletű vegyületek, a  
 képletben

Y  $-\text{CH}_2-$  vagy  $-\text{C}(\text{O})-$  csoport;

$R^1$  hidrogénatom vagy

$-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^7$  általános képletű csoport, ebben

$\text{R}^7$  arilcsoport vagy heteroarilcsoport, és

n értéke 1 vagy 2;

azzal a megkötéssel, hogy amikor Y jelentése  $-\text{C}(\text{O})-$   
 csoport,  $\text{R}^7$  heteroarilcsoport; és

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  vagy  $R^6$  hidrogénatom, vagy egyikük kevés  
 szénatomos alkilcsoport, halogéna-  
 tom, karboxilcsoport, metoxi-karbo-

nil-csoport, karbamoilcsoport, metil-karbamoil-csoport, dimetil-karbamoil-csoport, metil-karbonil-csoport, metil-tio-csoport, metil-szulfinil-csoport, metil-szulfonil-csoport, hidroxi-metil-csoport, aminocsoport, trifluor-metil-csoport, cianocsoport vagy nitrocsoporth; vagy

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  és  $R^5$  egymástól függetlenül hidrogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport, nitrocsoporth, klóratom, fluoratom, metoxi-karbonil-csoport vagy metil-karbonil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy legalább egyikük hidrogénatom és  $R^6$  hidrogénatom;

előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) egy  $X-(CH_2)_n-R^7$  általános képletű vegyületet, amelyben X halogénatom, olyan (Ib) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amelyben Y,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és  $R^6$  jelentése a fenti;

b) az (I) általános képletű vegyületet az (I) általános képletű vegyület gyógyászatilag elfogadható sójává alakítjuk; vagy

c) az (I) általános képletű vegyület sóját a megfelelő szabad bázissá vagy az (I) általános képletű vegyület egy másik gyógyászatilag elfogadható sójává alakítjuk.

*[Handwritten signature]*  
*[Handwritten signature]*

A képviselő:  
**ADVOPATENT**  
**SZABADALMI IRODA**  
**KARÁCSONYI BÉLA**  
szabadalmi ügyvivő

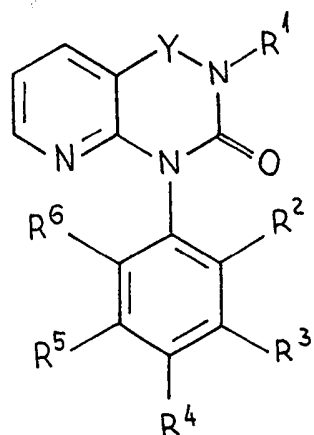
2653/97

3790

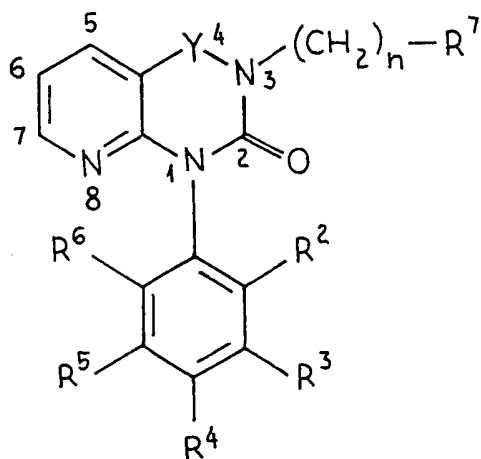
CONFIDENTIAL

12/1

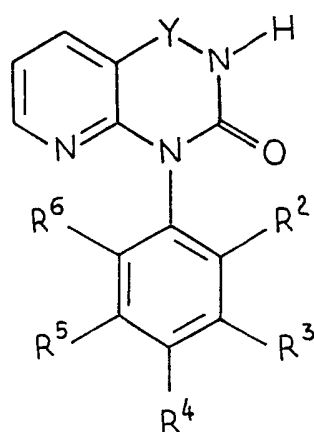
67552



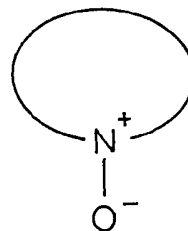
(I)



(Ia)

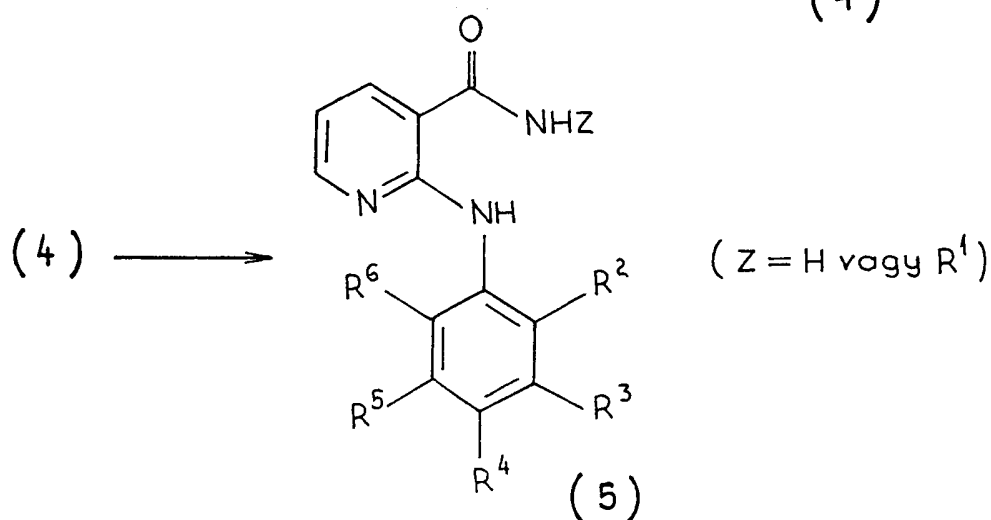
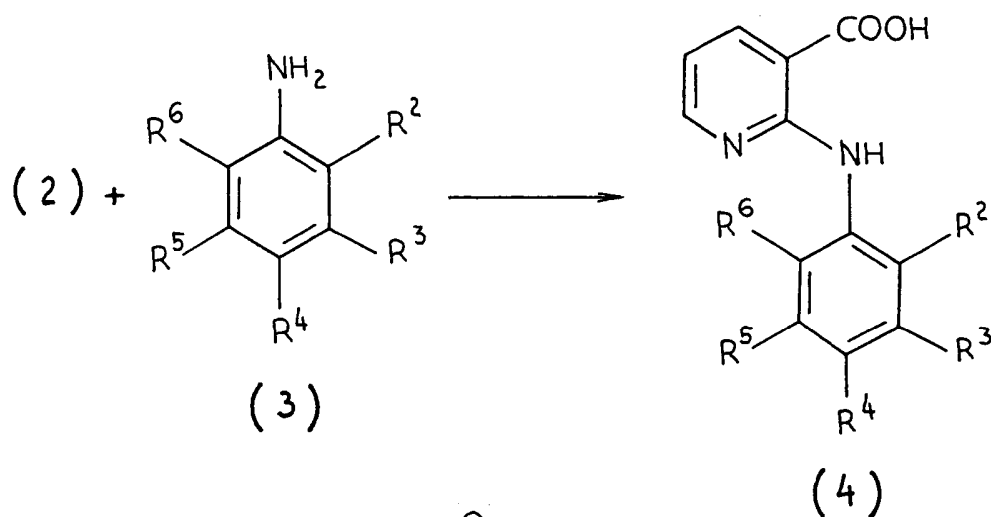
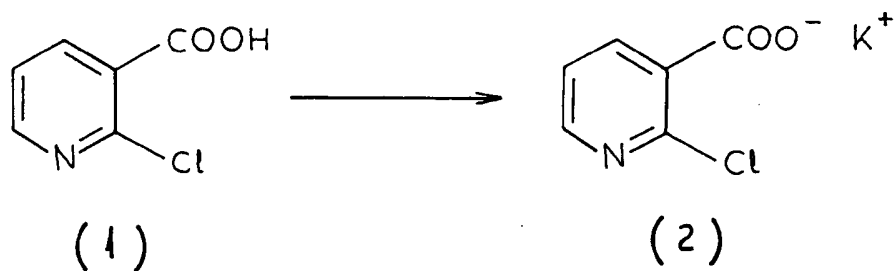


(Ib)



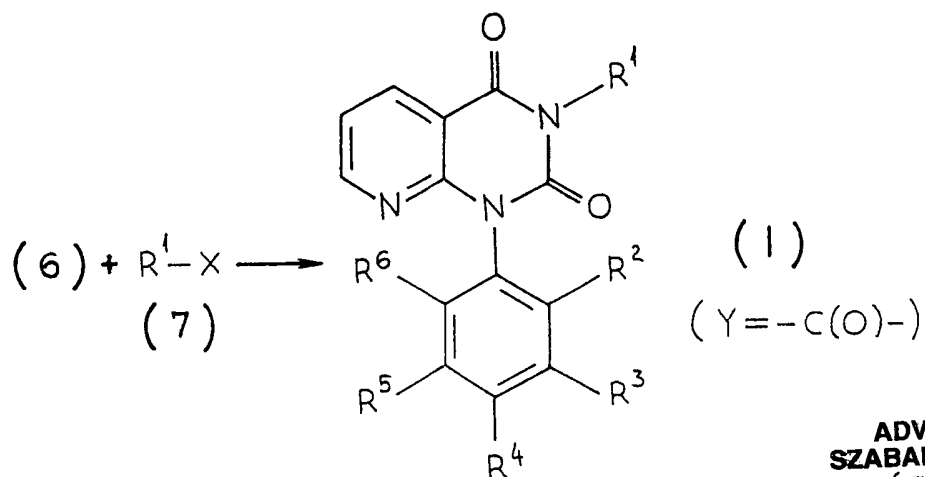
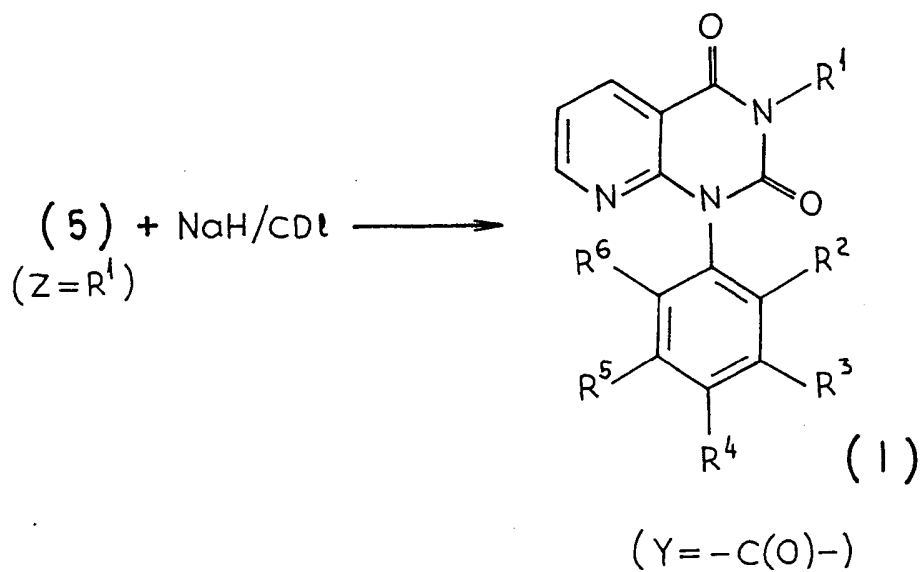
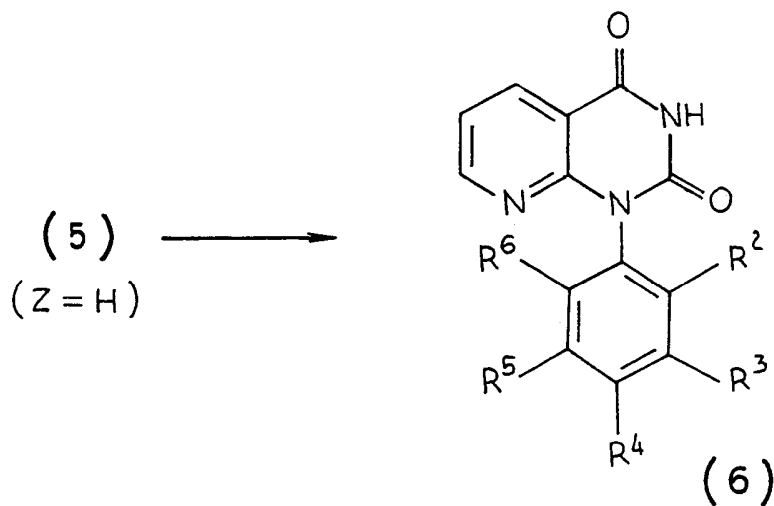
(a)

[A] reakcióvázlat



## [A] reakcióvázlat (folytatás)

12/3



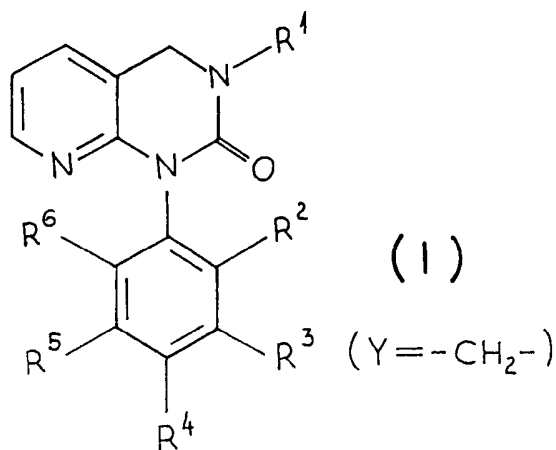
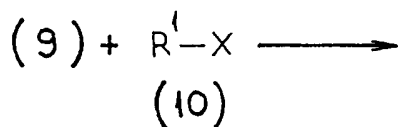
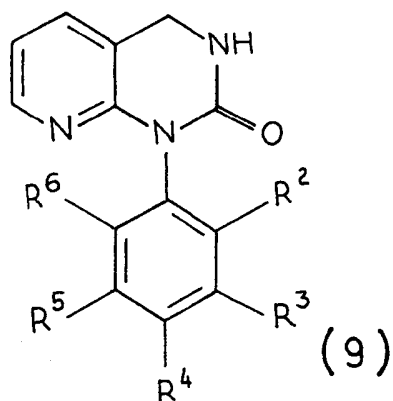
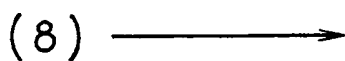
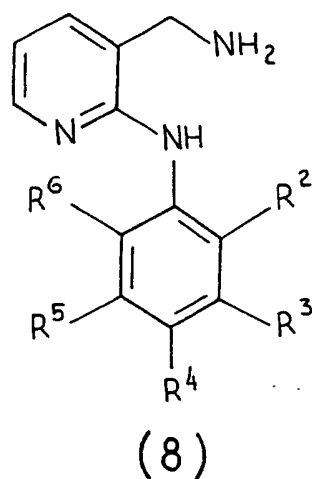
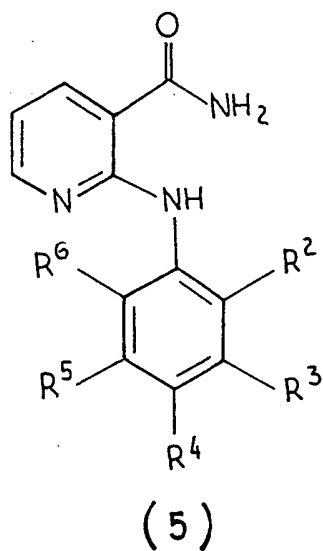


2653/97

37908

12/4

[B] reakcióvázlat

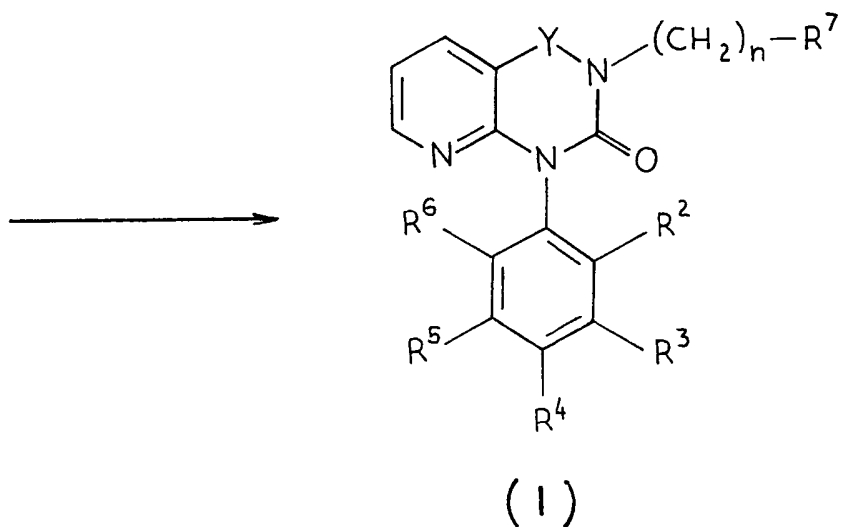
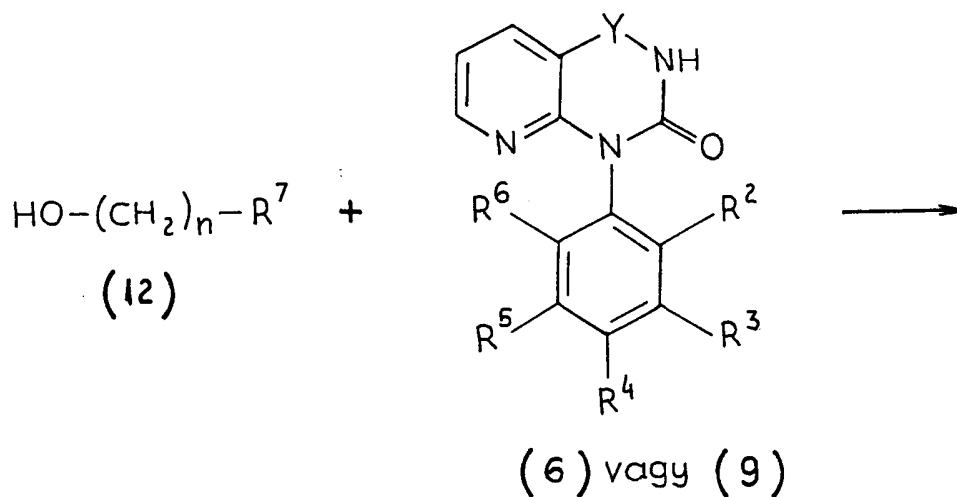
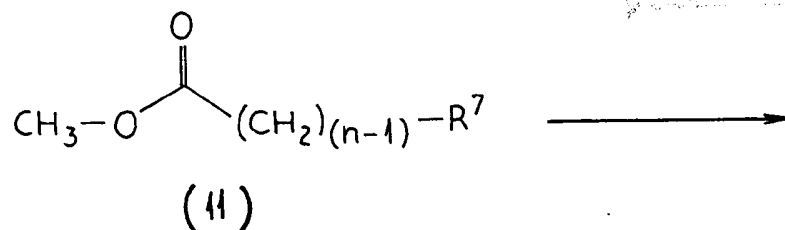


2653/44

37905

12/5

[C] reakcióvázlat



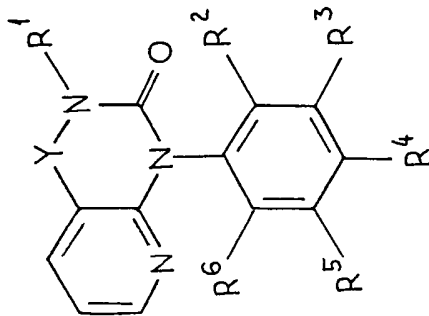
2653/99

37303

ADVOPATENT SZABADALMI IRODA

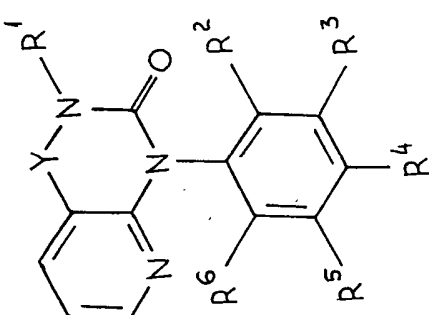
12/6

[D] reakcióvázlat



(I)

(R², R³, R⁴, R⁵ és/vagy  
R⁶ = -CN)



(I)

(R², R³, R⁴, R⁵ és/vagy  
R⁶ = -C(O)NH₂)

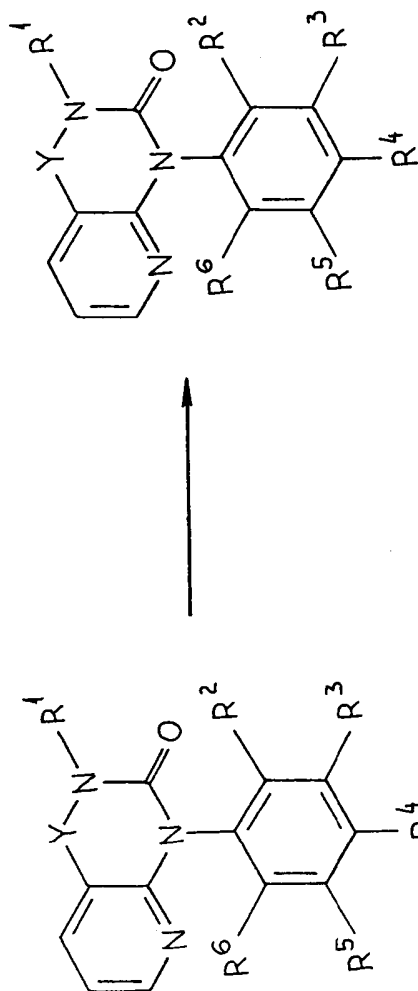


2053194

37305

12/7

[E] reakcióvázat



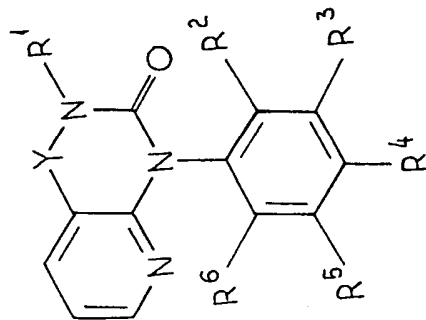
(1)

(R², R³, R⁴, R⁵ és/vagy  
R⁶ = -C(O)-OCH₃)

(1)

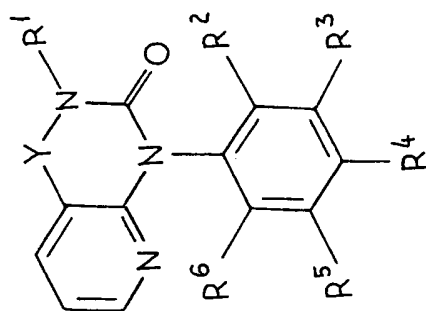
(R², R³, R⁴, R⁵ és/vagy R⁶ = -C(O)-NR⁸ R⁹  
és R⁸ és R⁹ egymástól függetlenül  
hidrogénatom vagy kevés szénato-  
mos alkilcsoport)

[F] reakcióvázat



(I)

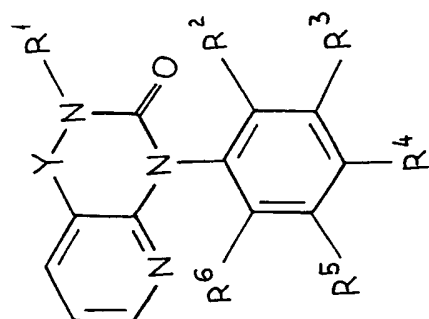
(R², R³, R⁴, R⁵ és/vagy  
R⁶ = -S-CH₃)



(I)

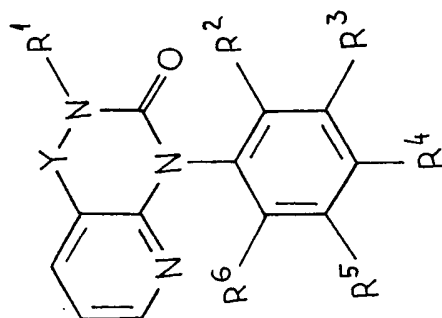
(R², R³, R⁴, R⁵ és/vagy  
R⁶ = -S(O)-CH₃)

[G] reakcióvázat



(I)

(R², R³, R⁴, R⁵ és/vagy  
R⁶ = -S(O₂)-CH₃)



(I)

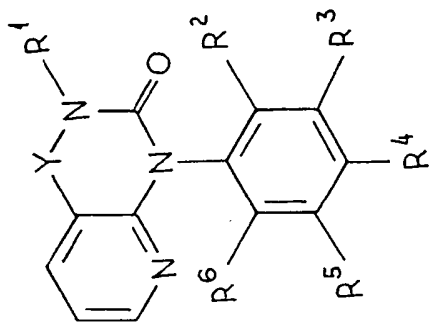
(R², R³, R⁴, R⁵ és/vagy  
R⁶ = -S-CH₃)

2653/94

37805

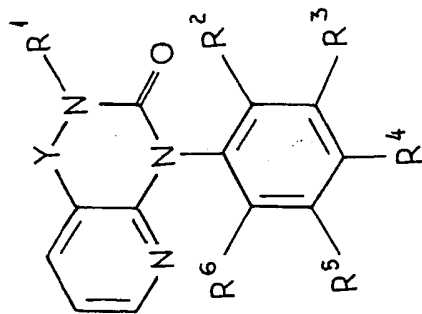
12/10

[H] reakcióvázlat



(I)

(R², R³, R⁴, R⁵ és/vagy  
R⁶ = -C(O)-OCH₃)



(I)

(R², R³, R⁴, R⁵ és/vagy  
R⁶ = -CH₂-OH)



ADVOPATENT  
SZABADALMI IRODA  
KARÁCSONYI BÉLA  
szabadalmi ügyvivő

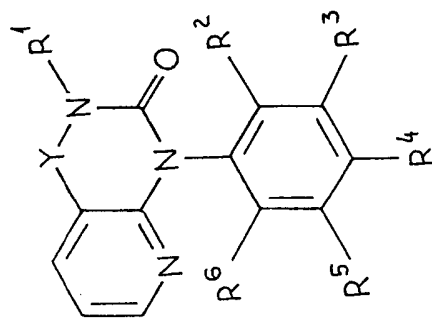
2653/94

37903

102412/11

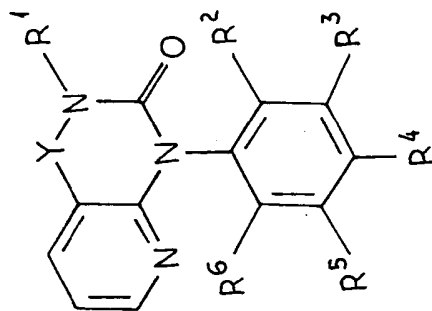
12/11

[I] reakcióvázlát



(I)

(R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és/vagy  
R<sup>6</sup> = -NO<sub>2</sub>)



(I)

(R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és/vagy  
R<sup>6</sup> = -NH<sub>2</sub>)

102412/11  
102412/11  
102412/11  
102412/11



