



HU000230059B1

(19) **HU**(11) Lajstromszám: **230 059**(13) **B1****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 04 02264**(22) A bejelentés napja: **2002. 11. 28.**(40) A közzététel napja: **2005. 02. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2015. 06. 29.**(51) Int. Cl.: **C07D 213/85** (2006.01)**A61K 3144/18** (2006.01)**A61P 9/00** (2006.01)**A61P 11/06** (2006.01)**C07D 417/14** (2006.01)**C07D 417/12** (2006.01)**A61P 25/00** (2006.01)**A61P 29/00** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 02/13432

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 03053441

(30) Elsőbbségi adatok:

101 60 661.3 2001. 12. 11. **DE****102 38 113.5** 2002. 08. 21. **DE**

(72) Feltaláló(k):

Wischnat, Ralf, Leverkusen (DE)**Rosentreter, Ulrich, Wuppertal (DE)****Krämer, Thomas, Wuppertal (DE)****Shimada, Mitsuyuki, Higashigawa-cho, Nara (JP)****Hübsch, Walter, Wuppertal (DE)****Diedrichs, Nicole, Wuppertal (DE)****Krahn, Thomas, Hagen (DE)****Henninger, Kerstin, Wuppertal (DE)****Stasch, Johannes-Peter, Solingen (DE)**

(73) Jogosult(ak):

**Bayer Intellectual Property GmbH, Monheim
(DE)**

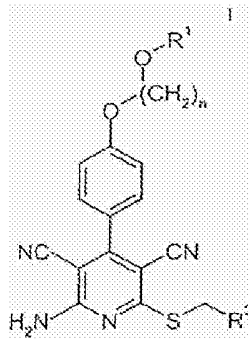
(74) Képviselő:

**DANUBIA Szabadalmi és Jogi Iroda Kft.,
Budapest**(54) **Szubsztituált 2-tio-3,5-diciano-4-fenil-6-aminopiridinek, előállításuk, alkalmazásuk és ezeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények**

(57) Kivonat

A találmány szubsztituált 2-tio-3,5-diciano-4-fenil-6-aminopiridinekre, ezek előállítási eljárására és
gyógyszerkészítményként történő alkalmazására vonatkozik.

Részletesebben, a találmány tárgyát azok a (I) általános képletű vegyületek képezik,



ahol a képletben

n jelentése 2, 3 vagy 4,

R¹ jelentése hidrogénatom vagy C₁—C₄-alkilcsoport és

R² jelentése piridil- vagy tiazolilcsoport, amely önmagában helyettesítve lehet C₁—C₄alkilcsoporttal, halogénatommal, amin-, dimetilamino-, acetilamino-, guanidino-, piridilamino-, tienil-, furil-, imidazolil-, piridil-, morfolinil-, tiomorfolinil, piperidinil-, piperazinil-, N-(C₁—C₄)-alkilpiperazinil-, pirrolidinil-, oxazolil-, izoxazolil-, pirimidinil-, pirazinilcsoporttal, adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített tiazolilcsoporttal vagy adott esetben legfeljebb 3 halogénatommal, C₁—C₄-alkilcsoporttal vagy C₁—C₄-alkoxicssoporttal helyettesített fenilcsoporttal, valamint ezek sói, hidrátjai, a sók hidrátjai és szolvátjai.

A fenti vegyületek a szív-érrendszer, az urogenitális rendszer, rák, gyulladásos megbetegedések, idegyulladásos megbetegedések, neurodegeneratív megbetegedések és fájdalmas állapotok kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmasak.

**SZUBSZTITUÁLT 2-TIO-3,5-DICIANO-4-FENIL-6-AMINOPIRIDINEK,
ELŐÁLLÍTÁSUK, ALKALMAZÁSUK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK**

5

A találmány szubsztituált 2-tio-3,5-diciano-4-fenil-6-aminopiridinekre, ezek előállítási eljárására és gyógyszerkészítményként történő alkalmazására vonatkozik.

Az adenzin, amely adeninből és D-ribózból felépülő nukleozid, egy sejtvédő hatással rendelkező endogén faktor, amely különösen sejtkárosító körülmények között korlátozott oxigén- és tápanyagellátásnál – például ischémia esetében – a legkülönbözőbb szervekben (pl. szív és agy) található meg.

Az adenzin a sejtben belül az adenzin-5'-monofoszfát (AMP) és az S-adenozilhomocisztein lebomlása során köztermékként képződik, de a sejtől fel is szabadulhat, és specifikus receptorokhoz kötődve hormonhoz hasonló anyag vagy neurotranszmitter funkcióját látja el.

Normoxikus körülmények között a szabad adenzin koncentrációja a sejtben kívüli térben nagyon alacsony. Az adenzin a sejtben kívüli koncentrációja az érintett szervben ugyanakkor drámaian nő ischémiás, illetve hipoxiás körülmények között. Így ismert például az, hogy az adenzin a trombocita-aggregációt gátolja és a szívkoszorúerekben a vérátáramlást növeli. Ezen kívül hat a szívritmusra a neurotranszmitterek kibocsátására, valamint a limfocita-differenciálódásra.

Az adenzin ilyen hatásai arra irányulnak, hogy az érintett szerv oxigén-ellátását növeljék, illetve ezen szervek anyagcseréjét csökkentsék és ezáltal ischémiás vagy hipoxiás körülmények között a szerv anyagcseréjét a szerv vérellátásához igazítsák.

Az adenzin hatását specifikus receptorok közvetítik. Eddig az A1, A2a, A2b és A3 altípusok voltak ismertek. Ezeknek az adenzin-receptoroknak a hatását sejtben belül a cAMP vívőanyag közvetíti. Az adenzinnak az A2a- vagy A2b-receptorokhoz kötődése esetén a membránban lévő adenilátciklázok aktiválásán keresztül a sejtben belüli cAMP-szint növekedik, míg az adenzinnak az A1- vagy A3- receptorokhoz kötődése esetén az adenilátciklázok gátlásával a sejtben belüli cAMP-tartalom csökkenése váltódik ki.

Az „adenzinreceptor-szelektív ligandok” kifejezés alatt a találmány értelmében olyan anyagokat értünk, amelyek az adenzin-receptorok egy vagy több altípusához szelektíven kö-

kötődnek és azáltal vagy az adenosin hatását utánozzák (adenosin-agonisták) vagy ennek hatását blokkolják (adenosin-antagonisták).

A „szelektív” jelzővel a találmány értelmében olyan adenosin-receptor ligandokat jelölünk, amelyeknek esetében egy vagy több adenosin-receptor altípusnál jelentős hatás tapasztalható, viszont egy vagy több adenosin-receptor altípus esetén jóval gyengébb (tízszeres vagy még ennél is kevesebb) vagy egyáltalán semmilyen hatás nem tapasztalható. A hatá-
5 szelektivitás vizsgálati eljárások tekintetében hivatkozunk a A.II. fejezetben leírt vizsgálati eljárásokra.

Az adenosinreceptor-szelektív ligandok a receptorszelektivitásuk alapján különböző csoportokba sorolhatók, így például olyan ligandok csoportjába, amelyek az adenosin A1-
10 vagy A2-receptorához szelektíven kötődnek, és ezen belül pedig egy olyan csoportba, amelyek az A2a- vagy A2b-receptorhoz kötődnek szelektíven. Olyan adenosinreceptor-ligandok is előfordulhatnak, amelyek több adenosin-receptor altípushoz szelektíven kötődnek, azaz lehetnek például olyan ligandok, amelyek az A1- és A2-receptorokhoz szelektíven kötődnek,
15 ugyanakkor az adenosin A3-receptorához nem kötődnek.

A korábbiakban említett receptor-szelektivitást az anyagoknak olyan sejtvonalakra gyakorolt hatásával lehet meghatározni, amelyek a megfelelő cDNS-sel transzfektálva a minden-
korai receptor-altípust expresszálják [a részletekhez lásd M.E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K.A. Jacobson, G.L. Stiles „Cloning, expression, and characterization of the unique bovine
20 A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis.”, *J. Biol. Chem.* 267 (1992), 10764–10770. old., ennek az iratnak a teljes tartalmát a leírás részének tekintjük].

Ilyen sejtvonalakon az anyagok hatását a sejten belüli cAMP vívőanyag biokémiai mérésével határozhatjuk meg [a részletekhez lásd K.N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman,
25 B. Kull, B.B. Fredholm, M.J. Lohse „Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes-characterization of stably transfected receptors in CHO cells”, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 357 (1998), 1–9. old., ennek az iratnak a teljes tartalmát a leírás részének tekintjük].

Az A1-agonisták esetében (előnyösen G_i-fehérjéken keresztül kapcsolva) a sejten belüli
30 cAMP-tartalom (előnyösen az adenilátciklázok forskolinnal végrehajtott közvetlen előstimulálása után) csökkenése figyelhető meg, míg az A1-antagonisták esetében a sejten belüli cAMP-tartalom növekedését (előnyösen adenosinnal vagy adenosinhoz hasonló anyaggal végzett előstimulálás és ezzel együtt adenilátcikláz forskolinnal végzett direkt előstimulálása

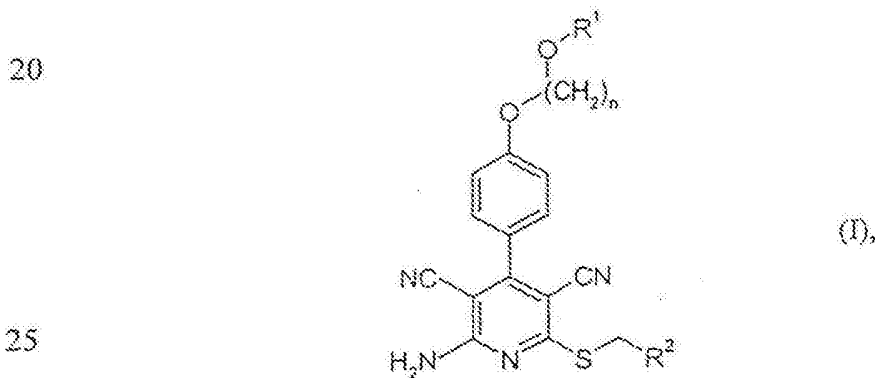
után figyelhetjük meg). Ennek megfelelően az A2a- és A2b-agonisták (előnyösen egy G_s-fehérjén keresztül kapcsolva) a sejtekben a cAMP-tartalom növekedését, míg az A2a- és A2b-antagonisták ennek csökkenését okozzák. Az A2-receptorok esetében az adenilátcikláz forskolinnal végzett direkt előstimulációja nem hatásos.

5 A technika állásából ismert „adenozinreceptor-specifikus” ligandok túlnyomó részt a természetes adenzin (S.-A. Poulsen, R.J. Quinn „Adenosine receptors: new opportunities for future drugs”, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 6 (1998), 619–641. old.) származékai. Ezeknek a technika állásából ismert adenzin-ligandoknak legtöbbször az a hátránya, hogy ezek igazából nem receptorspecifikusan hatnak, hatásukban a természetes adenzinnál gyen-
10 gébbek vagy orális applikáció esetén csak nagyon kevésbé hatásosak. Ezért ezeket túlnyomó-részt csak kísérleti célra alkalmazzák.

A WO00/125210 számú nemzetközi közzétételi iratból ismertek 2-tio-3,5-diciano-4-
15 aril-6-aminopiridin-vegyületek, amelyek a találmány szerinti vegyületekhez szerkezetükben hasonlóak. Az ott ismertetett vegyületek azonban kevésbé előnyös farmakokinetikai tulajdon-ságokkal rendelkeznek, különösen orális beadás után kisebb a biológiai hozzáférhetőségük.

A találmány célja tehát olyan vegyületek előállítása volt, amelyek a technika állásának fenti hátrányával nem rendelkeznek, illetve jó biológiai hozzáférhetőséget mutatnak.

A találmány tárgyát ezért olyan (I) általános képletű vegyületek képezik



ahol a képletben

n jelentése 2, 3 vagy 4,

R¹ jelentése hidrogénatom vagy C₁-C₄-alkilcsoport és

30 R² jelentése piridil- vagy tiazolilcsoport, amely önmagában helyettesítve lehet C₁-C₄-alkilcsoporttal, halogénatommal, amino-, dimetilamino-, acetilamino-, guanidino-, piridilamino-, tienil-, furil-, imidazolil-, piridil-, morfolinil-, tiomorfolinil-, piperidinil-, piperazinil-, N-(C₁-C₄)-alkilpiperazinil-, pirrolidinil-, oxazolil-, izoxazolil-, pirimidinil-,

pirazínilesoporttal, adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített tiazolilesoporttal vagy adott esetben legfeljebb 3 halogénatommal, C₁-C₄-alkilcsoporttal vagy C₁-C₄-alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoporttal,

valamint ezek sói, hidrátjai, a sók hidrátjai és szolvátjai.

5 A (I) általános képletű vegyületek a szubsztitúciós mintától függően sztereoizomer formában lehetnek, amelyek egymással vagy képi vagy tükörképi (enantiomerek) vagy az említettől eltérő viszonyban (diasztereomerek) vannak. A találmány vonatkozik mind az enantiomerekre, mind a diasztereomerekre, valamint ezek tetszőleges keverékeire is. A racém formák a diasztereomerekhez hasonlóan ismert módon sztereokémiaailag azonos alkotórésze-
10 ikre választhatók szét. Ezen kívül a találmány az (I) általános képletű vegyületek, valamint ezek sóinak szokásos tautomerjeire is vonatkozik.

Az (I) általános képletű vegyületek sói a találmány szerinti anyagoknak gyógyászatilag elfogadható sói lehetnek, amit például ásványi savakkal, karbonsavakkal vagy szulfonsavakkal alkotnak. Különösen előnyösek például a hidrogénklórid, hidrogénbromid,
15 salétromsav, foszforsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, toluolszulfonsav, benzolszulfonsav, naftalindiszulfonsav, trifluorecetsav, ecetsav, propionsav, tejsav, borkósav, citromsav, fumársav, maleinsav vagy benzoosav sók.

A sókhoz hozzátartoznak a szokásos bázisokkal képzett sók is, mint például az alkálifémsók (pl. nátrium- vagy káliumsók), alkáliföldfémsók (pl. kalcium- vagy
20 magnéziumsók) vagy az ammóniumsók, amelyek ammóniából vagy szerves aminokból (pl. dietil-amin, trietil-amin, etil-diizopropil-amin, prokain, dibenzil-amin, N-metil-morfolin, dihidroabietyl-amin, 1-efén-amin vagy metilpiperidin) származtathatók.

A találmány értelmében hidrátoknak vagy szolvátnak tekinthetjük az (I) általános képletű vegyületek azon formáit, amelyek szilárd vagy folyékony állapotban vízzel hidratálódva vagy
25 oldószermolekulákkal koordinációba lépve egy molekulavegyületet, illetve egy komplexet képeznek. A hidrátokra példa a szezskvihidrátok, monohidrátok, dihidrátok és a trihidrátok. Azonos módon vonatkozik a találmány a találmány szerinti vegyületek sóinak hidrátjaira és szolvátjaira is.

Ezen kívül a találmány vonatkozik a találmány szerinti vegyületek prodrug formáira is.
30 Prodrug alatt az (I) általános képletű vegyületek olyan formáit értjük, amelyek önmagukban biológiailag aktívak vagy inaktívak, de fiziológiás körülmények között a megfelelő biológiailag aktív formává alakulhatnak (pl. metabolizmussal vagy szolvolitikusan).

A találmány értelmében a szubsztituensek – amennyiben az adott esetben nincs másként definiálva – az alábbi jelentésekkel rendelkeznek:

A halogén jelentése általában a fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom. Előnyös a fluoratom, klóratom vagy brómatom. Különösen előnyös a fluoratom vagy klóratom.

5 Az C_1 – C_4 -alkilcsoport jelentése általában egyenes láncú vagy elágazó láncú 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport. Előnyösen megemlíthetjük az alábbiakat: metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, szek-butil-, izobutil- és terc-butilcsoport.

10 A C_1 – C_4 -alkoxycsoport jelentése általában egyenes láncú vagy elágazó láncú 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxycsoport. Példásképpen megemlíthetjük az alábbiakat: metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, szek-butoxi-, izobutoxi- és terc-butoxycsoport.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

n jelentése 2,

R^1 jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport és

15 R^2 jelentése piridilcsoport vagy tiazolilcsoport, amely önmagában metilcsoporttal, etilcsoporttal, fluoratommal, klóratommal, amino-, dimetilamino-, acetilamino-, guanidino-, 2-piridilamino-, 4-piridilamino-, tienil-, piridil-, morfolinil-, piperidinilcsoporttal, adott esetben metilcsoporttal helyettesített tiazolilcsoporttal vagy adott esetben legfeljebb háromszorosan klóratommal vagy metoxycsoporttal helyettesített fenilcsoporttal lehet helyettesítve,

20 valamint ezek sói, hidrátjai, a sók hidrátjai és szolvátjai.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol R^1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek is, ahol a képletben

n jelentése 2,

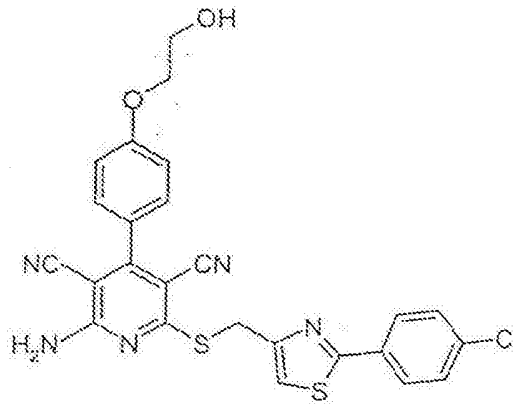
25 R^1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és

R^2 jelentése piridilcsoport vagy tiazolilcsoport, amely önmagában metilcsoporttal, klóratommal, amino-, dimetilamino-, acetilamino-, guanidino-, 2-piridilamino-, 4-piridilamino-, tienil-, piridil-, morfolinil-, 2-metiltiazol-5-il-, fenil-, 4-klórfenil- vagy 3,4,5-trimetoxifenilcsoporttal lehet helyettesítve,

30 valamint ezek sói, hidrátjai, a sók hidrátjai és szolvátjai.

Még ennél is előnyösebbek azok 6. példában szereplő vegyületek, amelyek az alábbi képlettel jellemezhetők

5

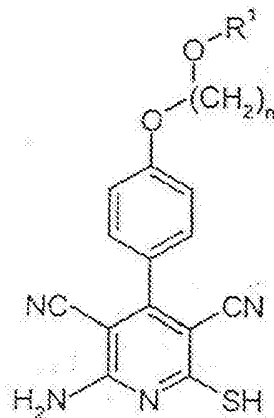


10

valamint ezek sói, hidrátjai és a sók hidrátjai és szolvátjai.

A találmány tárgya ezen kívül eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy (II) általános képletű vegyületet

15

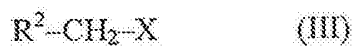


(II),

20

– ahol n és R¹ jelentése a korábban megadott –

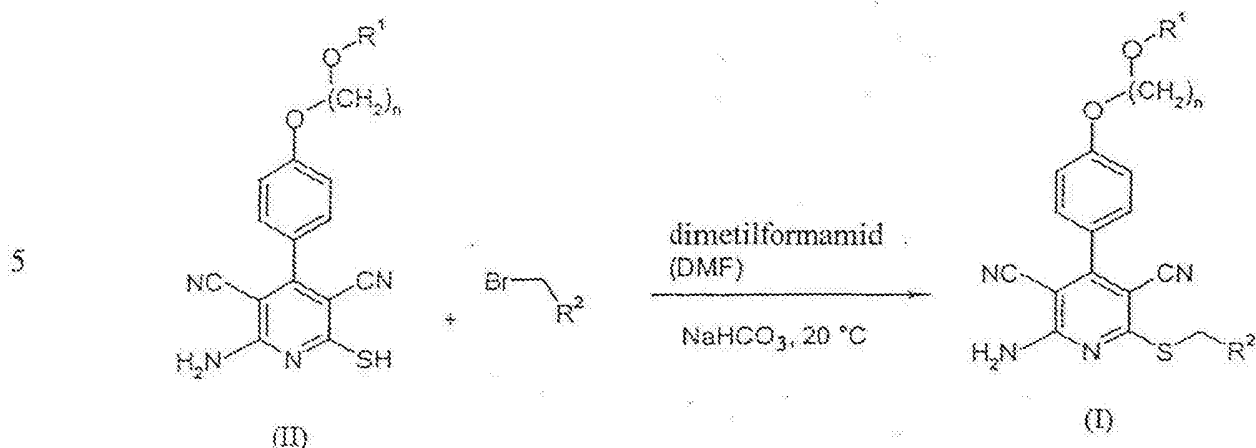
25 (III) általános képletű vegyülettel



– ahol R² jelentése a korábban megadott és X jelentése alkalmas kilépőcsoport, például és előnyösen halogénatom, különösen klóratom, brómatom vagy jódatom vagy mezilát, tozilát, trifilát vagy 1-imidazolilcsoport –

30 reagáltatunk.

A fentiekben leírt eljárást a következő reakcióvázlattal mutathatjuk be:



10 A találmány szerinti eljárásban oldószerként minden szerves oldószer alkalmas, amely a reakciókörülmények között inert. Ide tartoznak az alkoholok, mint például a metanol, etanol és izopropanol; a ketonok, mint például az aceton és metiletilketon; az aciklusos és ciklusos éterek, mint például a dietiléter és tetrahydrofuran; az észterek, mint például az ecetsav-
 15 etilészter vagy az ecetsav-butilészter; a szénhidrogének, mint például a benzol, xilol, toluol, hexán vagy ciklohexán; a klórozott szénhidrogének, mint például a diklórmétán, klórbenzol vagy diklórétán vagy egyéb oldószerek, mint például a dimetilformamid, acetonitril, piridin vagy dimetilszulfoxid (DMSO). Oldószerként víz is alkalmas. Előnyös a dimetilformamid. Természetesen a korábbiakban felsorolt oldószerek tetszőleges elegyét is alkalmazhatjuk.

20 Bázisként alkalmasak a szokásos szervetlen vagy szerves bázisok. Ide tartoznak az alkálihidroxidok, mint például a nátrium- vagy kálium-hidroxid vagy az alkálikarbonátok, mint például a nátrium- vagy kálium-karbonát vagy az alkálihidrogénkarbonátok, mint például a nátrium- vagy kálium-hidrogénkarbonát vagy az alkálialkoholátok, mint például a nátri-
 25 um- vagy kálium-metanolát, nátrium- vagy kálium-etanolát vagy a kálium-terc-butilát vagy amidok, mint például a nátriumamid, lítium-bisz-(trimetilszilil)amid vagy lítium-diizopropilamid vagy a fémorganikus vegyületek, mint például a butillítium vagy a fenillítium vagy az 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én (DBU) vagy az 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-én (DBN), valamint az aminok, mint például trietil-amin és piridin. Előnyösek az alkálikarbonátok és a --hidrogénkarbonátok.

30 A bázist 1–10 mol, előnyösen 1–5 mol, különösen előnyösen 1–4 mol mennyiségben alkalmazzuk 1 mol (II) általános képletű vegyületre vonatkoztatva.

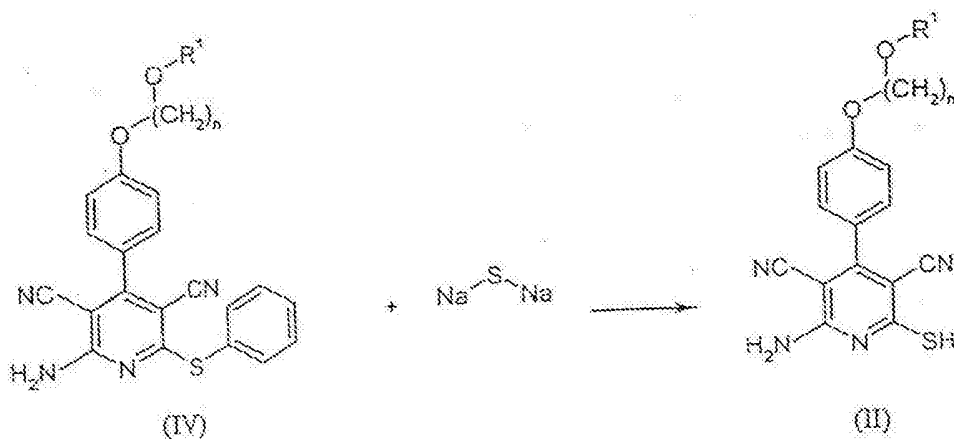
A reakciót általában $-78\text{ }^\circ\text{C} - +140\text{ }^\circ\text{C}$ -on, előnyösen $-78\text{ }^\circ\text{C} - +40\text{ }^\circ\text{C}$ -on, különösen előnyösen szobahőmérsékleten végezzük.

A reagáltatást végezhetjük normál, emelt vagy csökkentett nyomáson (például 0,5–5 bar tartományban). Általában normál légköri nyomáson dolgozunk.

A (II) általános képletű vegyületek szakember számára önmagukban is ismertek vagy szokásos, az irodalomból ismert eljárásokkal előállíthatók, például a megfelelő benzaldehidek és cianotioacetamid reagáltatásával. Kiemelten utalunk a következő irodalmakra, amelyek tartalmát hivatkozás útján a leírás részének tekintjük:

- Dyachenko et al, Russian Journal of Chemistry, Vol. 33, No. 7, 1997, 1014–1017. old. és Vol. 34, No. 4, 1998, 557–563. old.
- Dyachenko et al, Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 34, No. 2, 1998, 188–194. old.
- Quintela et al, European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 33, 1998, 887–897. old.
- Kandeel et al, Zeitschrift für Naturforschung 42b, 107–111 (1987).

Így például a (II) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a (IV) általános képletű vegyületekből alkáliszulfiddal végzett reakcióval. Ezt a reakciót az alábbi reakcióvázlat szemlélteti:



Alkáliszulfidként előnyösen 1–10 mol, előnyösebben 1–5 mol, különösen előnyösen 1–4 mol nátrium-szulfidot használunk 1 mol (IV) általános képletű vegyületre számítva.

Oldószerként minden szerves oldószert felhasználhatunk, amely a reakció körülményei között inert. Ide tartozik például az N,N-dimetilformamid, az N-metilpirrolidinon, a piridin és az acetonitril. Előnyös az N,N-dimetilformamid. A korábbiakban felsorolt oldószerek keverékét is alkalmazhatjuk.

A reakciót általában +20 – +140 °C-on, előnyösen +20 – +120 °C-on, különösen előnyösen +60 – +100 °C-on végezhetjük.

A reagáltatást végezhetjük normál, emelt vagy csökkentett nyomáson (például 0,5–5 bar nyomáson). Általában normál légköri nyomáson dolgozunk.

A (III) általános képletű vegyületek kereskedelemben beszerezhetők vagy a szakember számára ismert és szokásos eljárásokkal előállíthatók.

5 A (IV) általános képletű vegyületek kereskedelemben beszerezhetők vagy a szakember számára ismert és szokásos eljárásokkal előállíthatók. Kiemelten hivatkozunk az alábbi irodalmi helyekre, amely tartalmát hivatkozás útján a leírás részének tekintjük:

- Kambe et al, Synthesis, 531–533 (1981)
- Elnagdi et al, Z. Naturforsch. 47b, 572–578 (1991)

10 Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati hatékonyságát azzal magyarázhatjuk, hogy ezek az adenosin A₁-receptorok szelektív ligandumaiként működnek. Ezek a vegyületek így A₁-agonisták.

Meglepő módon az (I) általános képletű vegyületek előre nem látható, értékes farmakológiai hatásspektrummal rendelkeznek és ezért különösen alkalmasak különböző megbete-
15 gedések kezelésére és/vagy megelőzésére.

A technika állásából ismertekkel ellentétben a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek javított farmakokinetikai tulajdonságokkal, különösen jobb biológiai hozzáfér-
tőségükkel tűnnek ki orális beadás esetén.

20 Az (I) általános képletű vegyületek különböző betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére önmagukban vagy egy vagy több további hatóanyaggal együtt alkalmasak, az említett betegség például szív-érrendszeri betegség (kardiovaszkuláris betegség) lehet. Az alkalmas kombinációs hatóanyagok különösen a koronáris szívbetegségek kezelésére szolgáló ható-
anyagok, mint amilyenek például a nitrátok, β -blokkolók, kalciumantagonisták vagy a diuretikumok.

25 A találmány értelmében a szív-érrendszeri betegségek, illetve kardiovaszkuláris betegségek alatt az alábbi betegségeket értjük: koronaér-resztenózis, pl. a perifériás véredények ballonos kitágítása utáni resztenózis, tachikardia, aritmia, perifériás és kardiális érbetegségek, stabil és instabil Angina pectoris és pitvar- és kamrafibrilláció.

Ezen túlmenően az (I) általános képletű vegyületek alkalmasak például az infarktussal
30 érintett myokardiális terület redukciójára is.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek továbbá különösen tromboembolikus megbetegedések és ischémiák – például szívizom-infarktus, stroke, átme-
neti ischémiás rohamok – kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas.

Az (I) általános képletű vegyületek további indikációs területéhez tartoznak például az alábbiak: az urogenitális tájék megbetegedéseinek kezelése és/vagy megelőzése, mint például hólyagneurózis, erekciós diszfunkció és női szexuális diszfunkció; de emellett gyulladásos betegségek kezelése és/vagy megelőzése, mint például asztma és gyulladásos dermatózisok; a központi idegrendszer ideggyulladásos megbetegedései, mint például agyi infarktus utáni állapot, Alzheimer-kór; neurodegeneratív megbetegedések; fájdalmas állapotok és rák.

Egy további indikációs terület például a légutak megbetegedéseinek kezelése és/vagy megelőzése, mint amilyen például az asztma, krónikus bronchitis, tüdőtágulás, hörgőtágulás, cisztás fibrózis (mucoviscidosis) és pulmonális hipertónia.

Végül a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek diabetes, különösen diabetes mellitus kezelésében és/vagy megelőzésében is szóba jöhetnek.

A találmány vonatkozik ezen kívül az (I) általános képletű vegyületek a korábbiakban felsorolt kórképek kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállításában történő alkalmazásra.

A találmány vonatkozik ezen kívül egy eljárásra a korábbiakban felsorolt kórképek (I) általános képletű vegyületekkel történő kezelésére és/vagy megelőzésére.

A találmány további tárgyát képezik gyógyszerkészítmények, amelyek legalább egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak előnyösen egy vagy több gyógyászati el fogadható segédanyaggal vagy hordozóanyaggal együtt, valamint ezen gyógyszerkészítmény alkalmazása a fent felsorolt célokra.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek beadása esetén minden szokásos beadási út szóba jöhet, így például orális, parenterális, inhalációs, nazális, szublingvális, rektális, lokális, mint például implantátumok vagy stentek vagy külső, mint például transzdermális. A parenterális beadás különösen intravénás, intramuszkuláris, szubkután lehet, például egy szubkután depo-készítmény. Előnyös az orális vagy parenterális beadás. Különösen előnyös az orális beadás.

A hatóanyagokat önmagukban vagy készítmény formájában adhatjuk be. Az orális beadásra alkalmas készítmények többek között a tabletták, kapszulák, pelletek, drázsék, pirulák, granulátumok, szilárd és folyékony aeroszolok, szirupok, emulziók, szuszpenziók és oldatok. Ezek esetében a hatóanyag olyan mennyiségben van jelen, hogy terápiás hatást lehessen elérni. Általában a hatóanyag-koncentráció 0,1–100 tömeg%, különösen 0,5–90 tömeg%, előnyösen 5–80 tömeg%. A hatóanyag koncentrációjá különösen előnyösen 0,5–90 tömeg%, azaz a

hatóanyag olyan mennyiségben van jelen, amely elegendő a megadott beadagolási ablak kialakításához.

Ilyen célból a hatóanyagokat ismert módon szokásos készítményekké alakíthatjuk. Ez például inert, nem toxikus, gyógyászati lag elfogadható hordozóanyagokkal, segédanyagokkal, oldószerekkel, vívóanyagokkal, emulgátorokkal és/vagy diszpergálószerekkel együtt alkalmazva érhető el.

Segédanyagként felsorolhatjuk például az alábbiakat: víz, nem-toxikus szerves oldószerek, mint pl. paraffinok, növényi olajok (pl. szezámolaj), alkoholok (pl. etanol, glicerin), glikolok (pl. polietilén-glikol), szilárd hordozóanyagok, mint természetes vagy szintetikus kölisztek (pl. talkum vagy szilikátok), cukor (pl. tejcukor), emulgálószerrek, diszpergálószerrek (pl. polivinilpirrolidon) és csúsztatószerrek (pl. magnéziumszulfát).

Orális beadás esetén a tabletták tartalmazhatnak természetesen további adalékanyagokat, mint például nátriumcitrátot olyan anyagokkal együtt, mint amilyen például a keményítő, zselatin vagy ehhez hasonlók. A vizes orális készítmények továbbá ízjavítókat vagy színezőanyagokat tartalmazhatnak.

Általában előnyös, ha parenterális beadás esetén kb. 0,1–10000 µg/testtömeg-kg, előnyösen kb. 1–1000 µg/ testtömeg-kg, különösen előnyösen kb. 1–100 µg/testtömeg-kg hatóanyagot adunk be a megfelelő hatás eléréséhez. Orális beadás esetén a szokásos mennyiség kb. 0,05–5 mg/testtömeg-kg, előnyösen kb. 0,1–5 mg/testtömeg-kg, különösen előnyösen kb. 0,1–1 mg/testtömeg-kg.

Bizonyos esetekben szükséges lehet az előbb felsorolt mennyiségektől való eltérés, különösen a testtömeg, a beadási út, a hatóanyaggal szembeni egyéni érzékenység, a készítmény kialakítása és a beadás időpontja, illetve a beadási intervallum függvényében.

A találmányt a következő, az oltalmi kört nem korlátozó értelmű példákön mutatjuk be.

A példákban szereplő %-os adatok minden esetben – amennyiben nincs külön másként megadva – tömegre vonatkoznak, a részek tömegrészként értendők.

A. Fiziológiai hatásosság

I. A kardiovaszkuláris hatás kimutatása

Altatott patkányok mellkasának felnyitása után a szívet gyorsan eltávolítjuk és egy hagyományos Langendorff-készülékbe helyezzük. A szívkoszorúereket állandó térfogatárammal (10 ml/perc) perfundáljuk és az eközben fellépő perfúziós nyomást egy megfelelő nyomásmérővel regisztráljuk. A perfúziós nyomás csökkenése ez esetben a koszorúerek relaxációjának

felel meg. Ezzel egy időben a bal szívkamrába bevezetett ballonnal és egy további nyomásmérővel mérjük azt a nyomást, amelyet a szív minden egyes kontrakció alatt kifejt. Az izoláltan verő szív frekvenciáját az időegységre eső összehúzódások számaként adjuk meg.

5 Ebben a kísérleti elrendezésben a szívfrekvencia-csökkenést jelző számértékeket az alábbi táblázatban foglaltuk össze (a %-ban megadott értékek az adott koncentrációnál mérhető %-os szívritmus-csökkenést mutatják).

Példa száma	Szívfrekvencia csökkenése az alábbi koncentrációnál százalékban	
	10^{-7} g/ml	10^{-6} g/ml
1	15,0 %	17,5 %
6	15,5 %	20,0 %

II. Az adenzin A1-, A2a-, A2b- és A3-agonizmus meghatározása

10 a) Az adenzin-agonizmus indirekt meghatározása génexpresszióon keresztül

A permanens CHO (Chinese Hamster Ovary) sejtvonalból származó sejteket az adenzin-receptor A1, A2a, A2b altípusok cDNS-ével transzfektáljuk. Az adenzin A1-receptorokat a G_i -fehérjéken keresztül, míg az adenzin A2a- és A2b-receptorokat a G_s -fehérjéken keresztül kapcsoljuk az adenilátcikláshoz. Ennek megfelelően a cAMP-termelést a sejtekben in hibáljuk, illetve stimuláljuk. Egy cAMP-függő promotoron keresztül ezek után a luciferázok expresszióját moduláljuk. A luciferáz-tesztet a nagy szelektivitás és reprodukálhatóság, valamint a kicsi szórás és a jó alkalmasság miatt egy robotrendszerrel optimaljuk több tesztparamétert, mint pl. a sejtűrűséget, a tenyésztési fázis időtartamát, a tesztinkubáció időtartamát, a forskolin-koncentrációt, a közeg-összetételt optimalva. A sejtek farmakológiai jellemzéséhez és a robottal támogatott vegyület-screeninghez a következő teszteljárást alkalmaztuk:

25 A törzskulturákat DMEM/F 12 közegben 10 % FCS-sel (magzati borjúsérum) 37 °C-on 5 % CO_2 alatt tenyésztettük és 2–3 nap múlva 1:10 arányban megosztjuk. A tesztkulturákat 1000–3000 sejt per lyuk koncentrációban egy 384 lyukú tálcán beoltjuk és kb. 48 órán át 37 °C-on kitenyésztjük. Ezután a közegét fiziológiás konyhasóoldattal (130 mM nátrium-klorid, 5 mM kálium-klorid, 2 mM kalcium-klorid, 20 mM HEPES, 1 mM magnézium-klorid x 6 H_2O , 5 mM $NaHCO_3$, pH = 7,4) helyettesítjük. A DMSO-ban feloldott hatóanyagot három-

szor 1:10 arányban ezzel a fiziológias konyhasóoldattal felhígítjuk és a tesztkulturákhoz pipettázzuk (maximális DMSO-végkoncentráció a tesztanyagban 0,5 %). Így például 5 µM–5 nM hatóanyag-végkoncentrációt kapunk. 10 perc múlva az A1-sejtekhez forskolint adunk és ezt követően az összes kulturát 4 órán át 37 °C-on inkubáljuk. Ezután a tesztkulturákhoz 35 µl oldatot adunk {amely 50 % lízisreagenst tartalmaz [30 mM di-nátriumhidrogénfoszfát, 10 % glicerin, 3 % tritonX100, 25 mM TrisHCl, 2 mM ditiotreitól (DTT), pH = 7,8] és 50 %-ban tartalmaz luciferáz-szubsztrát oldatot (2,5 mM ATP, 0,5 mM luciferin, 0,1 mM koenzim A, 10 mM tricin, 1,35 mM magnézium-szulfát, 15 mM DTT, pH = 7,8)}, 1 percig rázzuk és a luciferáz-aktivitást egy kamerarendszerrel mérjük. Referenciavegyületként a kísérletben a NECA (5-N-etilkarboxamido-adenozin) nevű adenzin-analóg vegyületet szolgált, amely minden adenzin-receptor altípushoz nagy affinitással kötődik és agonista hatású [Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes – characterization of stably transfected receptors in CHO cells, Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357 (1998), 1–9].

A következő 1. táblázatban az 1. és 6. példában szereplő vegyületek receptor-stimulációs értékeit adjuk meg különböző koncentrációknál különböző adenzin-receptor altípusokra.

1. táblázat: Adenzinreceptor-stimuláció az 1. és 6. példa vegyületei esetében különböző koncentrációknál

Receptor altípus	1. példa			6. példa		
	10 nmol	1 nmol	0,3 nmol	10 nmol	1 nmol	0,3 nmol
A1	4 %	11 %	56 %	7 %	25 %	45 %
A2a	-2 %	2 %	-1 %	2 %	4 %	0 %
A2b	8 %	6 %	2 %	29 %	3 %	0

20

A táblázatban megfelelő referencia-stimulálóra vonatkozó %-os értékeket adtuk meg. Az A2a- és A2b-receptorokra vonatkozó adatok a NECA-val történő maximális stimuláláshoz képest értendők %-ban, az A1-receptorra megadott értékek az 1 µmoláris forskolinnal végzett direkt adenilátcikláz-előstimulálás utáni %-ot jelenti (100 % értéknek felel meg). Az A1-agonisták ennek megfelelően a luciferáz-aktivitás csökkenését okozzák (mért érték 100 %-nál kisebb).

25

b) Az adenoszin-agonizmus közvetlen meghatározása cAMP kimutatásával

A folytonos CHO sejtvonalból (Chinese Hamster Ovary) származó sejteket az adenoszin-receptor A1, A2a, A2b és A3 altípusok cDNS-ével stabilan transzfektáljuk. A vegyületeknek az A2a- vagy A2b-receptor altípusokra való kötődését a sejtekben a sejten belüli cAMP-tartalom mérésével határozzuk meg hagyományos radioimmunológias assay-vel (cAMP-RIA, IBL GmbH, Hamburg, Németország).

Amikor a vegyületek agonistaként hatnak, akkor a kötődés miatt a sejten belüli cAMP-tartalom növekedik. A kísérletekben referenciavegyületként a NECA (5-N-etilkarboxamido-adenozin) nevű adenoszin-analóg vegyületet használtuk, amely nagy affinitással, de nem szelektíven kötődik az összes adenoszin-receptor altípushoz és agonista hatással rendelkezik [Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes – characterization of stably transfected receptors in CHO cells, Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357 (1998), 1–9.].

Az A1 és A3 adenoszin-receptorokat egy G_i -fehérjéhez kötjük, azaz ezeknek a receptoroknak a stimulálása az adenilátcikláz inhibíciójához és ezáltal a sejten cAMP-szint csökkenéséhez vezet. Az A1/A3-receptorok-agonisták azonosítása érdekében az adenilátciklázt forskolinnal stimuláltuk. Az A1/A3-receptorok további stimulálása ugyanakkor gátolja az adenilátciklázt, így az A1/A3-receptor-agonisták a sejtekben lévő cAMP-tartalom viszonylag kis mennyiségével már detektálhatók.

Az adenoszin-receptorokon mutatkozó antagonistá hatás kimutatására a megfelelő receptorral transzfektált, rekombináns sejteket NECA-val előstimuláljuk és az anyagok hatását az előstimulálás után a sejtekben lévő cAMP-tartalom csökkenésében keressük. Referenciavegyületként ebben a kísérletben XAC (xanthine amine congener) használunk, amely az összes adenoszin-receptor altípushoz nagy affinitással kötődik és antagonistá hatású [Müller, C.E., Stein, B., Adenosine receptor antagonists: Structures and potential therapeutic applications, Current Pharmaceutical Design, 2 (1996), 501–530].

30 III. Farmakokinetikai vizsgálatok

A farmakokinetikai adatokat i.v., valamint p.o. beadást követően mértük különböző anyagok esetében egereken, patkányokon és kutyákon. Ehhez a beadás után 24 órával vérmintát vettünk. Az ebből nyert plazmamintákon a változatlan hatóanyag koncentrációját

bioanalitikus eljárásokkal (HPLC vagy HPLC-MS) határoztuk meg. Ezt követően az így kapott plazmakoncentráció-idő görbékből a farmakokinetikai paramétert kiszámoltuk. A következő 2. táblázatban a biológiai hozzáférhetőséget különböző fajok esetében is megadtuk.

5 2. táblázat: Biológiai hozzáférhetőség orális beadás után

	egér	patkány	kutya
a WO00/125210 22. példája	nem meghatározható* (3 mg/kg p.o. adagolás esetén)	nem meghatározható* (10 mg/kg p.o. adagolás esetén)	1,47 % (1 mg/kg p.o. adagolás esetén)
1. példa szerinti vegyület	31,5 % (1 mg/kg p.o. adagolás esetén)	5,0 % (3 mg/kg p.o. adagolás esetén)	32,6 % (3 mg/kg p.o. adagolás esetén)
6. példa szerinti vegyület	41,3 % (3 mg/kg p.o. adagolás esetén)	42,3 % (3 mg/kg p.o. adagolás esetén)	28,5 % (1 mg/kg p.o. adagolás esetén)

* A plazmaszint minden egyes mérési időpontban a kimutatási határ alatt van (< 1 µg/l)

B. Kiviteli példák

Alkalmazott rövidítések

- | | | |
|----|-------|--|
| 10 | DBU | 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én |
| | DMF | dimetilformamid |
| | ESI | elektrospray-ionizáció (MS-nél) |
| | HPCL | nagynyomású folyadékkromatográfia |
| | HEPES | 2-[4-(2-hidroxietyl)piperazino]etán-szulfonsav |
| 15 | Tris | 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propándiol |
| | Kp. | forráspont |
| | MS | tömegspektroszkópia |
| | NMR | mágneses magrezonancia |
| | p.A. | pro analysi |

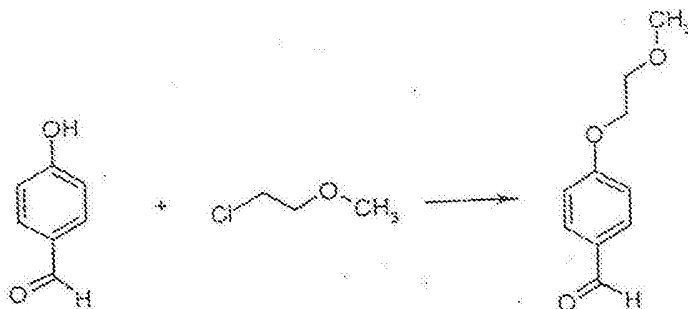
Előállítási példák**1. példa**

2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(3-piridinilmetil)sulfanil]-3,5-piridindikarbonitril

1. lépés

5 4-(2-metoxietoxi)benzaldehyd

10

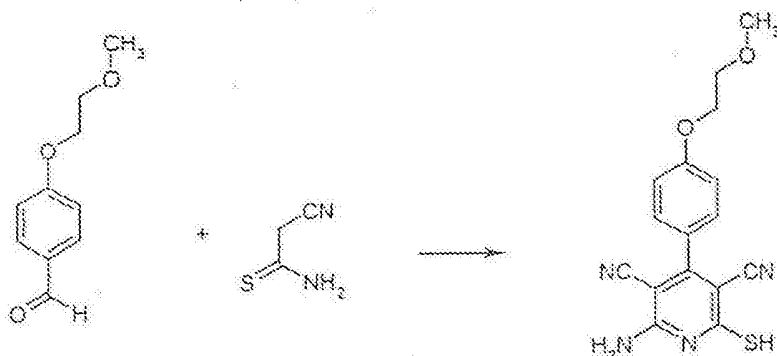


146,5 g (1,2 mol) 4-hidroxibenzaldehydet DMF-ben feloldunk és 20 g (1,12 mol) kálium-jo-
 15 diddal, 134,6 g (1,2 mol) kálium-terc-butiláttal és 170,2 g (1,8 mol) (2-klóretil)metiléterrel
 reagáltatunk. A reakcióelegyet 16 órán át 80°C-on keverjük. A feldolgozáshoz a reakcióele-
 gyet vákuumban betöményítjük. A maradékot 1 l etilacetátban felvesszük és 0,5 l 1N nátron-
 lúggal extraháljuk. Az etilacetátos fázist magnéziumsulfáton szárítjuk és vákuumban bepá-
 20 roljuk. A maradékot nagyvákuumban desztilláljuk (fp = 100°C 0,45 mbar-nál). Így 184,2 g
 (85 %) terméket kapunk.

MS (ESIpos): $m/z = 181 (M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,5$ (s, 3H); 3,8 (tr, 2H); 4,2 (tr, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,8 (d, 1H); 9,9 (s, 1H).*2. lépés*

25 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-sulfanil-3,5-piridindikarbonitril

30



18 g (100 mmol) 4-(2-metoxietoxi)benzaldehydet, 10 g (200 mmol) cianotioacetamidot és 20 g (200 mmol) N-metilmorfolint 100 ml etanolban 3 órán át refluxáltatunk. Lehűtés után a kicsapódott kristályokat leszívjuk, kevés etanollal mossuk és vákuumban szárítjuk. Így 12 g (31 %) terméket kapunk, amely 0,5 mólekvivalens N-metilmorfolint tartalmaz.

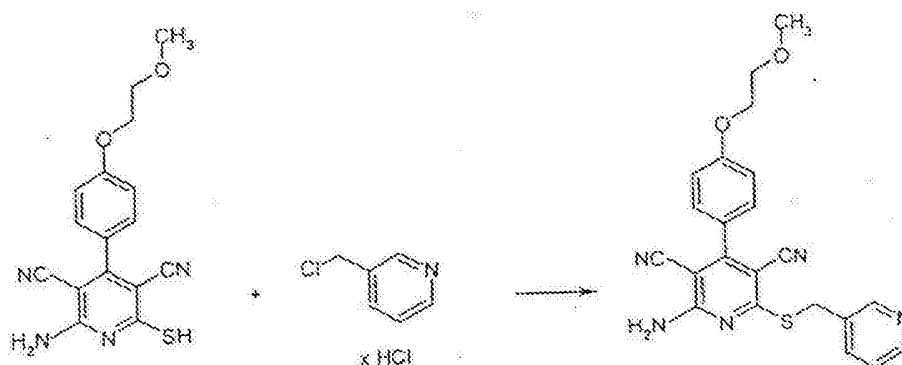
5 MS (ESIpos): $m/z = 327 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,8$ (tr, 4H, N-metilmorfolin-jel); 3,3 (s, 3H); 3,7 (m, 2H, +4H N-metilmorfolin-jel); 4,2 (tr, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,4 (d, 2H); 7,6 (s, széles, 2H).

3. lépés

2-amino-4-[4-(metoxietoxi)fenil]-6-[(3-piridinilmetil)szulfanil]-3,5-piridindikarbonitril

10



15

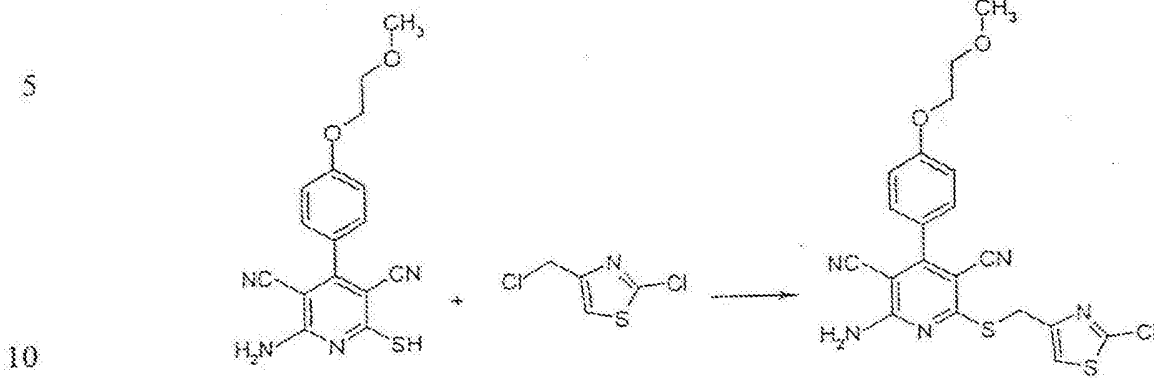
4,28 g (11,36 mmol, ahol az addukt 0,5 mólekvivalens N-metilmorfolint tartalmaz, így 86,6 %-os tisztaságú) 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-szulfanil-3,5-piridindikarbonitrilt 40 ml p.A. DMF-ben feloldunk. Ezután 3,34 g (39,75 mmol) nátrium-hidrogénkarbonátot és 2,48 g (15,1 mmol) 3-pikolilklorid-hidrokloridot adunk hozzá. A szuszpenziót egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, 40 ml etanolban felvesszük és kb. 40°C-ra melegítjük. Ezután 19 ml vizet csepegtetünk hozzá. A csapadékot leszívjuk és vákuumban szárítjuk. Így 3,70 g (78 %) terméket kapunk.

25 MS (ESIpos): $m/z = 418 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,3$ (s, 3H); 3,7 (tr, 2H); 4,2 (tr, 2H); 4,5 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,35 (dd, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,9 (d tr, 1H); 8,1 (s, széles, 2H); 8,45 (dd, 1H); 8,75 (d, 1H).

2. példa

2-Amino-6-[(2-klór-1,3-tiazol-4-il)metilszulfanil]-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-3,5-piridindikarbonitril



15

100 mg (0,31 mmol) 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-szulfanil-3,5-piridindikarbonitrilt 1 ml DMF-ben feloldunk. Ezután 103 mg (1,23 mmol) nátrium-hidrogénkarbonátot és 77,2 mg (0,46 mmol) 4-klórmetil-2-klór-1,3-tiazolt adunk hozzá. A szuszpenziót egy éjszakán át szobahőmérsékleten rázzuk, majd vízben felvesszük. A csapadékot leszívjuk, etanollal és dietiléterrel mossuk és 40°C-on vákuumban szárítjuk. Így 123 mg (88 %) terméket kapunk.

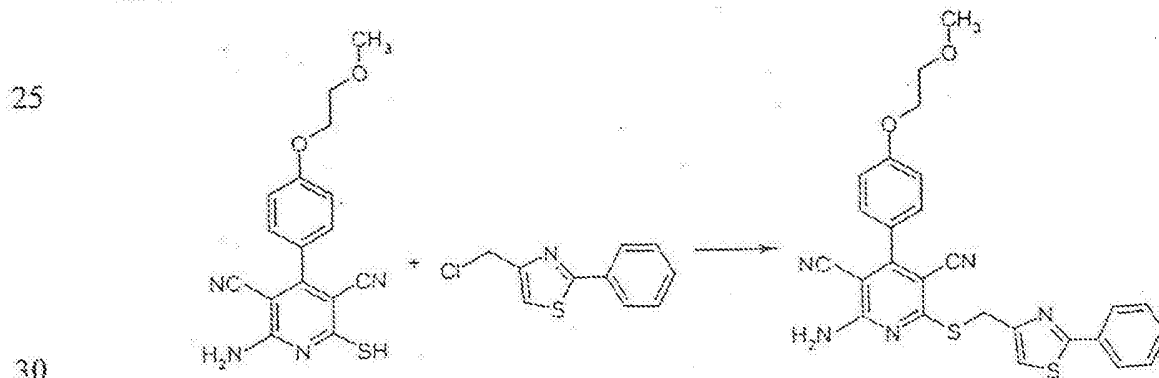
MS (ESIpos): $m/z = 458 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,3$ (s, 3H); 3,7 (tr, 2H); 4,2 (tr, 2H); 4,5 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,45 (d, 2H); 7,8 (s, 1H); 8,05 (s, széles, 2H).

20

3. példa

2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metilszulfanil]-3,5-piridindikarbonitril



100 mg (0,31 mmol) 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-szulfanil-3,5-piridindikarbonitrilt 1 ml DMF-ben feloldunk. Ezután 103 mg (1,23 mmol) nátrium-hidrogénkarbonátot és 96,4

mg (0,46 mmol) 4-klórmetil-2-fenil-1,3-diazolt adunk hozzá. A szuszpenziót egy éjszakán át szobahőmérsékleten rázatjuk és vízben felvesszük. A csapadékot leszívjuk, etanollal és dietiléterrel mossuk és 40°C-on vákuumban szárítjuk. Így 149 mg (97 %) terméket kapunk.

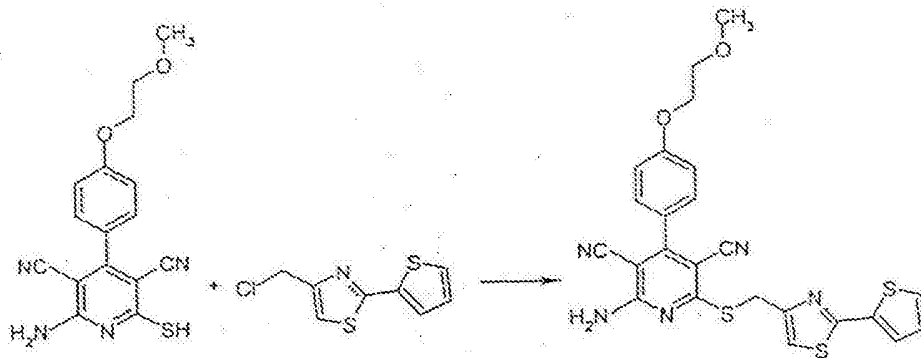
MS (ESIpos): $m/z = 500 (M+H)^+$

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,3$ (s, 3H); 3,7 (tr, 2H); 4,2 (tr, 2H); 4,5 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,5 (m, 2H); 7,8 (s, 1H); 7,9 (m, 2H); 8,05 (s, széles, 2H).

4. példa

2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(2-(tiofén-2-il)-1,3-tiazol-4-il)-metilszulfanil]-3,5-piridindikarbonitril

10



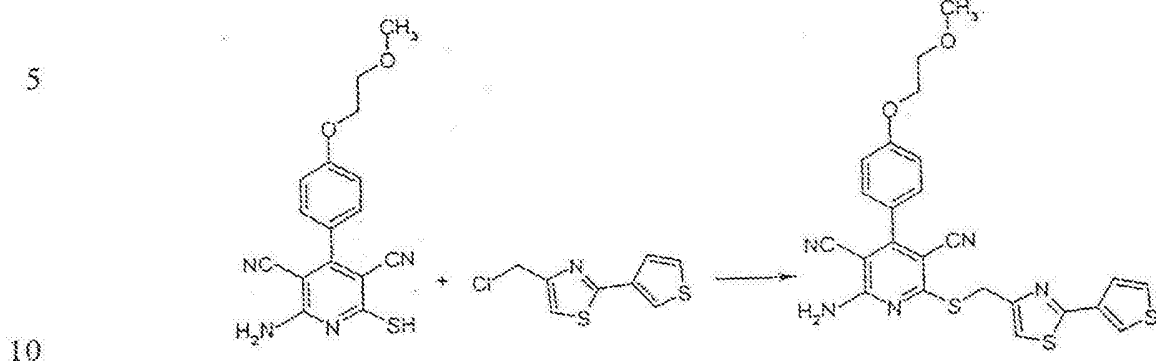
100 mg (0,31 mmol) 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-szulfanil-3,5-piridindikarbonitrilt 20 1 ml DMF-ben feloldunk. Ezután 103 mg (1,23 mmol) nátrium-hidrogénkarbonátot és 96,4 mg (0,46 mmol) 4-klórmetil-2-(tiofén-2-il)-1,3-tiazolt adunk hozzá. A szuszpenziót egy éj- 25 szakán át szobahőmérsékleten rázatjuk és vízben felvesszük. A csapadékot leszívjuk, etanollal és dietiléterrel mossuk és 40°C-on vákuumban szárítjuk. Így 146 mg (84 %) terméket kapunk.

MS (ESIpos): $m/z = 506 (M+H)^+$

25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,3$ (s, 3H); 3,7 (tr, 2H); 4,2 (tr, 2H); 4,6 (s, 2H); 7,15 (m, 3H); 7,5 (d, 2H); 7,65 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,1 (s, széles, 2H).

5. példa

2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(2-tiofén-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-metilszulfanil]-3,5-piridindikarbonil



100 mg (0,31 mmol) 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-szulfanil-3,5-piridindikarbonitrilt
 1 ml DMF-ben feloldunk. Ezután 103 mg (1,23 mmol) nátrium-hidrogénkarbonátot és 96,4
 mg (0,46 mmol) 4-klórmetil-2-(tiofén-3-il)-1,3-tiazolt adunk hozzá. A szuszpenziót egy éj-
 15 szakán át szobahőmérsékleten rázatjuk és vízben felvesszük. A csapadékot leszívjuk, etanollal
 és dietiléterrel mossuk és 40°C-on vákuumban szárítjuk. Így 141 mg (82 %) terméket kapunk.

MS (ESIpos): $m/z = 506 (M+H)^+$

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,3$ (s, 3H); 3,7 (tr, 2H); 4,2 (tr, 2H); 4,6 (s, 2H); 7,15
 (d, 2H); 7,5 (d, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,7 (dd, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,1 (s, széles, 2H); 8,15 (d, 1H).

20

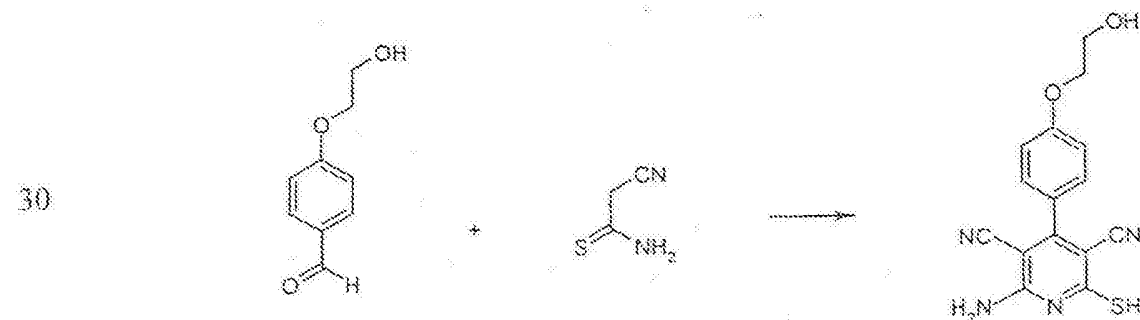
6. példa

2-amino-6-([(2-(4-klórfenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)szulfanil]-4-[4-(2-hidroxi)fenil]-3,5-
 piridindikarbonitril

1. reakciót

25 **1. lépés**

2-amino-4-[4-(2-hidroxi)fenil]-6-szulfanil-3,5-piridindikarbonitril



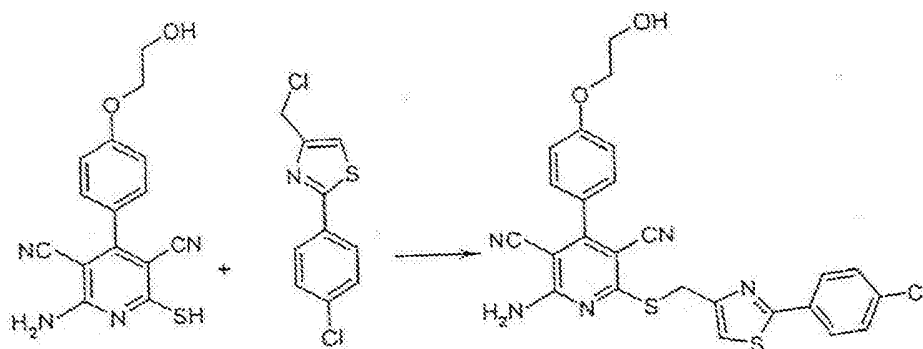
12,46 g (75 mmol) 4-(2-hidroxi-etoxi)benzaldehydet, 15,02 g (150 mmol) ciántioacetamidot és 15,15 g (150 mmol) N-metilmorfolint 75 ml etanolban felvesszünk és 3 órán át refluxáltatjuk. A reakcióelegyet lehűlés után vákuumban bepároljuk. A maradékot 1N nátronlúgban feloldjuk és kétszer ecetsavtilésztterrel mossuk. A nátronlúgos fázist 1N sósavval megsavanyítjuk, a kicsapódott kristályokat leszívjuk és vákuumban 45 °C-on megszáritjuk. Így 12,05 g (51 %) terméket kapunk.

MS (ESIpos): m/z = 313 (M+H)⁺, 330 (M+NH₄)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,7 (t, 2H); 4,1 (t, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,4 (d, 2H); 8,0 (br s, 2H).

10 **2. lépés**

2-amino-6-([2-(4-klórfenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)szulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-3,5-piridindikarbonitril



20

6,91 g (22,12 mmol) 2-amino-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-szulfanil-3,5-piridindikarbonitrilt 150 ml DMF-ben feloldunk. Ezután 7,44 g (66,35 mmol) 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ént és 10,8 g (44,24 mmol) 4-klórmetil-2-(4-klórfenil)-1,3-tiazolt adunk hozzá. A szuszpenziót egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, 50 g Kieselgéllel felvesszük és vákuumban bepároljuk. A Kieselgélre felvitt elegyet kromatográfiával (eluálószer: toluol → toluol/ecetsavtilésztter 1:1 arányú elegye) tisztítjuk. Így 5,5 g (47 %) terméket kapunk.

MS (ESIpos): m/z = 521 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,7 (dt, 2H); 4,1 (t, 2H); 4,6 (s, 2H); 4,9 (t, 1H); 7,1 (d, 2H); 7,4 (d, 2H); 7,5 (d, 2H); 7,9 (m, 3H); 8,1 (br s, 2H).

30

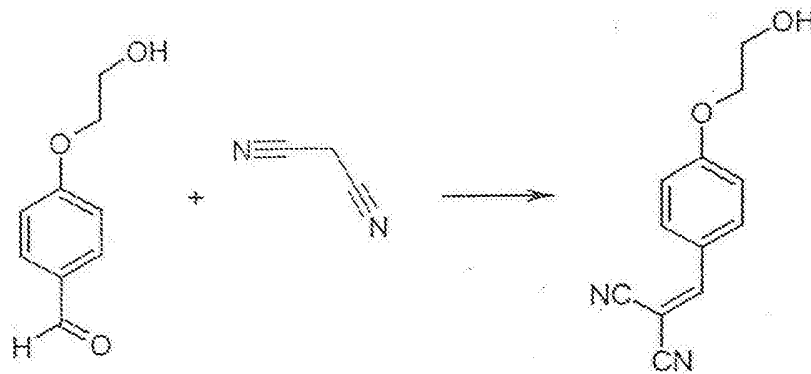
2. reakcióút

Az előállítás alternatív módon a 2-amino-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-szulfanil-3,5-piridindikarbonitril elválasztása nélkül is végezhetjük 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-benzili-

dén]malononitril és 2-cianofoacetamid és 4-klórmetil-2-(4-klórfenil)-1,3-tiazol reagáltatásával.

1. lépés

2-[4-(2-hidroxiethoxy)-benzilidén]-malononitril



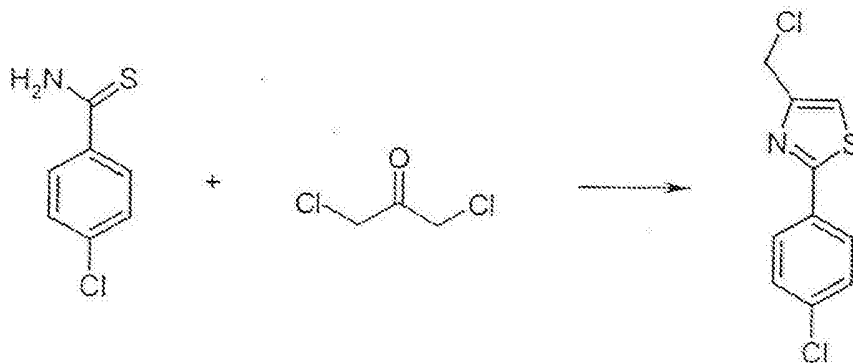
1000 g (5,85 mol) 4-(2-hidroxiethoxy)benzaldehydet és 425 g (6,43 mol) malondinitrilt 5000 ml izopropilalkoholban feloldunk és 5 g (0,059 mol) piperidinnel reagáltatunk. Az elegyet 16 órán át 80 °C-ra melegítjük és a termék elválasztásához ezután 3 °C-ra hűtjük. A terméket leszűrjük és 400 ml jég hideg izopropilalkohollal mossuk. Ezt követően vákuumban (40 mbar) 45 órán át 50 °C-on szárítjuk.

Kitermelés: 1206 g (94,6 %) enyhén sárga kristályok.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 3,95–4,32 m (4H); 6,95–7,15 (m, 2H); 7,61 (s, 1H); 7,85–7,95 (m, 1H).

2. lépés

4-klórmetil-2-(4-klórfenil)-1,3-tiazol



171,65 g (1,0 mol) klórtiobenzamidot 550 ml izopropilalkoholban feloldunk és 3 órán át maximum 30 °C hőmérsékleten 133,3 g (1,05 mol) 1,3-diklóracetonnal reagáltatjuk. Ezután 5,5 órán át 40 °C-on keverjük, majd 10 órán át 20 °C-on keverjük. A reakció kiteljesedéséhez

még 7,5 órán át 55 °C-on melegítjük. A termék elválasztásához ez elegyet 10 °C-ra hűtjük és 950 ml vízzel felhígítjuk. A pH-értéket eközben a nátronlúg hozzáadásával 4–5 tartományba állítjuk és a terméket leszívjuk.

Kitermelés: 220,9 g (91 %) fehér – enyhén sárga kristályok

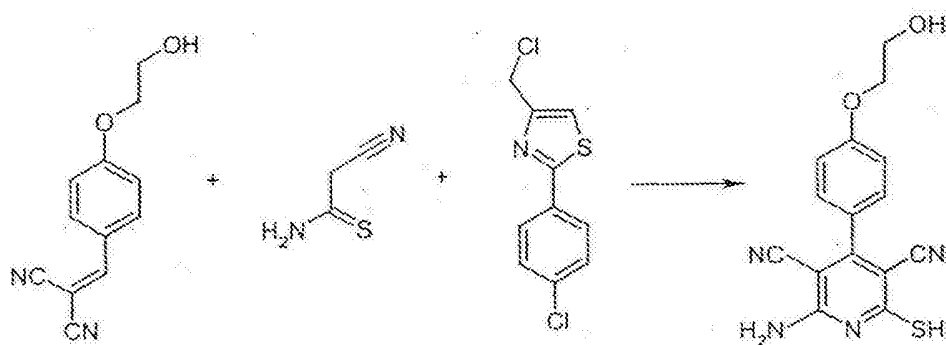
5 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 4,90 (s, 2H, CH₂); 7,5–7,55 (m, 2H); 7,85 (s, 1H, tiazol); 7,9–7,95 (m, 2H).

3. lépés

2-amino-6-([2-(4-klórphenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)szulfanil)-4-[4-(2-hidroxi)etoxi]fenil]-3,5-piridindikarbonitril

10

15



20

428,4 g (2,0 mol) 2-[4-(2-hidroxi)etoxi]benzilidén]malononitrilt, 108,4 g (1,05 mol) 2-cianoacetamidot és 244,1 g (1,0 mol) 4-klórmetil-2-(4-klórphenil)-1,3-tiazolt 3,4 l metanolban felfuszpendálunk és 60 perc alatt 556,1 g (3,0 mol) tributil-aminnal reagáltatjuk. Szobahőmérsékleten ezután 20 órán át keverjük, majd a terméket leszűrjük. Vákuumszárítás után a nyers terméket (360,8 g, nyers hozam: 70 %) 3 l diklórmétánban felfuszpendáljuk és 35 °C-on 2 órán át keverjük. A terméket leszűrjük és nagyvákuumban megszáritjuk. A kapott fehér kristályokat további tisztításhoz tetrahidrofurán/víz (1:1) elegyben átkristályosíthatjuk.

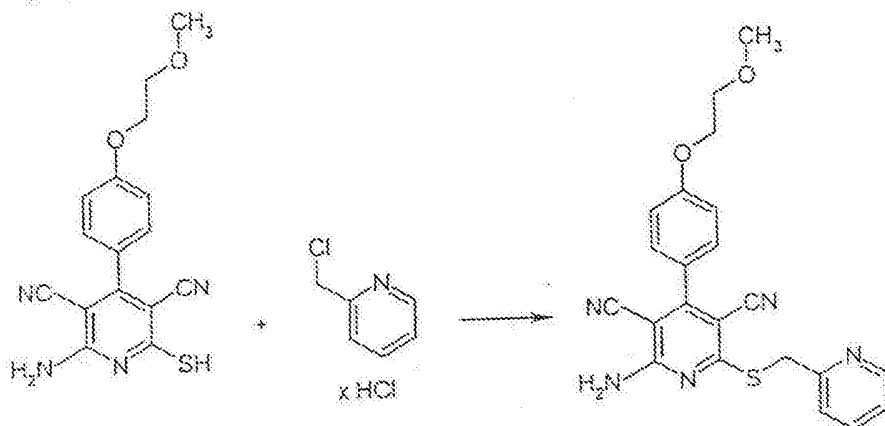
25

Kitermelés: 353,5 g (68 %) fehér kristályok

MS(EI): m/z = 520,00

7. példa

2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(2-piridinilmetil)szulfanil]-3,5-piridindikarbonitril

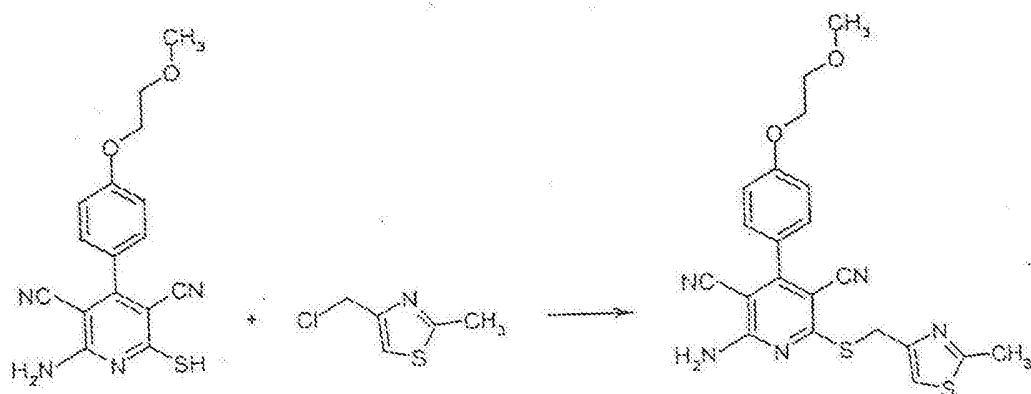


100 mg (0,31 mmol) 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-szulfanil-3,5-piridindikarbonitrilt 1 ml DMF-ben feloldunk. Ezután 103 mg (1,23 mmol) nátrium-hidrogénkarbonátot és 75,4 mg (0,46 mmol) 2-pikolilklorid-hidrokloridot adunk hozzá. A szuszpenziót egy éjszakán át szobahőmérsékleten rázzuk, majd vízben fevesszük. A csapadékot leszívjuk etanollal és dietiléterrel mossuk és 40 °C-on vákuumban megszártítjuk. Így 104 mg (81 %) terméket kapunk.

MS (ESIpos): $m/z = 418 (M+H)^+$
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,3$ (s, 3H); 3,7 (tr, 2H); 4,2 (tr, 2H); 4,6 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,4 (dd, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,65 (d, 1H); 7,75 (tr, 1H); 8,0 (s, széles, 2H); 8,5 (d, 1H).

8. példa

2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil-szulfanil]-3,5-piridindikarbonitril



100 mg (0,31 mmol) 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-szulfanil-3,5-piridindikarbonitrilt 1 ml DMF-ben feloldunk. Ezután 103 mg (1,23 mmol) nátriumhidrogénkarbonátot és 90,5 mg

(0,61 mmol) 4-klórmetil-2-metil-1,3-tiazolt adunk hozzá. A szuszpenziót egy éjszakán át szobahőmérsékleten rázzuk, majd vízzel felvesszük. A csapadékot leszívjuk és 40 °C-on vákuumban megszáritjuk. Így 88,8 mg (66,2 %) terméket kapunk.

MS (ESIpos): $m/z = 438 (M+H)^+$

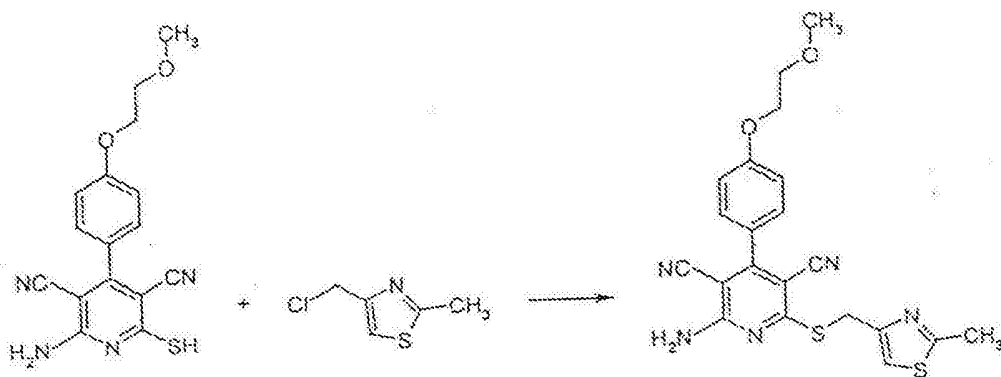
5

9. példa

2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(2-amino-1,3-tiazol-4-il)metil-szulfanil]-3,5-piridindikarbonitril

10

15



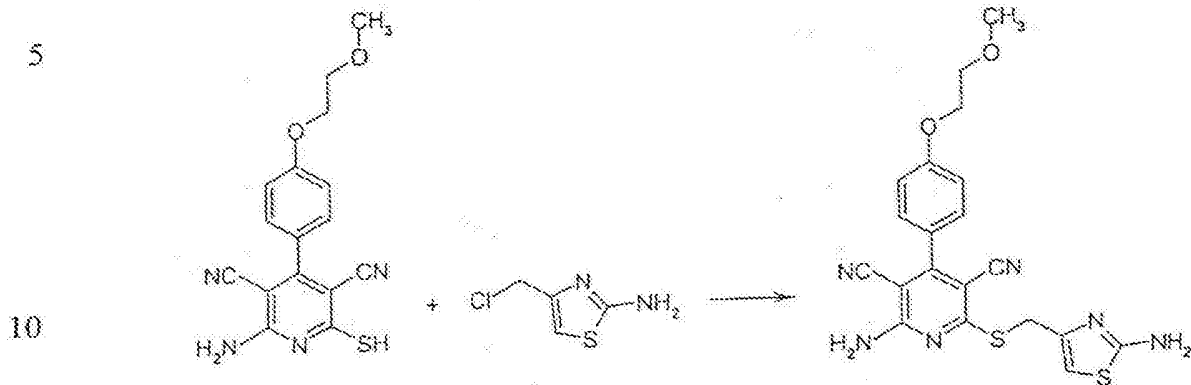
20

100 mg (0,31 mmol) 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-szulfanil-3,5-piridindikarbonitrilt 1 ml DMF-ben feloldunk. Ezután 103 mg (1,23 mmol) nátriumhidrogénkarbonátot és 68,3 mg (0,46 mmol) 4-klórmetil-2-amino-1,3-tiazolt adunk hozzá. A szuszpenziót egy éjszakán át szobahőmérsékleten rázzuk, majd vízben felvesszük. A csapadékot leszívjuk, etanollal és dietiléterrel mossuk és 40 °C-on vákuumban megszáritjuk. Így 115,9 mg (86,2 %) terméket kapunk.

MS (ESIpos): $m/z = 439 (M+H)^+$

10. példa

2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(2-(2-piridil)-1,3-tiazol-4-il)metilszulfanil]-3,5-piridin-
dikarbonitril



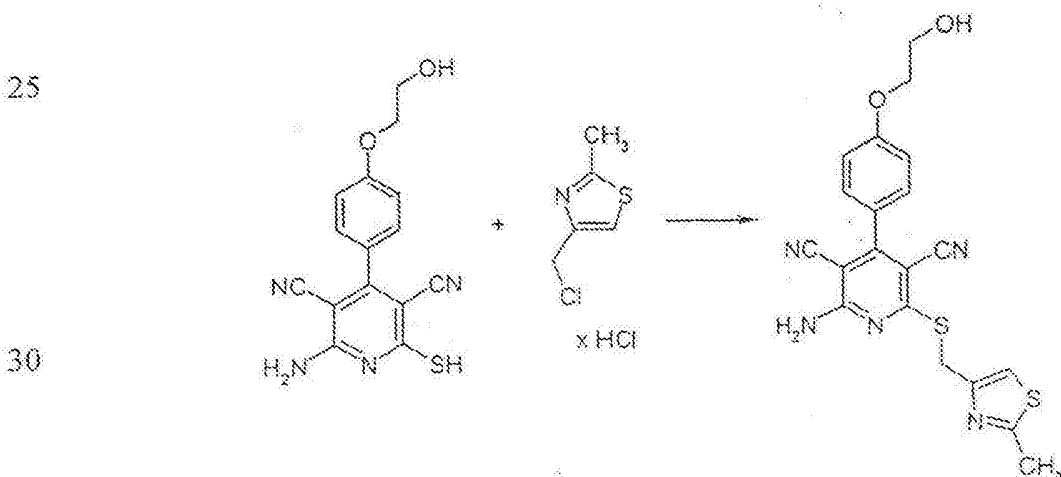
50 mg (0,15 mmol) 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-szulfanil-3,5-piridin-
dikarbonitrilt 1 ml DMF-ben feloldunk. Ezután 51,5 mg (0,61 mmol) nátrium-hidrogénkarbonátot és 58,6 mg
15 (0,23 mmol) 4-klórmethyl-2(2-piridil)-1,3-tiazolt adunk hozzá. A szuszpenziót egy éjszakán át
szobahőmérsékleten rázzuk, majd vízben felvesszük. A csapadékot leszívjuk, etanollal és
dietiléterrel mossuk és 40 °C-on vákuumban megszáritjuk. Így 67,4 mg (87,9 %) terméket ka-
punk.

MS (ESIpos): $m/z = 501 (M+H)^+$

20

11. példa

2-amino-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-szulfanil}-3,5-piridin-
dikarbonitril



31,2 mg (0,1 mmol) 2-amino-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-szulfanil-3,5-piridindikarbonitrilt 0,3 ml DMF-ben feloldunk. Ezután 33,6 mg (0,4 mmol) nátrium-hidrogénkarbonátot és 27,6 mg (0,15 mmol) 4-metil-2-klór-1,3-tiazol-hidrokloridot adunk hozzá. A szuszpenziót egy éjszakán át szobahőmérsékleten rázzuk, leszűrjük és preparatív HPLC-vel tisztítjuk [oszlop: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, 20 x 50 mm, áramlási sebesség: 25 ml/perc, gradiens (A = acetonitril, B = víz + 0,3 % trifluorecetsav): 0 perc 10 % A; 2,0 perc 10 % A; 6,0 perc 90 % A; 7,0 perc 90 % A; 7,1 perc 10 % A; 8,0 perc 10 % A; detektálás: 220 nm]. A megfelelő frakció bepárlása után 20,2 mg (47,7 %) terméket kapunk.

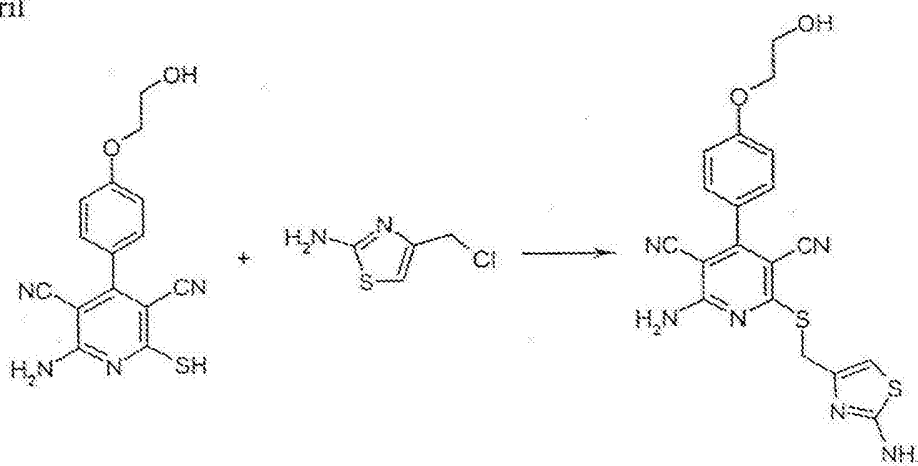
MS (ESIpos): $m/z = 424 (M+H)^+$

10

12. példa

2-amino-6-[[[(2-amino-1,3-tiazol-4-il)metil]szulfanil]-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-3,5-piridin-dikarbonitril

15



20

31,2 mg (0,1 mmol) 2-amino-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-szulfanil-3,5-piridindikarbonitrilt 0,3 ml DMF-ben oldunk. Ezután 33,6 mg (0,4 mmol) nátrium-hidrogénkarbonátot és 22,3 mg (0,15 mmol) 4-amino-2-klór-1,3-tiazolt adunk hozzá. A szuszpenziót egy éjszakán át szobahőmérsékleten rázzuk, szűrjük és preparatív HPLC-vel tisztítjuk [oszlop: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, 20 x 50 mm, áramlási sebesség: 25 ml/perc; gradiens (A = acetonitril, B = víz + 0,3 % trifluorecetsav): 0 perc 10 % A; 2,0 perc 10 % A; 6,0 perc 90 % A; 7,0 perc 90 % A; 7,1 perc 10 % A; 8,0 perc 10 % A; detektálás: 220 nm]. A megfelelő frakció bepárlása után 35,7 mg (84,1 %) terméket kapunk.

30

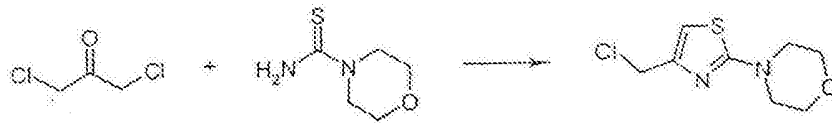
MS (ESIpos): $m/z = 425 (M+H)^+$

13. példa

2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-({[2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-metil}szulfanil)-3,5-piridindikarbonitril

1. lépés

5 4-[4-(klórmetil)-1,3-tiazol-2-il]morfolin



10

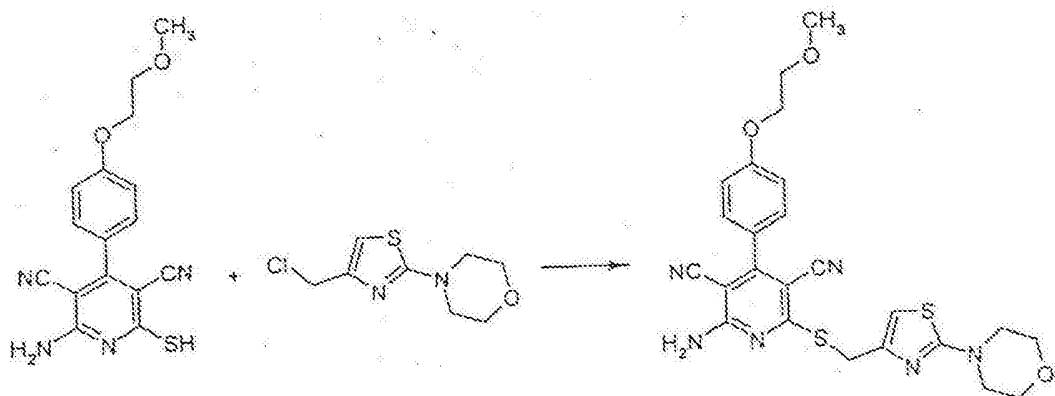
11,51 g (78,76 mmol) 4-morfolinkarbotioamiot és 10,00 g (78,76 mmol) diklóracetont 100 ml etanolban egy órán át reflux alatt melegítettük. A rózsaszínű oldatból kicsapódó színtelen szilárd anyagot lehűtés után leszívjuk és kétszer etanollal mossuk. Így 12,96 g (75 %) terméket kapunk.

15 MS (ESI_{pos}): $m/z = 219 (M+H)^+$

2. lépés

2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-({[2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-metil}szulfanil)-3,5-piridindikarbonitril

20



25

2 g (6,13 mmol) 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-szulfanil-3,5-piridindikarbonitrilt és 2,68 g (12,26 mmol) 4-[4-(klórmetil)-1,3-tiazol-2-il]morfolint 50 ml száraz DMF-ben feloldunk és 1,83 ml (12,26 mmol) DBU-val reagáltatjuk. 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert rotációs bepárlóban eltávolítjuk és a maradékot preparatív HPLC-vel tisztítjuk (oszlop: Kromasil 100 C18 250 x 20 mm, 10 μ m; acetonitril-víz-gradiens: 3 perc 10 %

30

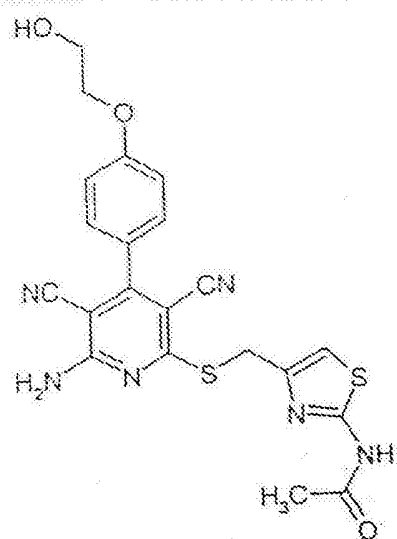
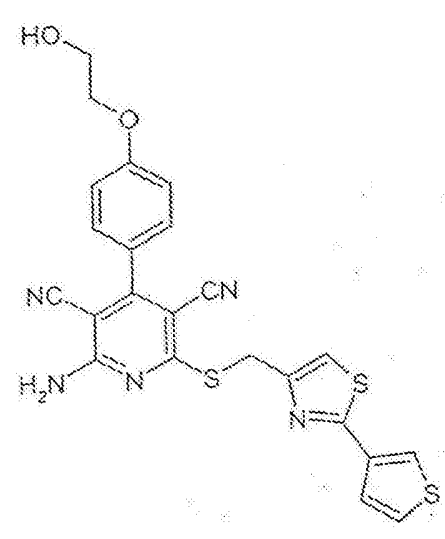
acetonitril, majd 30 perc alatt ez felmegy 80 % acetonitrilig; áramlási sebesség: 25 ml/perc).
Így 1,70 g (55 %) terméket kapunk.

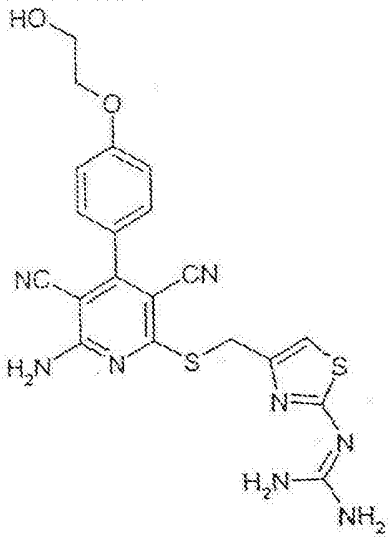
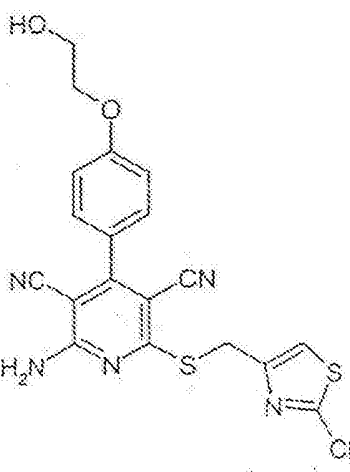
MS (ESIpos): $m/z = 509 (M+H)^+$

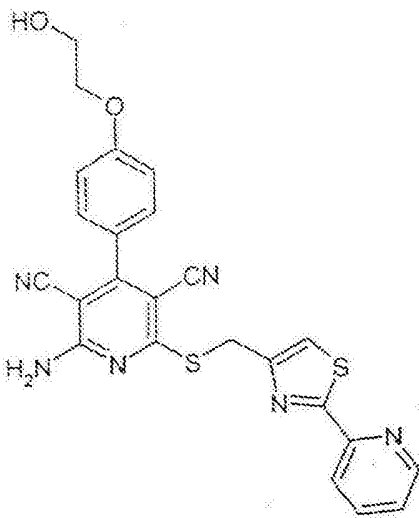
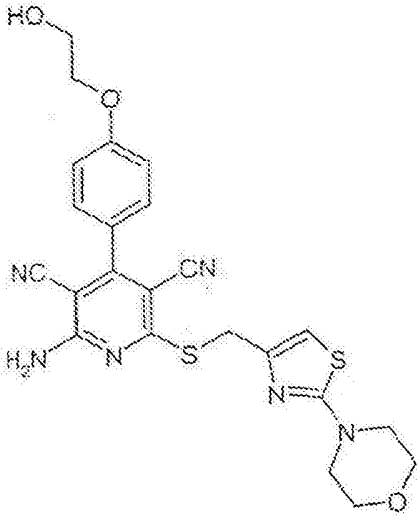
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,3$ (m, 7H); 3,7 (m, 6H); 4,2 (tr, 2H); 4,4 (s, 2H); 6,95
5 (s, 1H); 7,15 (d, 2H); 7,45 (d, 2H); 8,0 (s, széles, 2H).

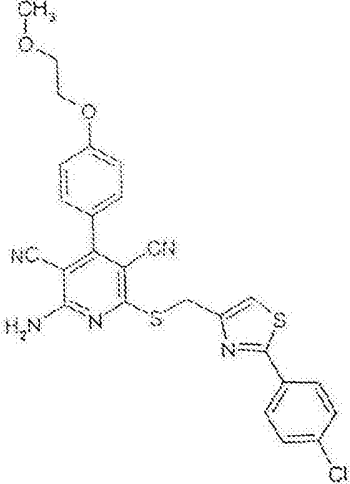
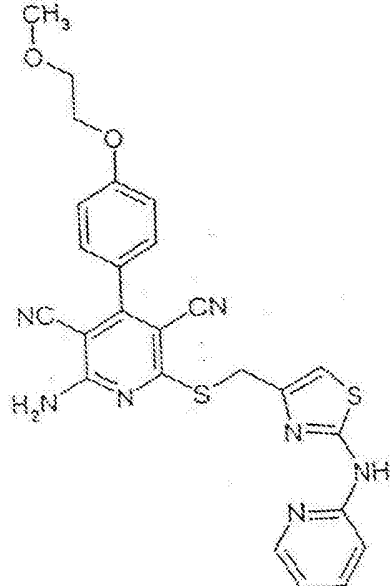
A 3. táblázatban felsorolt vegyületeket a 13. példával analóg módon állítjuk elő. A kiindulási anyagként alkalmazott klórmetil-tiazolok nagykereskedelemben beszerezhetők vagy a 13. példa 1. lépésével analóg módon előállíthatók.

3. táblázat

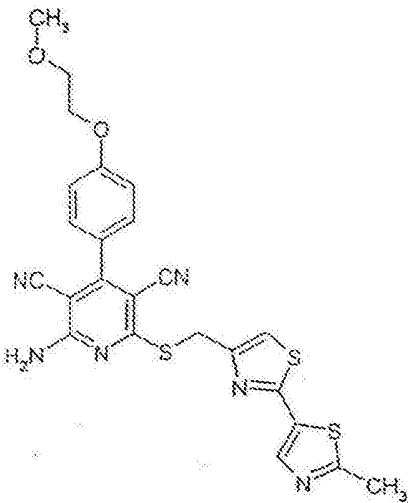
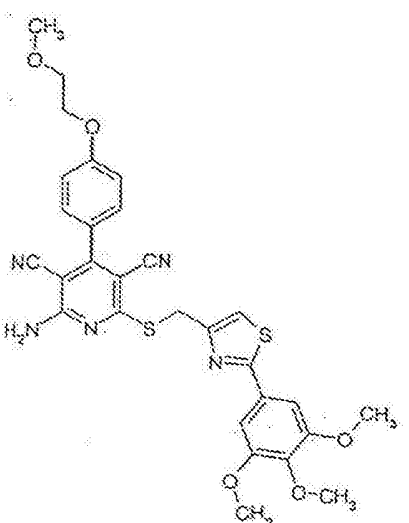
Példa száma	Szerkezet	keresett móltömeg	talált [M ⁺ H] ⁺
14		467	468
15		492	493

Példa száma	Szerkezet	keresett móltömeg	talált $[M^+H]^+$
16	 <chem>NC1=NC(C#N)=C(C#N)N(C1)SCC2=CNC(N)=N2</chem>	467	468
17	 <chem>NC1=NC(C#N)=C(C#N)N(C1)SCC2=CNC(Cl)=N2</chem>	444	445

Példa száma	Szerkezet	keresett móltómegeg	talált $[M^+H]^+$
18		487	488
19		495	496

Példa száma	Szerkezet	keresett móltömeg	talált $[M^+H]^+$
20		534	535
21		516	517

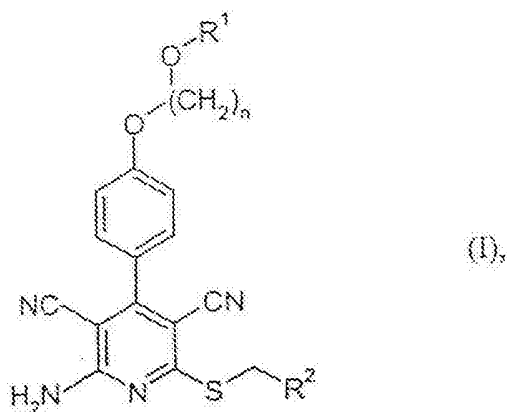
Példa száma	Szerkezet	keresett móltömeg	talált [M ⁺ H] ⁺
22		502	503
23		453	454

Példa száma	Szerkezet	keresett móltömeg	talált [M ⁺ H] ⁺
24		521	522
25		590	591

Példa száma	Szerkezet	keresett móltömeg	talált $[M^+H]^+$
26		576	577
27		467	468

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek



ahol a képletben

15 n jelentése 2, 3 vagy 4,

R¹ jelentése hidrogénatom vagy C₁-C₄-alkilcsoport és

R² jelentése piridil- vagy tiazolilcsoport, amely önmagában helyettesítve lehet C₁-C₄-alkilcsoporttal, halogénatommal, amino-, dimetilamino-, acetilamino-, guanidino-, piridilamino-, tienil-, furil-, imidazolil-, piridil-, morfolinil-, tiomorfolinil, piperidinil-, piperazinil-, N-(C₁-C₄)-alkilpiperazinil-, pirrolidinil-, oxazolil-, izoxazolil-, pirimidinil-, pirazinilcsoporttal, adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített tiazolilcsoporttal vagy adott esetben legfeljebb 3 halogénatommal, C₁-C₄-alkilcsoporttal vagy C₁-C₄-alkoxycsoporttal helyettesített fenilcsoporttal,

20

valamint ezek sói, hidratjai, a sók hidratjai és szolvátjai.

25 2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

n jelentése 2,

R¹ jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport és

R² jelentése piridilcsoport vagy tiazolilcsoport, amely önmagában metilcsoporttal, etilcsoporttal, fluoratommal, klóratommal, amino-, dimetilamino-, acetilamino-, guanidino-, 2-piridilamino-, 4-piridilamino-, tienil-, piridil-, morfolinil-, piperidinilcsoporttal, adott esetben metilcsoporttal helyettesített tiazolilcsoporttal vagy adott esetben legfeljebb háromszorosan klóratommal vagy metoxycsoporttal helyettesített fenilcsoporttal lehet helyettesítve,

30

valamint ezek sói, hidrátjai, a sók hidrátjai és szolvátjai.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

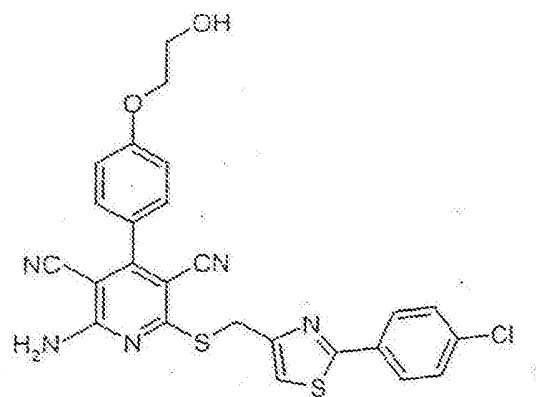
n jelentése 2,

R¹ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és

5 R² jelentése piridilcsoport vagy tiazolilcsoport, amely önmagában metilcsoporttal, klór-
atommal, amino-, dimetilamino-, acetilamino-, guanidino-, 2-piridilamino-, 4-piridil-
amino-, tienil-, piridil-, morfolinil-, 2-metiltiazol-5-il-, fenil-, 4-klórfenil- vagy 3,4,5-tri-
metoxifenilcsoporttal lehet helyettesítve,

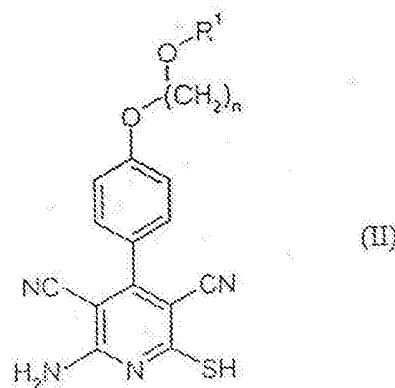
valamint ezek sói, hidrátjai, a sók hidrátjai és szolvátjai.

10 4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti alábbi képletű vegyület



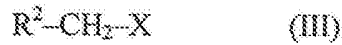
20 valamint ennek sói, hidrátjai, a sók hidrátjai és szolvátjai.

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



– ahol n és R^1 jelentése az 1. igénypontban megadott –

(III) általános képletű vegyülettel



– ahol R^2 jelentése az 1. igénypontban megadott és X jelentése egy kilépőcsoport –

5 reagáltatunk.

6. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére.

7. Gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet és legalább egy segédanyagot tartalmaz.

10 8. Gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet és legalább egy további hatóanyagot tartalmaz.

9. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása a szív-érrendszer megbetegedéseinek kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

15 10. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása az urogenitális rendszer megbetegedéseinek és ráknak a kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

20 11. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása gyulladáisos, ideggyulladáisos megbetegedések, neurodegeneratív megbetegedések és fájdalmas állapotok kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.