70.784/SZE P02 01545

KIVONAT

ß2-Adrenerg receptoragonista hatású vegyületek és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát ß2-adrenerg receptoragonisták, valamint ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik. A találmány szerinti vegyületek az (I) általános képlettel írhatók le, ahol a képletben

p értéke 2-10-ig terjedő egész szám;

q értéke 1-20-ig terjedő egész szám;

X jelentése kapcsoló csoport és

L jelentése ligandum, ahol a ligandumok egyike (a) általános képletű vegyületet képez, amelyben a szubsztituensek jelentése igen sokféle, így

Ar^1 és Ar^2 jelentése egymástól függetlenül aril-, heteroaril-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil- vagy heterociklusos csoport, ahol Ar^1 és Ar^2 közül adott esetben mindegyik szubsztituens a ligandumot a kapcsoló csoporthoz köti;

R^2 jelentése hidrogénatom, alkil-, aralkil-, alkil-, szubsztituál alkil-, cikloalkil- vagy szubsztituált cikloalkilcsoport; vagy R^2 jelentése a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés;

W jelentése például kovalens kötés, amely az $-NR_2$ csoportot Ar^2-höz köti, alkilén- vagy szubsztitált alkiléncsoport;

a többi ligandumot egymástól függetlenül (b) általános képletű csoport közül választjuk, ahol

Ar^3 jelentése aril-, heteroaril-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil- vagy heterociklusos csoport;

Q jelentése például a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés, alkilén- vagy szubsztituált alkiléncsoport;

~~(i) amennyiben az (I) általános képletű vegyület (I-11) általános képletű, amelyben Ar^1 és Ar^3 jelentése arilcsoport, úgy W és X jelentése egyaránt alkiléncsoporttól vagy alkilén-O-csoporttól eltérő;~~

A találmány tárgyát képezi ezen kívül azon eljárás is, amelynek segítségével azonosíthatók azon multimer ligandum vegyületek, amelyek a ß2-adrenerg receptorhoz több ponton kötődnek.

Jelmagyarázó ábrák: (1), (a), (b)

Részletes leírás

P02 01545

70.784/SZE

S.B.G. & K.
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-325

A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

ß2-Adrenerg receptoragonista hatású vegyületek és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények

A találmány tárgyát az új ß2-adrenerg receptoragonista hatású (I) általános képletű vegyületek, ezek gyógyászatilag megfelelő só, valamint e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik. A találmány szerinti több ponton kötődő vegyületek és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények eredményesen alkalmazhatók légzőszervi betegségek, mint asztma és krónikus bronchitis kezelésére és megelőzésére. E vegyületek ezen kívül eredményesen adhatók az idegrendszer sérülésének kezelésére, valamint az idő előtti vajúdás és szülés megelőzésére.

A leírásban említett közleményeket a leírás végén soroljuk fel. A leírásban hivatkozott közleményeket teljes terjedelmükben referenciaként tekintjük.

A receptor olyan biológiai szerkezet, amelyben egy vagy több kötő domén van jelen, amelyek reverzibilis módon egy vagy több ligandummal komplexet képeznek, ahol ezen komplexképzésnek biológiai következményei vannak. Receptorok lehetnek jelen teljes mértékben a sejten kívül (extracelluláris receptorok) a sejten belül (azonban a receptor egyes részeit a sejten kívüli környezetbe prezentálva) vagy teljesen a sejten belül (intracelluláris receptorok). A receptorok a sejttől teljesen függetlenül is kifejthetik funkcióikat (így például vérrögképzés). A sejtmembránon belüli receptorok lehetővé teszik, hogy a sejt határain kívüli területekkel kommunikáljon (így például jelet adjon),

továbbá a receptorok részt vesznek a molekulák és ionok sejtbe befelé és onnan kifelé irányuló szállításában.

A ligandum egy specifikus receptorhoz vagy receptor családhoz kötődő partner. A receptor liganduma lehet endogén eredetű, vagy másik lehetőségként a receptor liganduma szintetikus eredetű, így gyógyszer, gyógyszer prekurzor vagy gyógyászati eszköz is lehet.

A sejt membránhoz kapcsolt receptoroknak egyik legfontosabb családját képezik az úgynevezett G-fehérjéhez kapcsolt receptorok (GPCR), amelyek a 7-transzmembrán fehérje szupercsalád egyikét képezik, és a sejten kívüli változásokról adnak hírt a sejt belsejébe, így amikor szükséges, sejtválaszt váltanak ki. Amikor a G-fehérjék aktiválva vannak, igen sokféle változást indítanak el pozitív és negatív irányban egyaránt (így például az ioncsatornát, a proteinkináz kaszkádot, transzkripciót, az adhéziós fehérjék migrálását és hasonló folyamatokat befolyásolják.

Az adrenerg receptorok (AR) a G-fehérjékhez kapcsolt receptorokhoz tartoznak, amelyek három receptor altípus családot képeznek: $\alpha 1$ $(_{A.B.D.})$, $\alpha 2$ $(_{A..B.C})$ és ß $(_{1.2.3})$ (lásd az 1-5 referenciát). Ezen receptorok az emlősök szerveiben és különböző szöveteiben expresszálódnak, ahol az α és ß receptorok aránya a szövetektől függő. Így például a bronchiális simaizom szövetek főleg ß2-AR-t expresszálnak, ezzel szemben bőr vérereiben kizárólag α-AR altípusok vannak jelen.

Megállapították, hogy a ß2-AR altípus elsősorban a légzőszervi betegségeknél játszik szerepet, ezek közül említjük meg az asztmát[6], a krónikus bronchitist, továbbá az idegrendszer sérüléseit, valamint az idő előtt meginduló vajúdást[8]. Újabban számos gyógyszert alkalmaznak asztma kezelésére, ezek ß2-AR agonista hatása miatt: így például albuterolt, formoterolt, izoprenololt vagy szalmeterolt. Azonban ezen gyógyszerek hatása nem kielégítő, minthogy részben nem szelektívek vagy kedvezőtlen mellékhatásokat váltanak ki, így izomremegést, szapora szívműködést, szívdobogást vagy

nyugtalanságot[6] idéznek elő vagy hatásuk rövid ideig tart és/vagy túlságosan lassan kezdik hatásukat kifejteni[7]. Ennek értelmében szükség van olyan ß2-szelektív AR agonistákra, amelyek gyors hatásúak, nagyobb hatásúak és/vagy hatásukat hosszabb ideig fejtik ki.

A találmány szerinti vegyületek ezen követelményeknek eleget tesznek.

A találmány összefoglalása

A találmány tárgyát új, több ponton kötődő vegyületek képezik, amelyek a B2--adrenerg receptor agonistái vagy részben agonistái és ennek következtében eredményesen alkalmazhatók légzőszervi betegségek, mint asztma és krónikus bronchitis kezelésére és megelőzésére. E vegyületek ezen kívül eredményesen adhatók az idegrendszer sérüléseinek és az idő előtt meginduló vajúdás és szülés kezelésére.

A találmány egyik tárgyát képezik a több ponton kötődő (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag megfelelő sói ahol a képletben

p értéke 2-10-ig terjedő egész szám;

q értéke 1-20-ig terjedő egész szám;

X jelentése kapcsoló csoport és

L jelentése ligandum, ahol a ligandumok egyike (a) általános képletű vegyületet képez, amelyben

Ar^1 és Ar^2 jelentése egymástól függetlenül aril-, heteroaril-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil- vagy heterociklusos csoport, ahol Ar^1 és Ar^2 egyaránt adott esetben egy ligandumot a kapcsoló csoporthoz köt;

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkilcsoport vagy a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés;

R^2 jelentése hidrogénatom, alkil-, aralkil-, acil-, szubsztituál alkil-, cikloalkil- vagy szubsztituált cikloalkilcsoport; vagy R^2 jelentése a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés;

W jelentése kovalens kötés, amely az $-NR^2$ csoportot Ar^2-höz köti, alkilén- vagy szubsztitált alkiléncsoport, ahol az alkilén- vagy szubsztituált alkiléncsoportban egy vagy több szénatom helyett adott esetben egy szubsztituens áll, ahol szubsztituensként jelen lehet $-NR^a-$ (ahol R^a jelentése hidrogénatom, alkil-, acil- vagy a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés) -O-, $-S(O)_n$ (ahol n értéke 0, 1 vagy 2), -CO-, $-PR^b-$ (ahol R^b jelentése alkilcsoport), $-P(O)_2-$ vagy -O-P(O)O-, ahol az alkilén- vagy szubsztituált alkiléncsoport adott esetben a ligandumot egy kapcsoló csoporttal köti össze, azzal a feltétellel, hogy az Ar^1, Ar^2, R^1, R^2 vagy W helyén álló csoportok közül legalább az egyik a ligandumot egy kapcsoló csoporttal köti össze; és

a többi ligandum jelentése egymástól függetlenül (b) általános képletű csoport, ahol

Ar^3 jelentése aril-, heteroaril-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil- vagy heterociklusos csoport;

Q amely a többi ligandumot a kapcsoló csoporttal köti össze, jelentése kovalens kötés, alkilén- vagy szubsztituált alkiléncsoport, amelyekben egy vagy több szénatom helyett adott esetben állhat $-NR^a-$ (ahol R^a jelentése hidrogénatom, alkil-, acil- vagy a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés), -O-, $-S(O)_n-$ (ahol n értéke 0, 1 vagy 2), -CO-, $-PR^b-$ (ahol R^b jelentése alkilcsoport), $-P(O)_2-$, vagy -O-P(O)O- csoport;

azzal a feltétellel, hogy

(i) amennyiben az (I) általános képletű vegyület (I-11) általános képletű , amelyben Ar^1 és Ar^3 jelentése arilcsoport, úgy W és X jelentése egyaránt alkiléncsoporttól vagy alkilén-O-csoporttól eltérő;

(ii) amennyiben az (I) általános képletű vegyület (I-12) általános képletű, amelyben Ar^1 jelentése 4-hidroxi-2-metil-fenil-csoport, Ar^2 jelentése arilcsoport, Ar^3 jelentése aril- vagy heterociklusos csoport, W jelentése etiléncsoport, Q jelentése kovalens kötés, R^1

jelentése alkilcsoport, úgy az X kapcsoló csoport az Ar^3 csoporthoz egy oxigénatomtól eltérő atomon keresztül kötődik; és

(iii) amennyiben az (I) általános képletű vegyület (I-13) általános képletű, amelyben Ar^1, Ar^2, Ar^3, R^1 és R^2 jelentése a fentiekben megadottal azonos, W jelentése alkiléncsoport, és Q jelentése kovalens kötés, úgy X jelentése -alkilén-O--csoporttól eltérő.

Előnyösen az (I) általános képletben mindegyik X jelentése (f) általános képletű csoport, ahol a képletben

m értéke 0 és 20 közötti egész szám;

mindegyik $\mathbf{X^a}$ jelentése egymástól függetlenül, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -C(S), -C(S)O-, -C(S)NR-, -NRC(S)- vagy egy kovalens kötés, ahol R jelentése az alábbiakban megadott;

mindegyik Z jelentése egymástól függetlenül alkilén-, szubsztituált alkilén-, cikloalkilén-, szubsztituált cikloalkilén-, alkenilén-, szubsztituált alkenilén-, alkinilén-, szubsztituált alkinilén-, cikloalkenilén-, szubsztituált cikloalkenilén-, arilén-, heteroarilén-, heterocikléncsoport vagy egy kovalens kötés;

mindegyik $\mathbf{Y^a}$ jelentése egymástól függetlenül -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR-, $-S(O)_n$-, -C(O)NR'-, -NR'C(O)-, -NR'C(O)NR'-, -NR'C(S)NR'-, -C(=NR')-NR'-, -NR'-C(=NR')-, -OC(O)-NR'-, -NR'-C(O)-O-, $-N=C(X^a)$-NR'-, -NR'-$C(X^a)$=N-, -P(O)(OR')-O-, -O-P(O)(OR')-, $-S(O)_nCR'R''$-, $-S(O)_n$-NR'-, -NR'-$S(O)_n$-, -S-S- csoport vagy egy kovalens kötés, ahol n értéke 0, 1 vagy 2; mindegyik R, R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, alkenil-, szubsztituált alkenil-, cikloalkenil-, szubsztituált cikloalkenil-, alkinil-, szubsztituált alkinil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport és X^a jelentése a fentiekben megadottal azonos.

Előnyösen a találmány szerinti vegyületekben q értéke p értékénél kevesebb.

A találmány egy további tárgyát képezik azon gyógyászati készítmények, amelyek gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot és hatásos mennyiségű több ponton kötődő (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját tartalmazzák, ahol a képletben

p értéke 2-10-ig terjedő egész szám;

q értéke 1-20-ig terjedő egész szám;

X jelentése kapcsoló csoport és

L jelentése ligandum, ahol a ligandumok egyike (a) általános képletű vegyületet képez, amelyben

Ar^1 és Ar^2 jelentése egymástól függetlenül aril-, heteroaril-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil- vagy heterociklusos csoport, ahol Ar^1 és Ar^2 egyaránt adott esetben egy ligandumot a kapcsoló csoporthoz köt;

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkilcsoport vagy a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés;

R^2 jelentése hidrogénatom, alkil-, aralkil-, acil-, szubsztituál alkil-, cikloalkil- vagy szubsztituált cikloalkilcsoport; vagy R^2 jelentése a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés;

W jelentése kovalens kötés, amely az $-NR^2$ csoportot Ar^2-höz köti, alkilén- vagy szubsztitált alkiléncsoport, ahol az alkilén- vagy szubsztituált alkiléncsoportban egy vagy több szénatom helyett adott esetben egy szubsztituens áll, ahol szubsztituensként jelen lehet $-NR^a-$ (ahol R^a jelentése hidrogénatom, alkil-, acil- vagy a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés) -O-, $-S(O)_n$ (ahol n értéke 0, 1 vagy 2), -CO-, $-PR^b-$ (ahol R^b jelentése alkilcsoport), $-P(O)_2-$ vagy -O-P(O)O-, ahol az alkilén- vagy szubsztituált alkiléncsoport adott esetben a ligandumot egy kapcsoló csoporttal köti össze, azzal a feltétellel, hogy az Ar^1, Ar^2, R^1, R^2 vagy W helyén álló csoportok közül legalább az egyik a ligandumot egy kapcsoló csoporttal köti össze; és

a többi ligandum jelentése egymástól függetlenül (b) általános képletű csoport, ahol

Ar^3 jelentése aril-, heteroaril-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil- vagy heterociklusos csoport;

Q amely a többi ligandumot a kapcsoló csoporttal köti össze, jelentése kovalens kötés, alkilén- vagy szubsztituált alkiléncsoport, amelyekben egy vagy több szénatom helyett adott esetben állhat $-NR^a-$ (ahol R^a jelentése hidrogénatom, alkil-, acil- vagy a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés), -O-, $-S(O)_n-$ (ahol n értéke 0, 1 vagy 2), -CO-, $-PR^b-$ (ahol R^b jelentése alkilcsoport), $-P(O)_2-$, vagy -O-P(O)O- csoport;

azzal a feltétellel, hogy

(i) amennyiben az (I) általános képletű vegyület (I-11) általános képletű , amelyben Ar^1 és Ar^3 jelentése arilcsoport, úgy W és X jelentése egyaránt alkiléncsoporttól vagy alkilén-O-csoporttól eltérő;

(ii) amennyiben az (I) általános képletű vegyület (I-12) általános képletű, amelyben Ar^1 jelentése 4-hidroxi-2-metil-fenil-csoport, Ar^2 jelentése arilcsoport, Ar^3 jelentése aril- vagy heterociklusos csoport, W jelentése etiléncsoport, Q jelentése kovalens kötés, R^1 jelentése alkilcsoport, úgy az X kapcsoló csoport az Ar^3 csoporthoz egy oxigénatomtól eltérő atomon keresztül kötődik; és

(iii) amennyiben az (I) általános képletű vegyület (I-13) általános képletű, amelyben Ar^1, Ar^2, Ar^3, R^1 és R^2 jelentése a fentiekben megadottal azonos, W jelentése alkiléncsoport, és Q jelentése kovalens kötés, úgy X jelentése -alkilén-O--csoporttól eltérő.

Még előnyösebben, az (I) általános képletű vegyületekben mindegyik X jelentése (f) általános képletű csoport, ahol a képletben

m értéke 0 és 20 közötti egész szám;

mindegyik X^a jelentése egymástól függetlenül, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -C(S), -C(S)O-, -C(S)NR-, -NRC(S)- vagy egy kovalens kötés, ahol a képletetekben R jelentése az alábbiakban megadott;

mindegyik Z jelentése egymástól függetlenül alkilén-, szubsztituált alkilén-, cikloalkilén-, szubsztituált cikloalkilén-, alkenilén-, szubsztituált alkenilén-, alkinilén-, szubsztituált alkinilén-, cikloalkenilén-, szubsztituált cikloalkenilén-, arilén-, heteroarilén-, heterocikléncsoport vagy egy kovalens kötés;

mindegyik Y^a jelentése egymástól függetlenül -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR-, $-S(O)_n-$, -C(O)NR'-, -NR'C(O)-, -NR'C(O)NR'-, -NR'C(S)NR'-, -C(=NR')-NR'-, -NR'-C(=NR')-, -OC(O)-NR'-, -NR'-C(O)-O-, $-N=C(X^a)-NR'-$, $-NR'-C(X^a)=N-$, -P(O)(OR')-O-, -O-P(O)(OR')-, $-S(O)_nCR'R''-$, $-S(O)_n-NR'-$, $-NR'-S(O)_n-$, -S-S- csoport vagy egy kovalens kötés, ahol n értéke 0, 1 vagy 2; mindegyik R, R' és R" jelentése egymástól függelenül hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, alkenil-, szubsztituált alkenil-, cikloalkenil-, szubsztituált cikloalkenil-, alkinil-, szubsztituált alkinil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport és X^a jelentése a fentiekben megadottal azonos.

A találmány egy további megoldása szerint a találmány tárgyát képezi olyan betegségek kezelésére szolgáló eljárás is, amelyeknél a ß2-adrenerg receptorok játszanak szerepet emlősöknél, amely eljárás során a kezelt emlősnek terápiásan hatásos mennyiségű gyógyászati készítményt adunk, amelyben gyógyászatilag megfelelő vivőanyag és több ponton kötődő (I) általános képletű vegyület vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sója van jelen, ahol a képletben

p értéke 2-10-ig terjedő egész szám;

q értéke 1-20-ig terjedő egész szám;

X jelentése kapcsoló csoport és

L jelentése ligandum, ahol a ligandumok egyike (a) általános képletű vegyületet képez, amelyben

Ar^1 és Ar^2 jelentése egymástól függetlenül aril-, heteroaril-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil- vagy heterociklusos csoport, ahol Ar^1 és Ar^2 egyaránt adott esetben egy ligandumot a kapcsoló csoporthoz köt;

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkilcsoport vagy a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés;

R^2 jelentése hidrogénatom, alkil-, aralkil-, acil-, szubsztituál alkil-, cikloalkil- vagy szubsztituált cikloalkilcsoport; vagy R^2 jelentése a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés;

W jelentése kovalens kötés, amely az $-NR^2$ csoportot Ar^2-höz köti, alkilén- vagy szubsztitált alkiléncsoport, ahol az alkilén- vagy szubsztituált alkiléncsoportban egy vagy több szénatom helyett adott esetben egy szubsztituens áll, ahol szubsztituensként jelen lehet $-NR^a-$ (ahol R^a jelentése hidrogénatom, alkil-, acil- vagy a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés) -O-, $-S(O)_n$ (ahol n értéke 0, 1 vagy 2), -CO-, $-PR^b-$ (ahol R^b jelentése alkilcsoport), $-P(O)_2-$ vagy -O-P(O)O-, ahol az alkilén- vagy szubsztituált alkiléncsoport adott esetben a ligandumot egy kapcsoló csoporttal köti össze, azzal a feltétellel, hogy az Ar^1, Ar^2, R^1, R^2 vagy W helyén álló csoportok közül legalább az egyik a ligandumot egy kapcsoló csoporttal köti össze; és

a többi ligandum jelentése egymástól függetlenül (b) általános képletű csoport, ahol

Ar^3 jelentése aril-, heteroaril-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil- vagy heterociklusos csoport;

Q amely a többi ligandumot a kapcsoló csoporttal köti össze, jelentése kovalens kötés, alkilén- vagy szubsztituált alkiléncsoport, amelyekben egy vagy több szénatom helyett adott esetben állhat $-NR^a-$ (ahol R^a jelentése hidrogénatom, alkil-, acil- vagy a

ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés), -O-, -$S(O)_n$- (ahol n értéke 0, 1 vagy 2), -CO-, -PR^b- (ahol R^b jelentése alkilcsoport), -$P(O)_2$-, vagy -O-P(O)O- csoport;

azzal a feltétellel, hogy

(i) amennyiben az (I) általános képletű vegyület (I-11) általános képletű , amelyben Ar^1 és Ar^3 jelentése arilcsoport, úgy W és X jelentése egyaránt alkiléncsoporttól vagy alkilén-O-csoporttól eltérő;

(ii) amennyiben az (I) általános képletű vegyület (I-12) általános képletű, amelyben Ar^1 jelentése 4-hidroxi-2-metil-fenil-csoport, Ar^2 jelentése arilcsoport, Ar^3 jelentése aril- vagy heterociklusos csoport, W jelentése etiléncsoport, Q jelentése kovalens kötés, R^1 jelentése alkilcsoport, úgy az X kapcsoló csoport az Ar^3 csoporthoz egy oxigénatomtól eltérő atomon keresztül kötődik; és

(iii) amennyiben az (I) általános képletű vegyület (I-13) általános képletű, amelyben Ar^1, Ar^2, Ar^3, R^1 és R^2 jelentése a fentiekben megadottal azonos, W jelentése alkiléncsoport, és Q jelentése kovalens kötés, úgy X jelentése -alkilén-O--csoporttól eltérő.

Még előnyösebben, az (I) általános képletű vegyületekben mindegyik X jelentése (f) általános képletű csoport, ahol a képletben

m értéke 0 és 20 közötti egész szám;

mindegyik $\mathbf{X^a}$ jelentése egymástól függetlenül, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -C(S), -C(S)O-, -C(S)NR-, -NRC(S)- vagy egy kovalens kötés, ahol a képletetekben R jelentése az alábbiakban megadott;

mindegyik Z jelentése egymástól függetlenül alkilén-, szubsztituált alkilén-, cikloalkilén-, szubsztituált cikloalkilén-, alkenilén-, szubsztituált alkenilén-, alkinilén-, szubsztituált alkinilén-, cikloalkenilén-, szubsztituált cikloalkenilén-, arilén-, heteroarilén-, heterocikléncsoport vagy egy kovalens kötés;

mindegyik Y^a jelentése egymástól függetlenül -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR-, $-S(O)_n-$, -C(O)NR'-, -NR'C(O)-, -NR'C(O)NR'-, -NR'C(S)NR'-, -C(=NR')-NR'-, -NR'-C(=NR')-, -OC(O)-NR'-, -NR'-C(O)-O-, $-N=C(X^a)-NR'-$, $-NR'-C(X^a)=N-$, -P(O)(OR')-O-, -O-P(O)(OR')-, $-S(O)_nCR'R''-$, $-S(O)_n-NR'-$, $-NR'-S(O)_n-$, -S-S- csoport vagy egy kovalens kötés, ahol n értéke 0, 1 vagy 2; mindegyik R, R' és R" jelentése egymástól függelenül hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, alkenil-, szubsztituált alkenil-, cikloalkenil-, szubsztituált cikloalkenil-, alkinil-, szubsztituált alkinil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport és X^a jelentése a fentiekben megadottal azonos.

Egy további megoldás szerint a találmány tágyát képezi olyan szintetikus előállítási eljárás is, amelynek segítségével nagyszámú multimer vegyületeket tartalmazó könyvtárat állíthatunk elő, amely vegyületek a ß2-adrenerg receptorhoz több pontok kapcsolódnak. A találmány szerinti multimer vegyületek könyvtárának előállításánál úgy járunk el, hogy kapcsoló vegyüeltet vagy vegyületeket olyan ligandummal vagy ligandumokkal kombinálunk, ahol mindegyik kapcsoló rész további kiegészítő, komplementer funkciós csoportot hordoz, ami lehetővé teszi kovalens kötések kialakítását. A szintézishez használt kapcsoló vegyületek (könyvtárát) oly módon választjuk ki, hogy a vegyületek különböző tulajdonságúak legyenek, ami a vegyértéket, lánchosszúságot, szerkezetet, merevséget, hidrofil vagy hidrofil jelleget, amififil jelleget, savasságot, bázikus jelleget és polarizáltságot illeti. A ligandumok könyvtárát előnyösen oly módon választjuk ki, hogy ugyanazon ligandumon különböző kapcsolási pontok vagy ugyanazon ligandumon eltérő funkciós csoportok legyen jelen azonos helyen vagy különböző helyen és így tovább.

A találmány tárgyát képezik különböző multimer vegyületek könyvtárai is, amely vegyületek feltehetően a ß2-adrenerg receptoron több helyen is képesek kötődni. Ezen vegyületeket a fentiekben ismertetett módszerek segítségével állítjuk elő, és mód van

arra, hogy gyorsan és eredményesen értékeljük, melyek azok a molekulaszerkezetek, amelyek révén egy receptort megcélzó ligandum vagy ligandum osztály több ponton is kapcsolódó képességre tesz szert.

A találmány tárgyát képezi azon eljárás is, amelynek segítségével meghatározzuk a multimer ligandum vegyületeknél a ß2-adrenerg receptorhoz több ponton való kötődési képességet, ezen eljárásnál úgy járunk el, hogy:

(a) legalább egy reakcióképes csoportot hordozó ligandumot vagy ilyen ligandumokból álló elegyet azonosítunk;

(b) kapcsoló komponensekből álló könyvtárat azonosítunk, ahol mindegyik kapcsoló komponens legalább két olyan funkciós csoportot hordoz, amelyek komplementer reakcióképességet mutatnak a ligandum legalább egy reakcióképes funkciós csoportjával szemben;

(c) multimer ligandum vegyületkönyvtárat készítünk legalább két sztöchiometrikusan ekvivalens mennyiségű (a) pont szerint azonosított ligandumot vagy ligandum elegyet (b) pont szerint azonosított kapcsoló komponensekből álló könyvtárral kombinálva olyan körülmények között, ahol az egymással komplementer funkciós csoportok egymással reagálva konvalens kötést hoznak létre a kapcsoló csoport és legalább két ligandum között; és

(d) a (c) pont szerint előállított könyvtárban megvizsgálva a multimer ligandum vegyületeket azonosítjuk azon multimer ligandum vegyületeket, amelyek a ß2--adrenderg receptorhoz több ponton kötődnek.

A találmány egy további tárgyát képezi azon eljárás is, amellyel azonosíthatjuk azon multimer ligandum vegyületeket, amelye a ß2-adrenerg receptorhoz több ponton képesek kötődni, ezek eljárás során úgy járunk el, hogy

(a) ligandum könyvtárat azonosítunk, ahol mindegyik ligandum legalább két reakcióképes funkciós csoportot hordoz;

(b) kapcsoló komponenst vagy kapcsoló komponensek elegyét azonosítjuk, ahol mindegyik kapcsoló csoport legalább két olyan funkciós csoportot hordoz, amelyek komplementer reakcióképességgel rendelkeznek a ligandum legalább egy reakcióképes csoportjával szemben;

(c) multimer ligandum vegyületkönyvtárat készítünk oly módon, hogy legalább két sztöchiometrikusan ekvivalens mennyiségű, (a) pont szerint azonosított ligandum könyvtárat a (b) pont szerinti kapcsoló komponenssel vagy kapcsoló komponensek elegyével elegyítjük olyan körülmények között, ahol a komplementer funkciós csoportok egymással reagálva kovalens kötést hoznak létre a kapcsoló csoport és legalább két ligandum között; és

(d) a (c) pont szerint előállított könyvtárban megvizsgálva a multimer ligandum vegyületeket azonosítjuk azon multimer ligandum vegyületeket, amelyek a ß2-adrenderg receptorhoz több ponton kötődnek.

A multimer ligandum vegyület könyvtárának készítésénél úgy járunk el, hogy két vagy több sztöchiometrikus mennyiségű (a) pont szerinti ligandumot egymást követően vagy egyidejűleg a (b) pont szerinti kapcsoló vegyületekkel reagáltatjuk. Az egymást követő adagolás előnyös az esetben, amikor egymástól eltérő ligandumok elegyét alkalmazzuk heterodimer vagy multimer vegyületek előállítására. A ligandumok egyidejű adagolását választjuk az esetben, amikor a multimer vegyületeknek legalább egy része homo-multimer vegyület.

A (d) pont szerinti vizsgálati módszert oly módon végezzük, hogy a (c) pont szerint előállított multimer ligandum vegyületkönyvtárat vagy előnyösebben a könyvtár minden tagját előzetesen preparatív folyadékkromatográfiás tömegspektrométerrel (LCMS) egymástól elkülönítjük.

A találmány tárgyát képezi egy másik megoldás szerint maga a multimer ligandum vegyületek könyvtára is, amely vegyületek a ß2-adrenerg receptorhoz több ponton képesek kötődni, amely könyvtárat oly módon állítjuk elő, hogy:

(a) olyan ligandumot vagy ligandumok elegyét azonosítjuk, ahol mindegyik ligandum legalább egy reakcióképes funkciós csoportot hordoz;

(b) kapcsoló vegyületek olyan könyvtárát azonosítjuk, ahol a könyvtárban mindegyik kapcsoló vegyület legalább két olyan funkciós csoportot hordoz, amelyek komplementer reakcióképességet mutatnak a ligandum legalább egy reakcióképes funkciós csoportjával szemben; és

(c) multimer ligandum vegyületkönyvtárat készítünk legalább két sztöchiometrikusan ekvivalens mennyiségű, (a) pont alatt azonosított ligandumot vagy ligandum elegyet (b) pont szerinti kapcsoló vegyületek könyvtárával elegyítve olyan körülmények között, ahol az egymással komplementer funkciós csoportok egymással reagálva kovalens kötést hoznak létre a kapcsoló vegyület és legalább két ligandum között.

Egy további megoldás szerint a találmány tárgyát képezi a multimer ligandum vegyületek könyvtára is, amely vegyületek a ß2-adrenerg receptorhoz több ponton képesek kapcsolódni, amely könyvtárat oly módon állítjuk elő, hogy

(a) olyan ligandum könyvtárat azonosítunk, ahol mindegyik ligandum legalább két reakcióképes funkciós csoportot hordoz;

(b) olyan kapcsoló vegyületeket vagy kapcsoló vegyületek elegyét azonosítjuk, ahol mindegyik kapcsoló vegyület legalább két olyan funkciós csoportot hordoz, amelyek komplementer reakcióképességgel rendelkeznek a ligandum legalább egy reakcióképes csoportjával szemben;

(c) multimer ligandum vegyületkönyvtárat készítünk oly módon, hogy legalább két sztöchiometrikusan ekvivalens mennyiségű, (a) pont szerint azonosított ligandum

könyvtárat (b) pont szerint azonosított kapcsoló vegyülettel vagy kapcsoló vegyületek elegyével elegyítünk olyan körülmények között, ahol az egymással komplementer funkciós csoportok egymással reagálva kovalens kötést hoznak létre a kapcsoló vegyület és legalább két ligandum között.

Egy előnyös megoldás szerint a találmány szerinti könyvtár készítésénél a kapcsoló vegyületek lehetnek flexibilis kapcsoló vegyületek, merev kapcsoló vegyületek, hidrofób kapcsoló vegyületek, hidrofil kapcsoló vegyületek, különféle geometriai szerkezetű, savas, lúgos, különböző polarizáltságú és amfifil kapcsoló vegyületek. Így például a kapcsoló vegyületek könyvtárában a kapcsoló vegyületek mindegyike tartalmazhat különböző lánchosszúságú és/vagy különböző komplementer reakcióképességű csoportokat. A kapcsoló vegyületek hosszúsága előnyösen mintegy 2 és 100 Angström közötti.

Egy másik előnyös megoldás szerint a ligandumot vagy ligandum elegyet oly módon választjuk ki, hogy a ligandumok a vegyület különböző pontjain hordozzanak reakcióképes funkciós csoportot annak érdekében, hogy a multimer vegyületekre egy sor különféle orientációjú ligandumot tudjunk felvinni. A reakcióképes funkciós csoportok közül említjük meg a karboxilcsoportot, a karboxil-halogenideket, karboxilésztereket, aminokat, halogenideket, izocianátokat, a viniles telítetlen kötést, ketonokat, aldehideket, tiolokat, alkoholkat, anhidrideket és ezek prekurzorjait. Nyilvánvaló, hogy a ligandumon lévő reakcióképes funkciós csoportokat oly módon választjuk meg, hogy azok a kapcsoló molekulán lévő reakcióképes csoportoknak legalább egyikével szemben komplementer reakcióképességet mutassanak és így a kapcsoló molekula és a ligandum között kovalens kötést lehessen létrehozni.

Egy másik megoldás szerint a multimer ligandum vegyület homomer jellegű (azaz mindegyik ligandum azonos, azonban a ligandumok egymástól eltérő pontokon

kapcsolódhatnak) vagy heterodimer (vagyis a ligandumok közül legalább egy eltér a többi ligandumtól).

A fentiekben ismertetett kombináció módszer mellett a találmány szerinti megoldás lehetőséget nyújt annak értékelésére is, hogy mely molekulaszerkezet biztosíthatja a multimer vegyületek vagy ligandumok több ponton történő kapcsolódását egy receptorhoz. A találmány szerinti módszer lehetőséget ad arra, hogy azonosítsuk azon multimer ligandum vegyületeket, amelyek a ß2-adrenerg receptorra több ponton kapcsolódnak, ezen módszernél úgy járunk el, hogy

(a) a multimer vegyületek első gyűjtményét vagy ismétlődését állítjuk elő oly módon, hogy legalább két sztöchiometrikusan ekvivalens mennyiségű egy receptort megcélzó ligandumot vagy ligandum elegyet kapcsoló vegyülettel vagy kapcsoló vegyületek elegyével hozunk érintkezésbe, ahol a ligandum vagy a ligandumok elegye legalább egy reakcióképes funkciós csoportot hordoz, és ahol a kapcsoló csoport vagy kapcsoló vegyületek elegye legalább két olyan funkciós csoportot hordoz, amelyek a ligandum legalább egy reakcióképes funkciós csoportjával komplementer reakcióképességgel rendelkeznek, és ahol a két komponens érintkeztetését oly módon végezzük, hogy az egymással komplementer funkciós csoportok egymással reagálva kovalens kötést létesítenek a kapcsoló vegyület és legalább két ligandum között;

(b) a multimer vegyületek első gyűjteményét vagy ismételt gyűjteményét vizsgáljuk annak megállapítására, hogy ezek közül melyik multimer vegyület kötődik a ß2--adrenerg receptorhoz több ponton;

(c) az (a) és (b) lépést megismételjük, amíg legalább egy olyan multimer vegyületet találunk, amely a ß2-adrenerg receptorhoz több ponton kötődik;

(d) megállapítjuk, hogy melyik molekulaszerkezetnek tulajdonítható a multimer vegyület vagy multimer vegyületek több ponton való kötődési képessége az (a) - (c) pont szerint előállított első vegyületgyűjteményben;

(e) a multimer vegyületek második gyűjteményét vagy ismételt gyűjtményét állítjuk elő, amely műveletnél figyelembe vesszük, hogy az első vegyületcsoportnál mely speciális molekulaszerkezetnek tulajdonítható a ß2-adrenerg receptorral szemben mutatott több ponton való kötődési tulajdonság;

(f) megállapítjuk, hogy melyik molekulaszerkezetnek tulajdonítható a multimer vegyület vagy multimer vegyületek fokozott, több ponton való kötődési képessége az (e) pont szerinti második vegyületgyűjteményben vagy ismételt gyűjteményben;

(g) adott esetben az (e) és (f) lépéseket megismételve a molekulaszerkezeteket tovább tökéletesítjük.

Előnyösen az (e) és (f) lépést legalább kétszer megismételjük, előnyösebben 2-50-szer megismételjük, még előnyösebben 3 - 50-szer ismételjük, és legelőnyösebben legalább 5 - 50-szer végzünk ismétlést.

Az ábrák rövid ismertetése

Az 1. ábra olyan több ponton kötődő vegyületeket szemléltet példaként, amelyek két ligandumot hordoznak különböző alakban egy kapcsoló csoporthoz kötve.

A 2. ábra olyan vegyületeket szemléltet példaként, amelyek három ligandumot hordoznak különböző alakban egy kapcsoló csoporthoz kötve.

A 3. ábra olyan vegyületeket szemléltet példaként, amelyek négy ligandumot hordoznak különböző alakban egy kapcsoló csoporthoz kötve.

A 4. ábra olyan vegyületeket szemléltet példaként, amelyek > 4 ligandumot hordoznak különböző alakban egy kapcsoló csoporthoz kötve.

Az 5-13. ábra az (I) általános képletű vegyületek előállítását mutatja be.

A találmány részletes ismertetése

Definíciók

A találmány tárgyát több ponton kötődő vegyületek képezik, amelyek ß2--adrenerg receptoragonisták, a találmány tárgyához tartoznak e vegyületeket tartal-

mazó gyógyászati készítmények is, továbbá kezelési eljárás olyan betegségek enyhítésére, amelyeknél a ß2-adrenerg receptor játszik szerepet emlősöknél. A vegyületek, készítmények és eljárások tárgyalásánál alkalmazott kifejezések jelentését az alábbiakban részletezzük.

Az „alkil" kifejezés egyvegyértékű, egyenes vagy elágazó láncú telített szénhidrogén láncra vonatkozik, amely előnyösen 1-40 szénatomos, még előnyösebben 1-10 szénatomos, ennél is előnyösebben 1-6 szénatomos. Ezen csoportokra példaként említjük meg a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, n-hexil-, n-decil-, tetradecil-csoportot és hasonlókat.

A „szubsztituált alkil" kifejezés olyan fentiek szerint definiált alkilcsoportra vonatkozik, amely 1-5 szubsztituenst, előnyösen 1-3 szubsztituenst hordoz, ahol szubsztituensként szerepelhet alkoxi-, szubsztituált alkoxi-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, cikloalkenil-, szubsztituált cikloalkenil-, acil-, acil-amino-, acil-oxi-, amino-, szubsztituált amino-, amino-acil-, amino-acil-oxi-, oxi-amino-acil-, azido-, cianocsoport, halogénatom, hidroxil-, keto-, tioketo-, karboxil-, karboxi-alkil-, tioaril-oxi-, tioheteroaril-oxi-, tioheterociklusos-oxi-, tiol-, tioalkoxi-, szubsztituált tioalkoxi-, aril-, aril-oxi-, heteroaril-, heteroaril-oxi-, heterociklusos-, heterociklusos oxi-, hidroxi-amino-, alkoxi--amino-, nitro-, -SO-alkil, -SO-szubsztituált alkil, -SO-aril, -SO-heteroaril, $-SO_2$-alkil, $-SO_2$-szubsztituált alkil, $-SO_2$-aril, vagy $-SO_2$-heteroaril-csoport. A szubsztituált alkilcsoportokra példaként említjük meg a hidroxi-metil-, hidroxi-etil-, hidroxi-propil-, 2-amino-etil-, 3-amino-propil-, 2-metil-amino-etil-, 3-dimetil-amino-propil-, 2-szufonamido--etil-, 2-karboxi-etil-csoportot és hasonlókat.

Az „alkilén" kifejezés egyenes vagy elágazó láncú, telített kétértékű szénhidrogén láncra vonatkozik, amely előnyösen 1-40 szénatomos, még előnyösebben 1-10 szénatomos és ennél is előnyösebben 1-6 szénatomos. Ezen csoportokra példaként

említjük meg a metilén-, -(-CH_2-) és etiléncsoportot, -(-CH_2CH_2-), továbbá a propilén izomereket (például a -$CH_2CH_2CH_2$- és -$CH(CH_3)CH_2$-), valamint hasonlókat.

A „szubsztituált alkilén" kifejezés olyan fentiek szerint definiált alkiléncsoportot jelent, amely 1-5 szubsztituenst, előnyösen 1-3 szubsztituenst hordoz, ahol szubsztituensként szerepelhet alkoxi-, szubsztituált alkoxi-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, cikloalkenil-, szubsztituált cikloalkenil-, acil-, acil-amino-, acil-oxi-, amino-, szubsztituált amino-, amino-acil-, amino-acil-oxi-, oxi-amino-acil-, azido-, cianocsoport, halogénatom, hidroxil-, keto-, tioketo-, karboxil-, karboxi-alkil-, tioaril-oxi-, tio-heteroaril-oxi-, tioheterociklusos-oxi-, tiol-, tio-alkoxi-, szubsztituált tio-alkoxi-, aril-, aril-oxi-, heteroaril-, heteroaril-oxi-, heterociklusos-, heterociklusos-oxi-, hidroxi-amino-, alkoxi--amino-, nitro-, -SO-alkil, -SO-szubsztituált alkil, -SO-aril, -SO-heteroaril, -SO_2-alkil, -SO_2-szubsztituált alkil, -SO_2-aril, és -SO_2-heteroaril-csoport. Ezen kívül a szubsztituált alkiléncsoportokhoz tartoznak azok a csoportok, ahol az alkiléncsoporton lévő 2 szubsztituens együtt kondenzálva egy vagy több cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, cikloalkenil-, szubsztituált cikloalkenil-, aril-, heterociklusos vagy heteroaril-csoportot képez az alkiléncsoporthoz kapcsolva. Előnyösen ezen kondenzált csoportok 1-3 kondenzált gyűrűből állnak.

Az „alkaril" vagy „aralkil" kifejezések olyan -alkilén-aril- és -szubsztituált alkilén--aril-csoportokra vonatkoznak, amelyekben a fentiek szerint definiált szubsztutált alkilén- és arilcsoportok vannak jelen. Ezen alkaril-csoportokra példaként említjük meg a benzil- és fenetilcsoportot, valamint hasonlókat.

A „heteroaralkil" kifejezés olyan -alkilén-heteroaril- és -szubsztituált alkilén-heteroaril-csoprotokra vonatkozik, amelyekben a fentiek szerint definiált alkilén-, szubsztituált alkilén- és heteroaril-csoport van jelen. Ezen heteroaralkil-csoportokra példaként említjük meg a piridin-3-il-metil-, piridin-3-il-metil-oxi-csoportot és hasonlókat.

Az „alkoxi" kifejezés olyan alkil-O-, alkenil-O-, cikloalkil-O-, cikloalkenil-O- és alkinil-O-csoportokra vonatkozik, amelyekben az alkil-, alkenil-, cikloalkil-, cikloalkenil- és alkinilcsoportok a fentiek szerint definiáltak. Az előnyös alkoxicsoportok közül említjük meg az alkil-O- csoportot, mint például a metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, terc-butoxi-, szek-butoxi-, n-pentoxi-, n-hexoxi-, 1,2-dimetil-butoxi-csoportot és hasonlókat.

A „szubsztituált alkoxi" kifejezés szubsztituált alkil-O-, szubsztituált alkenil-O-, szubsztituált cikloalkil-O-, szubsztituált cikloalkenil-O-, valamint szubsztituált alkinil-O--csoportokra vonatkozik, amelyekben a szubsztituált alkil-, szubsztituált alkenil-, szubsztituált cikloalkil-, szubsztituált cikloalkenil- és szubsztituált alkinilcsoport a fentiek szerint definiált.

Az „alkenil" kifejezés olyan egyenes vagy elágazó láncú telítetlen egyvegyértékű szénhidrogéncsoportra vonatkozik, amely előnyösen 2-40 szénatomos, még előnyösebben 2-10 szénatomos és legelőnyösebben 2-6 szénatomos, és amely legalább egy viniles telítetlen kötést tartalmaz. Az előnyös alkenilcsoportokhoz tartozik az etenil- (-CH=CH_2), n-propenil-, (-CH_2CH=CH_2), izopropenilcsoport (-C(CH_3)=CH_2) és hasonlók.

A „szubsztituált alkenil" kifejezés 1-5 szubsztituenst, előnyösen 1-3 szubsztituenst hordozó, a fentiek szerint definiált alkenilcsoportra vonatkozik, ahol szubsztituensként szerepelhet alkoxi-, szubsztituált alkoxi-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, cikloalkenil-, szubsztituált cikloalkenil-, acil-, acil-amino-, acil-oxi-, amino-, szubsztituált amino-, amino-acil-, amino-acil-oxi-, oxi-amino-acil-, azido-, cianocsoport, halogénatom, hidroxil-, keto-, tioketo-, karboxil-, karboxi-alkil-, tioaril-oxi-, tio-heteroaril-oxi-, tioheterociklusos-oxi-, tiol-, tio-alkoxi-, szubsztituált tio-alkoxi-, aril-, aril-oxi-, heteroaril-, heteroaril-oxi-, heterociklusos-, heterociklusos oxi-, hidroxi-amino-, alkoxi-

-amino-, nitro-, -SO-alkil, -SO-szubsztituált alkil, -SO-aril, -SO-heteroaril, $-SO_2$-alkil, $-SO_2$-szubsztituált alkil, $-SO_2$-aril vagy $-SO_2$-heteroaril-csoport.

Az „alkenilén" kifejezés egyenes vagy elágazó láncú telítetlen két vegyértékű szénhidrogén csoportra vonatkozik, amely előnyösen 2-40 szénatomos, még előnyösebben 2-10 szénatomos, ennél is előnyösebben 2-6 szénatomos és, amelyben legalább egy viniles telítetlen kötés van jelen. Ezen csoportokra példaként említjük meg az eteniléncsoportot, (-CH=CH-), a propenilén izomereket (így például a $-CH_2CH_2$=CH-, a $-C(CH_3)$=CH- csoportot és hasonlókat.

A „szubsztituált alkenilén" kifejezés 1-5, előnyösen 1-3 szubsztituenst hordozó fentiek szerint definiál alkeniléncsoportra vonatkozik, ahol szubsztituensként szerepelhet alkoxi-, szubsztituált alkoxi-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, cikloalkenil-, szubsztituált cikloalkenil-, acil-, acil-amino-, acil-oxi-, amino-, szubsztituált amino-, amino-acil-, amino-acil-oxi-, oxi-amino-acil-, azido-, cianocsoport, halogénatom, hidroxil-, keto-, tioketo-, karboxil-, karboxi-alkil-, tioaril-oxi-, tiohetero-aril-oxi-, tioheterociklusos-oxi-, tiol-, tioalkoxi-, szubsztituált tioalkoxi-, aril-, aril-oxi-, heteroaril-, heteroaril-oxi-, heterociklusos-, heterociklusos oxi-, hidroxi-amino-, alkoxi-amino-, nitro-, -SO-alkil, -SO-szubsztituált alkil, -SO-aril, -SO-heteroaril, $-SO_2$-alkil, SO_2-szubsztituált alkil, $-SO_2$-aril, és $-SO_2$-heteroaril-csoport. Ezen kívül a szubsztituált alkeniléncsoportokhoz tartoznak azok a csoportok is, amelyeknél az alkeniléncsoporton lévő két szubsztituens kondenzálva van, és így egy vagy több cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, cikloalkenil-, szubsztituált cikloalkenil-, aril-, heterociklusos csoportot vagy heteroarilcsoportot képeznek az alkiléncsoporthoz kapcsolva.

Az „alkinil" kifejezés egyértékű telítetlen szénhidrogéncsoportot jelöl, amely 2-40, előnyösen 2-20, ennél is előnyösebben 2-6 szénatomos, és amelyben legalább egy acetilénes (hármas kötésű) telítetlen kötés van jelen. Az előnyös alkinil-

csoportokhoz tartozik az etinilcsoport (-C≡CH), a propargilcsoport (-CH_2C≡CH), valamint hasonlók.

A „szubsztituált alkinil" kifejezés 1-5, előnyösen 1-3 szubsztituenst hordozó alkinilcsoportra vonatkozik, ahol szubsztituensként jelen lehet alkoxi-, szubsztituált alkoxi-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, cikloalkenil-, szubsztituált cikloalkenil-, acil-, acil-amino-, acil-oxi-, amino-, szubsztituált amino-, amino-acil-, amino-acil-oxi-, oxi-amino-acil-, azido-, cianocsoport, halogénatom, hidroxil-, keto-, tioketo-, karboxil-, karboxi-alkil-, tioaril-oxi-, tioheteroaril-oxi-, tioheterociklusos-oxi-, tiol-, tio-alkoxi-, szubsztituált tioalkoxi-, aril-, aril-oxi-, heteroaril-, heteroaril-oxi-, heterociklusos-, heterociklusos-oxi-, hidroxi-amino-, alkoxi-amino-, nitro-, -SO-alkil, -SO-szubsztituált alkil, -SO-aril, -SO-heteroaril, -SO_2-alkil, SO_2-szubsztituált alkil, -SO_2-aril, és -SO_2-heteroaril-csoport.

Az alkinilén" kifejezés kétértékű telítetlen szénhidrogén csoportra vonatkozik, amely előnyösen 2-40, még előnyösebben 2-10 és ennél is előnyösebben 2-6 szénatomos, és amelyben legalább egy acetilénes telítetlen kötés (hármas kötés) van jelen. Az előnyös alkiniléncsoportokhoz tartozik az etinilén- (-C≡C-), a propargiléncsoport (-CH_2C≡C-), valamint hasonlók.

A „szubsztituált alkinilén" kifejezés 1-5 szubsztituenst, előnyösen 1-3 szubsztituenst hordozó fentiek szerint definiált alkiniléncsoportot jelöl, ahol szubsztituensként jelen lehet, alkoxi-, szubsztituált alkoxi-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, cikloalkenil-, szubsztituált cikloalkenil-, acil-, acil-amino-, acil-oxi-, amino-, szubsztituált amino-, amino-acil-, amino-acil-oxi-, oxi-amino-acil-, azido-, cianocsoport, halogénatom, hidroxil-, keto-, tioketo-, karboxil-, karboxi-alkil-, tioaril-oxi-, tiohetero-aril-oxi-, tioheterociklusos-oxi-, tiol-, tioalkoxi-, szubsztituált tioalkoxi-, aril-, aril-oxi-, heteroaril-, heteroaril-oxi-, heterociklusos-, heterociklusos-oxi-, hidroxi-amino-, alkoxi-

-amino-, nitro-, -SO-alkil, -SO-szubsztituált alkil, -SO-aril, -SO-heteroaril, $-SO_2$-alkil, SO_2-szubsztituált alkil, $-SO_2$-aril, és $-SO_2$-heteroaril-csoport.

Az „acil" kifejezés HC(O)-, alkil-C(O)-, szubsztituált alkil-C(O)-, alkenil-C(O)-, szubsztituált alkenil-C(O)-, cikloalkil-C(O)-, szubsztituált cikloalkil-C(O)-, cikloalkenil-C(O)-, szubsztituált cikloalkenil-C(O)-, aril-C(O)-, heteroaril-C(O)-, valamint heterociklusos-C(O)-csoportokra vonatkozik, amelyekben az alkil-, szubsztituált alkil-, alkenil-, szubsztituált alkenil-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, cikloalkenil-, szubsztituált cikloalkenil-, aril-, heteroaril- és heterociklusos csoportok a fentiek szerint definiáltak.

Az „acil-amino" vagy „amino-karbonil" kifejezés olyan -C(O)NRR általános képletű csoportokra vonatkozik, amelyekben R jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, szubsztitált alkil-, aril-, heteroaril-, heterociklusos csoport vagy, ahol a két R együttesen heterociklusos csoportot (így például morfolinocsoport képez), ahol az alkil-, szubsztituált alkil-, aril-, heteroaril- és heterociklusos csoportok a fentiek szerint definiáltak.

A „szulfonil-amino" kifejezés $-NRSO_2R^2$ csoportot jelöl, ahol R jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, aralkil-, heteroaralkil-csoport és R^a jelentése alkil-, szubsztituált alkil-, amino- vagy szubsztituált aminocsoport, ahol az alkil-, szubsztituált alkil-, aralkil-, heteroaralkil- és szubsztituált aminocsoportok a fentiek szerint definiáltak.

Az „amino-acil" kifejezés -NRC(O)R csoportot jelöl, ahol mindegyik R jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, alkenil-, szubsztituált alkenil-, amino-, szubsztituált amino-, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport, ahol az alkil-, szubsztituált alkil-, alkenil-, szubsztituált alkenil-, aril-, heteroaril- és heterociklusos csoportok a fentiek szerint definiáltak.

Az „amino-acil-oxi" vagy „alkoxi-karbonil-amino" kifejezés -NRC(O)OR általános képletű csoportot jelöl, amelyben mindegyik R jelentése egymástól függetlenül hidro-

génatom, alkil-, szubsztituált alkil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport, ahol az alkil-, szubsztituált alkil-, aril-, heteroaril- és heterociklusos csoportok a fentiek szerint definiáltak.

Az „acil-oxi" kifejezés alkil-C(O)O-, szubsztituált alkil-(C(O)O-, cikloalkil-C(O)O-, szubsztituált cikloalkil-C(O)O-, aril-C(O)O-, heteroaril-C(O)O- és heterociklusos -C(O)O- csoportot jelöl, ahol az alkil-, szubsztituált alkil-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, aril-, heteroaril- és heterociklusos csoportok a fentiek szerint definiáltak.

Az „aril" kifejezés 6-20 szénatomos telítetlen aromás karbociklusos csoportot jelöl, amely állhat egyetlen gyűrűből (így például fenil-) vagy több kondenzált gyűrűből (így például naftil- vagy antrilcsoport). Az arilcsoport adott esetben heterociklusos gyűrűvel vagy cikloalkilcsoporttal lehet kondenzálva. Az előnyös arilcsoportokhoz tartozik a fenil- vagy naftilcsoport és hasonlók. Hacsak másként nincs megadva, az arilcsoportok 1-5, előnyösen 1-3 szubsztituenst hordozhatnak, ahol szubsztituensként jelen lehet acil-oxi-, hidroxi-, tiol-, acil-, alkil-, alkoxi-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkenil-, szubsztituált alkil-, szubsztituált alkoxi-, szubsztituált alkenil-, szubsztituált alkinil-, szubsztituált cikloalkil-, szubsztituált cikloalkenil-, amino-, szubsztituált amino-, amino-acil-, acil-amino-, szulfonil-amino-, alkaril, aril-, aril-oxi-, azido-, karboxil-, karboxi-alkil-, cianocsoport, halogénatom, nitro-, heteroaril-, heteroaril-oxi-, heterociklusos-, heterociklusos-oxi-, amino-acil-oxi-, oxi-acil-amino-, tioalkoxi-, szubsztituált tioalkoxi-, tioaril-oxi-, tioheteroaril-oxi-SO-alkil, -SO-szubsztituált alkil, -SO-aril, -SO-heteroaril, $-SO_2$-alkil, $-SO_2$-szubsztituált alkil-, $-SO_2$-aril, $-SO_2$-heteroaril- vagy trihalogén-metil-csoport. Az előnyös aril szubsztituensek közül említjük meg az alkil-, alkoxicsoportot, halogénatomot, ciano-, nitro-, trihalogén-metil- és tioalkoxicsoportot.

Az „aril-oxi" kifejezés aril-O- képletű csoportot jelöl, ahol az arilcsoport a fentiek szerint definiált és magában foglalja a fentiek szerint definiált, adott esetben szubsztituált arilcsoportokat is.

Az „arilén" kifejezés arilcsoportból származó kétértékű csoportot jelöl (ide értve a szubsztituált arilt is), ahol az arilcsoport a fentiek szerint definiált, ezen csoportokra példaként említjük meg az 1,2-fenilén-, 1,3-fenilén-, 1,4-fenilén-, 1,2-naftilén-csoportot és hasonlókat.

Az „amino" kifejezés $-NH_2$-csoportot jelöl.

A „szubsztituált amino" kifejezés -NRR képletű csoportot jelöl, amelyben mindegyik R jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, acil-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, alkenil-, szubsztituált alkenil-, cikloalkenil-, szubsztituált cikloalkenil-, alkinil-, szubsztituált alkinil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport azzal a feltétellel, hogy mindkét R' jelentése hidrogénatomtól eltérő.

Az „karboxi-alkil" vagy „alkoxi-karbonil" kifejezés „-C(O)O-alkil", „-C(O)O--szubsztituált alkil", „-C(O)O-cikloalkil", „-C(O)O-szubsztituált cikloalkil", „-C(O)O--alkenil", „-C(O)O-szubsztituált alkenil", „-C(O)O-alkinil" és „-C(O)O-szubsztituált alkinil" csoportokra vonatkozik, amelyekben az alkil-, szubsztituált alkil-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, alkenil-, szubsztituált alkenil-, alkinil- és szubsztituált alkinilcsoportok a fentiek szerint definiáltak.

A „cikloalkil" kifejezés 3-20 szénatomos gyűrűs alkilcsoportokra vonatkozik, amelyek egyetlen gyűrűből vagy több kondenzált gyűrűből állnak, ahol a cikloalkilcsoport adott esetben aril- vagy heteroarilcsoporttal lehet kondenzálva. Az egy gyűrűből álló gyűrűs szerkezetekre példaként említjük meg a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklooktilcsoportot és hasonlókat, a több gyűrűből álló szerkezetekre példaként szolgál az adamantilcsoport és hasonlók.

A „szubsztituált cikloalkil" kifejezés 1-5 szubsztituenst, előnyösen 1-3 szubsztituenst hordozó cikloalkilcsoportokra vonatkozik, ahol szubsztituensként jelen lehet alkil-, szubsztituált alkil-, alkenil-, szubsztituált alkenil-, szubsztituált alkoxi-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, cikloalkenil-, szubsztituált cikloalkenil-, acil-, acil-

-amino-, acil-oxi-, amino-, szubsztituált amino-, amino-acil-, amino-acil-oxi-, oxi--amino-acil-, azido-, cianocsoport, halogénatom, hidroxil-, keto-, tioketo-, karboxil-, karboxi-alkil-, tioaril-oxi-, tioheteroaril-oxi-, tioheterociklusos-oxi-, tiol-, tioalkoxi-, szubsztituált tioalkoxi-, aril-, aril-oxi-, heteroaril-, heteroaril-oxi-, heterociklusos-, heterociklusos oxi-, hidroxi-amino-, alkoxi-amino-, nitro-, -SO-alkil, -SO-szubsztituált alkil, -SO-aril, -SO-heteroaril, $-SO_2$-alkil, SO_2-szubsztituált alkil, $-SO_2$-aril, és $-SO_2$-heteroaril--csoport.

A „cikloalkenil" kifejezés 4-20 szénatomos gyűrűs alkenilcsoportokra vonatkozik, amelyek egyetlen gyűrűből állnak és, amelyekben legalább egy telítetlen kötés van jelen. A megfelelő cikloalkenil-csoportokra példaként említjük meg a ciklobut-2-enil-, ciklopent-3-enil-, ciklookt-3-enil-csoportot és hasonlókat.

A „szubsztituált cikloalkenil" kifejezés 1-5, előnyösen 1-3 szubsztituenst hordozó cikloalkenilcsoportokra vonatkozik, ahol szubsztituensként jelen lehet alkil-, szubsztituált alkil-, alkenil-, szubsztituált alkenil-, alkoxi-, szubsztituált alkoxi-, -cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, cikloalkenil-, szubsztituált cikloalkenil-, acil-, acil--amino-, acil-oxi-, amino-, szubsztituált amino-, amino-acil-, amino-acil-oxi-, oxi--amino-acil-, azido-, cianocsoport, halogénatom, hidroxil-, keto-, tioketo-, karboxil-, karboxi-alkil-, tioaril-oxi-, tioheteroaril-oxi-, tioheterociklusos-oxi-, tiol-, tioalkoxi-, szubsztituált tioalkoxi-, aril-, aril-oxi-, heteroaril-, heteroaril-oxi-, heterociklusos-, heterociklusos-oxi-, hidroxi-amino-, alkoxi-amino-, nitro-, -SO-alkil, -SO-szubsztituált alkil, -SO-aril, -SO-heteroaril, $-SO_2$-alkil, SO_2-szubsztituált alkil, $-SO_2$-aril, és $-SO_2$-heteroaril-csoport.

A „halo" vagy „halogén" kifejezés fluoratomra, klóratomra, brómatomra és jódatomra vonatkozik.

A „heteroaril" kifejezés olyan aromás csoportot jelent, ahol legalább az egyik gyűrűben (amennyiben több gyűrű van jelen) 1-15 szénatom és 1-4 heteroatom van

jelen oxigénatom, nitrogénatom és kénatom közül választva. A heteroaril gyűrű adott esetben cikloalkil- vagy heterociklusos gyűrűvel lehet kondenzálva. Hacsak másként nincs definiálva, úgy a heteroarilcsoport adott esetben 1-5, előnyösen 1-3 szubsztituenst hordozhat, ahol szubsztituensként jelen lehet acil-oxi-, hidroxil-, tiol-, acil-, alkil-, alkoxi-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkenil-, szubsztituált alkil-, szubsztituált alkoxi-, szubsztituált alkenil-, szubsztituált alkinil-, szubsztituált cikloalkil-, szubsztituált cikloalkenil-, szubsztituált alkil-, szubsztituált alkoxi-, szubsztituált alkenil-, szubsztituált alkinil-, szubsztituált cikloalkil-, szubsztituált cikloalkenil-, amino-, szubsztituált amino-, amino-acil-, acil-amino-, alkaril-, aril-, aril-oxi-, azido-, karboxil-, karboxil-alkil-, cianocsoport, halogénatom, nitro-, heteroaril-, heteroaril-oxi-, heterocilusos-, heterociklusos-oxi-, amino-acil-oxi-, oxi-acil-amino-, tioalkoxi-, szubsztituált tioalkoxi-, tioaril-oxi-, tiohetero-aril-oxi-, -SO-alkil, -SO-szubsztituált alkil, -SO-aril, -SO-heteroaril, $-SO_2$-alkil, SO_2-szubsztituált alkil, $-SO_2$-aril, és $-SO_2$-heteroaril-csoport vagy trihalogén-metil-csoport. Az előnyös heteroaril szubsztituensek közül megemlítjük az alkil-, alkoxicsoportot, halogénatomot, ciano-, nitro-, trihalogén-metil- és tioalkoxi-csoportot. A heteroarilcsoport állhat egyetlen gyűrűből (mint például a piridil- vagy furilcsoport) vagy több kondenzált gyűrűből, mint például az indolizinil- vagy benzotienilcsoport. Az előnyös heteroaril csoportokhoz tartozik a piridil, pirrolil- és furilcsoport.

A „heteroaril-oxi" kifejezés heteroaril-O-csoportra vonatkozik.

A „heteroarilén" kifejezés kétvegyértékű, fentiek szerint definiált heteroaril-csoportot (ide értve a szubsztituált heteroarilcsoportot is) jelöl, ezekre példaként említjük meg a 2,6-piridilén-, 2,4-piridinilén-, 1,2-kinolinilén-, 1,8-kinolinilén-, 1,4-benzofuranilén-, 2,5-piridilén-, 2,5-indolenil-csoportot és hasonlókat.

A „cikloalkilén" kifejezés a fentiek szerint definiált cikloalkilcsoportból leszármaztatott kétértékű csoportot jelent, ezekre példaként említjük meg az 1,6-ciklohexilén-, 1,3-ciklopentilén-csoortot és hasonlókat.

A „szubsztituált cikloalkilén" kifejezés a fentiek szerint definált szubsztituált cikloalkilcsoportokból leszármaztatott kétértékű csoportokat jelöli.

A „cikloalkenilén" kifejezés a fentiek szerint definiált cikloalkilcsoportokból leszármaztatott kétértékű csoportokat jelenti.

A „a szubsztituált cikloalkenilén" kifejezés a fentiek szerint definiált szubsztiutált cikloalkenilcsoportokból leszármaztatott kétértékű csoportokat jelenti.

A „heterociklusos" kifejezés egyértékű, telített vagy telítetlen, egy gyűrűből vagy több kondenzált gyűrűből álló struktúrát jelent, amely 1-40 szénatomot és 1-10, előnyösen 1-4 heteroatomot tartalmaz nitrogénatom, kénatom, foszforatom és/vagy oxigénatom közül választva, és ahol a gyűrűben lévő 1, 2 vagy 3 szénatom helyett adott esetben karbonilcsoport állhat (azaz ketocsoport van jelen). Hacsak másként nincs definiálva, a heterociklusos csoport adott esetben 1-5, előnyösen 1-3 szubsztituenst hordozhat, ahol szubsztituensként jelen lehet alkoxi-, szubsztituált alkoxi-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, cikloalkenil-, szubsztituált cikloalkenil-, acil-, acil-amino-, acil-oxi-, amino-, szubsztituált amino-, amino-acil-, amino-acil-oxi-, oxi-amino-acil-, azido-, cianocsoport, halogénatom, hidroxil-, keto-, tioketo-, karboxil-, karboxi-alkil-, tioaril-oxi-, tioheteroaril-oxi-, tioheterociklusos-oxi-, tiol-, tioalkoxi-, szubsztituált tioalkoxi-, aril-, aril-oxi-, heteroaril-, heteroaril-oxi-, heterociklusos-, heterociklusos-oxi-, hidroxi-amino-, alkoxi-amino-, nitro-, -SO-alkil, -SO-szubsztituált alkil, -SO-aril, -SO-heteroaril, $-SO_2$-alkil, SO_2-szubsztituált alkil, $-SO_2$-aril vagy $-SO_2$-heteroaril-csoport. Ezen heterociklusos csoportok tartalmazhatnak egy gyűrűt vagy több kondenzált gyűrűt. Az előnyös heterociklusos csoportokhoz tartozik a morfolino-, piperidinilcsoport és hasonlók.

A heteroaril- és heterociklusos gyűrűkre példaként a korlátozás szándéka nélkül megemlítjük a pirrol, tiofén, furán, imidazol, pirazol, piridin, pirazin, pirimidin, piridazin, indolizin, izoindol, indol, indazol, purin, kinolizin, izokinolin, kinolin, ftalazin, naftil-piridin, kinoxalin, kinazolin, cinnolin, pteridin, karbazol, karbolin, fenantridin, akridin, fenantrolin, izotiazol, fenazin, izoxazol, fenoxazin, fenotiazin, imidazolidin, imidazolin, pirrolidin, piperidin, piperazin, indolin, morfolin, tetrahidrofurán, tetrahidro-tiofén és hasonló gyűrűket, valamint az N-alkoxi-csoportot hordozó nitrogénatom tartalmú heterociklusos gyűrűket.

A „heterciklusos-oxi" kifejezés heterociklusos-O-csoportra vonatkozik.

A „tioheterociklusos-oxi" kifejezés heterociklusos-S-csoportot jelent.

A „heterociklén" kifejezés a fentiek szerint definiált heterociklusos csoportból képzett kétértékű csoportot jelenti, példaként említjük a 2,6-morfolino-, 2,5-morfolino-csoportot és hasonlókat.

A „oxi-acil-amino" vagy „amino-karbonil-oxi" kifejezés -OC(O)NRR általános képletű csoportra vonatkozik, amelyben mindegyik R jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport, ahol az alkil-, szubsztituált alkil-, aril-, heteroaril- és heterociklusos csoportok a fentiek szerint vannak definiálva.

A „spiro csoporttal kapcsolt cikloalkilcsoport" kifejezés olyan cikloalkilcsoportra vonatkozik, amely egy másik gyűrűhöz kapcsolódik egy közös szénatomon keresztül.

A „tiol" kifejezés -SH csoportra vonatkozik.

A „tioalkoxi" vagy „alkil-tio" kifejezés -S-alkil-csoportra vonatkozik.

A „szubsztituált tioalkoxi" kifejezés -S-szubsztituált alkilcsoportot jelent.

A „tioaril-oxi" kifejezés aril-S-csoportot jelent, ahol az arilcsoport a fentiek szerint definiált, beleértve az adott esetben szubsztituált arilcsoportokat is.

A „tioheteroaril-oxi" kifejezés heteroaril-S-csoportot jelent, ahol a heteroaril-csoport a fentiek szerint definiált, beleértve az adott esetben szubsztituált heteroarilcsoportokat is.

A fentiekben említett egy vagy több szubsztituenst hordozó csoportokkal kapcsolatosan meg kívánjuk jegyezni, hogy ezen csoportok természetesen nem hordoznak sztérikusan gátolt és/vagy szintetikusan nem kialakítható szubsztituenseket. Ezen túlmenően a találmány szerinti vegyületekhez tartoznak mindazon sztereoizomerek is, amelyek a fenti szusztitúciókból adódnak.

A „gyógyászatilag megfelelő só" kifejezés olyan sókat jelent, amelyek megtartják a találmány szerinti vegyületek biológiai hatásosságát és tulajdonságait, és amelyek biológiai szempontból vagy egyéb szempontból nem mutatnak káros hatást. Számos esetben a találmány szerinti vegyületek képesek savas és/vagy bázikus sókat képezni a vegyületekben jelenlévő amino- és/vagy karboxilcsoportok következtében.

Gyógyászatilag megfelelő bázisaddíciós sók képezhetők szervetlen vagy szerves bázisokból. A szervetlen bázisokból képzett sókhoz tartoznak például a nátrium-, kálium-, lítium-, ammónium-, kalcium- és magnéziumsók. A szerves bázisokból készült sók közül megemlítjük a korlátozás szándéka nélkül a primer, szekunder és tercier aminok sóit, mint az alkil-amin, dialkil-amin, trialkil-amin, szubsztituált alkil-amin, di(szubsztituált alkil)-amin, tri(szubsztituált alkil)-amin, alkenil-amin, dialkenil-amin, trialkenil-amin, szubsztituált alkenil-amin, di(szubsztituált alkenil)-amin, tri(szubsztituált alkenil)-amin, cikloalkil-amin, di(cikloalkil)-amin, tri(cikloalkil)-amin, szubsztituált cikloalkil-amin, diszubsztituált cikloalkil-amin, triszubsztitutált cikloalkil-amin, cikloalkenil-amin, di(cikloalkenil)-amin, tri(cikloalkenil)-amin, szubsztituált cikloalkenil--amin, diszubsztituált cikloalkenil-amin, triszubsztituált cikloalkenil-amin, aril-amin, diaril-amin, triaril-amin, heteroaril-amin, diheteroaril-amin, triheteroaril-amin, heterociklusos-amin, diheterociklusos-amin, triheterociklusos-amin sókat, a vegyes di- és

triamin vegyületekkel képzett sókat, ahol az amincsoporton lévő szubsztituensek közül legalább kettő egymástól eltérő, és amely szubsztituensek alkil-, szubsztituált alkil-, alkenil-, szubsztituált alkenil-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, cikloalkenil-, szubsztiutált cikloalkenil-, aril-, heteroaril-, heterociklusos csoportok közül és hasonlók közül vannak választva. Ide tartoznak azon amin vegyületek is, ahol két vagy több szubsztituens az aminocsoport nitrogénatomjával együtt heterociklusos vagy heteraril gyűrűt képez. A megfelelő amin vegyületekre példaként említjük meg az izopropil--amint, trimetil-amint, dietil-amin, tri(izopropil)-amint, tri(n-propil)-amint, etanol-amint, 2--dimetil-amino-etanolt, trimetamint, lizint, arginint, hisztidint, koffeint, prokaint, hidrabamint, kolint, betaint, etilén-diamint, glükózamint, N-alkil-glukaminokat, teobromint, purinokat, piperazint, piperidint, morfolint, N-etil-piperidint és hasonlókat. Meg kívánjuk említeni, hogy a találmány szerinti megoldásnál egyéb karbonsav-származékok is figyelembe jöhetnek, mint például a karbonsavamidok, ide értve a karboxamidokat, rövidszénláncú alkil-karboxamidokat, dialkil-karboxamidokat és hasonlókat.

A gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sók szervetlen vagy szerves savakkal képezhetők. A sóképzéshez használt szervetlen savak közül megemlítjük a sósavat, hidrogén-bromidot, kénsavat, salétromsavat, foszforsavat és hasonlókat. A sóképzéshez használható szerves savakhoz tartozik például az ecetsav, propionsav, glikolsav, piroszőlősav, oxálsav, almasav, malonsav, borostyánkősav, maleinsav, fumársav, borkősav, citromsav, benzoesav, fahéjsav, mandulasav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, p-toluolszulfonsav, szalicilsav és hasonlók.

A „gyógyászatilag megfelelő kation" kifejezés a gyógyászatilag megfelelő só kationjára vonatkozik.

A „könyvtár" vagy „gyűjtemény" kifejezés legalább három, előnyösen 10^2 - 10^9 vagy ennél több, előnyösen 10^2 - 10^4 multimer vegyületet jelent. Előnyösen ezen ve-

gyületeket, mint a vegyületek sokaságát állítjuk elő egyetlen oldatban vagy reakcióelegyben, ami a vegyületek könnyű előállítását teszi lehetővé. Az egyik megoldás szerint a multimer vegyületek könyvtára közvetlenül vizsgálható több ponton való kötődési képességére nézve. Egy másik megoldás szerint a multimer vegyületek könyvtárához tartozó tagokat először egymástól elkülönítjük, és adott esetben vizsgálati adatokkal jellemezzük. Ezután kerül sor a több ponton való kötődés képességének vizsgálatára.

A „kollekció" kifejezés a multimer vegyületek olyan csoportját jelenti, amelyek egymást követően vagy egyidejűleg (így például kombinációs módszerrel) vannak előállítva. A kollekció legalább két tagból áll, előnyösen 2 - 10^9 tagból, még előnyösebben a kollekciónak 10 - 10^4 tagja van.

A „multimer vegyület" kifejezés olyan vegyületek jelent, amelyek 2 -10 ligandumot hordoznak kovalens kötéssel kötve legalább egy kapcsoló csoporton keresztül, amely vegyületek több ponton való kötődési képességet mutatnak (az alábbiak szerint definiálva) vagy nem mutatnak.

A „pszeudohalogenid" kifejezés olyan csoportokat jelöl, amelyek a helyettesítési reakciókban a halogénekhez hasonlóan reagálnak. Ezen funkciós csoportokhoz tartozik például a mezil-, tozil-, azido- és cianocsoport.

A „védőcsoport" vagy „blokkoló csoport" kifejezés bármely olyan csoportot jelent, amely egy vagy több hidroxil-, tiol-, amino- vagy karboxilcsoporthoz kapcsolódik a találmány szerinti vegyületekben, ide értve ezek közbenső termékeit is, megvédve így ezen csoportokat attól, hogy nem kívánt módon a reakcióban részt vegyenek; a védőcsoportok szokásos kémiai vagy enzimatikus lépésekkel eltávolíthatók a hidroxil-, tiol-, amin- és karboxilcsoportok egyidejűleges helyreállításával (lásd Greene T. W., Wuts P. G. H. „Protective Groups in Organic Synthesis", 2. kiadás). Az adott esetben alkalmazott védőcsoport megválasztása nem játszik döntő szerepet, az előnyös, eltávolítható hidroxil védőcsoportok közül említjük meg az allil-, benzil-, acetil-, klór-acetil-,

tiobenzil-, benzilidén-, fenacil-, terc-butil-, idfenil-szilil-csoportot, és bármely egyéb csoportot, amely kémiai úton felvihető a hidroxilfunkciós csoportra és később szelektív módon eltávolítható kémiai vagy enzimatikus módszerrel enyhe, a termék jellegével kompatibilis körülmények között. Az eltávolítható előnyös tiol védőcsoportokhoz tartoznak a diszulfid-, acil-, benzilcsoportok és hasonlók.

Az eltávolítható, előnyös amino védőcsoportok közül említjük meg például a hagymányos szubsztituenseket, mint a terc-butoxi-karbonil-(t-BOC), benzil-oxi--karbonil-(CBZ), fluorenil-metoxi-karbonil-(FMOC), allil-oxi-karbonil-csoportot (ALOC), valamint hasonlókat, amely csoportok hagyományos módszerekkel, a termék jellegével kompatibilis körülmények között eltávolíthatók.

Az előnyös karboxi védőcsoportokhoz tartoznak az észterek, így a metil-, etil-, propil-, terc-butil-észterek és hasonlók, amelyek enyhe, a termék jellegével kompatibilis körülmények között eltávolíthatók.

A „adott esetben" kifejezés azt jelenti, hogy az ily módon említett körülmény vagy szubsztituens fennforoghat, jelen lehet vagy nem, és olyan lépéseket jelöl, amelyek megvalósulnak vagy nem valósulnak, meg.

A „ligandum" kifejezés olyan vegyületet jelöl, amely a ß2 adernerg receptor kötési partnere, amelyhez komplementer módon kötődik. Előnyösek azok a ligandumok, amelyek ß2 adrenerg receptor agonisták vagy antagonisták. A ligandumnak azt a speciális régióját vagy régióit, amelyet(eket) a receptor felismer, „liganudm domén"-nek nevezzük. A ligandum adott esetben képes közvetlenül a receptorhoz kapcsolódni, vagy a kötéshez szükség lehet egy vagy több nem ligandum jellegű komponens jelenlétére is (például Ca^{-2}, Mg^{-2} vagy víz molekula jelenléte szükséges ahhoz, hogy a ligandum különböző ligandum kötési helyekre kapcsolódhasson). A találmány szerinti megoldásnál eredményesen alkalmazható ligandumokra példákat az alábbiakban mutatunk be. A szakember számára nyilvánvaló, hogy a ligandum szerkezet azon ré-

sze, amely nem játszik szerepet egy speciális molekula által történő felismerésben és a kötődésben, jelentősen változtatható, helyettesíthető vagy szubsztituálható különböző szerkezetekkel és némely esetben teljesen elhagyható anélkül, hogy a kötési kapcsolatokat ez befolyásolná. Egy ligandum esetében az elsődleges követelmény az, hogy tartalmazzon a fentiek szerint definált ligandum domént. Hangsúlyozni szeretnénk, hogy a ligandum kifejezést nem áll szándékunkban olyan vegyületekre korlátozni, amelyek a ß2 adrenerg receptoroknál játszanak hasznos szerepet (így például ismert hatóanyagok). A szakember számára nyilvánvaló, hogy a ligandum kifejezés olyan molekulára is vonatkozhat, amely normális körülmények között nem kapcsolódik ß2 adrenerg receptorhoz. Azt is meg kívánjuk jegyezni, hogy olyan ligandumok, amelyek monomerként csak mérsékelt hatást mutatnak vagy teljesen hatástalanok annak következtében, hogy több vegyértékűek, jól hasznosíthatók, a több vegyértékűséggel járó előnyök közetkeztében.

A leírásban szereplő „ligandum" vagy „ligandumok" kifejezések magukban foglalják a ligandumok racém alakjait is, akárcsak a nem racém elegyek különálló enantiomerjeit és diasztereomerjeit.

A „több ponton kötődő vegyület vagy szer" kifejezés olyan vegyületekre vonatkozik, amelyek több vegyértékkötés létesítésére képesek, és amelyekben 2-10 ligandum van jelen, amely egy vagy több kapcsoló csoporthoz kovalens kötéssel kapcsolódhat. Minden esetben mindegyik ligandumot és kapcsoló csoportot egymástól függetlenül oly módon választjuk meg, hogy a több ponton kötődő vegyület szimmetrikus (ahol mindegyik ligandum és mindegyik kapcsoló csoport azonos) vagy aszimmetrikus legyen (ahol legalább az egyik ligandum eltér a többitől és/vagy legalább egy kapcsoló csoport eltér a többitől). A több ponton kapcsolódó vegyületek nagyobb biológiai és/vagy terápiás hatást képesek kifejteni, mint a meg nem kötött ligandumok ekvivalens aggregátuma. Ez azt jelenti, hogy a több ponton kötődő vegyülethez kapcso-

lódó ligandumok biológiai és/vagy terápiás hatása nagyobb, mint a meg nem kötött ligandumok azonos mennyiségéé, amit a ligandum kötési helyekhez (azaz a receptorokhoz) juttatunk. A fentiekben szereplő „fokozott biológiai vagy terápiás hatás" kifejezés jelentése például: fokozott affinitás, a cél megválasztás fokozott szelektivitása, fokozott specifitása, fokozott hatás, csökkent toxicitás, a hatás időtartamának javulása, fokozott sejtpusztító képesség patogén gombák, rákos sejtek esetében, csökkent mellékhatások, a terápiás index javulása, jobb biológiai hozzáférhetőség, kedvezőbb farmakokinetika, aktivitásspektrum javulása és így tovább. A találmány szerinti több ponton kötődő vegyületek a fenti hatások közül legalább eggyel, de előnyösen ezek közül többel is rendelkeznek.

Az „egyértékű" kifejezés a fentiek szerint definiált ligandummal kapcsolatban egy ligandum és egy fentiek szerint definiált ligandum kötési hely közötti egyetlen kötéskapcsolatot jelenti. Meg kívánjuk jegyezni, hogy az esetben, ha olyan vegyületről van szó, amelyben egy ligandum (vagy ligandumok) több kópiája van jelen, akkor mutat egyértékűséget, ha csak egy ligandum kapcsolódik a ligandum kötéshelyre. Az egyértékű kötés képi ábrázolását a (G-1) ábra szemlélteti.

A „többértékűség" kifejezés azt jelenti, hogy egyidejűleg 2-10 ligandum (amelyek lehetnek azonosak vagy egymástól eltérőek) és két vagy több megfelelő receptor (ligandum kötési helyek) kapcsolódnak, ahol a receptorok szintén lehetnek azonosak vagy egymástól eltérőek.

Így például kétértékűségnek tekintjük azt az esetet, ahol két ligandum egy kapcsoló csoporton keresztül kapcsolódik, amely egyidejűleg két ligandum-kötési helyhez kötődik; ily módon kapcsolódó három ligandum esetében háromértékűségről beszélünk. Egyértékű és háromértékű kötést szemléltet a (G-2) ábra.

Meg kívánjuk jegyezni, hogy nem minden vegyület esetében, amelyben több azonos ligandum kapcsolódik egy kapcsoló csoporthoz vagy kapcsoló csoportokhoz

mutat szükségszerűen többértékűséget, aholis a biológiai és/vagy terápiás hatás a többértékű szerek esetében nagyobb, mint a meg nem kötött ligandumok aggregátumának összessége által kifejtett hatás a ligandum kötési helyre víve (receptor). Annak érdekében, hogy többértékű kötés lépjen fel, egy kapcsoló csoporthoz vagy kapcsoló csoportokhoz kötődő ligandumokat a ligandumkötési helyükhöz speciális módon kell eljuttatni oly módon, hogy a kívánt ligandum orientáció alakulon ki, vagyis több ponton létesüljön kötődés.

Ezen túlmenően, a találmány szerinti több ponton kötődő vegyületek állhatnak olyan ligandumokból, amelyek mind ß2-adrenerg receptoragonisták vagy olyan ligandumokból, amelyek ß2-adrenerg receptoragonisták és -antagonisták közül vannak választva, feltéve, hogy a több ponton kötődő vegyület túlnyomórészt ß2-adrenerg receptoragonista hatást mutat.

A „hatáspotenciál" kifejezés azon minimális koncentrációra vonatkozik, amelynél a ligandum képes a kívánt biológiai vagy terápiás hatást kifejteni. Egy ligandum hatáspotenciálja általában arányos a ligandum kötési hellyel szemben mutatott affinitásával. Némely esetben a hatáspotenciál nem mutat lineáris összefüggést az affinitással. Két hatóanyag potenciáljának összehasonlításánál (így például egy több ponton kötődő szert és ennek meg nem kötött ligandum aggregátumát összehasonlítva) a dózis/válaszgörbét azonos körülmények között határozzuk meg minden esetben (így például in vitro vizsgálattal vagy in vivo vizsgálattal megfelelő állatmodell segítségével, vagy humán betegekkel). Az az eredmény, hogy a több ponton kötődő szer alacsonyabb koncentrációnál ad azonos biológiai vagy terápiás hatást, mint a nem kapcsolt ligandumok aggregátuma, arra utal, hogy a több ponton kötődő szer fokozott hatáspotenciállal rendelkezik.

A „szelektivitás" vagy „specifitás" kifejezés egy ligandum kötési preferenciájának a mértékére utal különböző kötéshelyekkel (receptorokkal szemben). Egy

ligandumnak egy kötési hellyel kapcsolatos szelektivitása egy másik kötési helyhez viszonyítva, a megfelelő K_d értékek arányával fejezhető ki (K_d = egy ligandum-receptor komplex disszociációs konstansa); vagy a biológiai hatás kifejezhető a megfelelő ED_{50} értékek arányával (EC_{50} = azon koncentráció, amely a ligandum maximális válaszának 50 %-át eredményezi két egymástól eltérő ligandum kötéshely (receptor) esetében).

A „ligandum kötéshely" kifejezés a ß-adrenerg receptoron azon helyet jelöli, amely képes egy ligandum domént felismerni és a ligandum számára egy kötődési partnert biztosít. A ligandum kötéshely lehet monomer vagy multimer szerkezetű. Ez a kölcsönhatás létrehozhat egy adott biológiai hatást, például agonizmust, antagonizmust vagy moduláló hatást vagy biztosíthatja egy folyamatban lévő biológiai esemény fenntartását, és így tovább.

Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a receptor ligandum-kötéshelyei (amelyek részt vesznek a biológiai jelentőségű több ponton végbemenő kötési folyamatokban) bizonyos mértékig intra- és inter-molekuláris kapcsolódásaik révén meg vannak határozva. Így például a ligandum kötéshelyek kovalens módon kapcsolódhatnak egy szerkezethez, nem kovalens kötéssel kapcsolódhatnak egy multimer szerkezethez, amely egy membránba vagy polimer mátrixba van beágyazódva és így tovább, ez esetben a ligandum kötési helyeknek kevesebb transzlációs és rotációs szabadságfoka van, mintha ugyanezen szerkezetek monomerként jelennének meg oldatban.

Az „agonizmus" és „antagonizmus" kifejezések jól ismertek a szakirodalomból. A „modulátor hatás" kifejezés a ligandum azon képességére vonatkozik, hogy a ligandum egy kötéshelyre kapcsolódva megváltoztatja egy agonista vagy antagonista hatását.

A „közömbös szerves oldószer" vagy „közömbös oldószer" kifejezés olyan oldószereket jelent, amelyek az adott reakciókörülmények között intertek, példaként említjük meg ezek közül a benzolt, toluolt, acetonitrilt, tetrahidrofuránt, dimetil-formamidot, kloroformot, metilén-kloridot, dietil-étert, etil-acetátot, acetont, metil-

-etil-ketont, metanolt, etanolt, propanolt, izopropanolt, terc-butanolt, dioxánt, piridint és hasonlókat. Hacsak másként nincs a leírásban feltüntetve, a reakciókhoz közömbös oldószereket használunk.

A „kezelés" kifejezés bármely patológiás állapot, betegség kezelésére vonatkozik emlősöknél, különösen humán betegeknél, ide tartozik

(i) a patológiás állapot megelőzése olyan személynél, aki hajlamot mutat ilyen állapot kialakítására, de akinél még nem diagnosztizálták ezt az állapotot, így a kezelés profilaktikus kezelést jelent a betegség vonatkozásában;

(ii) a patológiás állapot gátlása, azaz előrehaladásának megállítása;

(iii) a patológiás állapot enyhítése, azaz a betegség visszafejlődésének előidézése vagy

(iv) a patológiás állapot által előidézett betegség enyhítése.

A „ligandummal végzett kezeléssel modulálható patológiás állapot" kifejezés bármely olyan betegségre és állapotok vonatkozik (azaz patológiás állapotokra), amelyekről általában elfogadott, hogy eredményesen kezelhetők ß2-adrenerg receptorhoz kapcsolódó ligandummal, valamint olyan betegségek, amelyek eredményesen kezelhetők a találmány szerinti speciális, több ponton kötődő vegyülettel. Ezen betegségek közül példaként említjük meg emlősöknél az asztmát és a krónikus bronchitist, valamint hasonlókat.

A „terápiásan hatásos mennyiség" kifejezés a több ponton kötődő vegyületek azon mennyiségére vonatkozik, amely elegendő azon emlősök eredményes kezelésére, akiknek ilyen kezelésre szükségük van. A terápiásan hatásos mennyiség adagja változik függően a kezelt személytől, a betegség körülményeitől, a kezelt beteg testtömegétől, korától, a betegség súlyosságától, a hatóanyag beadásának módjától; a terápiásan hatásos mennyiséget a szakember határozza meg.

A „kapcsoló csoport" kifejezés az „X" által jelzett csoportra vonatkozik és olyan csoportot jelöl, amely kovalens kötéssel köt 2-10 ligandumot (a fentiek szerint definiálva) és így több ponton való kötődésre képes vegyületet hoz létre. Egyéb jellemző tulajdonságok mellett a kapcsoló csoport egy ligandum orientált egység, amely legalább két ligandum kötődését teszi lehetővé (amelyek lehetnek azonosak vagy eltérőek). A kapcsoló csoport lehet királis vagy nem királis molekula. Némely esetben a kapcsoló csoport egy kovalens kötést képez, amely a ligandumkat megkötve több vegyértékkel kapcsolódó vegyületet hoz létre. Ezen kívül némely esetben a kapcsoló csoport maga is biológiailag hatásos lehet. A „kapcsoló csoport" kifejezés azonban nem vonatkozik a szilárd közömbös hordozóanyagra, mint gyöngyökre, üvegrészecskékre, szálakra és hasonlókra. Azonban hangsúlyozni szeretnénk, hogy a találmány szerinti több ponton kötődő vegyületek kívánt esetben szilárd hordozóanyaghoz köthetők. Így például a szilárd hordozóhoz való kapcsolás eredményesen alkalmazható az elkülönítési, tisztítási és hasonló műveleteknél.

A többértékű kötés kialakítása attól függ, hogy milyen hatékony a kapcsoló csoport vagy kapcsoló csoportok, melyek a ligandumhoz kapcsolódva a ligandumokat a kötő helyekhez juttatják. Amellett, hogy a ligandumokat a ligandum kötő helyekhez juttatják, a kapcsoló csoportok térbelileg korlátozzák is a végbemenő kötődéseket, mégpedig a kapcsoló csoportok által meghatározott térbeli elrendezés szerint. Így a kapcsoló csoport szerkezeti jellemzői (vegyérték, geometriai alak, orientáció, méret, flexibilitás, kémiai összetétel és így tovább) a több ponton kötődő szerek jellemzői is egyidejűleg és fontos szerepet játszanak a hatás meghatározásánál.

A találmány szerinti megoldásnál a kapcsoló csoportokat oly módon választjuk meg, hogy az lehetővé tegye a ligandumoknak a ß2-adrenerg receptorkötési helyeken való több ponton történő kötődését, függetlenül attól, hogy ezen receptorkötési helyek

a receptorszerkezet belsejében, belsejében és perifériáján egyidejűleg vagy bármely közbenső ponton helyezkedjenek is el.

(I) általános képletű reprezentatív vegyületek

I. Az A táblázatban olyan (I) általános képletű kétértékű, több ponton kötődő reprezentatív vegyületeket mutatunk be, amelyekben Ar^1 jelentése 4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil-csoport, Ar^2 jelentése 1,4-feniléncsoport, R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, X, W, Q és Ar^3 jelentése pedig a táblázatban megadott.

A. Táblázat

(I-A) általános képletű vegyületek

vegyületek jelzése	sztereo-szerkezet *C-nél	W	X	-Q-Ar^3 (** =sztereoszerkezet)
1A	(RS)	-$(CH_2)_2$-	vegyérték	-NH-CH_2-**CH(OH)-fenil** = (S)
2A	(RS)	-$(CH_2)_2$-	vegyérték	-NH-CH_2-**CH(OH)-fenil** = (R)
3A	(RS)	-$(CH_2)_2$-	vegyérték	-NH-CH_2**CH(OH)-fenil** = (RS)
4A	(RS)	-$(CH_2)_2$-	vegyérték	-NH-CH_2-**CH(OH)-(4-hidroxi--3-hidroxi-metil)-fenil** = (RS)
5A	(RS)	-$(CH_2)_6$O-	vegyérték	-$(CH_2)_3$-O-$(CH_2)_6$-NH-CH_2-** CH(OH)-(4-hidroxi-3-hidroxi-etil)--fenil** = (RS)
6A	(RS)	-CH_2-	vegyérték	-NH-CH_2-**CH(OH)-(4-hidroxi-3-hidroxi--metil)-fenil ** = (RS)
7A	(R)	-$CH_2)_2$-	vegyérték	-NH-CH_2-**CH(OH)-fenil** = (S)
8A	(R)	-$(CH_2)_2$-	vegyérték	-NH-CH_2-** CH(OH)-fenil** = (R)
9A	(RS)	-$(CH_2)_6$-O-$(CH_2)_3$	vegyérték	-O-$(CH_2)_6$-O-[4-(3-hidroxi-propil)]-fenil
10A	(RS)	CH_2*CH(OH)-CH_2-O-* = (RS)	vegyérték	-O-(CH_2-**CH(OH)-(CH_2)-NH-CH_2-**CH(OH)-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil)--fenil** = (RS)
11A	(RS)	-$(CH_2)_2$-	vegyérték	-NH-CH_2-**CH(OH)-O-naft-1--il-** = (RS)

II. A B. táblázatban olyan kétértékű több ponton kötődő reprezentatív (I) általános képletű vegyületeket mutatunk be, amelyek képletében Ar^1 jelentése 4-hidroxi-3--hidroxi-metil-fenil-csoport, Ar^2 jelentése 1,4-feniléncsoport, R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, X, W, Q és Ar^3 jelentése pedig a táblázatban megadottal azonos.

B. Táblázat

(I-A) általános képletű vegyületek

vegyületek jelzése	sztereo szerkezet *C-nél	W	X	Q	$-Ar^3$
1B	(RS)	vegyérték	$-O-(p-C_6H_4)-NH-CH_2-$ **$CH(OH)-$** = (RS)	vegyérték	4-hidroxi-3--hidroxi-metil-fenil-
2B	(RS)	vegyérték	-O-	vegyérték	4-amino-fenil-
3B	(RS)	$-(CH_2)_6-O-(CH_2)_3-$	$-O-(CH_2)_{10}-O-(p-C_6H_4)-(CH_2)_3-O-(CH_2)_6-NH-CH_2$** $CH(OH)-$** = (RS) sztereoszerkezet	vegyérték	4-hidroxi-3-hidroxi--metil-fenil-
4B	(RS)	$-(CH_2)_6-O-(CH_2)_3-$	$-O-(CH_2)_6-O-(p-C_6H_4)-(CH_2)_3-O-(CH_2)_5-NH-CH_2-$**$CH(OH)-$** = (RS) sztereoszerkezet	vegyérték	4-hidroxi-3-hidroxi--metil-fenil-
5B	(RS)	$-(CH_2)_2-$	$-O-(CH_2)_4-$	vegyérték	fenil-

III. A C. táblázatban olyan kétértékű, több ponton kötődő reprezentatív (I) általános képletű vegyületeket mutatunk be, amelyek képletében Ar^1 jelentése 4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil-csoport, R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, Ar^3 jelentése (4-hidroxi-3--hidroxi-metil)-fenil-csoport, X, W, Q és Ar^2 jelentése pedig a táblázatban megadottal azonos.

C. Táblázat

(I-C) általános képletű vegyületek

vegyüle-	sztereo-	W	X	Ar^2	Q

tek jelzése	szerkezet *C-nél				
1C	(RS)	vegyérték	vegyérték	transz-1,4-ciklohexán	-NH-CH_2-**CH(OH)-** = (RS)
2C	(RS)	-CH_2-	vegyérték	1,3-ciklohexán	-CH_2-NH-CH_2-** CH(OH)-** = (RS)
3C	(RS)	-$(CH_2)_3$-	vegyérték	1,4-piperazin	-$(CH_2)_3$-NH-CH_2-** CH(OH)-** = (RS)
4C	(RS)	vegyérték	vegyérték	p-mentán	-NH-CH_2-** CH(OH)-** = (RS)
5C	(RS)	vegyérték	vegyérték	1,2-fenilén	-CH_2-NH-CH_2-** CH(=OH)- ** = (RS)

IV. A D. táblázatban olyan kétértékű, több ponton kötődő reprezentatív (I) általános képletű vegyületeket mutatunk be, amelyek képletében Ar^1 és R^3 jelentése 4-hidroxi--3-hidroxi-metil-fenil-csoport, R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, Q jelentése vegyérték-kötés, továbbá W, Ar^2 és X jelentése a táblázatban megadottal azonos.

D. T á b l á z a t

(I-D) általános képletű vegyületek

vegyüle-tek jelzése	sztereo-szerkezet *C-nél	W	Ar^2	X
1D	(RS)	vegyérték	1,4-ciklohexán	-(CH_2)-(p-C_6H_{10})-NH-CH_2- - **CH(OH)-** = (RS) sztereoszerkezet

V. Az E. táblázatban olyan kétértékű, több ponton kötődő reprezentatív (I) általános képletű vegyületeket mutatunk be, amelyek képletében Ar^1 jelentése fenilcsoport, R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, W jelentése -$(CH_2)_2$- és Ar^2 jelentése 1-4 feniléncsoport, továbbá -Q-Ar^3 jelentése [2-hidroxi-2-fenil]-etil-amino-csoport, és X jelentése vegyértékkötés.

E. Táblázat

(I-E) általános képletű vegyületek

vegyületek jelzése	szteroszerkezet a *C-nél	sztereoszerkezet a **C-nél
1E	(RS)	(RS)
2E	(R)	(S)
3E	(R)	(R)

VI. Egyéb vegyületek: (I-F), (I-G) és (I-H) képletű vegyületek.

Előnyös megoldások

A találmány szerinti vegyületek körét legtágabban a találmány összefoglalása című fejezetben körvonalazzuk; az előnyös (I) általános képletű vegyületeket az alábbiakban mutatjuk be.

(A) Előnyös csoportot képeznek a (II) általános képletű kétértékű, több ponton kötődő vegyületek.

(i) Az (A) csoportok belül még előnyösebbek azok, amelyek képletében

Ar^1 jelentése arilcsoport, még előnyösebben Ar^1 jelentése

(a) (c) általános képletű fenilcsoport, ahol a képletben

R^4 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, halogénatom, alkoxicsoport, előnyösen hidrogénatom, metilcsoport, fluoratom, klóratom vagy metoxicsoport;

R^5 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, aminocsoport vagy $-NHSO_2R^a$, ahol R^a jelentése alkilcsoport, előnyösen hidrogénatom, hidroxilcsoport, fluoratom, klóratom, aminocsoport vagy $-NHSO_2CH_3$ képletű csoport; és

R^6 jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, alkoxi-, szubsztituált alkil-, szulfonil-amino-, amino-acil- vagy acil-amino-csoport; előnyösen hidrogénatom, klór-

atom, fluoratom, hidroxil-, metoxi-, hidroxi-metil-csoport, és $-CH_2SO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, -NHCHO, $-CONH_2$- vagy $-NHCONH_2$- csoport.

(ii) Az (A) csoporton belül egy további előnyös csoportot képeznek az alábbi vegyületek: ahol

Ar^1 jelentése heteroarilcsoport, még előnyösebben Ar_1 jelentése 2,8-dihidroxi-kinolin-5-il- vagy 3-bróm-izoxazol-5-il-csoport.

(iii) Az (A) csoporton belül egy további előnyös csoportot képeznek azok a vegyületek, amelyek képletében

Ar^1 jelentés heterociklusos csoport, még előnyösebben Ar^1 jelentése arilgyűrűvel kondenzált heterociklusos csoport, legelőnyösebben 6-fluor-króman-2-il-csoport;

W jelentése vegyértékkötés, amely az $-NR^2$-csoportot Ar^2-höz köti, alkilén- vagy szubsztituált alkiléncsoport, ahol az alkiléncsoportban egy vagy több szénatomot adott esetben -O- helyettesíthet, előnyösen W jelentése vegyértékkötés, metilén-, etilén-, propilén-, $-(CH_2)_6-O-(CH_2)_3$, $-(CH_2)_6-O-$ vagy $-CH_2CH(OH)CH_2-O-$; és

Ar^2 jelentése fenilcsoport, ahol a W és X csoportok a fenilgyűrűn az 1,2-, 1,3- vagy 1,4-helyzetben kapcsolódnak; adott esetben metilcsoporttal szubsztituált ciklohexilcsoport, ahol a W és X csoportok a ciklohexilgyűrű 1,3- és 1,4-helyzetéhez kapcsolódnak; vagy piperazincsoport, ahol W és X a piperazingyűrű 1,4-helyzetében kapcsolódnak; előnyösen 1,4-feniléncsoport.

A fenti előnyös csoportokon belül még előnyösebb vegyületcsoportot képeznek azok, amelyek képletében

(a) X jelentése -O-, -O-alkilén-, -O-(arilén)-NH-(szubsztituált alkilén)-, -O-(alkilén)--O-(arilén)-(alkilén)-O-(alkilén-NH-(szubsztituált alkilén)-, -O-(alkilén)-O-(arilén)- vagy -(alkilén)-(cikloalkilén)-NH-(szubsztituált alkilén)-, előnyösen $-O-(CH_2)_4-$;

$-CH_2$-(1-4-ciklohexil)-$NH-CH_2-CH(OH)$; -O-(1-4-fenilén)-$NH-CH_2-CH(OH)$-;

-O-$(CH_2)_{10}$-O-(1,4-fenilén)-$(CH_2)_3$-O-$(CH_2)_6$-NH-CH_2-CH(OH)-; -O-$(CH_2)_6$-O-(1-4 fenilén)-$(CH_2)_3$-O-$(CH_2)_5$-NH-CH_2-CH(OH)-; -O-$(CH_2)_6$-O-(1,4-fenilén)-; és

Q jelentése kovalens kötés; vagy

(b) X jelentése vegyértékkötés és

Q jelentése szubsztituált alkiléncsoport, ahol a szubsztituált alkiléncsoportban lévő egy vagy több szénatom helyett adott esetben heteroatom állhat, mint -NR^a- (ahol R^a jelentése hidrogénatom, alkil- vagy acilcsoport) vagy -O-, előnyösen -NH-CH_2-CH(OH); -NH-CH_2-CH(OH)-CH_2-O-; -NH-CH(CH_2OH)-; -CH_2-NH-CH_2-CH(OH)-; -$C(CH_3)_2$-NH-CH_2-CH(OH)-; -$(CH_2)_3$-NH-CH_2-CH(OH)-; -$(CH_2)_3$-O-$(CH_2)_6$-NH-CH_2-CH(OH)-; -$(CH_2)_2$-NH-CH_2-CH(OH)-; -O-(CH_2)-CH(OH)-CH_2-NH-CH_2-CH(OH)-; -NH-CH_2CH(OH)-CH_2-O-; még előnyösebben -NH-CH_2-*CH(OH)-; -NH-*CH(CH_2OH)-; -$(CH_2)_3$-O-$(CH_2)_6$-NH-CH_2-*CH(OH)-; -NH-CH_2-*CH(OH)-CH_2-O- (ahol * R vagy S szteroszerkezetet jelöl).

A fenti előnyös, még előnyösebb vegyületcsoportok közül különösen előnyös az a vegyületcsoport, ahol a képletben

(i) Ar^3 jelentése Ar^1 jelentésénél megadottal azonos,

a fentiekben (A) (i)-(iii) pont alatt definiáltak szerint.

Egy további különösen előnyös vegyületcsoportot képeznek azok a vegyületek, amelyek képletében

(ii) Ar^3 jelentése (d) általános képletű csoport, amelyben

R^7 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, szubsztiutált alkilcsoport, halogénatom, alkoxi-, szubsztiutált alkoxi-, hidroxil-, amino-acil- vagy heteroarilcsoport, előnyösen hidrogénatom, metil-, propén-2-il-csoport, fluoratom, klóratom, metoxi-, -CH_2CO_2Me, hidroxi-, -CH_2CONH_2-, -$NHCOCH_3$, -NHCHO- vagy imidazol-1-il-, 1-metil-4-trifluor--metil-imidazol-2-il-csoport; és

R^8 jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkoxi-, szubsztituált alkoxi-, acil-amino--csoport, előnyösen hidrogénatom, fluoratom, klóratom, metoxicsoport, $-CH_2CO_2Me$, -NHCHO- vagy $-CONH_2$.

(iii) Egy további különösen előnyös csoportot képeznek azok a vegyületek, amelyek képletében

Ar^3 jelentése naftil-, piridil-, benzimidazol-1-il-, indolil-, 2-ciano-indolil-, karbazolil-, 4--metil-indanil-, 5-($CH_3CO_2CH_2O$)-1,2,3,4-tetrahidronaftil-, 1H-2-oxoindol-, 2,3,4--trihidrotia-naftalin, 4-hidroxi-2-benzotiazolinon vagy 4-oxo-2,3-dihidrotianaftalin;

A fenti előnyös, még előnyösebb és különösen előnyös vegyületcsoportok közül egy különösen előnyös csoportot képeznek azok a vegyületek, amelyek képletében

Ar^1 jelentése fenil-, 4-hidroxi-fenil-, 3,4-dihidroxi-fenil-, 3,4-diklór-fenil-, 3,5-dihidroxi--fenil-, 2-klór-3,4-dihidroxi-fenil-, 2-fluor-3,4-dihidro-fenil-, 2-klór-3,5-dihidroxi-fenil-, 2--fluor-3,5-dihidroxi-fenil-, 4-hidroxi-3-metoxi-fenil-, 4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil-, 4--hidroxi-3-(HCONH)-fenil-, 4-hidroxi-3-(NH_2CO-)-fenil-, 3-klór-fenil-, 2,5-dimetoxi-fenil-, 4-(CH_3SO_2NH-)-fenil-, 4-hidroxi-3-($CH_3SO_2CH_2$-)-fenil-, 4-hidroxi-3-(CH_3SO_2NH-)-fenil-, 4-hidroxi-3-(NH_2CONH-)-fenil- vagy 3,5-diklór-amino-fenil-csoport;

(m) vagy (n) képletű csoport, előnyösen 4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil-, 4-hidroxi-3--(HCONH-)-fenil-, 3,5-diklór-4-amino-fenil- vagy (m) képletű csoport és

Ar^3 jelentése (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (A-9), (A-10), (A-11), (A-12), (A-13), (A-14), (A-15), (A-16), (A-17), (A-18), (A-19), (A-20), (A-21), (A-22), (A-23), (A-24), (A-25), (A-26), (A-27), (A-28), (A-29), (A-30), (A-31), (A-32) vagy (A-33) képletű csoport, előnyösen fenil- vagy 4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil--csoport, ahol az (A-1) képletben X=H, -OMe vagy -OH; az (A-12) képletben X=H vagy -CN; az (A-18) képletben X=O vagy CH_2; az (A-29) képletben Y=-OH, -Me, $-CONH_2$ vagy $-NHCONH_2$; az (A-30) képletben Z=Cl vagy H, az (A-31) képletben X=Cl vagy F és az (A-32) képletben X=Cl vagy F.

Általános előállítási műveletek

A találmány szerinti vegyületek előállítását az A - C. reakcióvázlat szemlélteti. A találmány szerinti vegyületek előállításához alkalmazott kiindulási vegyületek és reagensek a kereskedelmi forgalomban beszerezhetők (mint például Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin, USA), Bachem (Torrance, California, USA), Emka--Chemie vagy Sigma (St. Louis, Missouri, USA) vagy a szakember számára jól ismert módszerekkel állíthatók elő az irodalomban ismertetett műveletekkel [így például Fieser & Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 1-15. kötet, John Wiley & Sons, (1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 1-5. kötet és kiegészítő kötetek Elsevier Science Publishers, (1989); Organic Reactions, 1-40. kötet John Wiley & Sons, (1991); March's Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons 4. kiadás; és Larock's Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc. (1989)].

A kiindulási vegyületeket és a reakció közbenső termékeit kívánt esetben szokásos módszerekkel tisztíthatjuk és elkülöníthetjük, ezek közül megemlítjük a korlátozás szándéka nélkül a szűrést, desztillációt, kristályosítást, kromatográfiát és hasonlókat. Ezen vegyületek szokásos módszerekkel vizsgálhatók, ide értve a fizikai jellemzők megállapítását és a spektrum adatok felvételét.

Hangsúlyozni szeretnénk, hogy amennyiben a leírásban tipikus vagy előnyös műveleti körülményeket adunk meg (ami a reakció hőmérsékletét, időtartamát, a reakcióban résztvevő komponensek mólarányát, az oldószereket, nyomást illeti és így tovább) egyéb reakciókörülmények is alkalmazhatók, hacsak másként nincs feltüntetve. Az optimális reakciókörülmények változnak az adott reagensektől, oldószerektől függően, azonban az optimális körülményeket a szakember rutin optimalizációs műveletekkel meghatározhatja.

Ezen kívül a szakember számára nyilvánvaló, hogy bizonyos funkciós csoportok védelmére, a nemkívánatos reakciók kivédésére védőcsoportokat alkalmazhatunk. Egy

adott funkciós csoport esetében a megfelelő védőcsoport kiválasztása, valamint a védőcsoportok felvitelének és eltávolításának körülményei, a szakirodalomból jól ismertek. Így például a védőcsoportokat, ezek felvitelét és eltávolítását ismertetik Greene T. W. és Wuts G. M. [Protecting Groups in Organic Synthesis, 2. kiadás, Wiley, New York (1991), valamint ezen műben szereplő közlemények].

A bemutatott reakcióvázlatok szemléltetik a találmány szerinti vegyületek előállítására alkalmazható módszereket, azonban a bemutatott reakciók esetében számos módosítás és változtatás végezhető el, akár a leírásban javasoltak szerint.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítása

Az A-D. reakcióvázlat szerint állíthatunk elő (I) általános képletű, kétértékű, több ponton kötődő vegyületet.

A kétértékű, több ponton kötődő (I) általános képletű vegyületek előállításánál úgy járunk el, hogy az A. reakcióvázlat szerint L-ligandumot X kapcsoló csoporthoz kötünk, ahol legalább egy ligandumot az (a) általános képletű vegyületek közül választunk.

A (a) módszer szerint eljárva, a kétértékű, több ponton kötődő (I) általános képletű vegyületeket egy lépésben állítjuk elő oly módon, hogy L-ligandumot X kapcsoló csoporthoz kötünk, ahol a képletekben FG^1 és FG^2 jelentése funkciós csoport, mint halogénatom, amino-, hidroxil-, tio-, aldehid-, keton-, karboxi-, karboxiszármazék, mint savhalogenid, észter-, amidocsoport és hasonlók. Ezen módszer szerint járunk el az esetben, ha az (I) általános képletű vegyületben a ligandumok azonosak.

A (b) módszer szerint az (I) általános képletű vegyületeket lépésenként állítjuk elő egy ekvivalens mennyiségű L-ligandumot kovalensen kötve X kapcsoló csoporthoz, ahol FG^1 és FG^2 funkciós csoportot jelent és FG^2PG védett funkciós csoportot jelent; a reakció eredményeként (II) általános képletű közbenső termékhez jutunk. Ezután következik a ligandum második funkciós csoportjáról a védőcsoport eltávolítása, majd L_2

ligandummal végzett reakció, L_2 lehet L_1-gyel azonos vagy ettől eltérő, így (I) általános képletű vegyületekhez jutunk. Ezen módszer azon (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmazható, ahol egymástól eltérő ligandumok vannak jelen.

A ligandumokat kovalens módon kötjük a kapcsoló csoporthoz szokásos kémiai módszereket alkamazva, így a ligandum és kapcsoló csoport között kovalens kötés létesül. Ilyen kapcsolatok létrehozására szolgáló kémiai módszerek a szakirodalomból jól ismertek, e műveletnél szükséges, hogy a kapcsoló csoporton és a liganumon egymással komplementer funkciós csoportok legyenek jelen az 1. táblázatban bemutatottak szerint.

Komplementer kötések

első reakcióképes csoport	második reakcióképes csoport	kötés típusa
karboxil	amin	amid
szulfonil-halogenid	amin	szulfonamid
hidroxil	alkil/aril-halogenid	éter
hidroxil	izocianát	uretán
amin	epoxid	ß-hidoxi-amin
amin	alkil/aril-halogenid	alkil-amin
amin	izocianát	karbamid
hidroxil	karboxil	észter
amin	aldehid	amin.

Amennyiben a kapcsoló komponensen vagy a ligandumon jelenlévő karboxilcsoportot, és a ligandumon vagy kapcsoló komponensen lévő primer vagy szekunder aminocsoportot reagáltatjuk, úgy jól ismert aktiváló szerek, így diciklohexil-karbodiimid jelenlétében kovalens amidkötés segítségével a ligandumot a kapcsoló komponenshez köthetjük. Amennyiben a ligandumon vagy kapcsoló komponensen egy aminocsoport van jelen, és ezt a ligandumon vagy kapcsoló komponesnen lévő

szulfonil-halogeniddel reagáltatjuk egy bázis, mint trietil-amin, piridin vagy hasonló jelenlétében, úgy kovalens szulfonamid kötést létesíthetünk a ligandum és a kapcsoló komponens között; amennyiben a kapcsoló komponensen vagy ligandumon egy alkoholos vagy fenolcsoport van jelen, úgy ezeket a ligandumon vagy kapcsoló komponensen lévő alkil- vagy aril-halogeniddel reagáltatjuk egy bázis, mint trietil-amin, piridin vagy hasonlók jelenlétében, így kovalens éterkötést létesíthetünk a ligandum és a kapcsoló komponens között.

Azokat a kétértékű, több ponton kötődő (I) általános képletű vegyületeket, amelyben a második ligandum Ar^3 jelentése Ar^1 jelentésével azonos, X jelentés vegyértékkötés és Q jelentése 2-hidroxi-etil-amino-csoport és a ligandumok Ar^2-ön keresztül kapcsolódnak, előállíthatók (1) általános képletű acetofenon vegyületekből kiindulva a B. reakcióvázlatban bemutatottak szerint.

Ennek során (1) általános képletű acetofenon-származékot (2) általános képletű diaminnal kondenzálva éteres oldatban, így tetrahidrofuránban, (3) általános képletű iminszármazékhoz jutunk. Az imin vegyületet megfelelő redukáló szerrel, mint boránnal kezelve, (I) általános képletű vegyületet kapunk. E művelethez megfelelő oldószerként tetrahidrofurán vagy hasonló alkalmazható. Az Ar^1 helyében fenilcsoportot tartalmazó (1) általános képletű vegyületeket acetofenonból kiindulva állíthatjuk elő, ezt dimetil-szulfoxidos közegben 48 %-os hidrogén-bromiddal hőkezelve.

Az (1) általános képletű vegyületek a szakirodalomból jól ismert módszerekkel állíthatók elő. Így például 5-acetil-szalicilsav-metil-észtert 48 %-os hidrogén-bromidban hőkezelve α,α-dihidroxi-4-hidroxi-3-metoxi-karbonil-acetofenonhoz jutunk.

Másik megoldásként azon kétértékű, több ponton kötődő (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében a második ligandum, Ar^3 jelentése Ar^1 jelentésével azonos, X jelentése vegyértékkötés és Q jelentés 2-hidroxi-etil-amino-csoport, és a

ligandumok Ar^2-ön keresztül kapcsolódnak, a C. reakcióvázlaton bemutatottak szerint (1) általános képletű acetofenon származékokból kiindulva állíthatók elő.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók (4) általános képletű epoxidból kiindulva, e vegyületet (2) általános képletű diaminnal reagáltatva. Az (4) általános képletű epoxid származékok a kereskedelemben beszerezhetők vagy jól ismert módszerekkel állíthatók elő [Kierstead, R. W. és munkatársai, J. Med. Chem. 26, 1561-1569 (1983) vagy Hett, R. és munkatársai, Tet. Lett. 35, 9345-9348 (1994)].

Egy további megoldás szerint azok a kétértékű, több ponton kötődő (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében a második ligandum, Ar^3 jelentése Ar^1 jelentésével azonos, X jelentése vegyértékkötés és Q jelentése 2-hidroxi-etil-amino-csoport, és a ligandumok Ar^2-ön keresztül kapcsolódnak, a D. reakcióvázlat szerint állíthatók elő (1) általános képletű acetofenon származékokból kiindulva.

Az (5) általános képletű acetofenon származékot halogénezett szerves oldószerben, mint kloroformban bróm segítségével brómozva, (6) általános képletű α-bróm-acetofenon-származékhoz jutunk. A (6) általános képletű vegyületet nátrium-aziddal kezelve, majd az így kapott (7) általános képletű azidszármazékot megfelelő redukáló szerrel, mint lítium-alumínium-hidriddel redukálva (8) általános képletű etanol-amin-származékot kapunk. Két ekvivalens mennyiségű (8) általános képletű vegyületet (9) általános képletű dialdehid vegyülettel kondenzálva (10) általános képletű iminszármazékot eredményez, amely vegyületet az A. reakcióvázlat szerint alakíthatjuk át (I) általános képletű vegyületekké.

A találmány szerinti megoldásnál ligandumként alkalmazható bármely olyan vegyület, amely ß2-adrenerg receptoragonista hatású. Általában olyan vegyületet választunk ligandumként, amelyben legalább egy funkciós csoport, így amino-, hidroxil-, tiol- vagy karboxilcsoport vagy hasonló van jelen, így a vegyület könnyen a kapcsoló

csoporthoz köthető. Ilyen funkciós csoportokat hordozó vegyületek vagy ismertek vagy ismert vegyületekből szokásos reagensekkel és módszerekkel könnyen előállíthatók.

A kapcsoló csoportok a ligandum molekula különböző pontjaihoz kötődhetnek, így a ligandum domének különböző orientációja hozható létre, ami megkönnyíti a többértékűség kialakítását. Annak ellenére, hogy a ß-adrenerg moduláló ligandumokon szintetikus szempontból számos helyen végezhető kapcsolás, előnyös azon ligandum szerkezeteket megőrizni, amelyek a ligandum-receptorkötés szempontjából a leglényegesebbek. Úgy találjuk, hogy az oldallánc nitrogénatomján lévő arilcsoport egy előnyös kapcsolási pont.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy a fenti módszerekkel nemcsak kétértékű, több ponton kötődő (I) általános képletű vegyületek állíthatók elő, hanem ezen módszerek alkalmasak a háromértékű, négyértékű és így tovább, több ponton kötődő (I) általános képletű vegyületek előállítására is.

A kapcsoló csoportot olyan helyzetben kötjük a ligandumhoz, amely nem érinti a ligandum domén - ligandum kötéshely kölcsönhatást, és különösen, ami lehetővé teszi, hogy a ligandum doménje oly módon helyezkedjen el, hogy a ligandum kötőhelyhez kötődhessen. Ezen helyzetek és szintetikus előállítási módszerek a szakirodalomból jól ismertek. A kapcsoló csoport vagy kapcsoló komponens kifejezés magában foglalja mindazon részeket, amelyek nem tekinthetők a ligandum részeinek.

A ligandum domének relatív térbeli elhelyezkedése a ligandumnak a kapcsoló csoporthoz való kötődési pontjának helyzetéből és a geometriai elrendeződésből adódik. Annak az eldöntése, hogy egy ligandumon hol végezhető megfelelő szubsztitúció, előzetes szerkezet/hatás vonatkozású információkon alapul, amikoris a ligandum receptor-komplexek esetében (például röntgensugár krisztallográfiai, NMR és hasonló vizsgálatokkal) felvilágosítást gyűjtünk össze a szerkezet és a hatás összefüggéséről (SAR). A célszerű kötéshelyek és a kovalens kapcsolódás létesítésére szolgáló szinte-

tikus módszerek a szakirodalomból jól ismertek. Miután a kiválasztott kapcsoló komponenssel kötést létesítettünk (vagy a kapcsoló csoport egy jelentős részével, így például a kapcsoló csoport 2-10 szénatomjával) a létrehozott egyértékű kapcsoló-ligandum konjugátumot megvizsgáljuk, hogy hatását megtartotta-e.

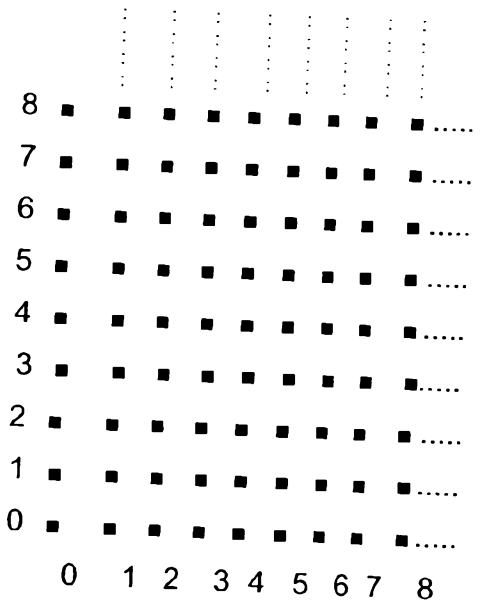
A kapcsoló komponens a ligandumokhoz való kovalens kötést követően biokompatibilis, lényegében nem immunogén, több ponton kötődő vegyületet képez. E vegyület biológiai hatását érzékenyen befolyásolja a kapcsoló molekula geometriai szerkezete, vegyértéke, mérete, flexibilitása vagy merevsége és így tovább, valamint a több ponton kötődő vegyület általános szerkezete, anionos vagy kationos töltés jelenléte vagy ennek hiánya, a kapcsoló csoport viszonylagos hidrofób/hidrofil jellege, és hasonlók. Ennek értelmében a kapcsoló komponsenst előnyösen oly módon választjuk meg, hogy maximálisra növelje a több ponton kötődő vegyület biológiai aktivitását. A kapcsoló komponenst oly módon választhatjuk, hogy az a molekula biológiai hatását fokozza. Általában a kapcsoló molekulát olyan szerves molekulaszerkezetek közül választhatjuk, melyek két vagy több ligandumot hodoznak a ligandum kötéshely irányában orientálva, ami lehetővé teszi a több ponton való kötődést. Ilyen szempontból a kapcsoló komponenst egy „keret"-nek tekinthetjük, amelyen a ligandumokat úgy helyezzük el, hogy a kívánt ligandum orientációt alakítsuk ki és így több ponton kötődő vegyületet képezzünk.

Így például különböző orientációk alakíthatók ki, ha a keretet képező csoportok közé mono- vagy policiklusos csoportokat illesztünk be, ide értve az aril- és/vagy heteroarilcsoportokat vagy olyan szerekezteket, amelyekben egy vagy több szén-szén kettős vagy hármas kötés van jelen (alkenil-, alkenilén-, alkinil- vagy alkiniléncsoportok). Az egyéb csoportok szintén tartalmazhatnak egyenes láncú vagy elágazó láncú oligomereket és polimereket. Egy előnyös megoldás szerint a szerkezetnek merevséget biztosíthatunk gyűrűs csoportok bevitelével (így például aril-,

heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos csoportokkal és így tovább). Egy további előnyös megoldás szerint a gyűrű 6-10 tagból áll. Egy további előnyös megoldás szerint a gyűrű aromás gyűrű lehet, például fenil- vagy naftilcsoport.

A szakember számára nyilvánvaló, hogyan lehet szabályozni a kapcsoló csoport hidrofób/hidrofil jellegét, valamint a töltéssel rendelkező csoportok jelenlétét vagy ezek hiányát. Így például egy hexametilén-diamin ($H_2N(CH_2)_6NH_2$) vagy hasonló poliaminból adódó hidrofób jelleg egy kapcsoló molekula esetében módosítható és lényegesen hidrofilebbé alakítható, amennyiben az egyik alkiléncsoportot poli(oxi-alkilén)-csoporttal helyettesítjük, mint ahogy az a kereskedelemben beszerezhető „Jeffamines" vegyületek esetében ismert.

A ligandumok előnyös orientációjának biztosítására különböző rácsszerkezeteket képezhetünk. Ezen rácsszerkezeteket az alábbiak szerint pontokkal ábrázolhatjuk, ahol mindegyik pont helyén egy atom, így C, O, N, S, P, H, F. Cl, Br vagy F állhat, vagy a pont az adott helyen egy atom hiányát jelölheti. A rácsszerkezet megértésének egyszerűsítésére a rácsszerkezetet az alábbi diagramon mutatjuk be kétdimenziós elrendezésben, noha nyilvánvaló, hogy a rácsszerkezet háromdimenziós elrendezésű:



Mindegyik pont egy atomot jelent szénatom, hidrogénatom, oxigénatom, nitrogénatom, kénatom, foszforatom vagy halogénatom közül választva, vagy a pont egy teret jelöl (így például egy atom hiányát). A szakember számára nyilvánvaló, hogy csak bizonyos atomok rendelkeznek azon képességgel, hogy a fenti rácsszerkezetben a ligandumok számára megfelelő kapcsolódási pontot létesítsenek, ezen atomok a C, O, N, S és P.

Az atomok kötéssel kapcsolódhatnak egymáshoz (egy, kettő vagy három vegyértékű kötések, a megfelelő rezonancia és tautomer alakokkal), figyelembe véve a kémiai kötések lehetőségének szokásos korlátait. A ligandumok egy, kettő vagy hármas vegyértékkötéssel kapcsolódhatnak a rácsszerkezethez (tautomer és rezonancia alakokat is képezve). A különböző számú ligandum csoportok (2-10) oly módon köthetők a rácsszerkezethez, hogy a ligandum csoportok között lévő minimális térbeli távolság ne legyen több 100 atomnál. Előnyösen a kapcsoló résznek a ligandumhoz való kötődését úgy választjuk meg, hogy két szomszédos ligandum között lévő maximális térbeli távolság ne legyen több 100 Angströmnél.

A kapcsoló molekulára példaként mutatunk be egy bifenil szerkezetet, amit az (F) ábrán bemutatott rácsszerkezettel szemléltetünk.

Az (1,2), (2,0), (4,4), (5,2), 4,0), (6,2), (7,4), (9,4), (10,2), (9,0), (7,0) csomópontok mind szénatomot jelölnek. A (10,0) csomópont klóratomot jelöl. A többi csomópontok (vagy pontok) térbeli pontokat jelölnek (például az atomok hiányát szemléltetve):

Az (1,2) és (9,4) csomópontok kapcsolódási helyek. A (2,4), (4,4), (4,0), (2,0), (7,4), (10,2) és (7,0) csomópontokhoz hidrogénatomok kötődnek. Az (5,2) és (6,2) csomópontok egy vegyértékkötéssel vannak összekötve.

A jelenlévő szénatomok egyes vagy kettős kötéssel kapcsolódnak, figyelembe véve a rezonancia és/vagy tauoméria elveit.

A kapcsoló molekula rácsszerkezete és a ligandum csoportok metszéspontja és maga a rácsszerkezet különféle kapcsolódási mintát képezhet. Három egymáshoz csatlakozó atomból képzett elrendeződésre példaként mutatjuk be az alábbi diagramot:

CCC	NCC	OCC	SCC	PCC
CCN	NCN	OCN	SCN	PCN
CCO	NCO	OCO	SCO	PCO
CCS	NCS	OCS	SCS	PCS
CCP	NCP	OCP	SCP	PCP
CNC	NNC	ONC	SNC	PNC
CNN	NNN	ONN	SNN	PNN
CNO	NNO	ONO	SNO	PNO
CNS	NNS	ONS	SNS	PNS
CNP	NNP	ONP	SNP	PNP
COC	NOC	OOC	SOC	POC
COO	NON	OON	SON	PON
COC	NOO	OOO	SOO	POO
COP	NOP	OOS	SOS	POS
		OOP	SOP	POP
CSC	NSC			
CSN	NSN	OSC	SSC	PSC
CSO	NSO	OSN	SSN	PSN
CSS	NSS	OSO	SSO	PSO
CSP	NSP	OSS	SSS	PSS
		OSP	SSP	PSP
CPC	NPC			
CPN	NPN	OPC	SPC	PPC
CPO	NPO	OPN	SPN	PPN
CPS	NPS	OPO	SPO	PPO
CPP	NPP	OPS	SPS	PPS
		POO	SPP	PPP

A szakember maga is kialakíthat olyan kötési mintákat, amelyek segítségével több kötésre képes vegyület képezhető. Ezen kötési elrendezések kialakítására szolgáló módszereket ismertet March művében [„Advanced Organic Chemistry", 4. kiadás, Wiley-Intersciences, New York, New York (1992)]. Ezen elrendezéseket pontokból álló

rácsok formájában mutatják be a fenti ábrák szerint. Az öt legelőnyösebb atom összes lehetséges elrendezését a fenti ábra szemlélteti. Minden egyes atom különböző oxidációs állapotban fordulhat elő. A vonallal aláhúzott elrendezések kevésbé elfogadhatók és nem előnyösek.

A fenti kapcsolási minták segítségével készült molekulaszerkezetekre molekula szerkezetek állíthatunk össze, ahol kapcsoló csoportként szerepelhetnek az (M-1) (M-2), (M-3), (M-4), (M-5), (M-6), (M-7), (M-8), (M-9), (M-10), (M-11), (M-12), (M-13), (M-14), (M-15), (M-16), (M-17), (M-18), (M-19), (M-20), (M-21), (M-22), (M-23), (M-24), (M-25), (M-26), (M-27), (M-28), (M-29), (M-30), (M-31), (M-32), (M-33), (M-34), (M-35), (M-36), (M-37), (M-38), (M-39), (M-40) képletű szekezeti variációk. A fokozott aktivitással rendelkező, több ponton kötődő vegyületek szerkezetének összeállításánál fontos lépést képez a megfelelő rácsgeometria azonosítása és a ligandum domén méretének kiválasztása. A térbeli stratégia kialakítása segítséget nyújthat az előnyös rácsszerkezet kialakításánál egy ismétléses művelet révén. A 3. ábra a ligandum domének orientációja számára egy optimális mintát mutat be. A szakember számára egyéb stratégiák is ismeretesek a molekulák megszerkesztésénél, amelyek segítségével a találmány szerinti vegyületek kiválaszthatók.

Az 1. ábrán szemléltetünk egy olyan szerkezetet, amiben azonos központi mag, így egy fenilcsoport (A) és ciklohexilcsoport (B) van jelen, és ezek körül vektorokat változtatunk; a központi szerkezetből kinyúló ligandum térbeli elhelyezkedése változtatható (vagyis a kapcsolódó csoportok hosszúsága). Meg kívánjuk jegyezni, hogy egyéb központi szerkezetek is alkalmazhatók az ábrán bemutatottakon túlmenően a ligandumok orientációjának optimális kialakítása érdekében. E műveletnél használhatunk több azonos központi magot vagy a különféle típusú magok kombinációját.

A fenti műveletet kiterjeszthetjük a trimerek összeállítására (lásd a 2. ábrát), valamint a nagyobb számú ligandumot hordozó szerkezetekre (lásd a 3. és 4. ábrát) is.

A fentiek szerint összeállított vegyületgyűjteményből kiválasztható olyan vegyületcsoport, amely a kívánt nagyobb hatással rendelkezik (így például jobb hatáspotenciállal, szelektivitással és így tovább). A vegyületcsoport vizsgálatával (Ensemble Molecular Dynamics) tájékozódhatunk az előnyös tulajdonságokról. Igen sokféle kapcsoló molekula beszerezhető a kereskedelemből (így például lásd a vegyszerjegyzéket (például Available Chemical Directory (ACD)). A találmány szerinti megoldáshoz számos kapcsoló vegyület beszerezhető a kereskedelmi forgalomban. Azok, amelyek nem állnak rendelkezésre, ismert módszerrel és/vagy az alábbiakban leírtak szerint állíthatók elő.

Miután egy előnyös térszerkezetet kiválasztottunk, a kapcsoló komponensek fizikai tulajdonságai optimalizálhatók a kémiai összetétel változtatása révén. A kapcsoló komponens kémiai összetétele különböző módon változtatható, és ily módon a több ponton kötődő vegyület előnyös fizikai tulajdonságai kialakíthatók.

A kapcsoló csoport összetétele igen sokféle változatot mutathat. A kapcsoló csoportokra példaként említjük meg az alifás csoportokat, az aromás-, szteroid-, peptidcsoportokat és hasonlókat. Speciális példaként említjük meg a peptideket vagy poliamidokat, szénhidrogéneket, az aromás csoportokat, étereket, lipideket, kationos vagy anionos csoportokat vagy ezek kombinációját.

A leírásban példákat mutatunk be, de nyilvánvaló, hogy számos változtatást végezhetünk, amelyek ekvivalens eredményt nyújtanak anélkül, hogy eltérnének a találmányi gondolattól. Így például a kapcsoló csoportok tulajdonságai módosíthatók kisegítő csoportok bevitelével; így például a több ponton kötődő vegyület oldékonysága megváltoztatható (vízben, zsiradékokban, lipidekben, biológiai folyadékokban való oldékonyság és így tovább), megváltoztatható a vegyületek hidrofób- vagy hidrofil jellege, flexibilitása, az antigénekkel szemben mutatott tulajdonságok, stabilitás és hasonlók. Így például egy vagy több poli(etilén-glikol) (PEG) csoportot a kapcsoló cso-

portba bevíve, fokozható a vegyület hidrofil jellege és vízben való oldhatósága, megnövelhető a móltömeg és a molekula mérete, függően a PEG-et hordozó kapcsoló komponens jellegétől, és fokozható az in vivo körülmények között a szervezetben mért retenciós idő. Ezen túlmenően, a PEG csoport bevitele csökkentheti az antigén jelleget és általában fokozhatja a kapcsoló csoport merevségét.

A találmány szerinti megoldásnál eredményesen alkalmazhatók olyan kisegítő csoportok, amelyek fokozzák a kapcsoló csoport, és ennek következtében a kialakított vegyületek oldékonyságát/hidrofil jellegét. Így a találmány oltalmi körén belül alkalmazhatunk kisegítő csoportokat (így például etilénglikolok, alkoholok, poliolok ismétlődő egységeit, így például glicerint, glicerin-propoxilátot, szacharidokat, ide értve a mono- és oligoszacharidokat és így tovább), karboxilátokat (így például glutaminsav, akrilsav és hasonlók kis ismétlődő egységeit), aminokat (így például tetraetilénpentaamint és hasonlókat), ezen csoportok bevitelével fokozhatjuk a találmány szerinti vegyületek vízoldékonyságát és/vagy hidrofil jellegét. Egy előnyös megoldás szerint a vízoldékonyság/hidrofil jelleg javítására poliéter csoportok vihetők be a molekulába.

A kapcsoló csoport szerkezetébe lipofil és/vagy hidrofób kisegítő csoportokat bevíve javítható a találmány szerinti vegyületek lipofil és/vagy hidrofób jellege, ez a művelet is a találmány oltalmi körébe tartozik. A kapcsoló csoportba eredményesen bevitehő lipofil csoportok közül példaként megemlítjük az aril- és heteroarilcsoportokat, amelyek adott esetben szubsztituenst hordoznak, legalább egy olyan szubsztituenst, amely lehetővé teszi, hogy e csoportok kovalens kötéssel kötődjenek a kapcsoló csoporthoz. A találmány szerinti kapcsoló csoportoknál lipofil csoportként eredményesen alkalmazhatók olyan zsírsavszármazékok, amelyek bizonyos magasabb koncentráció elérése előtt nem képeznek kettős réteget a vizes közegben.

A találmány oltalmi körébe tartozik olyan segédcsoportok alkalmazása is, amelyek lehetővé teszik, hogy a találmány szerinti vegyületek vezikulumot képezzenek

vagy egyéb membrán jellegű szerkezetet alakítsanak ki, mint például liposzómát vagy micellát. A „lipid" kifejezés bármely zsírsavszármazékra vonatkozik, amely képes kettős réteget vagy micellát képezni, ahol a lipid anyag hidrofób része a kettős réteg felé irányul, miközben a hidrofil rész a vizes fázis felé orientálódik. A hidrofil tulajdonság foszfato-, karboxil-, szulfato-, amino-, szulfhidrdil-, nitrocsoportok és hasonló, a szakirodalomból jól ismert csoportok jelenléte következtében alakul ki. A hidrofób jelleg kialakulása olyan csoportok bevitelétől függ (a korlátozás szándéka nélkül említve), mint a hosszú szénláncú telített és telítetlen alifás szénhidrogéncsoportok, amelyekben akár húsz szénatom is jelen lehet, valamint olyan csoportoktól függ, amelyek egy vagy több aril-, heteroaril-, cikloalkil- és/vagy heterociklusos csoporttal vannak szubsztituálva. Az előnyös lipidekhez tartoznak a foszfogliceridek és szfingolipidek, ezek közül példaként említjük meg a foszfatidil-kolint, foszfatidil-etanol-amint, foszfatidil-szerint, foszfatidil-inozitolt, foszfatidilsavat, a palmitoleoil-foszfatadil-kolint, a lizofoszfatidil-kolint, lizofoszfatidil-etanol-amin, dipalmitoil-foszfatidil-kolint, dioleoil--foszfatidil-kolint, disztearoil-foszfatidil-kolint és dilinoleoil-foszfatidil-kolint. A lipidekhez tartoznak egyéb, foszforatomot nem tartalmazó vegyületek is, mint a szfingolipid és glikoszfingolipid család vegyületei. Ezen túlmenően a fentiekben bemutatott amfipatikus lipidek elegyíthető egyéb lipidekkel is, ide értve a trigliceridek és a szterolokat is.

A kapcsoló csoportok flexibilitása befolyásolható olyan kisegítő csoportok bevitelével, amelyek terjedelmesek és/vagy merevek. A terjedelmes vagy merev csoportok jelenléte gátolja a szabad rotációt a kapcsoló csoportban lévő kötések körül vagy a kapcsoló csoport és a kisegítő csoportok közötti kötések körül, vagy a kapcsoló csoport és a funkciós csoportok közötti kötések körül. A merev csoportokhoz tartoznak például azok, amelyekben gyűrűk és/vagy kettős vagy hármas kötések vannak jelen, amik gátolják a csoport szerkezeti labilitását, ezen csoportok közül említjük meg az

aril-, heteroaril-, cikloalkil-, cikloalkenil- és heterociklusos csoportokat. Merevséget okozó csoportokhoz tartoznak a polipeptid csoportok is, mint az oligo- vagy poliprolin láncok.

A merevség elektrosztatikus úton is előidézhető. Így amennyiben a kisegítő csoportok pozitív vagy negatív töltésűek, a hasonló töltéssel rendelkező csoportok a kapcsoló csoportot olyan konfiguráció kialakítására késztetik, amely a hasonló töltésű csoportok között maximális távolságot biztosít. A hasonló töltésű csoportok egymáshoz közelítése jelentős energia igénnyel jár, így a kapcsoló csoport olyan konfigurációt vesz fel, ami a hasonló töltésű csoportok közötti kellő távolságot fenntartja. Ellenétetes töltésű kisegítő csoportok az ellentétes töltésű részekhez vonzódnak és így molekulán belül vagy molekulák között ionos kötések jönnek létre. Ez a nem-kovalens mechanizmus a kapcsoló csoportot térbelileg úgy rendezi el, ami lehetővé teszi, hogy az ellentétes töltésű csoportok egymáshoz kötődjenek. A kapcsoló csoporthoz kisegítő csoportok adhatók, amelyek töltéssel rendelkeznek vagy látens töltésük van (amelyről a védőcsoport csak a kapcsoló csoportra való felvitel után lesz eltávolítva), e művelet magába foglalja a karboxil-, hidroxil-, tiol- vagy aminocsoportok deprotonálását, ami történhet pH változtatás, oxidáció, redukció vagy egyéb ismert megoldás révén, amellyel a védőcsoportok eltávolíthatók; ezen lépések is a találmány oltalmi köréhez tartoznak.

Merevség kialakítható belső hidrogénkötések révén is vagy pedig hidrofób összeomlással.

A terjedelmes csoportokhoz tartoznak például a nagyobb méretű atomok, ionok (így például jódatom, kénatom, fémionok és hasonlók) vagy nagyobb méretű atomokat, policiklusos csoportokat tartalmazó csoportok, ide értve az aromás, nem aromás csoportokat, egy vagy több szén-szén kettős kötést vagy hármas kötést tartalmazó csoportokat (így alkéneket és alkineket). A terjedelmes csoportokhoz tartoznak az

oligomerek és polimerek is, amelyek lehetnek elágazó láncúak vagy egyenes láncúak. Az elágazó láncú oligomerek és polimerek esetében várható, hogy a szerkezet merevsége inkább fokozódik, mint az egyenes láncú oligomereknél.

Egy előnyös megoldásnál a molekula merevségét gyűrűs csoportok felvitelével fokozhatjuk (így például aril-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos csoportokkal és így tovább). Egy másik előnyös megoldásnál a kapcsoló csoport egy vagy több 6-tagból álló gyűrűt tartalmaz. Egy még előnyösebb megoldásnál gyűrűként arilcsoport szerepel, így például fenil- vagy naftilcsoport.

A fentieket figyelembe véve, nyilvánvaló, hogy a megfelelő orientációt, korlátozott/nem korlátozott rotációt, a kívánt mértékű hidrofobicitást/hidrofil jelleget biztosító kapcsoló csoportok kiválasztása a szakember tudásához tartozik. A több ponton kötődő vegyületek antigén jellegének csökkentése vagy kiküszöbölése szintén az oltalmi körhöz tartozik. Némely esetben a több ponton kötődő vegyület antigén jellege kiküszöbölhető vagy csökkenthető olyan csoportok alkalmazásával, mint például poli(etilénglikol).

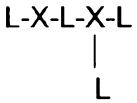
Mint a fentiekben ismertettük, a találmány szerinti, több ponton kötődő vegyületek 2-10 ligandumot hordoznak, ezek a kapcsoló csoporthoz kötődnek, ami a ligandumot oly módon viszi be a vegyületbe, hogy a ligandumok megfelelő módon helyezkedjenek el az enzim irányában, és az enzimen vagy azon belül lévő ligandum-kötési helyeken több ponton létesülhessen kölcsönhatás. A kapcsoló csoport ezen kölcsönhatásokat térbelileg gátolja, és így a kölcsönhatások csak a kapcsoló csoport által meghatározott helyzetekben jöhetnek létre. Ez és egyéb tényezők fokozzák a több ponton kötődő vegyületek hatását, amennyiben ezt azonos számú, nem kötött formában jelenlévő ligandum hatásával hasonlítjuk össze.

A találmány szerinti vegyületeket előnyösen az empirikus $(L)_p(X)_q$ általános képlettel szemléltetjük, ahol a képletben L, X, P és Q jelentése a fentiekben megadot-

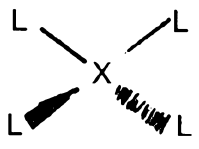
tal azonos. Ez a képlet magában foglalja azon változatokat, amellyel a ligandumok egymáshoz kötődhetnek, létrehozva a célul kitűzött többértékű szerkezeteket; ennek részletes ismertetését az alábbiakban adjuk meg.

Mint a fentiekben említettük, a kapcsoló komponens olyan rácsszerkezetnek tekinthető, amelyhez ligandumok kapcsolhatók. Így a ligandumok a rácsszerkezet bármely megfelelő pontjához kapcsolhatók, például a lineáris láncok végéhez vagy bármely közbenső helyzetben.

A legegyszerűbb, előnyös, több ponton kötődő vegyület azon kétértékű vegyület, amelyet L-X-L képlettel szemléltethetünk, ahol mindegyik L jelentése egymástól független ligandum, amely lehet azonos vagy elétérő és mindegyik X jelentése független kapcsoló csoport. A kétértékű vegyületekre mutat be példákat az 1. ábra, ahol mindegyik sötét kör ligandumot jelent. A három értékű vegyületek szintén ábrázolhatók lineáris módon, így például L-X-L-X-L képlettel, ahol L jelentése azonos vagy eltérő ligandum, hasonló képpen X jelentése azonos vagy eltérő. Azonban a trimer vegyület képezhet radiális, több ponton kötődő vegyületet is, ahol a három ligandum egy központi maghoz kapcsolódik, amit $(L)_3X$ képlettel ábrázolhatunk, ahol az X kapcsoló csoport helyében állhat például aril- vagy cikloalkilcsoport. A találmány szerinti három és négyértékű vegyületekre példákat mutatunk be a 2. és 3. ábrán, ahol a sötét körök ligandumokat jelölnek. A négyértékű vegyületek ábrázolhatók lineáris módon is, így például az L-X-L-X-L-X-L képlettel vagy elágazó módon, így például



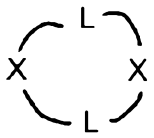
képlettel, (ami a bután izomerekhez hasonló elágazó szerkezet: n-butil-, izobutil-, szek-butil- és terc-butil-csoportok) vagy elképzelhető egy tetraéderes elágazás is, mint



ahol X és L jelentése a fentiekben megadottal azonos. Másik megoldásként szekeszthető egy alkil-, aril- vagy cikloalkil-származék, amely a magban elhelyezkedő kapcsoló csoporton négy ligandumot hordoz.

Hasonló módon szerkeszthetők meg a magasabb értékű, több ponton kötődő találmány szerinti vegyületek, amelyek 5-10 ligandumot hordoznak, ezeket a 4. ábra mutatja be, ahol a sötét körök ligandumokat jelölnek. Amennyiben egy központi kapcsoló csoporthoz több ponton kötődő komponensek kapcsolódnak, mint aril- vagy cikloalkil-csoport, úgy elegendő kötéshely kell a kapcsoló csoporton jelen legyen ahhoz, hogy számos ligandum azon elhelyezhető legyen; így például egy benzolgyűrűn közvetlenül legfeljebb 6 ligandum helyezhető el, ezzel szemben egy több gyűrűből álló kapcsoló csoport (így például egy bifenilcsoport) nagyobb számú ligandumot is hordozhat.

A fentiekben ismertetett vegyületek kialakíthatók gyűrűs lánc formájában vagy ennek variációiként:



Mindezen variációk a találmány oltalmi körébe tartoznak és az $(L)_p(X)_q$ képlettel definiálhatók.

Figyelembe véve a fentiekben elmondottakat, egy előnyös kapcsoló csoport az alábbi képlettel írható le:

$$-X^a-Z-(Y^a-Z)_m-X^a-$$

ahol a képletben m értéke 0 és 20 közötti egész szám; mindegyik X^a jelentése egymástól függetlenül -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -C(S), -C(S)O-, -C(S)NR-, -NRC(S)- vagy egy kovalens kötés, ahol R jelentése az alábbiakban megadott;

mindegyik Z jelentése egymástól függetlenül alkilén-, szubsztituált alkilén-, cikloalkilén-, szubsztituált cikloalkilén-, alkenilén-, szubsztituált alkenilén-, alkinilén-, szubsztituált alkinilén-, cikloalenilén-, szubsztituált cikloalkenilén-, arilén-, heteroarilén-, heterocikléncsoport vagy egy kovalens kötés;

mindegyik Y^a jelentése egymástól függetlenül -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR-, $-S(O)_n$-, -C(O)NR'-, -NR'C(O)-, -NR'C(O)NR'-, -NR'C(S)NR'-, -C(=NR')-NR', -NR'-C(=NR')-, -OC(O)-NR'-, -NR'-C(O)-O-,-N=C(X^a)-NR'-, -NR'-C(X^a)=N-, -P(O)(OR')-O-, -O-P(O)(OR')-, $-S(O)_nCR'R''$-, $-S(O)_n$-NR'-, -NR'-$S(O)_n$-, -S-S- vagy egy kovalens kötés, ahol n értéke 0, 1 vagy 2; és mindegyik R, R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, alkenil-, szubsztituált alkenil-, cikkloalkenil-, szubsztituált cikloalkenil-, alkinil-, szubsztituált alkinil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport.

Ezen túlmenően, a kapcsoló csoport adott esetben bármely, a kapcsoló csoportban lévő atomon szubsztituenst hordozhat, ahol szubsztituensként szerepelhet egy vagy több alkil-, szubsztituált alkil-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, alkenil-, szubsztituált alkenil-, cikloalkenil-, szubsztituált cikloalkenil-, alkinil-, szubsztituált alkinil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport.

Figyelemmel a fentiekben elmondottakra, nyilvánvaló, hogy a „kapcsoló csoport" kifejezés amikor ezt a „több ponton kötődő vegyület" kifejezéssel hozzuk összefüggésbe, vonatkozhat egyetlen kapcsoló csoportot tartalmazó részre (így az például az L-X-L szerkezetben), valamint több kapcsoló csoportot tartalmazó, kovalensen kötött szerkezetre (L-X-L-X-L) a több ponton kötődő vegyületen belül.

Kombinációs könyvtárak

A fentiekben ismertetett módszerek alkalmasak arra, hogy kombinációs művelettel különítsünk el olyan multimer vegyületeket, amelyek több ponton képesek kötődni.

A több ponton kötődő vegyületnek a célponttal való kölcsönhatás optimalizálásánál és a több értékű kötésen keresztül a biológiai hatás maximalizálásánál fontos szerepet játszanak olyan tényezők, mint a több ponton kötődő vegyületen lévő egyes ligandumoknak a célponton lévő kötéshelyekhez egymáshoz viszonyított helyzete. Az egyik feladatot képezi azon lehetséges több ponton kötődő vegyületek kiválasztása, amelyek olyan tulajdonságokkal rendelkeznek, amelyek a célponthoz való kötődés szempontjából relevánsak. Ezen paraméterek közé tartoznak: (1) a ligandum jellege, (2) a ligandum orientációja, (3) a szerkezet vegyértéke, (4) a kapcsoló csoport hossza, (5) a kapcsoló csoport térbeli szerkezete, (6) a kapcsoló csoport fizikai tulajdonságai, valamint (7) a kapcsoló csoport funkciós csoportjai.

A multimer vegyületek olyan könyvtárát állítjuk össze, amelyeknél fennáll a több ponton való kötődés lehetősége (több ponton kötődő vegyület-jelöltek) a variációk sokaságát állítjuk elő, majd az előállított vegyületeket szokásos vizsgálati módszerekkel ellenőrizzük, figyelembe véve a több ponton való kötésnél az elérni kívánt paramétereket. Ezen variációkkal kapcsolatos észrevételeinket az alábbiakban foglaljuk össze:

A ligandumok kiválasztása

Egy ligandumot vagy egy sor ligandumot választunk ki abból a célból, hogy ezeket a több ponton kötődő vegyület-jelöltekbe beültessük, amely vegyületek egy adott biológiai célpont vagy célpontok ellen, például ß2-adrenerg receptorok ellen irányulnak. A ligandumokkal kapcsolatosan egyetlen egy követelmény áll fenn mégpedig az, hogy ezek képesek legyenek a kiválasztott célponttal kölcsönhatást létesíteni. Ligandumként szerepelhet ismert hatóanyag, ismert hatóanyagok módosított alakjai és

szerkezeti részei, vagy ismert hatóanyagok módosított alakjainak szubsztrátumai (amelyek a célponttal képesek kölcsönhatást létesíteni) vagy egyéb vegyületek. A ligandumokat ismert előnyös tulajdonságaik alapján választjuk ki, amely tulajdonságokat a vegyületre át kívánjuk vinni vagy meg akarunk sokszorozni több pontok kötődő formában. Az előnyös tulajdonságok közül említjük meg a humán betegeknél mutatott ártalmatlanságot és hatásosságot, a megfelelő PK/ADME profilokat, a szintetikus úton való előállíthatóságot, valamint a kedvező fizikai tulajdonságokat, mint oldhatóság, log P és így tovább. Azonban meg kívánjuk jegyezni, hogy azon ligandumokat, amelyek az előbb felsoroltak szempontjából kevezőtlen tulajdonságokat mutatnak, kedvezőbb tulajdonságúvá alakíthatjuk a több ponton kötődő vegyületekké való átalakítás révén, vagyis a kedvezőtlen tulajdonságok alapján nem szükséges okvetlen egy adott ligandumot mellőzni. Így például azon ligandum, amely egy adott célhelyen humán betegek esetében nem kellő hatást mutat, lényegesen hatásosabbá válhat amennyiben több ponton kötődő vegyület formájában adjuk a betegnek. Továbbá olyan ligandum, amely hatásos ugyan, de toxikus mellékhatása miatt nem hasznosítható, kedvezőbb terápiás indexre tehet szert (fokozott hatás a toxicitáshoz viszonyítva), amennyiben több ponton kötődő vegyület formájában prezentáljuk. Például rövid in vivo felezési idővel rendelkező vegyületek felezési ideje megnövekedhet, ha ezeket több ponton kötődő vegyület formájában adjuk be. A ligandumok azon fizikai tulajdonságai, amelyek korlátozzák alkalmazásukat (így például alacsony oldékonyság miatt mutatott csekély biológiai hozzáférhetőség, hidrofób jelleg, nem kellő hidrofil jelleg) célszerűen módosíthatók több ponton kötődő alakban, amikoris olyan vegyületeket hozunk létre, amelyek a kívánt hasznosítás szempontjából megfelelő fizikai tulajdonságokat mutatnak.

Orientáció: a ligandumok kapcsolódási pontjainak kiválasztása,kapcsolási módok

Minden egyes ligandumon több pontot választunk ki, amelyen keresztül a ligandum a kapcsoló csoporthoz köthető. A ligandumon/kapcsoló csoporton kiválasztott pontokra funkciós csoportokat viszünk fel, így komplementer reakcióképes funkciós csoportokat létesítünk. Ennek révén mód van arra, hogy a ligandumot többféle orientációban prezentáljuk a receptorok felé; az orientáció a kötés szempontjából fontos paramétert képez. Az egyetlen követelmény a kapcsoló pontok kiválasztásánál, hogy legalább egy ponton kötve a ligandumot, ez ne befolyásolja hátrányosan a ligandum aktivitását. A megfelelő kapcsolási pontok kiválasztása a szerkezeti információk alapján történhet. Így például a célpontjához kötött proteáz inhibitor kristályszer-kezetét tanulmányozva, kiválaszthatjuk azon helyeket, ahol lehetségesnek tűnik egy enzim: inhibitor kölcsönhatás létesítése. Másik lehetőségként a ligandum/célpont kötés mágneses magrezonancia vizsgálatával megállapíthatók a ligandum/célpont kötés szempontjából nem lényeges pontok (lásd például Fesik és munkatársai: 5 891 643 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást). Az esetben, ha nem állnak rendelkezésre a szükséges szerkezeti információk, úgy a ligandum szerkezet/aktivitás viszony alapján választhatunk ki olyan pontokat, ahol lényeges szerkezeti változtatások végezhetők vagy nem végezhetők. Amennyiben sem a szerkezetre sem a szerkezet/aktivitás összefüggésre vonatkozó információk nem állnak rendelkezésre, a könyvtárat úgy választjuk meg, hogy több ponton létesítünk kötéseket oly módon, hogy a ligandumot különféle orientációban helyezzük el. Ezt követően a könyvtárhoz tartozó vegyületek értékelése útbaigazítással fog szolgálni, mely helyzetek alkalmasak a kapcsolásra.

Hangsúlyozni szeretnénk azt is, hogy azon kapcsolási helyek is figyelembe jöhetnek, amelyek a monomer ligandumok hatását rontják, mégpedig az esetben, ha ezeket olyan több ponton kötődő vegyület-jelöltbe illesztjük be, amely vegyületekben legalább egy olyan ligandumkötés van jelen, amely olyan helyre kötődik, ami nem

rontja le a ligandum aktivitását. Ilyen kötés jöhet szóba például a heterobivalens kölcsönhatásoknál egy adott célmolekula esetében. Így például elképzelhető egy receptor antagonista ligandum, amely célreceptorjához van kötve, ezen ligandumon módosítást végezhetünk ugyanilyen jellegű, második ligandumot kötve egy olyan kapcsoló csoporthoz, ami lehetővé teszi, hogy a második ligandum is ugyanazon receptormolekulával kölcsönhatásba lépjen az antagonista kötési hellyel szomszédos ponton, ami a receptor olyan elemeit is magában foglalja, amelyek nem képezik részét a formális antagonista kötési helynek és/vagy receptort körbevevő mátrix elemeknek, mint a membrán. Ez esetben, a második ligandum molekulának a legkedvezőbb orientációja a receptorral/mátrixszal oly módon valósítható meg, ha a ligandumot a kapcsoló csoporthoz olyan helyzetben kötjük, ami hátrányosan befolyásolja a ligandumnak a formális antagonista kötési hellyel való kölcsönhatását. Rá szeretnénk mutatni ezen kívül arra is, hogy az egyes ligandumok SAR adati eltérőek olyan szerkezeteknél, ahol több ponton létesül kötés, mint ahol csak monomer alakban egy ligandumkötés alakul ki.

A fentiekben elmondottak elsősorban dimer vegyületek olyan kétértékű kölcsönhatására vonatkozik, ahol a dimer vegyület két azonos ligandumot hordoz egyetlen kapcsoló csoporthoz különböző pontokon kötve, amelyek közül az egyik hátrányosan befolyásolja a monomer ligandum kötését/aktivitását. Fel kívánjuk hívni a figyelmet arra is, hogy bivalens eredmény érhető el heterodimer szerkezetekkel is, amelyek két egymástól eltérő ligandumot hordoznak, amelyek azonos vagy eltérő célponthoz kötődnek. Így például egy kapcsoló csoporthoz 5-HT_4 receptor antagonistát és húgyhólyagra szelektív muszkarin M_3 antagonistát köthetünk olyan kapcsolási pontokon keresztül, amelyek nem befolyásolják hátrányosan a monomer ligandumnak az adott receptorhelyekhez való kötés affinitását. A dimer vegyület fokozott affinitást mutathat mindkét receptorral szemben, ami az 5-HT_4 ligandum és az M_3 receptor elemek közötti

előnyös kölcsönhatásnak tulajdonítható, valamint ami az M_3 ligandum és az 5-HT_4 receptor elemek közötti kölcsönhatásnak tulajdonítható, így a dimer vegyület hatásosabb lehet és szelektív antagonistaként mutatkozhat egy túlzott aktivitást kifejtő húgyhólyag esetében, ami kedvezőbb terápiás hatást biztosíthat vizelet inkontinenciánál.

Miután kiválasztottuk a ligandum kapcsolási pontokat, megállapítjuk milyen kémiai kötések lehetségesek ezen a helyen. Legelőnyösebbek azok a kémiai kötések, amelyek kompatibilisek a ligandum össz-szerkezetével (vagy a ligandum védett alakjával) könnyen előállíthatók, stabilak és a szokásos kémiai és fiziológiai körülmények között ártalmatlanok, ezen kívül nagyszámú rendelkezésre álló kapcsoló csoporttal kompatibilisek. Az előnyös kapcsolási módok közül megemlítjük például az amidkötést, az éter, amin, karbamát, karbamid és szulfonamid kötéseket, hogy csak néhányat említsünk.

Kapocsoló csoportok: a több ponton való kötődés paramétereinek kialakítása, a kapcsoló csoport vegyértéke, a kapcsoló csoport hosszúsága, térbeli szerkezete, merevsége, fizikai tulajdonságai és a kémai funciós csoportok kiválasztása alapján

A több ponton kötődő vegyületek előállításánál a kapcsoló csoportok kiválasztása az alábbi tényezők alapján történik:

Vegyértékkötés

A legtöbb esetben a kapcsoló csoportok kétvegyértékűek. A ligandumok megválasztása és a két ligandumnak egymáshoz képest való elhelyezése a kötéshelyekhez viszonyítva lehetővé teszi, hogy ezen molekulák a célpont vonatkozásában kellő kötési affinitást és kedvező biológiai tulajdonságokat mutassanak. A kétvegyértékű kapcsoló csoportok vagy szerkezetek általában szerény méretűek és így megőrzik a kis molekuláknál mutatkozó kedvező biológiai eloszlását.

A kapcsoló csoport hosszúsága

A kapcsoló csoportok hosszúságát úgy választjuk meg, hogy a ligandumok közötti távolság előnyös legyen egy kétvegyértékű kölcsönhatás létesítése szempontjából. Némely esetben az előnyös távolság meglehetősen pontosan megbecsülhető a célpontok, általában enzimek és oldható receptor célpontok szerkezeti információi alapján. Amennyiben ezen nagyfeloldású szerkezeti információk nem állnak rendelkezésre (mint a 7TM G-proteinnel kapcsolt receptoroknál) egyszerű modelleket készíthetünk a kötési helyek között lévő maximális távolság megállapítására az egymás mellett elhelyezkedő receptoroknál vagy ugyanazon receptoron belül egymástól eltérő helyeken. Amennyiben azonos célponton (vagy több alegységet tartalmazó célpontoknál az alcélpontokon) két kötési hely van jelen, úgy az előnyös kapcsolási távolság 2-20 Å, még előnyösebben ez a távolság 3-12 Å. Amennyiben a két kötési hely egymástól eltérő célponton van jelen (így például fehérjék esetében), előnyösen a kapcsolási távolság 20-100 Å, még előnyösebben ez a távolság 30-70 Å.

A kapcsoló csoport térbeli szerkezete és merevsége

A ligandum kapcsolási helye, a kapcsoló csoport hosszúsága, ennek térbeli szerkezete és merevsége határozza meg a ligandumok háromdimenziós elhelyezkedését és így a ligandumoknak a kötési helyeken való prezentációját. A kapcsoló csoport térbeli szerkezetét és merevségét a kémiai szerkezet és a kötésmód határozza meg, amely tényezők szisztematikusan változtathatók. Így például a kapcsoló csoport szerkezete oly módon változtatható, hogy egy benzolgyűrűhöz két ligandumot orto-, meta- vagy para-helyzetben kapcsolunk, vagy cisz- vagy transz elrendeződést hozunk létre az 1,1, 1,2, illetőleg 1,3 és 1,4-helyzetekben egy ciklohexánmag körül vagy pedig cisz- vagy transz elrendeződést létesítünk egy etilénes telítetlen kötés körül. A kapcsoló csoport merevsége változtatható a különböző szerkezeti alakok energia állapotának változtatásával. Így például azon kétértékű vegyületnek, amely két ligandumot hordoz, az oktil kapcsoló csoport 1 és 8-as helyzetében lényegesen több szabadság-

foka van, és ezért kevésbé merev, mint az a vegyület, ahol a két ligandum egy bifenil kapcsoló csoport 4 és 4' helyzetéhez kötődik.

Kapcsoló csoportok fizikai tulajdonságai

A kapcsoló csoportok fizikai tulajdonságait a kémiai szerkezet és a kötési mód határozza meg, a kapcsoló csoport fizikai tulajdonságai pedig befolyásolják a több ponton kötő vegyületjelölt fizikai tulajdonságait. A kapcsoló vegyületeket oly módon választjuk meg, hogy ezek a több ponton kötődő vegyületjelöltek megfelelő fizikai tulajdonságait biztosítsák (hidrofób-, hidrofil-, amfifil jelleget, polarizációt, savas és bázikus tulajdonságokat). Egy adott kapcsoló csoport esetében a fizikai tulajdonságokat oly módon választjuk meg, hogy figyelembe vesszük a kiválasztott ligandumok fizikai tulajdonságait; a cél az, hogy kedvező PK/ADME tulajdonságú molekulákat hozzunk létre. Így például olyan kapcsoló csoportot választunk, amivel elkerülhető, hogy az előállított vegyület túlságosan hidrofil vagy túlságosan hidrofób jellegű legyen, így biztosítjuk, hogy a vgyület in vivo körülmények között megfelelő módon abszorbeálódjon és/vagy in vivo szétoszoljon.

Funkciós csoportok

A kapcsoló csoporton a funkciós csoportokat oly módon választjuk meg, hogy azok összhangban álljanak a választott ligandummal és a megfelelő fizikai tulajdonságokat biztosítsák.

Kombinációs szintézis

Miután n számú ligandumot kiválasztottunk (ahol n értékét a ligandumok számára rendelkezésre álló kapcsoló pontok össz száma határozza meg) és a fenti szempontok szerint m kapcsoló csoportot választottunk, úgy (n!)m számú kétértékű, több ponton kötődő vegyületjelöltet állítunk elő egy adott célpontra tervezve. Így például két ligandumból sorozatot készítünk, az egyik esetében A1, A2 képezi a kapcsolási pontot, a másiknál B1, B2, és B3 képezi a kapcsolási pontokat; az összes lehetséges kombi-

nációk figyelembe vételével legalább tizenöt, több ponton kötődő vegyületből álló kombinációhoz jutunk:

A1-A1 A1-A2 A1-B1 A1-B2 A1-B3 A2-A2 A2-B1 A2-B2

A2-B3 B1-B1 B1-B2 B1-B3 B2-B2 B2-B3 B3-B3

Amennyiben ezen kombinációs vegyületeket tíz egymástól eltérő kapcsoló csoporttal hozzuk össze, 150 vegyületjelölből álló könyvtárhoz jutunk.

A könyvtár kombinációs jellegét figyelembe véve, előnyösen a ligandumokon olyan reakcióképes funkciós csoportokat létesítünk, amelyek a kapcsoló csoport funkciós csoportjaihoz viszonyítva komplementerek. A könyvtár vegyületeinek előállításánál parallel módon szintetikus módszereket használunk. Az előállításnál a reakciót végezhetjük a szakirodalomból ismert szilárdfázisú művelettel, ahol a ligandum és/vagy kapcsoló vegyület szilárd hordozóhoz van rögzítve. Másik megoldásnál előnyösen a vegyületeket oldatban állítjuk elő. Az előállítást követően a vegyületjelölteket adott esetben a vizsgálat előtt tisztításnak vetjük alá, így például kromatográfiás műveletet (például HPLC) végzünk.

Biokémiai, analitikai, farmakológiai módszerekkel végzett vizsgálatok

A több ponton kötődő vegyületjelöltek tulajdonságainak és hatásának vizsgálatára különböző módszereket alkalmazunk annak érdekében, hogy a kedvező hatású vegyületeket kiválasszuk. Fizikai állandókat határozunk meg, így különböző oldószeres közegben megállapítjuk az oldékonyságot, valamint a logD/clogD értékeket. NMR spektroszkópiát és komputeres módszereket kombinálva meghatározzuk folyékony közegben a vegyületjelöltek alacsony energiájú konformációit. A vegyületjelölteknek a kívánt célponthoz és egyéb célpontokhoz való kötődési képességét különböző standard módszerekkel határozhatjuk meg, ezek közül említjük meg a receptorokon és ioncserélő célpontokon végzett radioligandum helyettesítési módszereket, valamint az enzimekkel kapcsolatos kinetikai gátlási módszereket. Meghatározható az in vitro kö-

rülmények között mutatott hatás is, így a receptor agonista vagy antagonista, ioncsatorna blokkoló és antimikrobiális hatás. Megfelelő modellek segítségével farmakológiai adatokat gyűjthetünk, ezek küzül említjük meg az orális abszorpciót a kifordított bélen keresztül történő áthatolást, valamint az egyéb farmakokinetikai paramétereket és hatásvizsgálati adatokat. Ily módon megállapítjuk a szerkezet/hatás viszonyra vonatkozó kulcsadatokat a több ponton kötődő vegyületjelölteknél, ezen adatokat azután a további munkában felhasználjuk.

A könyvtárhoz tartozó azon tagokat, amelyek több ponton kötődő tulajdonságokat mutatnak, konvencionális módszerekkel választhatjuk ki. A fentiekben említett konvencionális módszerek segítségével in vitro és in vivo körülmények között határozzuk meg mely vegyületjelöltek mutatnak készséget a több ponton való kötődésre.

Ezt követően jól ismert módszerekkel meghatározzuk azon vegyületek szerkezetét, amelyek több ponton való kötődési tulajdonságokat mutatnak. Így például a könyvtár minden egyes tagjához megfelelő információkat csatolunk, ami lehetővé teszi, hogy egy későbbi időpontban a szerkezetet meghatározzuk [lásd például Dower és munkatársai módszereit, a WO 93/06121 számú nemzetközi közrebocsátási iratban; Brenner és munkatársai közleményét Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 5181 (1992); Gallop és munkatársai módszerét az 5 846 839 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, amely közleményeket találmányunknál teljes egészében referenciaként tekintünk]. Másik lehetőségként a többértékű vegyületjelöltek szerkezetének vizsgálata történhet a szakirodalomban ismert olyan módszerekkel is, mint amit Hindsgaul és munkatársai ismertetnek (a 2 240 325 számú kanadai szabadalmi bejelentésben; közrebocsátás időpontja: 1998. július 11.). Ezen módszereknél az affinitáskromatográfiát tömegspektroszkópiával kapcsolják össze, amikoris a vegyületjelöltek szerkezetét és relatív kötési affinitását egyidejűleg határozzák meg.

A dimer vegyületjelöltekkel kapcsolatosan a fentiekben említett módszerek alkalmazhatók természetesen a trimer vegyületjelöltekre, és ezek magasabb analógjaira is.

Előállítás és analízis

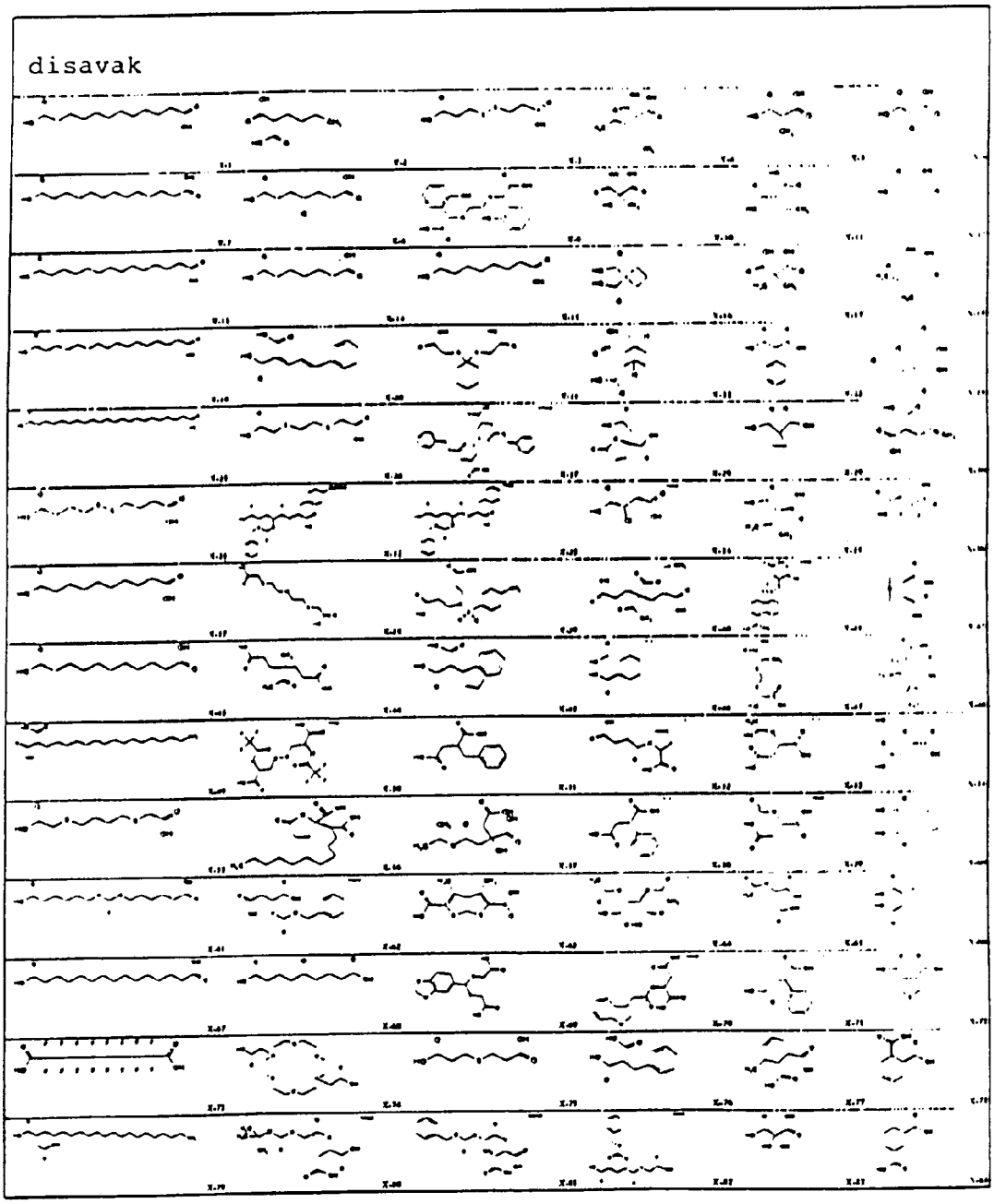
A kiindulásnál szereplő könyvtár vizsgálatánál kapott információk alapján kiválasztunk egy vagy több ígéretes „vezér" vegyületet mégpedig a ligandumok orientációja, a kapcsoló csoportok hosszúsága, a kapcsoló csoportok térbeli szerkezete, stb. alapján. Ezen vezér vegyületek köré további könyvtárakat létesíthetünk, ily módon a szerkezet és hatás összefüggésével kapcsolatosan további információkhoz juthatunk. Ezen vegyületsorozatoknál a variációk kiválasztásánál a kapcsoló csoport szerkezetére koncentrálunk és arra törekszünk, hogy a célpont iránti affinitást és/vagy hatást tovább optimalizáljuk (antagonizmus, részbeni agonizmus és így tovább) és/vagy a fizikai tuladonságokat kedvezően befolyásoljuk. Újratervezéssel/vizsgálattal a több ponton való kötődés tervezésének elveivel és a klasszikus kémiai, biokémiai és farmakológiai vizsgálatokkal összhangban, előállíthatók olyan optimális több ponton kötődő vegyületek, amelyek kedvező biológiai hatást mutatnak a kívánt célponton, és gyógyászati készítményként alkalmazhatók.

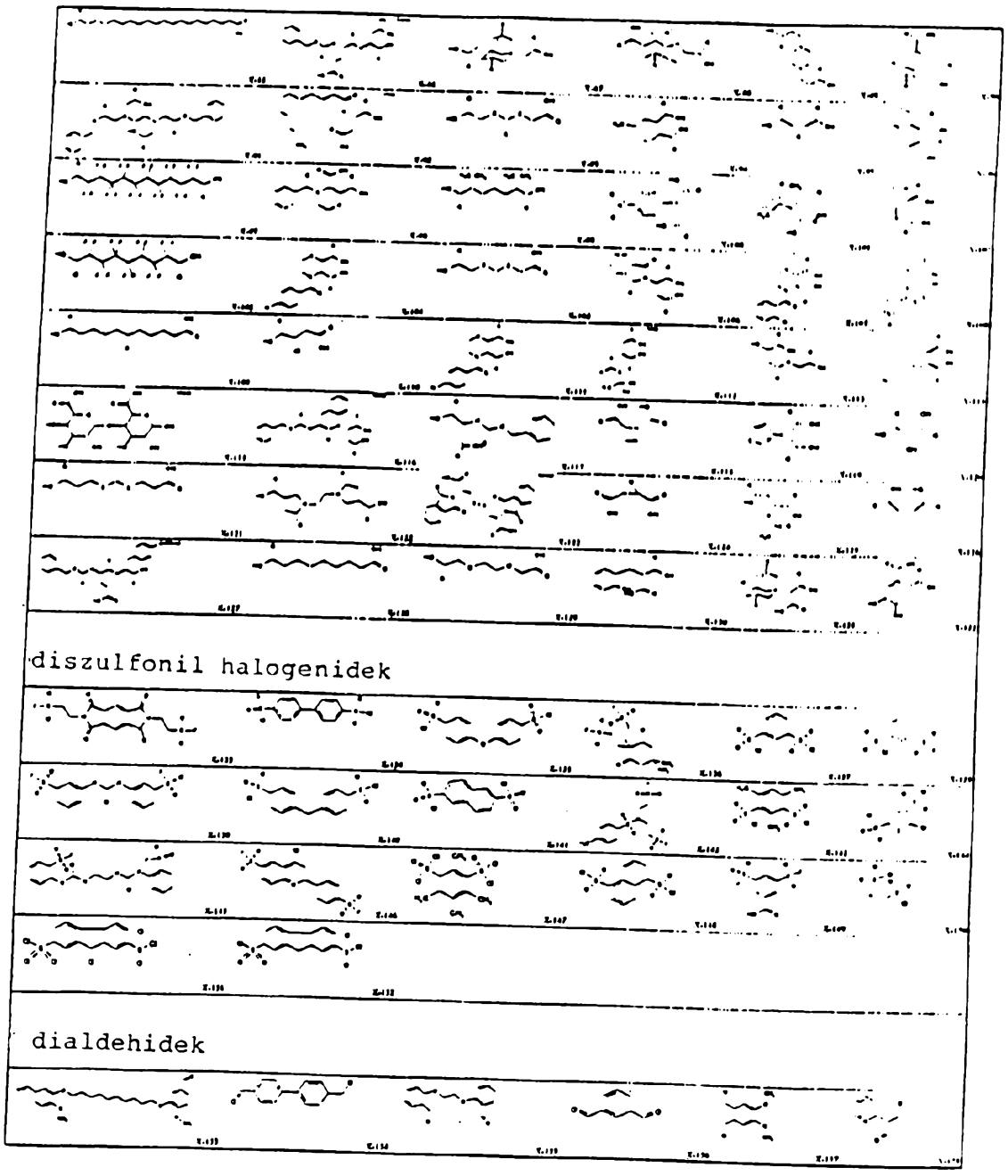
A megfelelő kétértékű kapcsoló csoportokhoz tartoznak például a dikarboxilsavak, a diszulfonil-halogenidek, dialdehidek, diketonok, dihalogenidek, a diizocianátok, diaminok, diolok, valamint a karboxilsavak, szulfonil-halogenidek, aldehidek, ketonok, halogenidek, izocianátok, aminok és diolok elegyei. Minden esetben a karboxilsav, szulfonil-halogenid, aldehid, keton, halogenid, izocianát, amin és diol funkciós csoportokat a ligandumon lévő komplementer funkciós csoporttal reagáltatjuk, így kovalens kötéseket hozunk létre. A komplementer funkciós csoportok a szakirodalomból jól ismertek, ezeket az alábbi táblázat foglalja össze:

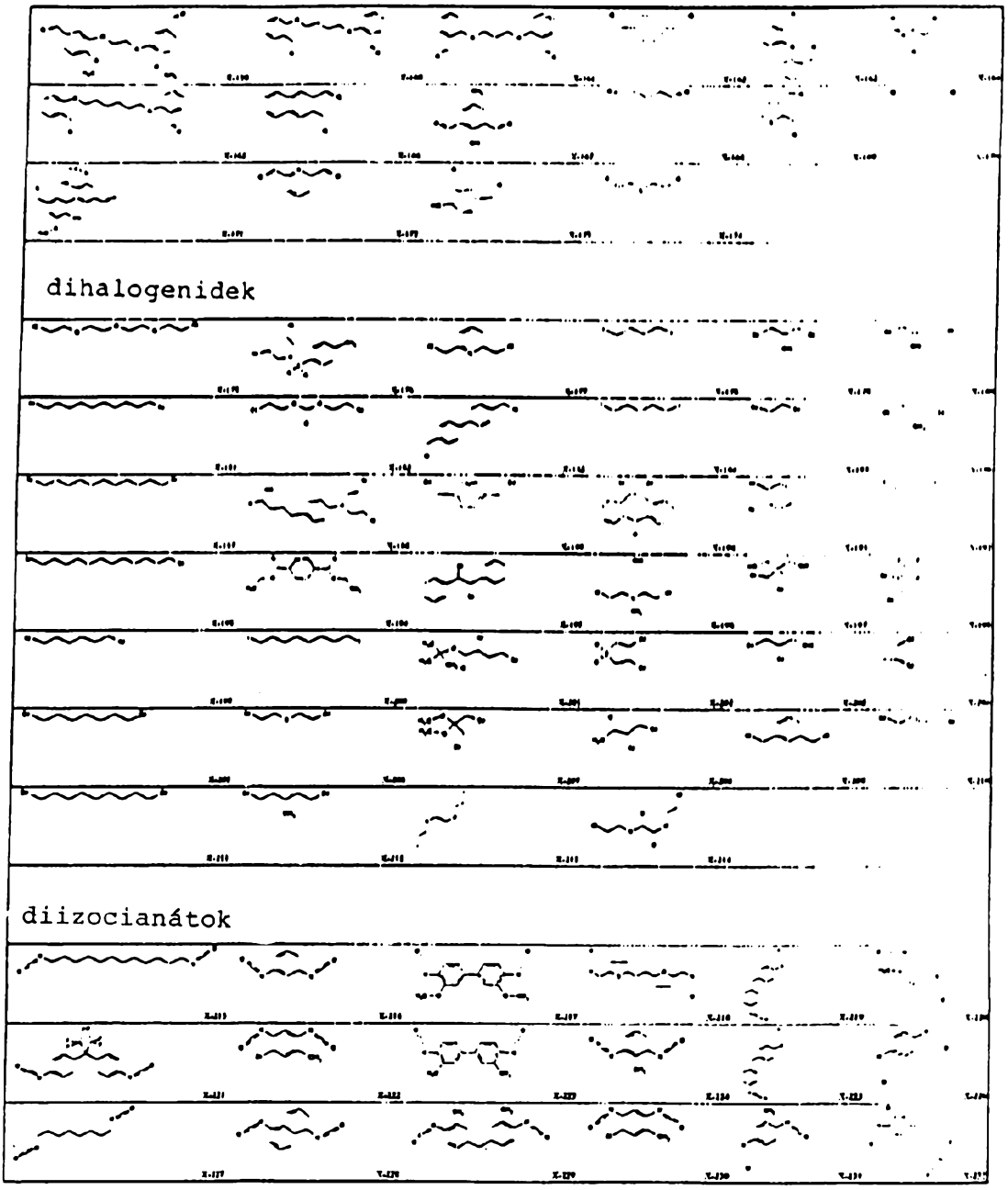
Komplementer kapcsoló csoportok

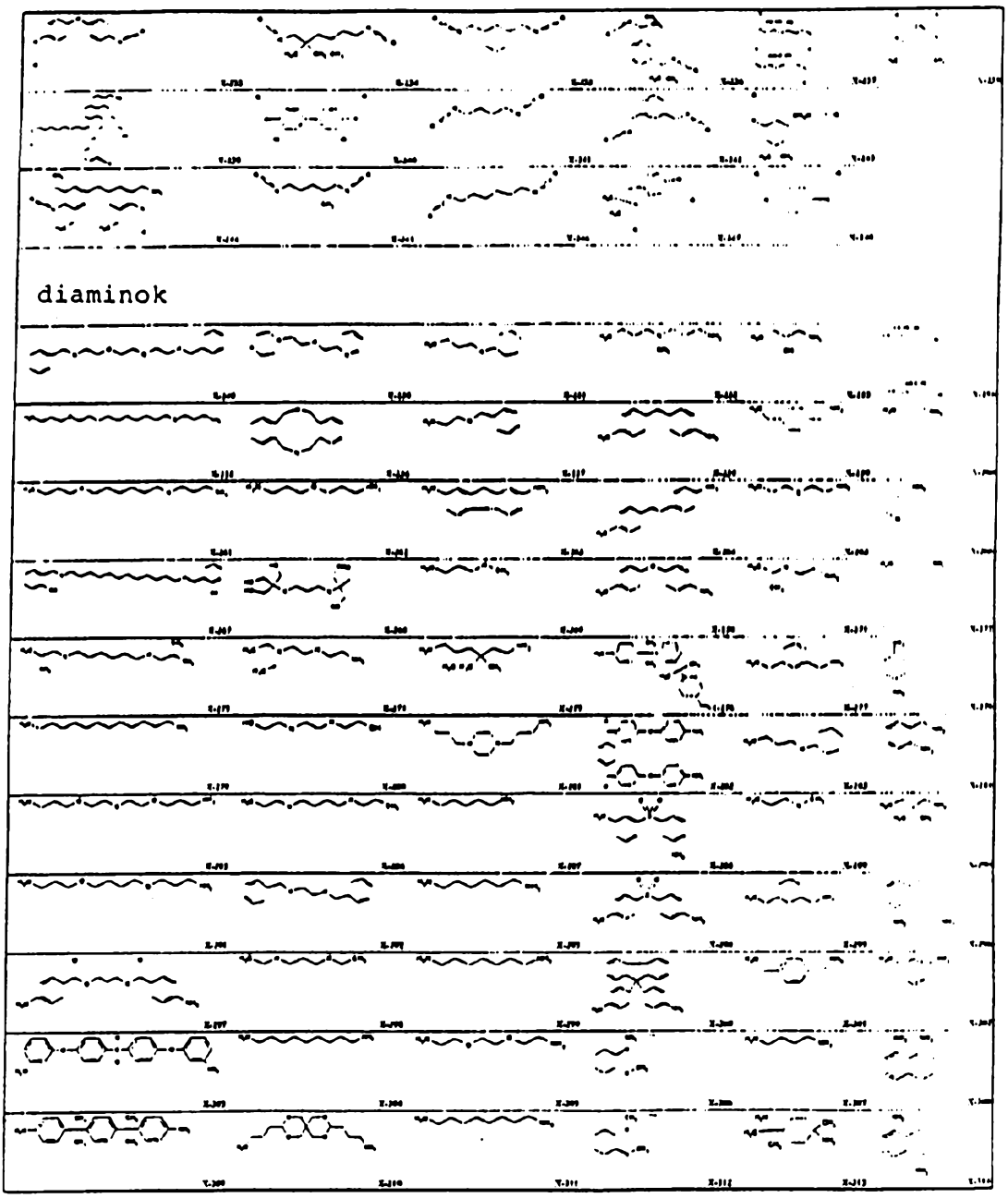
első reakcióképes csoport	második reakcióképes csoport	kapcsolás típusa
hidroxil	izocianát	uretán
amin	epoxid	ß-hidroxi-amin
hidroxi-amin	szulfonil-halogenid	szulfonamid
karbonsav	amin	amid
hidroxil	alkil/aril-halogenid	éter
aldehid	amin/$NaCNBH_3$	amin
keton	amin/$NaCNBH_3$	amin
amin	izocianát	karbamid

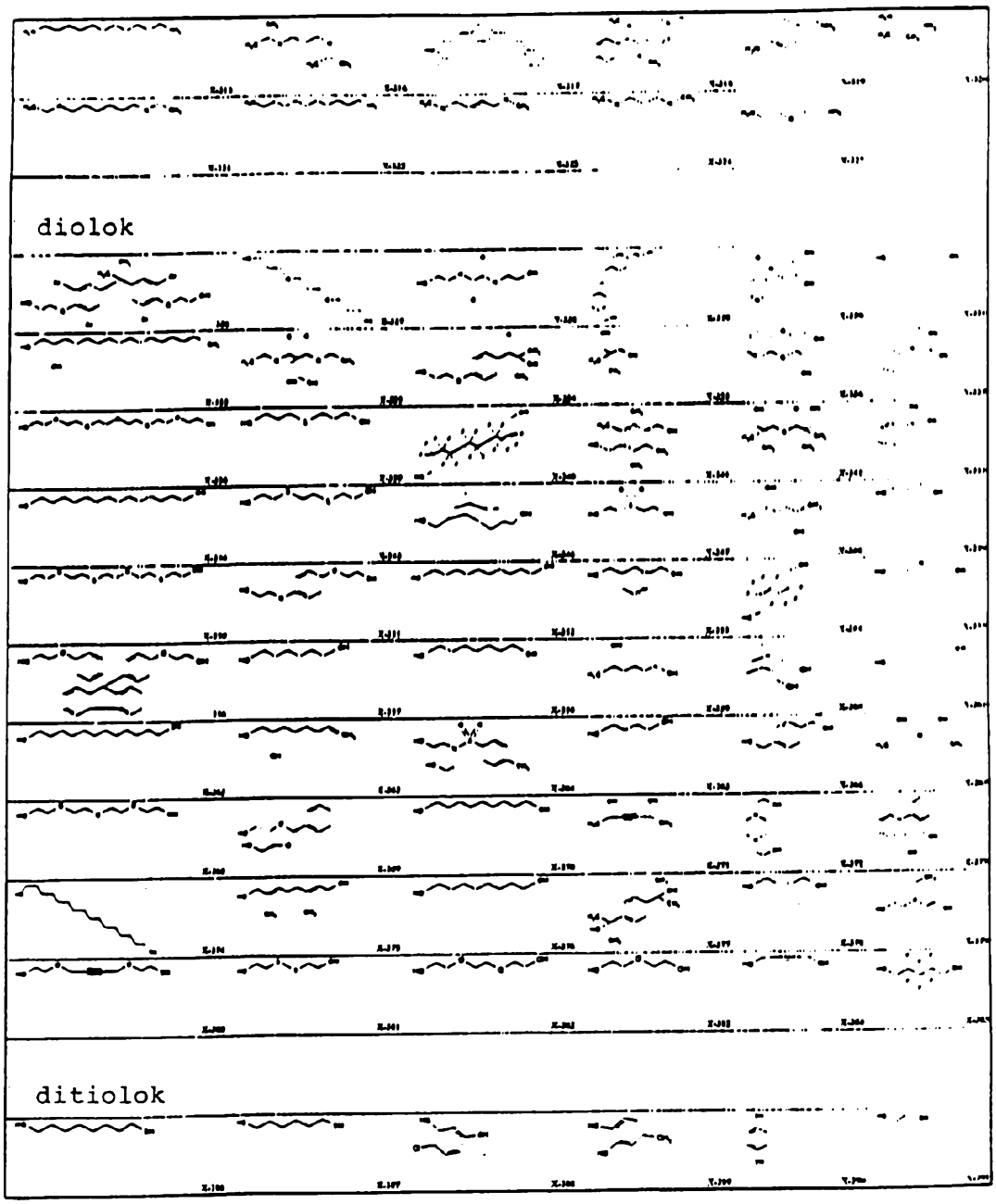
A kapcsoló komponensekre példaként mutatjuk be az alábbi X-1 - X-418 számokkal jelzett kapcsoló vegyületeket.

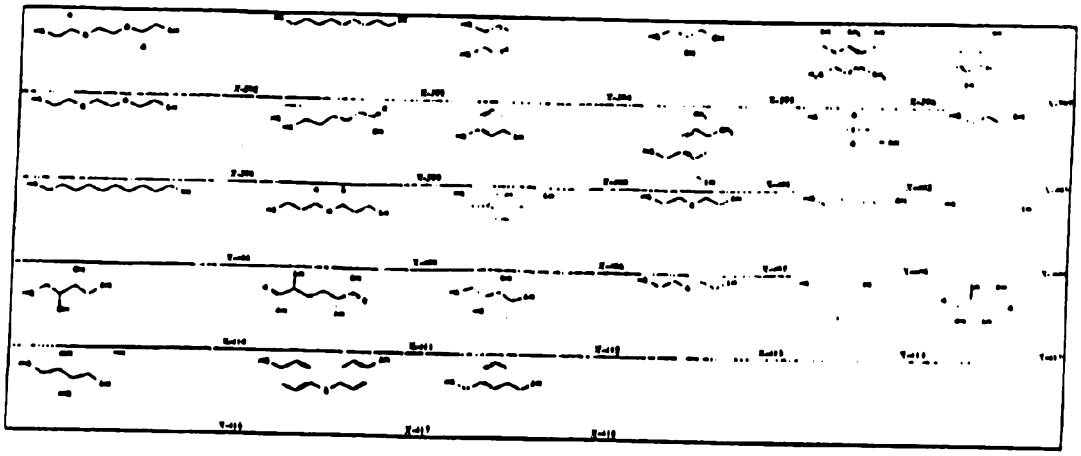

disavak


diszulfonil halogenidek
dialdehidek


dihalogenidek
diizocianátok


diaminok


diolok
ditiolok



A találmány szerinti megoldáshoz alkalmazható ligandumok közül példaként mutatjuk be az L-1 és L-2 jelzésű ligandumokat, ahol L-1 ligandumként (a) általános képletű vegyület, L-2 ligandumként pedig (b) általános képletű vegyület szerepel.

Az (L) ligandumok és (X) kapcsoló vegyületek találmány szerinti kombinációjára példaként homo- és heterodimereket mutatunk be, ahol első ligandumként L-1 szerepel, második ligandumként és kapcsoló csoportként pedig valamely alábbit választjuk:

	L-2/X-1-	L-2/X-2-	L-2/X-3-	L-2/X-4-	L-2/X-5-	L-2/X-6-
	L-2/X-7-	L-2/X-8-	L-2/X-9-	L-2/X-10-	L-2/X-11-	L-2/X-12-
10	L-2/X-13-	L-2/X-14-	L-2/X-15-	L-2/X-16-	L-2/X-17-	L-2/X-18-
	L-2/X-19-	L-2/X-20-	L-2/X-21-	L-2/X-22-	L-2/X-23-	L-2/X-24-
	L-2/X-25-	L-2/X-26-	L-2/X-27-	L-2/X-28-	L-2/X-29-	L-2/X-30-
	L-2/X-31-	L-2/X-32-	L-2/X-33-	L-2/X-34-	L-2/X-35-	L-2/X-36-
	L-2/X-37-	L-2/X-38-	L-2/X-39-	L-2/X-40-	L-2/X-41-	L-2/X-42-
15	L-2/X-43-	L-2/X-44-	L-2/X-45-	L-2/X-46-	L-2/X-47-	L-2/X-48-
	L-2/X-49-	L-2/X-50-	L-2/X-51-	L-2/X-52-	L-2/X-53-	L-2/X-54-
	L-2/X-55-	L-2/X-56-	L-2/X-57-	L-2/X-58-	L-2/X-59-	L-2/X-60-
	L-2/X-61-	L-2/X-62-	L-2/X-63-	L-2/X-64-	L-2/X-65-	L-2/X-66-
	L-2/X-67-	L-2/X-68-	L-2/X-69-	L-2/X-70-	L-2/X-71-	L-2/X-72-
20	L-2/X-73-	L-2/X-74-	L-2/X-75-	L-2/X-76-	L-2/X-77-	L-2/X-78-
	L-2/X-79-	L-2/X-80-	L-2/X-81-	L-2/X-82-	L-2/X-83-	L-2/X-84-
	L-2/X-85-	L-2/X-86-	L-2/X-87-	L-2/X-88-	L-2/X-89-	L-2/X-90-
	L-2/X-91-	L-2/X-92-	L-2/X-93-	L-2/X-94-	L-2/X-95-	L-2/X-96-
	L-2/X-97-	L-2/X-98-	L-2/X-99-	L-2/X-100-	L-2/X-101-	L-2/X-102-
25	L-2/X-103-	L-2/X-104-	L-2/X-105-	L-2/X-106-	L-2/X-107-	L-2/X-108-
	L-2/X-109-	L-2/X-110-	L-2/X-111-	L-2/X-112-	L-2/X-113-	L-2/X-114-
	L-2/X-115-	L-2/X-116-	L-2/X-117-	L-2/X-118-	L-2/X-119-	L-2/X-120-
	L-2/X-121-	L-2/X-122-	L-2/X-123-	L-2/X-124-	L-2/X-125-	L-2/X-126-
	L-2/X-127-	L-2/X-128-	L-2/X-129-	L-2/X-130-	L-2/X-131-	L-2/X-132-
30	L-2/X-133-	L-2/X-134-	L-2/X-135-	L-2/X-136-	L-2/X-137-	L-2/X-138-
	L-2/X-139-	L-2/X-140-	L-2/X-141-	L-2/X-142-	L-2/X-143-	L-2/X-144-
	L-2/X-145-	L-2/X-146-	L-2/X-147-	L-2/X-148-	L-2/X-149-	L-2/X-150-
	L-2/X-151-	L-2/X-152-	L-2/X-153-	L-2/X-154-	L-2/X-155-	L-2/X-156-
	L-2/X-157-	L-2/X-158-	L-2/X-159-	L-2/X-160-	L-2/X-161-	L-2/X-162-
35	L-2/X-163-	L-2/X-164-	L-2/X-165-	L-2/X-166-	L-2/X-167-	L-2/X-168-
	L-2/X-169-	L-2/X-170-	L-2/X-171-	L-2/X-172-		
	L-2/X-173-	L-2/X-174-	L-2/X-175-	L-2/X-176-	L-2/X-177-	L-2/X-178-
	L-2/X-179-	L-2/X-180-	L-2/X-181-	L-2/X-182-	L-2/X-183-	L-2/X-184-
	L-2/X-185-	L-2/X-186-	L-2/X-187-	L-2/X-188-	L-2/X-189-	L-2/X-190-
	L-2/X-191-	L-2/X-192-	L-2/X-193-	L-2/X-194-	L-2/X-195-	L-2/X-196-
5	L-2/X-197-	L-2/X-198-	L-2/X-199-	L-2/X-200-	L-2/X-201-	L-2/X-202-
	L-2/X-203-	L-2/X-204-	L-2/X-205-	L-2/X-206-	L-2/X-207-	L-2/X-208-
	L-2/X-209-	L-2/X-210-	L-2/X-211-	L-2/X-212-	L-2/X-213-	L-2/X-214-

	L-2/X-215-	L-2/X-216-	L-2/X-217-	L-2/X-218-	L-2/X-219-	L-2/X-220-
	L-2/X-221-	L-2/X-222-	L-2/X-223-	L-2/X-224-	L-2/X-225-	L-2/X-226-
10	L-2/X-227-	L-2/X-228-	L-2/X-229-	L-2/X-230-	L-2/X-231-	L-2/X-232-
	L-2/X-233-	L-2/X-234-	L-2/X-235-	L-2/X-236-	L-2/X-237-	L-2/X-238-
	L-2/X-239-	L-2/X-240-	L-2/X-241-	L-2/X-242-	L-2/X-243-	L-2/X-244-
	L-2/X-245-	L-2/X-246-	L-2/X-247-	L-2/X-248-	L-2/X-249-	L-2/X-250-
	L-2/X-251-	L-2/X-252-	L-2/X-253-	L-2/X-254-	L-2/X-255-	L-2/X-256-
15	L-2/X-257-	L-2/X-258-	L-2/X-259-	L-2/X-260-	L-2/X-261-	L-2/X-262-
	L-2/X-263-	L-2/X-264-	L-2/X-265-	L-2/X-266-	L-2/X-267-	L-2/X-268-
	L-2/X-269-	L-2/X-270-	L-2/X-271-	L-2/X-272-	L-2/X-273-	L-2/X-274-
	L-2/X-275-	L-2/X-276-	L-2/X-277-	L-2/X-278-	L-2/X-279-	L-2/X-280-
	L-2/X-281-	L-2/X-282-	L-2/X-283-	L-2/X-284-	L-2/X-285-	L-2/X-286-
20	L-2/X-287-	L-2/X-288-	L-2/X-289-	L-2/X-290-	L-2/X-291-	L-2/X-292-
	L-2/X-293-	L-2/X-294-	L-2/X-295-	L-2/X-296-	L-2/X-297-	L-2/X-298-
	L-2/X-299-	L-2/X-300-	L-2/X-301-	L-2/X-302-	L-2/X-303-	L-2/X-304-
	L-2/X-305-	L-2/X-306-	L-2/X-307-	L-2/X-308-	L-2/X-309-	L-2/X-310-
	L-2/X-311-	L-2/X-312-	L-2/X-313-	L-2/X-314-	L-2/X-315-	L-2/X-316-
25	L-2/X-317-	L-2/X-318-	L-2/X-319-	L-2/X-320-	L-2/X-321-	L-2/X-322-
	L-2/X-323-	L-2/X-324-	L-2/X-325-	L-2/X-326-	L-2/X-327-	L-2/X-328-
	L-2/X-329-	L-2/X-330-	L-2/X-331-	L-2/X-332-	L-2/X-333-	L-2/X-334-
	L-2/X-335-	L-2/X-336-	L-2/X-337-	L-2/X-338-	L-2/X-339-	L-2/X-340-
	L-2/X-341-	L-2/X-342-	L-2/X-343-	L-2/X-344-	L-2/X-345-	L-2/X-346-
30	L-2/X-347-	L-2/X-348-	L-2/X-349-	L-2/X-350-	L-2/X-351-	L-2/X-352-
	L-2/X-353-	L-2/X-354-	L-2/X-355-	L-2/X-356-	L-2/X-357-	L-2/X-358-
	L-2/X-359-	L-2/X-360-	L-2/X-361-	L-2/X-362-	L-2/X-363-	L-2/X-364-
	L-2/X-365-	L-2/X-366-	L-2/X-367-	L-2/X-368-	L-2/X-369-	L-2/X-370-
	L-2/X-371-	L-2/X-372-	L-2/X-373-	L-2/X-374-	L-2/X-375-	L-2/X-376-
35	L-2/X-377-	L-2/X-378-	L-2/X-379-	L-2/X-380-	L-2/X-381-	L-2/X-382-
	L-2/X-383-	L-2/X-384-	L-2/X-385-	L-2/X-386-	L-2/X-387-	L-2/X-388-
	L-2/X-389-	L-2/X-390-	L-2/X-391-	L-2/X-392-	L-2/X-393-	L-2/X-394-
	L-2/X-395-	L-2/X-396-	L-2/X-397-	L-2/X-398-	L-2/X-399-	L-2/X-400-
	L-2/X-401-	L-2/X-402-	L-2/X-403-	L-2/X-404-	L-2/X-405-	L-2/X-406-
	L-2/X-407-	L-2/X-408-	L-2/X-409-	L-2/X-410-	L-2/X-411-	L-2/X-412-
	L-2/X-413-	L-2/X-414-	L-2/X-415-	L-2/X-416-	L-2/X-417-	L-2/X-418-

és így tovább.

Alkalmazási terület, vizsgálatok és a beadás módja

Alkalmazási terület

A találmány szerinti több ponton kötődő vegyületek ß2-adrenerg receptoragonisták. Ennek értelmében, a találmány szerinti vegyületek, valamint az ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények eredményesen adhatók olyan betegségek kezelésére és megelőzésére, amelyeknél a ß2-adernerg receptor játszik szerepet, ezen betegségek közül említjük meg az asztmát, bronchitist és hasonlókat. A találmány szerinti vegyületek eredményesen adhatók az idegrendszer sérüléseinek kezelésére és az idő előtti vajúdás és szülés megelőzésére. Ezen kívül a találmány szerinti vegyületek eredményesen adhatók a metabolikus rendellenességek, mint elhízottság, diabetes és hasonlók kezelésére.

Vizsgálati módszerek

Az (I) általános képletű vegyületek ß2-adrenerg receptoragonista hatása a szakember számára jól ismert in vitro vizsgálatokkal igazolható, ezen vizsgálatokat az 1-es és 2-es biológiai példákban ismetetjük. Ex vivo vizsgálatokat ismertetnek Ball, D. I. és munkatársai [„Salmeterol a Novel, Long-acting ß2-Adrenergic Agonist: Characterization of Pharmacological Activity in Vitro and in Vivo"" Br. J. Pharmacol., 104, 665-671 (1991); Linden A. és munkatársai, „Sameterol., Formoterol, and Salbutamol in the Isolated Guinea-Pg Trachea: Differences in Maximum Relaxant Effect and Potency but not in Functional Antagonism. Thorax, 48, 547-553 (1993); valamint Bials A. T. és munkatársai, Investigations into Factors Determining the Duration of Action of the ß2-Adrenoreceptor Agonist, Salmeterol. Br. J. Pharmacol., 108, 505-515 (1993); valamint Ball D. I. és munkatársai által ismertetett in vivo vizsgálati módszerek: „Salmeterol a Novel, Long-acting ß2-Adrenergic Agonist: Characterization of Pharmacological Activity in Vitro in Vivo" Br. J. Pharmacol., 104, 665-671 (1991); Kikkawa H. és munkatársai, „RA-2005, a Novel, Long-acting, and

Selective ß-2-Adrenoreceptor Agonist Characterization of its in vivo Bronchodilating Action in Guinea Pigs and Cats in Comparison with other ß-2-Agonists", Biol. Pharm. Bull., 17, 1047-1052 (1994); és Anderson G. P., „Formeterol: Pharmacology, Colecular basis of Agonism. and Mechanism of Long Duration of a Highly Potent and Selective ß-2-Adrenoreceptor Agonist Bronchodilator, Life Sciences, 52, 2145--2160 (1993)].

Gyógyászati készítmények

A találmány szerinti vegyületeket a gyógyászati kezelések céljára általában gyógyászati készítmények formájában adjuk. A hatóanyagok adhatók különböző úton, így orálisan, rektálisan, transzdermálisan, szubkután, intravénásan, intramuszkulárisan vagy intranazálisan. E vegyületek hatásosak injekció formájában beadva, belélegeztetve vagy orális készítmények alakjában. Ezen készítmények a gyógyszerészeti gyakorlatból jól ismert módszerrel állíthatók elő és legalább egy hatóanyagot tartalmaznak.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények hatóanyagként egy vagy több találmány szerinti vegyületet, valamint gyógyászatilag megfelelő vivőanyagokat tartalmaznak. A gyógyászati készítmények előállításánál a hatóanyagot általában egy vivőanyaggal elkeverjük, meghígítjuk vagy vivőanyagba bezárjuk, a vivőanyag alkalmazható kapszula, tasak, papír vagy egyéb tartóedény formájában. Amikor a vivőanyag hígítószerként is szerepel, úgy ez lehet szilárd, félszilárd vagy folyékony és ez a hatóanyag hordozójaként, vivőanyagaként vagy közegeként szolgál. A készítmények kialakíthatók tabletták, pirulák, porok, gyógycukorkák, tasakok, elixírek, szuszpenziók, emulziók, oldatok szirupok, aeroszolok (szilárd vagy folyékony közegben), kenőcsök formájában (amelyek akár 10 tömeg% hatóanyagot is tartalmazhatnak) lágy- vagy kemény zselatinkapszulák, kúpok, steril injekciós oldatok és sterilen csomagolt porok formájában.

A készítmények előállításánál szükség lehet arra, hogy a hatóanyagot a többi komponenssel való összekeverést megelőzően megfelelő részecskeméretre őröljük.

Amennyiben a hatóanyag lényegében oldhatatlan, úgy általában 0,06 mm-nél kisebb részecskeméretűre őröljük. Amennyiben a hatóanyag lényegében vízoldható, úgy a hatóanyagnak a készítményben való egyenletes eloszlásának biztosítására a részecskeméretet őrléssel, például mintegy 0,40 mm-re állítjuk be.

A megfelelő vivőanyagokra példaként említjük meg a laktózt, dextrózt, szacharózt, szorbitot, mannitot, keményítőket, gumi akáciát, kalcium-foszfátot, alginátokat, tragakantot, zselatint, kalcium-szilikátot, mikrokristályos cellulózt, poli(vinil-pirrolidon)-t, cellulózt, a steril vizet, szirupokat és metil-cellulózt. A készítmények ezen kívül tartalmazhatnak csusztatószereket (lubrikánsokat), mint talkumot, magnézium-sztearátot és ásványolajat; nevesítőszereket; emulgeáló- és szuszpendálószereket; konzerválószereket, mint metil- és propil-hidroxi-benzoátokat; édesítőszereket, valamint ízanyagokat. A találmány szerinti készítményeket oly módon alakítjuk ki, hogy azok biztosítsák a hatóanyag gyors, tartós vagy késleltetett leadását a betegnek történő beadást követően. Ezt ismert módszerek segítségével érjük el.

A készítményeket előnyösen dózisegységek alakjában készítjük el, ahol mindegyik egység mintegy 0,001 - 1 g, gyakrabban mintegy 1 - 30 mg hatóanyagot tartalmaz. A „dózisegység alakok" kifejezés fizikailag különálló egységekre vonatkozik, amelyek beadhatók humán személyeknek vagy egyéb állatoknak; mindegyik egység előre meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmaz megfelelő gyógyászati vivőanyagokkal együtt, figyelembe véve az elérni kívánt gyógyászati hatást. A gyógyászati készítményben az (I) általános képletű vegyület előnyösen legfeljebb mintegy 20 tömeg%-ot, még előnyösebben legfeljebb mintegy 15 tömeg%-ot tesz ki, amit gyógyászatilag megfelelő közömbös vivőanyag egészít ki 100 %-ra.

A hatóanyag széles dózistartományban hatásos, általában gyógyászatilag hatásos mennyiségben adjuk be. Hangsúlyozni szeretnénk, hogy a hatóanyag beadandó dózisát az orvos határozza meg a körülmények figyelembe vételével, ide értve a kezelt

betegség jellegét, a beadás módját, a választott vegyületet és ennek viszonylagos hatását, a kezelt beteg korát, testtömegét, a hatóanyagra adott egyedi válaszát, a beteg szimptómáinak súlyosságát és így tovább.

Amennyiben szilárd készítményeket, így tablettákat állítunk elő, a fő hatóanyagot gyógyászatilag megfelelő vivőanyaggal elegyítjük, így a hatóanyag szilárd homogén elegyét (előkészítményt) készítjük el. Amikor ezen elegy homogén jellegéről beszélünk, ez azt jelenti, hogy a hatóanyag egyenletesen van diszpergálva a keverékben vagy készítményben, így egyenlő mértékben hatásos dózisegységekre osztható az elegy, amikoris tabletták, pirulák és kapszulák készíthetők. Ezen szilárd előkészítményt azután dózisegységekre osztjuk, amelyek például 0,1 - 500 mg hatóanyagot tartalmaznak.

A találmány szerinti tablettákat vagy drazsékat, pirulákat ezután bevonhatjuk annak érdekében, hogy tartós hatású termékhez jussunk. Így például a tabletták vagy pirulák tartalmazhatnak egy belső dózist és egy külső dóziskomponenst, ez utóbbi bevonatot képez a belső dózison. A két komponenst enteroszolvens réteg választhatja el, ami megakadályozza, hogy a belső komponens a gyomorban szétessen, így a belső komponens sértetlenül jut a duodenumba és a hatóanyag kibocsátás késleltetve megy végbe. Számos különböző anyag használható enteroszolvens rétegként vagy bevonatként, ezek közül említjük meg a polimer savakat és a polimer savak elegyét, valamint a sellakot, cetil-alkoholt és cellulóz-acetátot.

A találmány szerinti új készítmények készülhetnek folyadék formájában is orális vagy injekció útján történő beadásra, ide tartoznak a vizes oldatok, a megfelelően ízesített szirupok, a vizes vagy olajos szuszpenziók, ízesített emulziók, amelyek készülhetnek étkezési olajokkal, mint kukoricacsíra-olajjal, gyapotmag-olajjal, szezámolajjal, kókuszdió-olajjal vagy földimogyoró-olajjal, továbbá készülhetnek elixírek is hasonló gyógyászati vivőanyagokkal.

A belélegzésre vagy befújásra szánt készítmények lehetnek oldatok vagy szuszpenziók, ezek gyógyászatilag megfelelő vizes vagy szerves oldószerekkel vagy ezek elegyével készülhetnek, de előállíthatók por formájában is. A folyékony vagy szilárd készítmények a fentiekben ismertetett gyógyászatilag megfelelő vivőanyagokat tartalmazhatják. Előnyösen ezen készítményeket orális vagy nazális légúton keresztül adjuk, így lokális vagy szisztémiás hatást biztosítva. A gyógyászatilag megfelelő oldószerekkel készült készítményeket közömbös gázzal ködde alakíthatjuk. A ködde alakított oldatokat közvetlenül a ködképző berendezésből inhalálja a beteg, vagy pedig a ködképző berendezést archoz illeszthető sátorhoz vagy időnként pozitív nyomással működő lélegeztető géphez kapcsoljuk. Az oldat, szuszpenzió vagy por alakú készítményeket orálisan vagy nazálisan olyan berendezések segítségével adjuk, amelyek a készítményeket megfelelő módon adagolják.

Példák

A találmány világosabb megértését szolgálják az alábbiakban bemutatott előállítási módszerek és példák. Ezek azonban kizárólag a találmány szemléltetését szolgálják és nem tekinthetők az oltalmi kör korlátjaként.

A leírásban alkalmazott rövidítések jelentését az alábbiakban szemléltetjük. Hacsak másként nincs feltüntetve, a hőmérséklet adatok Celsius fokban vannak megadva. Amennyiben egy rövidítés jelentése nincs feltüntetve, úgy ott az általánosan elfogadott értelmezésről van szó.

Å	= Angström
cm	= centiméter
DCC	= diciklohexil-karbodiimid
DMF	= N,N-dimetil-formamid
DMSO	= dimetil-szulfoxid
g	= gramm

HPLC	= nagyteljesítményű folyadékkromatográfia
MEM	= minimális esszenciális tápközeg
mg	= milligramm
MIC	= minimális inhibitor koncentráció
min	= perc
ml	= milliliter
mm	= milliméter
mmól	= millimól
n	= normál
THF	= tetrahidrofurán
µl	= mikroliter
µm	= mikron
R_f	= retenciós állandó
NMR	= mágneses magrezonancia
ESMS	= elektrospray tömegspektrum
ppm	= rész/millió.

Előállítási példák

1. példa

transz-1,4-bisz{N-[2-(4-Hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-hidroxi-etil]-amino}--ciklohexán előállítása; (101) képletű vegyület (az 5. reakcióvázlat szerint)

1. Lépés

5,0 g (25,7 mmól) (11) képletű 5-acetil-szalicilsav-metil-észter 44 ml dimetil--szulfoxiddal készült oldatához 48 %-os hidrogén-bromidot adunk. Az elegyet 55°C hőmérsékleten 24 óra hosszat keverjük, majd mintegy 200 ml jég/víz szuszpenzióhoz öntjük, ekkor halványsárga színű szilárd termék válik le. A szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük, 200 ml vízzel mossuk, szárítjuk, így (12) képletű α,α-dihidroxi-4-hidroxi-

-3-metoxi-karbonil-acetofenonhoz jutunk. A terméket mintegy 200 ml dietil-éterben újra szuszpendáljuk, szűrjük, majd szárítjuk; 3,41 g (59 %) tiszta termékhez jutunk. R_f = 0,8 (10 % MeOH/CH_2Cl_2).

^{1}H-NMR (4/1 $CDCl_3$/CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 8,73-8,72 (d, 1H), 8,28-8,24 (dd, 1H), 7,08-7,05 (d, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,01 (s, 3H).

2. Lépés

0,3 g (1,33 mmól) (12) képletű α,α-dihidroxi-4-hidroxi-3-metoxi-karbonil-acetofenon 10 ml THF-el készült szuszpenziójához 76 mg (0,66 mmól) transz-1,4-diamino-cikohexán 5 ml THF-el készült oldatát adagoljuk. Az így kapott szuszpenziót nitrogéngáz bevezetése közben szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük, ekkor a TLC vizsgálat eredménye szerint az iminképződés teljessé válik. Az oldatot jeges fürdőn lehűtjük, majd felesleges mennyiségű, hexánnal készült 2 mól/l BH_3-Me_2S (4 ml, 8 mmól) reagenst adunk az oldathoz. A kapott elegyet lassan szobahőmérsékletre felmelegítjük, majd nitrogéngáz bevezetése közben visszafolyató hűtő alkalmazásával 4 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegy lehűtése után 5 ml MeOH-val a felesleges mennyiségű 2 mól/l BH_3Me_2S-t elbontjuk. Az elegyet 30 percig keverjük, az így nyert felhős oldatot vákuumban bepároljuk, így halványbarna színű szilárd termékhez jutunk. A szilárd anyagot 20 ml EtOAc/hexán 1:2 arányú eleggyel mossuk, majd szárítjuk. A nyers terméket 0,5 % TFA tartalmú 50 % MeCN/H_2O elegyben feloldjuk, majd preparatív méretű, nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás művelettel (HPLC) tisztítjuk, e lépéshez lineáris gradienst alkalmazunk (5 % → 50 % MeCN/H_2O, 50 percig, 20 ml/perc; detektálás 254 nm-nél). Az UV abszorpciót mutató frakciókat LC-MS művelettel vizsgálva a (13) képletű transz-1,4-bisz{N-[2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-hidroxi-etil]-amino}-ciklohexánt elkülönítjük.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 7,35 (d, 2H), 7,18 (dd, 2H), 6,80-678 (d, 2H), 4,88-4,86 (m, 2H), 4,65 (s, 4H), 3,15 (széles s, 4H), 2,89 (m, 2H), 1,68-1,55 (széles m, 4H). ESMS a $C_{24}H_{34}N_2O_6$ képlet alapján: számított: 446,5, talált: 447,5 $(M+H)^-$.

14. vegyület

A fentiekben leírtak szerint eljárva de transz-1,4-diamino-ciklohexán helyett 4,4'-metilén-bisz(ciklohexil-amin)-t alkalmazva bisz{4,4'-[N-[2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil--fenil)-2-hidroxi-etil]-amino]-ciklohexán}-metánhoz jutunk.

ESMS a $C_{31}H_{46}N_2O_6$ képlet alapján: számított: 542,7, talált: 543,6 $(M+H)^-$.

15. vegyület

A fentiekben leírtak szerint eljárva de transz-1,4-diamino-ciklohexán helyett 1,3-ciklohexán-bisz(ciklohexil-amin)-t alkalmazva 1,3-bisz{N-[2-(4-hidroxi-3-hidroxi--metil-fenil)-2-hidroxi-etil]-amino-metil}-ciklohexánhoz jutunk.

ESMS a $C_{27}H_{38}N_2O_6$ képlet alapján: számított: 474,6, talált: 475,3 $(M+H)^+$.

16. vegyület

A fentiekben leírtak szerint eljárva de transz-1,4-diamino-ciklohexán helyett 1,8--diamino-p-mentánt alkalmazva 1,8-bisz{N-[2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-hidroxi--etil]-amino}-p-mentánhoz jutunk.

ESMS a $C_{28}H_{42}N_2O_6$ képlet alapján: számított: 502,6, talált: 503,3 $(M+H)^+$.

17. vegyület

A fentiekben leírtak szerint eljárva de transz-1,4-diamino-ciklohexán helyett 1,4-bisz(3-amino-propil)-piperazint alkalmazva 1,4-bisz{3-[[N-2-(4-hidroxi-3-hidroxi--metil-fenil)-2-hidroxi-etil]-amino]-propil}-piperazinhoz jutunk.

ESMS a $C_{28}H_{44}N_2O_6$ képlet alapján számított: 532,6, talált: 533,3 $(M+H)^+$ 555,0 (M+Na).

18. vegyület

A fentiekben leírtak szerint eljárva de transz-1,4-diamino-ciklohexán helyett p-xililol-diamint alkalmazva 1,4-bisz{N-[2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-hidroxi-etil]--amino-metil}-benzolhoz jutunk. ESMS a $C_{26}H_{32}N_2O_6$ képlet alapján: számított: 468,5, talált: 469,3 $(M+H)^+$, 492,0 $(M+Na)^-$.

19. vegyület

A fentiekben leírtak szerint eljárva de transz-1,4-diamino-ciklohexán helyett m--xililol-diamint alkalmazva 1,3-bisz{N-[2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-hidroxi-etil]--amino-metil}-benzolhoz jutunk. ESMS a $C_{26}H_{32}N_2O_6$ képlet alapján: számított: 468,5, talált: 469,3 $(M+H)^+$, 492,0 $(M+Na)^-$.

20. vegyület

A fentiekben leírtak szerint eljárva de transz-1,4-diamino-ciklohexán helyett 2--amino-benzil-amint alkalmazva 1-{N-[2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-hidroxi-etil]--amino-metil}-2-{N-[2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-hidroxi-etil]-amino}-benzolhoz jutunk. ESMS a $C_{25}H_{30}N_2O_6$ képlet alapján: számított: 454,5, talált: 455,3 $(M+H)^+$.

21. vegyület

A fentiekben leírtak szerint eljárva de transz-1,4-diamino-ciklohexán helyett 2--(4-amino-fenil)-etil-amint alkalmazva 1-{2-[N-2-[(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2--hidroxi-etil]-amino]-etil}-2-{N-[2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-hidroxi-etil]-amino]--benzolhoz jutunk. ESMS a $C_{26}H_{32}N_2O_6$ képlet alapján: számított: 468,5, talált: 469,3 $(M+H)^+$.

22. vegyület

A fentiekben leírtak szerint eljárva de transz-1,4-diamino-ciklohexán helyett 4,4'--oxi-dianilint alkalmazva 4,4'-bisz{N-[2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-hidroxi-etil]--amino}-fenil-éterhez jutunk. ESMS a $C_{30}H_{32}N_2O_6$ képlet alapján: számított: 532,6, talált: 533,3 $(M+H)^+$, 556,1 $(M+Na)^-$.

23. vegyület

A fentiek szerint eljárva de transz-1,4-diamino-ciklohexán helyett 2-amino-benzil-amint alkalmazva 1-{N-[2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-hidroxi-etil]-amino-metil}-4-{N-[2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-hidroxi-etil]-amino}-benzolhoz jutunk.

ESMS a $C_{25}H_{30}N_2O_6$ képlet alapján: számított: 454,4, talált: 455,5 $(M+H)^+$, 477,3 $(M+Na)^+$.

2. példa

1-{2-[N-2-[(4-Hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-(hidroxi-etil)-amino]-etil}-4-{N-[2--fenil-1-hidroxi-etil]-amino]-benzol előállítása; (102) képletű vegyület (a 6. reakció-vázlat szerint)

0,3 g (1,33 mmól) 1. példa 1. lépése szerint előállított (12) képletű α,α-dihidroxi--4-hidroxi-3-metoxi-karbonil-acetofenon 10 ml THF-el készült szuszpenziójához 0,181 g (1,33 mmól) (25) képletű 2-(4-amino-fenil)-etil-amin 5 ml THF-el készült oldatát adjuk. Az így kapott szuszpenziót nitrogénatmoszférában szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük, majd 0,2 g (1,32 mmól) (24) képletű α,α-dihidroxi-acetofenont adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük, a TLC vizsgálat szerint az iminképződés ekkor teljessé válik. A reakcióelegyet jeges fürdőn lehűtjük, majd felesleges mennyiségű 2 mól/l BH_3-Me_2S-t adunk hozzá (hexánnal készült oldat, 9 ml, 18 mmól). Az így kapott elegyet lassan hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával nitrogéngáz bevezetése közben 4 óra hosszat forraljuk. Lehűtés után a felesleges mennyiségű BH_3-Me_2S-t 10 ml MeOH-val elbontjuk. Az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, ezután az oldatot vagy felhős szuszpenziót vákuumban betöményítve halványbarnás színű szilárd anyaghoz jutunk. A kapott szilárd terméket 20 ml EtOAc/hexán 1:2 arányú elegygyel mossuk, ezután szárítjuk. A nyers terméket 0,5 % TFA tartalmú 50 % MeCN/H_2O elegyben feloldjuk, majd preparatív méretű nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás művelettel (HPLC) tisztítjuk, lineáris gradienst alkalmazva (5 % → 50 % MeCN/H_2O; 50

percig, 20 ml/perc; detektálás 254 nm-nél). Az UV abszorbciót mutató frakciókat LC-MS vizsgálattal ellenőrizve, lokalizáljuk az 1-{2-[N-2-[(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2--hidroxi-etil]-amino]-etil}-4-{N-[2-fenil-2-hidroxi-etil]-amino]-benzolt, ami (26) képletű csopor-tot tartalmazó vegyület.

ESMS a $C_{25}H_{30}N_2O_4$ képlet alapján: számított: 422,5, talált: 423,3 $(M+H)^+$.

27. vegyület

A fentiekben leírtak szerint eljárva, azonban α,α-dihidroxi-4-hidroxi-3-metoxi--karbonil-acetofenont α,α-dihidroxi-acetofenonnal helyettesítve 1-{2-[N-[2-fenil-2--hidroxi-etil]-amino-etil}-4-[N-(2-fenil-2-hidroxi-etil)-amino]-benzolhoz jutunk.

ESMS a $C_{24}H_{28}N_2O_8$ képlet alapján: számított: 376,5, talált: 377,0 $(M+H)^+$.

3. példa

1-{2-[N-2-(4-Hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-(hidroxi-etil)-amino]-etil}-4-[N-(2-fenil--2-hidroxi-etil)-amino]-benzol előállítása; (103) képletű vegyület (a 7. reakcióvázlat szerint)

1. Lépés

20 g (147 mmól) (25) képletű 4-(2-amino-etil)-anilin 250 ml metanollal készült oldatához 32,4 g (148 mmól) $(Boc)_2O$ 50 ml metanollal készült oldatát adjuk szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 24 óra hosszat keverjük, majd szárazra betöményítve halványsárga színű olajos maradékhoz jutunk. Az olaj lassan megszilárdul, ezt 5 % $MeOH/CH_2Cl_2$ elegyben feloldjuk és flash-kromatográfiás művelettel tisztítjuk (szilikagél, 3-10 % $MeOH/CH_2Cl_2$). Tisztítás után 32,95 g (95 %) (28) képletű 4-(N-Boc--2-amino-etil)-anilint kapunk halványsárga szilárd anyag formájában; R_f = 0,6, 10 % $MeOH/CH_2Cl_2$.

$_1$H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 6,96-6,93 (d, 2H), 6,69-6,65 (d, 2H), 3,20-3,13 (q, 2H), 2,63-2,58 (t, 2H), 1,41 (s, 9H).

2. Lépés

1,25 g (5,29 mmól) (28) képletű 4-(N-Boc-2-amino-etil)-anilint 30 ml metanolban feloldunk, majd 0,708 g (5,28 mmól) (24) képletű fenil-glioxált adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd 0,665 g (10,6 mmól) $NaCNBH_3$-t adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 12 óra hosszat keverjük, betöményítjük, majd flash-kromatográfiás művelettel tisztítjuk (szilikagéllel töltött oszlop, 2 → 5 %MeOH/CH_2Cl_2), így 1,71 g (91 %) N-(2-fenil-2-hidroxi-etil)-4-(N--Boc-2-amino-etil)-anilinhez jutunk halványsárga színű olaj formájában. R_f = 0,18, 5 % MeOH/CH_2Cl_2.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 7,4-7,25 (m, 5H), 7,0-6,95 (d, 2H), 6,63-6,60 (d, 2H), 4,85-4,79 (dd, 1H), 3,3-3,21 (t, 2H), 3,2-3,15 (m, 2H), 2,64-2,5 (t, 2H), 1,42 (s, 9H).

3. Lépés

1,7 g (4,77 mmól) N-(2-fenil-2-hidroxi-etil)-4-(N-Boc-2-amino-etil)-anilin 10 ml metilén-kloriddal készült oldatát jeges fürdőn lehűtjük, majd lassan nitrogéngáz bevezetése közben 10 ml TFA-t adagolunk hozzá. A reakciólegyet 1 óra hosszat keverjük, betöményítés után halványsárga színű olajhoz jutunk. A nyers olajat fordított fázisú HPLC művelettel tisztítjuk (10 % → 40 % MeCN/H_2O; 50 perc; 20 ml/perc), így 1,1 g (29) képletű N-(2-fenil-2-hidroxi-etil)-4-(2-amino-etil)-anilinhez jutunk TFA-só formájában.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 7,42-7,3 (m, 5H), 7,29-7,25 (d, 2H), 7,12-7,0 (d, 2H), 4,85-4,82 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,18-3,1 (t, 2H), 2,98-2,94 (t, 2H).

ESMS a $C_{16}H_{20}N_2O_1$ képlet alapján: számított: 256,4, talált: 257,1 $(M+H)^+$, 278,8 $(M+Na)^-$, 513,4 $(2M+H)^+$.

4. Lépés

1,1 g (2,3 mmól) (29) képletű N-(2-fenil-2-hidroxi-etil)-4-(2-amino-etil)-anilin--trifluor-ecetsav sójának 10 ml metanollal készült oldatához 0,93 ml 5 normál NaOH oldatot adagolunk. 10 percig végzett keverés után az oldatot szárazra betöményítjük. A maradékot 25 ml THF-ben feloldjuk, majd 0,514 g (2,27 mmól) (12) képletű α,α--dihidroxi-4-hidroxi-3-metoxi-karbonil-acetofenont adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 12 óra hosszat keverjük, majd 0°C hőmérsékletre lehűtve és nitrogéngáz átáramoltatása közben 1,14 ml (10 mól/l) BH_3/Me_2S-t adunk hozzá. A reakcióelegyet lassan szobahőmérséletre hagyjuk felmelegedni, ezen a hőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával 4 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, majd lassan 10 ml metanolt adagolunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd betöményítjük, az így kapott szilárd maradékot 20 ml MeOH-ban (10 % TFA tartalmú) feloldjuk. A szerves fázist betöményítve halványsárga színű olajhoz jutunk, amit fordított fázisú HPLC művelettel tisztítunk (10 % → 30 % MeCN/H_2O; 50 perc; 20 ml/perc); 0,65 g (30) képletű 1-{2-[N--2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-hidroxi-etil]-amino]-etil}-4-[-(2-fenil-2-hidroxi-etil)--amino]-benzolt kapunk TFA-só formájában.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 7,42-7,3 (m, 6H), 7,28-7,24 (d, 2H), 7,18-7,14 (dd, 1H), 7,1-7,07 (d, 2H), 6,80-6,77 (d, 1H), 4,86-4,82 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,44-3,34 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,20-3,14 (m, 2H), 3,04-2,96 (m, 2H).

ESMS a $C_{25}H_{30}N_2O_4$ képlet alapján: számított: 422,5, talált: 423,1 $(M+H)^-$, 404,7 $(M-1H_2O)^-$, 387,1 $(M-2H_2O)^-$.

4. példa

1-{2-[N-2-(4-Hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-hidroxi-etil]-amino-etil}-4-[N-(2--fenil-2-(S)-hidroxi-etil)-amino]-benzol előállítása; (104) képletű vegyület (a 8. reakcióvázlat szerint)

1. Lépés

7,0 g (29,6 mmól) (28) képletű 4-(N-Boc-2-amino-etil)-anilin 100 ml etanollal készült oldatát és 3,56 g (29,6 mmól) (R)-sztirol-oxidot visszafolyató hűtő alkalmazásával 24 óra hosszat forralunk. A szerves oldószert eltávolítva halványsárga színű szilárd termékhez jutunk. Flash-kromatográfiás művelettel (szilikagél, EtOAc/hexán 1:2 → EtOAc/hexán 3:1 → 3 % MeOH tartalmú EtOAc/hexán 3:1 arányú elegy) N-2-fenil-2--(S)-hidroxi-etil)-4-(N-Boc-2-amino-etil)-anilint különítünk el. R_f = 0,39, 3 % MeOH/CH_2Cl_2.

2. Lépés

2,5 g (7,0 mmól) N-(2-fenil-2-(S)-hidroxi-etil)-4-(N-Boc-2-amino-etil)-anilin 15 ml CH_2Cl_2-vel készült oldatát nitrogéngáz bevezetése közben jeges fürdőn lehűtjük, majd óvatosan 15 ml TFA-t adagolunk hozzá. A reakcióelegyet 2 óra hosszat 0°C hőmérsékleten keverjük, majd vákuumban betöményítjük. A nyers terméket 20 % MeCN/H_2O-ban feloldva és preparatív fordított fázisú HPLC művelettel tisztítva (5 → 2 % MeCN/H_2O; 50 perc; 254 nm; 20 ml/perc) N-(2-fenil-2-(S)-hidroxi-etil)-4-(2-amino--etil)-anilin-trifluor-ecetsav-sóját kapjuk színtelen olaj formájában (31) képletű vegyület.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 7,45-7,25 (m, 9H), 4,9 (dd, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,21-3,15 (t, 2H), 3,05-2,95 (t, 2H).

ESMS a $C_{16}H_{20}N_2O_1$ képlet alapján: számított: 256,4, talált: 257,1 $(M+H)^+$, 280,2 $(M+Na)^+$.

3. Lépés

0,144 g (0,3 mmól) (31) képletű N-(2-fenil-2-(S)-hidroxi-etil)-4-(2-amino-etil)--anilin-trifluor-ecetsavsó 10 ml metanollal készült oldatához 0,625 ml normál vizes NaOH oldatot adunk. Az oldatot szárazra betöményítjük, a maradékot 5 ml vízmentes THF-ben feloldjuk. 0,067 g (0,3 mmól) (12) képletű α,α-dihidroxi-4-hidroxi-3-metoxi--karbonil-acetofenon hozzáadása után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 12 óra

hosszat keverjük. Az elegyhez 0,2 ml (2 mól/l) BH_3-Me_2S-t adunk 0°C hőmérsékleten, majd az elegyet 75°C-on 6 óra hosszat hőkezeljük. A reakcióelegyet jégfürdőn lehűtjük, óvatosan 5 ml MeOH hozzáadásával a reakciót leállítjuk, majd az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. A szerves fázist eltávolítva, a maradékot 20 ml TFA/MeOH 1:9 arányú elegyében feloldjuk, majd betöményítjük. A nyers terméket 20 % MeCN/H_2O elegyben feloldjuk és preparatív HPLC művelettel tisztítjuk (5 → 20 % MeCN/H_2O; 20 ml/perc; 254 nm); így (33) képletű 1-{2-[N-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil--fenil)-2-hidroxi-etil]-amino]-etil}-4-[N-(2-fenil-2-(S)-hidroxi-etil)-amino]-benzolhoz jutunk.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 7,42-7,29 (m, 8H), 7,22-7,18 (d, 2H), 7,17-7,14 (dd, 1H), 6,80-6,77 (d, 1H), 4,9-4,85 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,5-3,34 (m, 2H), 3,28-3,25 (m, 2H), 3,19-3,14 (m, 2H), 3,04-2,98 (m, 2H).

ESMS a $C_{25}H_{30}N_2O_4$ képlet alapján: számított: 422,5, talált: 423,1 $(M+H)^+$, 446,1 $(M+Na)^+$.

A 4. példában leírtak szerint eljárva, azonban az (R)-szitrol-oxidot (S)-szitrol--oxiddal helyettesítve 1-{2-[N-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-hidroxi-etil]-amino]--etil}-N-[4-(2-fenil-2-(R)-hidroxi-etil)-amino]-benzolhoz jutunk; (34) képletű vegyület.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 7,42-7,28 (m 8H), 7,20-7,1 (m, 3H), 6,80-6,77 (d, 1H), 4,9-4,85 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,45-3,34 (m, 2H), 3,28-3,25 (m, 2H), 3,19-3,15 (m, 2H), 3,04-2,98 (m, 2H).

ESMS a $C_{25}H_{30}N_2O_4$ képlet alapján: számított: 422,5, talált: 423,1 $(M+H)^+$, 466,1 $(M+Na)^+$.

5. példa

1,6-bisz{4-(N-[2-(4-Hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-hidroxi-etil]-amino-hexil-oxi--propil]-fenoxi}-hexán előállítása; (105) képletű vegyület (a 9. reakcióvázlat szerint)

1. Lépés

3,3 g (21,7 mmól) (35) képletű 3-(4-hidroxi-fenil)-1-propanol és 3,5 g (8,88 mmól)1,6-dijód-hexán 40 ml dimetil-szulfoxiddal készült oldatát nitrogéngázzal gázmentesítjük és telítjük, majd 4,5 g (32,56 mmól) kálium-karbonátot adunk hozzá. A reakcióelegyet nitrogéngáz bevezetése közben 80°C hőmérsékleten 18 óra hosszat keverjük, majd 150 ml telített nátrium-klorid-oldattal meghígítjuk. A keletkezett vegyületet 200 ml EtOAc-vel extraháljuk, a szerves extraktumot 0,1 normál NaOH oldattal, valamint telített nátrium-klorid-oldattal mossuk és $MgSO_4$-gyel szárítjuk. A szerves fázist vákuumban eltávolítva halványbarna színű szilárd termékhez jutunk. A szilárd anyagot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, hexán/EtOAc 4:1 → 5 % MeOH tartalmú hexán/EtOAc 1:1) 2,23 g (36) képletű 1,6-bisz[4-(3-hidroxi-propil)--fenoxi]-hexánt kapunk 65 %-os hozammal; R_f = 0,17, (hexán/EtOAC 1:1).

^{1}H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 7,08-7,05 (d, 4H), 6,80-6,77 (d, 4H), 3,93-3,89 (t, 4H), 3,56-3,52 (t, 4H), 2,64-2,56 (t, 4H), 1,81-1,69 (m, 8H), 1,44-1,21 (m, 4H).

2. Lépés

0°C hőmérsékleten nitrogéngáz bevezetése közben 2,2 g (5,69 mmól) (36) képletű 1,6-bisz[4-(3-hidroxi-propil)-fenoxi]-hexán 10 ml DMF-el készült oldatát adagoljuk nátrium-hidrid 40 ml DMF-el készült oldatához (0,57 g; ásványolajjal készült 60 %-os diszperzió), majd a reakciólegyet 50°C hőmérsékleten hőkezeljük. 1 óra eltelte után 2,26 ml (17 mmól) 6-bróm-hexán-nitrilt adunk az elegyhez, majd ezt 24 óra hosszat 80°C hőmérsékleten hőkezeljük. A reakcióelegyet 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal meghígítjuk és 250 ml EtOAc-vel extraháljuk. A szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mosva, majd $MgSO_4$-gyel szárítva és vákuumban bepárolva, halványsárga színű olajhoz jutunk. Az olajat flash-kromatográfiás művelettel tisztítjuk

(szilikagél, hexán/EtOAc 4:1 → 1:1) , így (37) képletű 1,6-bisz[4-(5-ciano-pentil-oxi-propil)-fenoxi]-

-hexánhoz jutunk (R_f = 0,6 EtOAc/hexán 1:1).

^{1}H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 7,09-7,06 (d, 4H), 6,82-6,79 (d, 4H), 3,94-3,90 (t, 4H), 3,42-3,37 (m, 8H), 2,64-2,58 (t, 4H), 2,40-2,32 (m, 8H), 1,90-1,26 (m, 24H).

3. Lépés

0,278 g (0,48 mmól) 2. lépés szerint előállított (37) képletű 1,6-bisz[4-(5-ciano--pentil-oxi-propil)-fenoxi]-hexánt 10 ml koncentrált sósav és 2 ml ecetsav elegyéhez adunk, majd a reakcióelegyet 90°C hőmérsékleten hőkezeljük. 15 perc eltelte után az elegyet 50 ml telített nátrium-klorid-oldattal meghígítjuk, 100 ml EtOAc-vel extraháljuk és $MgSO_4$-gyel szárítjuk. A szerves fázist bepárolva (38) képletű 1,6-bisz[4-(5-karboxi--pentil-oxi-propil)-fenoxi]-hexánt kapunk halványsárga színű olaj formájában, amit további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 7,09-7,07 (d, 4H), 6,82-6,79 (d, 4H), 3,96-3,92 (t, 4H), 3,42-3,56 (m, 8H), 2,64-2,59 (t, 4H), 2,39-2,32 (m, 4H), 1,91-1,40 (m, 24H).

4. Lépés

0,263 g (0,96 mmól) (39) képletű 2-hidroxi-2-(4-benzil-oxi-3-hidroxi-metil-fenil)--etil-amin 8 ml DMF-el készült oldatához mintegy 0,48 mmól 3. lépés szerint nyert 1,6--bisz[4-(5-karboxi-pentil-oxi-propil)-fenoxi]-hexánt, 0,13 g (0,96 mmól) HOBt-t, 0,21 ml (1,20 mmól) DIPEA-t és 0,502 g (0,96 mmól) PyBOP-t adunk. 24 óráig tartó, szobahőmérsékleten végzett keverés után a reakciólegyet 20 ml telített nátrium-klorid--oldattal meghígítjuk és 50 ml EtOAc-vel extraháljuk. A szerves fázist 0,1 normál NaOH oldattal, 0,1 normál HCl oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd $MgSO_4$-

gyel szárítjuk. Vákuumban az oldószert eltávolítva 0,45 g 1,6-bisz[4-(5-amido-pentil--oxi-propil)-fenoxi]-hexánhoz jutunk halványsárga színű olaj formájában.

5. Lépés

0,45 g (0,4 mmól) 4. lépés szerint előállított 1,6-bisz[4-(5-amido-pentil-oxi--propil)-fenoxi]-hexán 10 ml vízmentes THF-el készült oldatát 0,16 g (4,22 mmól) $LiAlH_4$ 40 ml vízmentes THF-el készült oldatához adagoljuk 0°C hőmérsékleten. A reakcióelegyet 80°C hőmérsékleten nitrogéngáz bevezetése közben 4 óra hosszat keverjük, majd 0°C hőmérsékleten 1 ml 10 %-os NaOH oldatot adunk hozzá. 30 perc teltelte után a reakcióelegyet leszűrjük, a csapadékot 50 ml, THF-el készült 10 %-os MeOH oldattal mossuk. A szűrleteket egyesítve és vákuumban betöményítve halványsárga színű olajos maradékhoz jutunk. A kapott anyagot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, 5 % $MeOH/CH_2Cl_2$ → 3 % izo-$PrNH_2$ tartalmú 10 % $MeOH/CH_2Cl_2$) 1,6-bisz[4-(6-amino-hexil-oxi-propil)-fenoxi]-hexánt kapunk.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 7,40-7,25 (m, 12H), 7,22-7,18 (d, 2H), 7,09-7,02 (d, 4H), 6,91-6,88 (d, 2H), 6,81-6,75 (d, 4H), 5,01 (s, 4H), 4,8-4,75 (m, 2H), 4,70 (s, 4H), 3,96-3,83 (q, 4H), 3,42-3,34 (m, 8H), 2,84-2,64 (m, 8H), 2,62-2,56 (t, 4H), 1,84-1,75 (m, 8H), 1,57-1,50 (m, 10H), 1,34-1,23 (m, 10H).

6. Lépés

0,16 g (0,15 mmól) fenti 5. lépés szerint előállított 1,6-bisz[4-(6-amino-hexil-oxi--propil)-fenoxi]-hexánt 40 ml EtOH-ban feloldunk, majd az oldatot $1x10^5$ Pa nyomáson 100 mg 10 % Pd/C katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten 24 óra hosszat hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük, a szűrletet betöményítve halványsárga színű olajhoz jutunk. Az így kapott anyagot fordított fázisú HPLC művelettel tisztítjuk (10 → 50 % $MeCN/H_2O$; 40 perc; 20 ml/perc; 254 nm), így (40) képletű 1,6-bisz{4-(N-[2-(4-hidroxi--3-hidroxi-metil-fenil)-2-hidroxi-etil]-amino-hexil-oxi-propil]-fenoxi}-hexánhoz jutunk.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 7,35 (d, 2H), 7,18-7,15 (dd, 2H), 7,08-7,05 (d, 4H), 6,82-6,77 (m, 6H), 4,65 (s, 4Z), 3,96-3,92 (t, 4H), 3,45-3,34 (m, 8H), 3,12-3,01 (m, 6H), 2,94-2,89 (t, 2H), 2,62-2,57 (t, 4H), 1,86-1,43 (m, 28H).

ESMS a $C_{54}H_{80}N_2O_{10}$ képlet alapján: számított: 917,1, talált: 917,5 $(M)^+$, 940,8 $(M+Na)^+$.

6. példa

1-{2-[N-2-(4-Hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-(R)-hidroxi-etil]-amino-etil}-4-[N-(2-fenil-2-(S)-hidroxi-etil)-amino]-fenil előállítása; (106) képletű vegyület (a 10. reakcióvázlat szerint)

1. Lépés

10 g (42,34 mmól) (28) képletű 4-(N-Boc-2-amino-etil)-anilin, 4,52 ml (44,47 mmól) benzaldehid és 10 g 4 Å méretű molekulaszűrő 100 ml toluollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 95°C hőmérsékleten 15 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet szűrjük, a szűrletet vákuumban betöményítve színtelen olajhoz jutunk. Az olajat 150 ml MeOH és 0,5 ml AcOH elegyben feloldjuk, majd 2,79 g (44,4 mmól) $NaCNBH_3$-t adunk hozzá. A reakcióelegyet 0°C hőmérsékleten 1 óra hosszat,majd szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, ezután vákuumban betöményítve halványsárga színű olajos maradékhoz jutunk. A kapott anyagot flash-kromatográfiás művelettel tisztítjuk (szilikagél, hexán/EtOAc 1:1), így 11,5 g (41) képletű N-benzil-4-(N-Boc-2-amino-etil)-anilinhez jutunk színtelen olaj formájában (83 %). R_f = 0,75; hexán/EtOAc 1:1).

^{1}H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 7,38-7,2 (m, 5H), 6,87-6,84 (d, 2H), 6,58-6,55 (d, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,2-3,15 (m, 2H), 2,6-2,56 (t, 2H), 1,41 (s, 9H).

ESMS a $C_{20}H_{26}N_2O_2$ képlet alapján: számított: 326,4, talált: 328 $(M+H)^+$.

2. Lépés

10 g (30,7 mmól) (41) képletű N-benzil-4-(N-Boc-2-amino-etil)-anilin és 3,51 ml (30,7 mmól) (R)-sztirol-oxid 100 ml EtOH-val készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 48 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyből egy kis mintát folyadékkromatográfiás vizsgálathoz kiveszünk, a vizsgálat eredményéből kitűnik, hogy az előállítani kívánt 2-[(N-benzil-4-[2-N-Boc-amino-etil)-anilino]-1-fenil-etanol adduktum kismennyiségű termékként képződik a 2-[(N-benzil-4-[2-N-Boc-amino-etil)-anilino]-2-fenil-etanol térizomer mellett, ezek aránya mintegy 1:2. Az oldat bepárlásával sűrű halványsárga olajhoz jutunk, amit flash-kromatográfiás művelettel tisztítunk (szilikagél, hexán/EtOAc 4:1 → 2:1). Ismételt kromatográfiás tisztítás után 2-[(N-benzil-4-[2-N--Boc-amino-etil)-anilino]-1-fenil-etanolt kapunk színtelen olaj formájában (4,01 g, 29 %) R_f = 0,76 hexán/EtOAc 2:1).

^{1}H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 7,4-7,1 (m, 10H), 7,1-7,06 (d, 2H), 6,68-6,65 (d, 2H), 5,0 (t, 1H), 4,52-4,46 (d, 1H), 4,26-4,22 (d, 1H), 3,76-3,68 (dd, 1H), 3,56-3,48 (dd, 1H), 3,22-3,12 (m, 2H), 2,68-2,56 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

ESMS a $C_{28}H_{34}N_2O_3$ képlet alapján: számított: 446,6, talált: 447,1 $(M+H)^+$, 893,4 $(2M+H)^+$.

3. Lépés

4,01 g (8,99 mmól) 2-[(N-benzil-4-[2-N-Boc-amino-etil)-anilino]-1-fenil-etanol 15 ml CH_2Cl_2-vel készült oldatához jeges hűtés közben nitrogénatmoszférában 15 ml TFA-t adagolunk. 30 percig 0°C hőmérsékleten végzett keverést követően a reakcióelegyet vákuumban betöményítjük, így halványsárga olajhoz jutunk. Flash-kromatográfiás művelettel tisztítást végezve (hexán/EtOAc 1:2 → 5 % i-$PrNH_2$ tartalmazó hexán/EtOAc 1:2) (42) képletű 2-[(N-benzil-4-[2-amino-etil)-anilino]-1-fenil-etanolhoz jutunk halványsárga színű olaj formájában. R_f = 0,2 (5 % i-$PrNH_2$ tartalmú hexán/EtOAc 1:2), hozam: 2,29 g, 74 %.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 7,38-7,06 (m, 10H), 7,01-6,98 (d, 2H), 6,71-6,68 (d, 2H), 5,02-4,96 (dd, 1H), 4,54-4,48 (d, 1H), 4,29-4,23 (d, 1H), 3,76-3,67 (dd, 1H), 3,58-3,50 (dd, 1H), 2,82-2,74 (t, 2H), 2,64-2,59 (t, 2H).

ESMS a $C_{23}H_{26}N_2O_1$ képlet alapján: számított: 346,5, talált: 346,3 $(M)^+$.

4. Lépés

2,28 g (6,59 mmól) (42) képletű 2-[(N-benzil-4-[2-amino-etil)-anilino]-1-fenil--etanol, 0,74 ml (7,28 mmól) benzaldehid és 4 g 4 Å méretű molekulaszűrő 40 ml toluollal készült elegyét 90°C hőmérsékleten 14 óra hosszat hőkezeljük. A reakcióelegyet lehűtjük és szűrjük, a molekulaszűrőt toluollal átmossuk. Az egyesített szűrleteket betöményítve olajos maradékhoz jutunk, amit hexánnal mosunk és szárítunk. A maradékot 0,4 ml ecetsav tartalmú 40 ml MeOH-ban feloldjuk, majd a reakcióelegyet jeges fürdőn lehűtjük. 0,62 g (9,87 mmól) $NaCNBH_3$ hozzáadása után az elegyet szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd betöményítjük. Az olajos maradékot 60 % MeCN/H_2O-ban feloldva és fordított fázisú preparatív folyadékkromatográfiás művelettel tisztítva (40 → 80 % MeCN/H_2O, 30 perc; 30 ml/perc) 2-[(N-benzil-4-[2-N--benzil-amino-etil)-anilino]-1-fenil-etanolhoz jutunk TFA-só formájában. A terméket lúgos nátrium-klorid-oldattal kezeljük és 200 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist Na_2SO_4-gyel szárítva, majd betöményítve 1,36 g (43) képletű 2-[(N-benzil-4-[2-N--benzil-amino-etil)-anilino-1-fenil-etanolhoz jutunk színtelen olaj formájában.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 7,36-7,06 (m, 15H), 6,98-6,95 (d, 2H), 6,69-6,60 (d, 2H), 5,01-4,96 (t, 1H), 4,54-4,47 (d, 1H), 4,29-4,24 (d, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,72-3,68 (dd, 1H), 3,59-3,54 (dd, 1H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 2H).

ESMS a $C_{30}H_{32}N_2O_1$ képlet alapján: számított: 436,6, talált: 437,2 $(M+H)^+$.

5. Lépés

1,36 g (3,12 mmól) 2-[(N-benzil-4-[2-N-benzil-amino-etil)-anilino]-1-fenil-etanol és 0,887 g (3,12 mmól; mintegy 95 % ee) (44) képletű (S)-4-benzil-oxi-3-

-metoxi-karbonil-sztirol-oxid [előállítását Hett R, Stare R. Helquist P, Tet. Lett. 35, 9375-9378 (1994) közleménye ismerteti] 1 ml toluollal készült tömény oldatát nitrogénatmoszférában 105°C hőmérsékleten 72 óra hosszat hőkezeljük. A reakcióelegyet flash-kromatográfiás művelettel tisztítjuk (szilikagél, hexán/EtOAc 2:1 → 3 % MeOH tartalmú hexán/EtOAc 1:1); így 2,0 g (45) képletű 1-{2-[N-benzil-N-2-(4--benzil-oxi-3-metoxi-karbonil-fenil)-2-(R)-hidroxi]-etil-amino-etil}-4-[N-(2-fenil-2-(S)--hidroxi)-etil-amino]-benzolt kapunk halványsárga habszerű termék formájában (89 %).

R_f = 0,62; 3 % MeOH tartalmú hexán/EtOAc 1:1).

^{1}H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 7,67-7,66 (d, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,38-7,0 (m, 20H), 6,88-6,85 (d, 2H), 6,65-6,62 (d, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,05-4,98 (t, 1H), 4,6-4,54 (t, 1H), 4,53-4,46 (d, 1H), 4,28-4,22 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,72-3,46 (m, 3H), 3,56-3,46 (dd, 1H), 2,74-2,56 (m, 6H).

ESMS a $C_{47}H_{48}N_2O_5$ képlet alapján: számított: 720,9, talált: 721,4 $(M+Na)^+$, 743,3 $[M+Na]^+$.

6. Lépés

0,211 g (5,56 mmól) $LiAlH_4$ 40 ml THF-el készült és jégfürdőn lehűtött szuszpenziójához nitrogénatmoszférában 2,0 g (2,78 mmól) (45) képletű 1-{2-[N--benzil-N-2-(4-benzil-oxi-3-metoxi-karbonil-fenil)-2-(R)-hidroxi-etil]-amino-etil}-4-[N-(2--fenil-2-(S)-hidroxi-etil)-amino]-benzol 10 ml THF-el készült oldatát adagoljuk. A reakcióelegyet lassan szobahőmérsékletre felmelegítjük, majd a keverést 5 óra hosszat folytatjuk. A reakcióelegyet 0°C hőmérsékletre lehűtjük, majd lassan 0,5 ml 10 %-os NaOH oldatot adagolunk hozzá. 30 perc eltelte után sűrű gél képződik. A gélt 300 ml THF-el meghígítjuk,szűrjük, a szilárd anyagot 50 ml THF-el átöblítjuk. A szűrleteket egyesítve és vákuumban betöményítve olajos maradékhoz jutunk. A maradékot flash--kromatográfiás művelettel tisztítjuk (szilikagél, hexán/EtOAc 2:1 → 3 % MeOH tartalmú hexán/EtOAc 1:1), így 1,28 g 1-{2-[N-benzil-N-2-(4-benzil-oxi-3-hidroxi-metil-

-fenil)-2-(R)-hidrox-etil]-amino-etil}-4-[N-(2-fenil-2-(S)-hidroxi-etil)-amino]-benzolt kapunk színtelen olaj formájában (67 %).

^{1}H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 7,4-7,0 (m, 22H), 6,85-6,82 (m, 3H), 6,63-6,60 (d, 2H), 5,02-4,94 (m, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,59-4,54 (dd, 1H), 4,48-4,4 (d, 1H), 4,24-4,16 (d, 1H), 3,76-3,7 (d, 1H), 3,69-3,62 (dd, 1H), 3,58-3,52 (d, 1H), 3,50-3,44 (dd, 1H), 2,76-2,54 (m, 6H).

ESMS a $C_{46}H_{48}N_2O_1$ képlet alapján: számított: 692,90, talált: 693,5 $(M+H)^+$.

7. Lépés

1,28 g (1,85 mmól) 1-{2-[N-benzil-N-2-(4-benzil-oxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-(R)--hidroxi-etil]-amino]-etil}-4-[N-(2-fenil-3-(S)-hidroxi-etil)-amino]-benzol 80 ml EtOH-val készült oldatát 0,6 g 10 %-os Pd/C jelenlétében 10^5 Pa nyomáson 36 óra hosszat hidrogénezzük. A katalizátort ezután leszűrjük, 50 ml EtOH-val átmossuk, a szűrleteket egyesítjük, vákuumban betöményítjük, így halványsárga színű habszerű terméket kapunk, amit 10 % MeCN/H_2O elegyben feloldunk és fordított fázisú preparatív folyadékkromatográfiás művelettel tisztítunk (10 → 30 % MeCN/H_2O (0,3 % TFA tartalmú); 50 perc alatt; 30 ml/perc; 254 nm), így 0,6 g 1-{2-[N-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-(R)-hidroxi-etil]-amino-etil}-4-[N-(2-fenil-2-(S)-hidroxi-etil)-amino]-benzolt kapunk TFA-só formájában 50 %-os hozammal. Az így kapott 1-{2-[N-2-(4-hidroxi-3--hidroxi-metil-fenil)-2-(R)-hidroxi-etil]-amino-etil}-4-[N-(2-fenil-2-(S)-hidroxi-etil)-amino]--benzol optikai tisztaságát kapilláris elektroforézissel vizsgáljuk királis közegben; a becsült érték mintegy 93 %.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 7,42-7,28 (m, 8H), 7,26-7,22 (d, 2H), 7,18-7,14 (dd, 1H), 6,80-6,77 (d, 1H), 4,88-4,82 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,5-3,43 (m, 2H), 3,29-3,26 (m, 2H), 3,19-4,14 (m, 2H), 3,06-3,0 (m, 2H).

ESMS a $C_{25}H_{30}N_2O_4$ képlet alapján: számított: 422,5, talált: 423,1 $(M+H)^+$, 445,4 $(M+Na)^+$.

7. példa

1-{6-[N-[2-(4-Hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)]-2-(hidroxi-etil)-amino]-hexil-oxi}-4-{6--[N-[2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)]-2-(hidroxi-etil)-amino]-hexil-oxi-propil}--benzol előállítása; (107) képletű vegyület (a 11. reakcióvázlat szerint)

1. Lépés

2,0 g (13,1 mmól) 3-(4-hidroxi-fenil)-1-propanol 5 ml DMF-el készült oldatát 0°C hőmérsékleten nitrogénatmoszférában 1,31 g NaH-t (ásványolajjal készült 60 %-os szuszpenzió) tartalmazó 35 ml DMF oldathoz adagoljuk. A reakcióelegyet lassan 80°C hőmérsékletre felmelegítjük. Az elegyet 80°C hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd 0°C hőmérsékletre lehűtve 5,78 g (32,83 mmól) 6-bróm-hexán-nitrilt adunk hozzá. 80°C hőmérsékletre újra felmelegítve az elegyet 24 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet 200 ml NaCl oldattal meghígítjuk, a keletkezett terméket 300 ml EtOAc-vel extraháljuk. A szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, Na_2SO_4-gyel szárítjuk, majd szárazra bepároljuk, így halványsárga színű szilárd termékhez jutunk. A nyers terméket flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, hexán/EtOAc 4:1 → 1:1) 1,33 g 6-{3-[4-(5-ciano-pentil-oxi)-fenil]-propoxi}-hexán-nitrilhez jutunk 30 %-os hozammal. R_f = 0,63 EtOAc/hexán 1:1).

^{1}H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 7,09-7,07 (d, 2H), 6,81-6,78 (d, 2H), 3,96-3,92 (t, 2H), 3,42-3,37 (m, 4H), 2,64-2,58 (t, 2H), 2,39-2,32 (m, 4H), 1,87-1,52 (m, 14H).

2. Lépés

1,33 g (3,88 mmól) 6-{3-[4-(5-pentil-oxi)-fenil]-propoxi}-hexán-nitril 10 ml THF-el készült oldatához 0°C hőmérsékleten nitrogénatmoszférában 0,442 g (11,65 mmól) $LiAlH_4$ 50 ml THF-el készült oldatát adagoljuk. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával lassan hagyjuk forráspontig felmelegedni, majd 2 óra hosszat keverjük. A reakciólegyet 0°C hőmérsékletre lehűtve lassan 5 ml 10 %-os NaOH oldatot adago-

lunk hozzá. 30 perc eltelte után a reakcióelegyet szűrjük, az elkülönített szilárd anyagot 100 ml THF-el mossuk. A szűrletet betöményítve halványsárga színű olajhoz jutunk, amit flash-kromatográfiás művelettel tisztítunk (szilikagél, 5 % MeOH/CH_2Cl_2 → 3 % i-PrNH_2/20 % MeOH/CH_2Cl_2); 0,5 g 6-{3-[4-(6-amino-hexil-oxi)-fenil]-propoxi}-hexil--aminhoz jutunk színtelen olaj formájában (37 %-os hozam); az így kapott terméket az 1. példa 2. lépésénél leírtak szerint eljárva az előállítani kívánt vegyületté alakítjuk. A nyers terméket preparatív fordított fázisú HPLC művelettel tisztítjuk (10 → 40 % MeCN/H_2O; 40 perc; 20 ml/perc; 254 nm).

ESMS a $C_{39}H_{58}N_2O_8$ képlet alapján: számított: 682,8, talált: 683,6 $(M+H)^+$, 797,5 $(M+CF_3CO_2H)^+$.

8. példa

bisz{2-{2-[(4-Hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-(hidroxi-etil-amino)-2-hidroxi-etoxi}--benzol előállítása; (108) képletű vegyület (a 12. reakcióvázlat szerint)

1. Lépés

20 g (0,1 mól) (50) képletű 5-acetil-szalicilsav-metil-észter és 13,5 ml (0,11 mól) benzil-bromid 300 ml nitrogénnel telített, acetonitrillel készült oldatához 28,5 g (0,21 mól) K_2CO_3-at adagolunk. A reakcióelegyet 90°C hőmérsékleten 5 óra hosszat keverjük. Lehűtés után a reakcióelegyet szűrjük, a szűrletet vákuumban betöményítve fehérszínű szilárd termékhez jutunk, amit 300 ml hexánban szuszpendálunk, majd Büchner tölcsérrel elkülönítünk, így 28,1 g (51) képletű O-benzil-5-acetil-szalicilsav--metil-észterhez jutunk színtelen-fehér kristályok formájában (96 %). R_f = 0,69, EtOAc/hexán 1:1.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 7,43-8,42 (d, 1H), 8,1-8,04 (dd, 1H), 7,5-7,28 (m, 5H), 7,08-7,04 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

2. Lépés

14,15 g (0,05 mól) (51) képletű O-benzil-5-acetil-szalicilsav-metil-észter 750 ml $CHCl_3$-mal készült oldatához 2,70 ml (0,052 mól) brómot adagolunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük. Keverés közben a vörös-barna színű elegy fokozatosan elszíntelenedik. Az elegyet szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd 300 ml telített nátrium-klorid-oldattal meghígítjuk. A reakcióelegyet választótölcsérben rázzuk, a szerves fázist elkülönítjük, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és Na_2SO_4-gyel szárítjuk. A szerves fázist vákuumban betöményítve fehér színű szilárd termékhez jutunk, amit 200 ml dietil-éterrel mosunk. Levegőn végzett szárítás után 15 g (52) képletű O-benzil-5-(bróm-acetil)-szalicilsav-metil-észtert kapunk (83 %). R_f = 0,76 EtOAc/hexán 1:1.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 8,48-8,46 (d, 1H), 8,14-8,08 (dd, 1H), 7,51-7,3 (m, 5H), 7,12-7,09 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

3. Lépés

7,08 g (0,019 mól) (52) képletű O-benzil-5-(bróm-acetil)-szalicilsav-metil-észter 60 ml DMF-el készült oldatához 1,9 g (0,029 mól) NaN_3-t adagolunk. Az elegyet fénytől elzárva szobahőmérsékleten 24 óra hosszat keverjük, majd 200 ml EtOAc-vel meghígítjük és választótölcsérben 3x200 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítva és betöményítva halvány-vörös színű szilárd termékhez jutunk. A kapott anyagot flash-kromatográfiás művelettel tisztítjuk (szilikagél, 10 → 50 % EtOAc/hexán). 4,7 g előállítani kívánt (53) képletű O-benzil-5--(azido-acetil)-szalicilsav-metil-észtert kapunk fehérszínű kristályos termék formájában 74 %-os hozammal. R_f = 0,68 EtOAc/hexán 1:1.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 8,38-8,36 (d, 1H), 8,08-8,04 (dd, 1H), 7,5-7,3 (m, 5H), 7,12-7,09 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

4. Lépés

2,74 g (0,072 mól) $LiAlH_4$ 400 ml THF-el készült szürke szuszpenziójához nitrogénatmoszférában jeges fürdőn hűtve 4,7 g (0,014 mól) (53) képletű O-benzil-5--(azido-acetil)-szalicilsav-metil-észtert adagolunk. A reakcióelegyet 0°C hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd fokozatosan hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. 16 óra hosszat szobahőmérsékleten végzett keverés után az elegyet 75°C hőmérsékleten 3 óra hosszat hőkezeljük. A reakcióelegyet jeges fürdőn hűtjük, majd 10 ml 10 %-os NaOH hozzáadásával lassan meghígítjuk. 1 óra hosszat végzett keverést követően a csapadékot szűréssel elkülönítjük és 200 ml, 5 % MeOH tartalmú THF-el átmossuk. A szűrleteket egyesítve és vákuumban betöményítve halványsárga színű olajos maradékhoz jutunk. A nyers terméket flash-kromatográfiás művelettel tisztítjuk (szilikagél, 10 % $MeOH/CH_2Cl_2$ → 5 % i-$PrNH_2$ tartalmú 30 % $MeOH/CH_2Cl_2$); így 2,6 g (39) képletű 2-(4-benzil-oxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-hidroxi-etil-amint kapunk halványsárga színű szilárd termék formájában 66 %-os hozammal. R_f = 0,63, 5 % i-$PrNH_2$ tartalmú 30 % $MeOH/CH_2Cl_2$.

^{1}H-NMR (CD_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 7,46-7,28 (m, 6H), 7,24-7,20 (dd, 1H), 7,0-6,96 (d, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,65-4,60 (t, 1H), 2,83-2,81 (d, 2H).

ESMS a $C_{16}H_{19}N_1O_3$ képlet alapján: számított: 273,3, talált: 274,7 $(M+H)^+$, 547,3 $(2M+H)^+$.

5. Lépés

0,3 g (1,1 mmól) (39) képletű 2-(4-benzil-oxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-hidroxi-etil--amin 15 ml EtOH-val készült oldatához 0,122 g (0,55 mmól) rezorcin-diglicidil-éter 5 ml EtOH-val készült oldatát adagoljuk. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 20 óra hosszat forraljuk. Szobahőmérsékletre való lehűtés után a reakcióelegyet nitrogénnel gázmentesítjük, majd $1x10^5$ Pa nyomáson 0,3 g 10 % Pd/C jelenlétében 24 óra hosszat hidrogénezzük. A katalizátort szűréssel eltávolítva és a szűrletet szárazra betöményítve színtelen olajos maradékhoz jutunk, amit preparatív fordított fázisú

HPLC művelettel tisztítunk (10 → 50 % MeCN/H_2O; 40 perc; 20 ml/perc; 254 nm); így cím szerinti bisz{2-[2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-hidroxi]-etil-amino}-2-hidroxi--etoxi-benzolt kapunk.

ESMS a $C_{30}H_{40}N_2O_{10}$ képlet alapján: számított: 588,6, talált: 589,4 $(M+H)^+$, 610,7 $(M+Na)^+$.

9. példa

1-{2-[N-2-(4-Hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-(hidroxi-etil)-amino-etil}-4-[N-(2-naft-1--il-oxi-metil-2-hidroxi-etil)-amino]-benzol előállítása; (109) képletű vegyület (a 13. reakcióvázlat szerint)

1. Lépés

0,4 g (1,69 mmól) (28) képletű 4-N-Boc-2-amino-etil)-anilin és 0,33 g (1,65 mmól) (55) képletű 3-(1-naftoxi)-1,2-epoxi-propán 50 ml EtOH-val készült oldatát visszafolyató hűtő alkalmazásával 18 óra hosszat forraljuk, majd vákuumban szárazra betöményítjük; halványsárga színű olajhoz jutunk, amit 10 ml CH_2Cl_2-ben feloldunk és jeges fürdőn lehűtve 5 ml TFA-val kezelünk. 0°C hőmérsékleten végzett 2 óra hosszat tartó keverés után az elegyet betöményítjük, így halványvörös színű olajhoz jutunk. A kapott anyagot 30 %-os vizes acetonitrilben feloldva preparatív HPLC művelettel tisztítjuk (10 → 30 % MeCN/H_2O; 30 perc; 20 ml/perc; 254 nm). 260 mg (56) képletű terméket kapunk színtelen olaj formájában (TFA-só).

^{1}H-NMR (CDC_3OD, 299,96 MHz), δ (ppm): 8,88-8,25 (dd, 1H), 7,82-7,79 (dd, 1H), 7,51-7,42 (m, 3H), 7,39-7,38 (d, 1H), 7,33-7,30 (d, 2H), 7,25-7,23 (d, 2H), 6,91-6,89 (d, 1H), 4,37-4,31 (m, 1H), 4,22-4,19 (m, 2H), 3,69-3,63 (dd, 1H), 3,67-3,54 (dd, 1H), 3,17-3,11 (t, 2H), 2,96-2,91 (t, 2H). ESMS ($C_{21}H_{24}N_2O_2$ képlet alapján: számított: 336,4, talált. 337,5 $(M+H)^+$, 359,6 $(M+Na)^+$, 673,4 $(2M+H)^+$.

2. Lépés

0,13 g (0,023 mmól) (56) képletű vegyület (TFA-só) 5 ml MeOH-val készült oldatához 0,46 ml 1,0 normál NaOH oldatot adagolunk. Az elegyet alaposan elkeverjük, majd szárazra betöményítjük. A maradékot 10 ml THF-ben feloldjuk, ezután 52 mg (0,023 mmól) (12) képletű glioxált adunk hozzá. Az így keletkezett szuszpenziót nitrogénatmoszférában szobahőmérsékleten 4 óra hosszat keverjük. Jeges fürdővel történő hűtés után az oldathoz felesleges mennyiségű, THF-el készült 2 mól/l koncentrációjú BH_3Me_2S oldatot adunk (3 ml, 6 mmól). Az elegyet lassan szobahőmérsékletre felmelegítjük és visszafolyató hűtő alkalmazásával nitrogéngáz bevezetése közben 4 óra hosszat forraljuk. A forró oldat lehűtése után nitrogénatmoszférában 5 ml MeOH-t adunk a lehűtött elegyhez. 30 percig szobahőmérsékleten keverve, majd vákuumban betöményítve halványbarna színű szilárd termékhez jutunk. A kapott anyagot 20 ml EtOAc/hexán 1:2 eleggyel mossuk, majd szárítjuk. A nyers terméket 0,5 % TFA tartalmú 50 % $MeCN/H_2O$ elegyben feloldjuk, majd preparatív méretű folyadékkromatográfiás művelettel (HPLC) tisztítjuk (lineáris gradiens 5 % → 50 % $MeCN/H_2O$; 50 perc; 20 ml/perc; detektálás 254 nm-nél). Az UV abszorpciót mutató frakciókat LC-MS vizsgálatnak vetjük alá, és az előállítani kívánt cím szerinti 1-{2-[N-2-(4-hidroxi-3--hidroxi-metil-fenil)-2-(hidroxi-etil)-amino]-etil}-N-[4-(2-naft-1-il-oxi-metil-2-hidroxi-etil)-amino]-benzolt elkülönítjük.

ESMS ($C_{30}H_{34}N_2O_2$ képlet alapján: számított: 502,6 $(M+H)^+$, talált: 503,2 $(M+H)^-$, 526,6 $(M+Na)^+$.

10. példa

1,4,7-trisz-{N-[2-(4-Hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-2-hidroxi-etil]-amino}-oktán; (110) képletű vegyület előállítása

0,45 g (1,99 mmól) (12) képletű α,α-dihidroxi-4-hidroxi-3-metoxi-karbonil--acetofenon 15 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához 115 mg (0,66 mmól) 4--(amino-metil)-1,8-oktadiamin 5 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adagoljuk. Az így

kapott szuszpenziót nitrogénatmoszférában szobahőmérsékleten 12 óra hosszat keverjük. Az oldatot jeges fürdőn lehűtjük, majd felesleges mennyiségű, hexánnal készült 2 mól/l koncentrációjú BH_3-Me_2S oldatot adunk hozzá (6 ml, 12 mmól). A keletkezett elegyet lassan szobahőmérsékletre felmelegítjük, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával nitrogénatmoszférában 6 óra hosszat forraljuk. Lehűtés után a reakcióelegyet 5 ml metanollal meghígítjuk. Az így kapott oldatot szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd vákuumban betöményítve halványbarna színű szilárd termékhez jutunk. A keletkezett szilárd anyagot etil-acetát/hexán 1:2 arányú eleggyel mossuk, majd szárítjuk. A nyers terméket 0,5 % TFA tartalmú 50 % acetonitril/víz elegyben feloldjuk és HPLC művelettel tisztítjuk (lineáris gradiens 5 % → 50 % MeCN/H_2O; 50 perc; 20 ml/perc; 254 nm). Az UV abszorpciót mutató frakciókat LC-MS módszerrel vizsgálva különítjük el az előállítani kívánt terméket. ESMS ($C_{36}H_{53}N_3O_9$ képlet alapján: számított: 671,8, talált: 671,7.

Készítmény példák

1. példa

Kemény zselatinkapszulákat állítunk elő az alábbi komponensekből

komponensek	mennyiség (mg/kapszula)
hatóanyag	30,0
keményítő	305,0
magnézium-sztearát	5,0.

A fenti komponenseket 340 mg-os adagokban kemény zselatinkapszulákba töltjük.

2. példa

Tablettákat állítunk elő az alábbi komponensekből

komponensek	mennyiség (mg/tabletta)
hatóanyag	25,0

cellulóz, mikrokristályos	200,0
kolloidális szilícium-dioxid	10,0
sztearinsav	5,0.

A fenti komponenseket alaposan elkeverjük, majd 240 mg tömegű tablettává préseljük.

3. példa

Inhalálásra szolgáló száraz port állíthatunk elő az alábbi komponensekből

komponensek	tömeg%
hatóanyag	5
laktóz	95.

A hatóanyagot a laktózzal alaposan elkeverve, az elegyet száraz porral működő inhaláló berendezésbe töltjük.

4. példa

30 mg hatóanyag tartalmú tablettákat állítunk elő az alábbi komponensekből

komponensek	mennyiség (mg/tabletta)
hatóanyag	30,0
keményítő	45,0
mikrokristályos cellulóz	35,0
poli(vinil-pirrolidon)	
(10 %-os steril vizes oldat formájában)	4,0
nátrium-karboxi-metil-keményítő	4,5
magnézium-szterarát	0,5
talkum	1,0
összesen:	120,0 mg.

A hatóanyagot, keményítőt és cellulózt 0,84 mm nyílású szitán átszitáljuk és alaposan elkeverjük. A poli(vinil-pirrolidon) oldatot a porral összekeverve az elegyet

1,00 mm nyílású szitán áttörjük. Az így kapott granulátumot 50-60°C hőmérsékleten szárítjuk, majd 1,00 mm nyílású szitán áttörjük. A nátrium-karboxi-metil-keményítőt, magnézium-sztearátot és talkumot 0,54 mm nyílású szitán átszitáljuk, majd a fenti granulátumhoz adjuk. Alapos keverés után tablettapréselő berendezésen egyenként 120 mg tömegű tablettákat préselünk.

5. példa

40 mg hatóanyag tartalmú kaszulákat állítunk elő az alábbi komponensekből

komponensek	mennyiség (mg/kapszula)
hatóanyag	40,0
keményítő	109,0
magnézium-szterarát	1,0
összesen:	150,0 mg.

A hatóanyagot, keményítőt és magnézium-sztearátot elegyítjük, majd 0,84 mm nyílású szitán átszitáljuk, a porelegyből 150-150 mg-os adagokat kemény zselatinkapszulákba töltünk.

6. példa

25 mg hatóanyag tartalmú kúpokat állítunk elő az alábbi komponensekből

komponensek	mennyiség
hatóanyag	25
telített zsírsav-gliceridek, ad.	2000.

A hatóanyagot 0,25 mm nyílású szitán átszitáljuk, majd a minimális hőkezeléssel előzőleg megolvasztott telített zsírsav gliceridekben szuszpendáljuk. Az elegyet ezután 2,0 g nominális méretű kúp öntőformákba töltjük, majd hagyjuk lehűlni.

7. példa

5,0 ml-es adagonként 50 mg hatóanyag tartalmú szuszpenziót állítunk elő az alábbi komponensekből

komponensek	mennyiség
hatóanyag	50,0 mg
xantán-gumi	4,0 mg
nátrium-karboxi-metil-cellulóz (11 %)	
mikrokristályos cellulóz (89 %)	50,0 mg
szacharóz	1,75 mg
nátrium-benzoát	10,0 mg
ízanyag, színezék	tetszés szerint
tisztított víz	5,0 ml.

A hatóanyagot, szacharóz és xantángumit elegyítjük, az elegyet 1,68 mm nyílású szitán átszitáljuk, majd a mikrokristályos cellulóz és nátrium-karboxi-metil-cellulóz vízzel előzőleg elkészített oldatával elegyítjük. A nátrium-benzoátot, ízanyagot és színezéket kevés vízzel meghígítjuk, majd keverés közben a szuszpenzióhoz adjuk. A szuszpenziót a kívánt térfogatra vízzel feltöltjük.

8. példa

Kapszulákat állítunk elő az alábbi komponensekből

komponensek	mennyiség (mg/kapszula)
hatóanyag	15,0
keményítő	407,0
magnézium-sztearát	3,0
összesen:	425,0 mg.

A hatóanyagot, keményítőt és magnézium-sztearátot elkeverjük, 0,84 mm-es nyílású szitán átszitáljuk, majd 425,0 mg-os adagokban kemény zselatinkapszulákba töltjük.

9. példa

Készítményt állítunk elő az alábbi komponensekből

komponensek	mennyiség
hatóanyag	5,0 mg
kukoricacsíra-olaj	1,0 ml.

10. példa

Helyi kezelésre szánt készítményt állítunk elő az alábbi komponensekből

komponensek	mennyiség
hatóanyag	1-10 g
emulgeáló viasz	30 g
folyékony paraffin	20 g
fehér, lágy paraffin	100 g.

A lágy, fehér paraffint megolvasztjuk. A folyékony paraffint és az emulgeáló viaszt ezel elegyítjük, majd teljes feloldódásig keverjük. A hatóanyagot az elegyhez adva, a keverést teljes diszpergálásig folytatjuk. Ezután az elegyet lehűtve megszilárdítjuk. További előnyös találmány szerinti készítmények is készíthetők így transzdermális tapasztok. A transzdermális tapaszok alkalmazásával a találmány szerinti vegyületeket szabályozott mennyiségben folytonosan vagy szakaszosan juttatjuk a szervezetbe. A transzdermális tapaszok készítése és alkalmazása a gyógyszerészetből jól ismert; lásd például az 5 023 252 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást (megadás időpontja: 1991. június 11.), amely leírást találmányunknál teljes egészében referenciaként tekintjük. Ezen tapaszok készíthetők oly módon, hogy a hatóanyagot folyamatosan, pulzálva vagy kívánság szerint adják le.

Egyéb készítmények ismertetését a Remington's Pharmaceutical Sciences műben találjuk [szerkesztő: Martin E. W., Mack Publishing Company, 18. kiadás (1990)].

Biológiai példák

1. példa

ß2-Adrenerg receptor funkció vizsgálata in vitro körülmények között

A találmány szerinti vegyületeknek a ß2-adrenerg receptor funkcióira kifejtett hatását az alábbiak szerint ellenőrizzük.

Sejttenyésztés

21 éves férfitől származó primer bronchiális és simaizom sejteket (Clonetics, San Diego, CA) telepítünk 24 nyílású sejttenyésztő lemezekre, 50000 sejt/vizsgálati hely koncentrációban. Clonetic's, SmBM-2 típusú tápközeget alkalmazunk hEGF, inzulin, hFGF és marha borjúszérum komponensekkel kiegészítve. A sejteket 37°C hőmérsékleten 5 % CO_2 tartalmú légtérben 2 napig tenyésztjük, amíg összefolyó rétegek nem keletekeznek.

A sejtek stimulálása agonistával

Minden egyes lyukból a tápközeget leszívatjuk és 250 ml friss tápközeggel helyettesítjük; a tápközeg 1 mmól/ IBMX-et, foszfodiészteráz inhibitort (Sigma, St.Louis, MO) tartalmaz. A sejteket 37°C hőmérsékleten 15 percig inkubáljuk, majd 250 ml térfogatú, megfelelő koncentrációjú agonistát adunk az elegyhez. A sejteket ezután további 10 percig inkubáljuk. A tápközeget leszívatjuk, 500 ml hideg, 70 %-os EtOH-t adunk a sejtekhez, majd 5 perc eltelte után a lyukak tartalmát üres, 96 nyílású mély lyukú lemezre átvisszük. Ezt a lépést ezután megismételjük. A mély lyukú lemezek nyílásaiból vákuummal az EtOH-t eltávolítjuk, így száraz sejtcsomók maradnak vissza. A cAMP (pmól/lyuk) mennyiségét cAMP ELISA készlettel határozzuk meg (Stratagene, La Jolla, CA). EC_{50} görbéket készítünk az alábbi négy paraméterből:

$y = (a - d)/(1 + (x/c)^b) + d$, ahol

y = cpm a = összes kötés c = IC_{50}

x = (vegyület) d =NS kötés b = hajlásszög

Az NS kötést rögzítve a többi paramétert változtatjuk.

2. példa

ß2-adrenerg receptor in vitro radiológiai kötés vizsgálata

A találmány szerinti vegyületeknek a ß1/2-adrenerg receptorok kötésére kifejtett hatását az alábbi vizsgálattal ellenőrizhetjük. ß1 vagy ß2-adrenerg receptor tartalmú SF9 sejtmembránokat (NEN, Boston, MA) inkubálunk 0,07 nmól/l ^{125}I-jód-cianopindololllal (NEN, Boston, MA), a műveletet kötő pufferban végezzük (ennek összetétele 75 mmól/ Tris-HCl, pH = 7,4, 12,5 mmól/l $MgCl_2$, 2 mmól/l EDTA) a vizsgálati vegyületek jelenlétében; a vegyületeket különböző koncentrációban használjuk vagy kontroll esetén csak a puffer maga van jelen; az inkubálást 96 lyukú lemezeken végezzük. A lemezeket rázás közben szobahőmérsékleten 1 óra hosszat inkubáljuk. A receptorhoz kötött radioligandumot szűréssel különítjük el, e művelethez 96 lyukú GF/B szűrőlemezeket használunk (Packard, Meriden, CT); előzetesen 0,3 % polietiléniminnel blokkolva és 200 µl TBS-sel kétszer mosva végezzük a sejtelkülönítést. A szűrőket 200-200 µl TBS-sel háromszor átmossuk, az elkülönített sejteket 40 µl térfogatú szcintillációs koktélban újra szuszpendáljuk. A szűrőhöz kötött radioaktivitást szcintillációs számlálóval határozzuk meg; IC_{50} görbéket készítünk a fentiekben ismertetett standard, 4-paraméteres egyenlet alkalmazásával.

A találmány szerinti megoldást részletesen a példák szemléltetik; a szakember számára azonban nyilvánvaló, hogy számos változtatás és módosítás végezhető az oltalmi körön belül. Hangsúlyozni szeretnénk, hogy a fenti leírás csak a szemléltetés célját szolgálja a korlátozás szándéka nélkül. Az oltalmi kört az alábbi igénypontok körvonalazzák, beleértve az ekvivalensek körét is.

A leírásban ismertetett szabadalmakat, szabadalmi bejelentéseket és közleményeket mind teljes egészükben referenciaként tekintjük.

Referenciák:

1. Hardman, J. G., és munkatársai „The Pharmacological Basis of Therapeutics" McGraw Hill, New York (1996)

2. Strosberg, A. D., „Structure, Function, and Regulation of Adrenergic Receptors" Protein Sci. 2, 1198-1209 (1992)

3. Beck-Sickinger, A. G., „Structure Characterization and Binding Sites of G-Protein-coupled Receptors" DTT, 1, 502-513 (1995)

4. Hein, L. és Kobilka, B. K., „Adrenergic Receptor Signal Transduction and Regulation" Neuropharmacol, 34, 357-366, (1995)

5. Strosberg, A. D. és Pietri-Rouxel, F., „Function, and Regulation of ß3--Adrenoceptor" TiPS, 17, 373-381 (1996)

6. Barnes, P. J., „Current Therapies for Asthma" CHEST, 111:17S-26S, (1977)

7. Jack, D. A., „A way of Looking at Agonism and Antagonism: Lessons from Salbutamol, Salmeterol and other ß-Adrenoceptor Agonists" Br. J. Clin. Pharmac. 31, 501-514 (1991)

8. Kissei Pharmaceutical Co. Ltd." 2-Amino-1-(4-hydroxy-2-methyl-phenyl)propanol derivatives" JP-101 52460 számú japán szabadalmi leírás, közrebocsátás időpontja: 1988. június 9.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű több ponton kötődő vegyületek és ezek gyógyászatilag megfelelő sói, ahol a képletben

p értéke 2-10-ig terjedő egész szám;

q értéke 1-20-ig terjedő egész szám;

X jelentése kapcsoló csoport és

L jelentése ligandum, ahol a ligandumok egyike (a) általános képletű vegyületet képez, amelyben

Ar^1 és Ar^2 jelentése egymástól függetlenül aril-, heteroaril-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil- vagy heterociklusos csoport, ahol Ar^1 és Ar^2 egyaránt adott esetben egy ligandumot a kapcsoló csoporthoz köt;

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkilcsoport vagy a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés;

R^2 jelentése hidrogénatom, alkil-, aralkil-, acil-, szubsztituál alkil-, cikloalkil- vagy szubsztituált cikloalkilcsoport; vagy R^2 jelentése a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés;

W jelentése kovalens kötés, amely az $-NR^2$ csoportot Ar^2-höz köti, alkilén- vagy szubsztitált alkiléncsoport, ahol az alkilén- vagy szubsztituált alkiléncsoportban egy vagy több szénatom helyett adott esetben egy szubsztituens áll, ahol szubsztituensként jelen lehet $-NR^a-$ (ahol R^a jelentése hidrogénatom, alkil-, acil- vagy a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés) -O-, $-S(O)_n$ (ahol n értéke 0, 1 vagy 2), -CO-, $-PR^b-$ (ahol R^b jelentése alkilcsoport), $-P(O)_2-$ vagy -O-P(O)O-, ahol az alkilén- vagy szubsztituált alkiléncsoport adott esetben a ligandumot egy kapcsoló

csoporttal köti össze, azzal a feltétellel, hogy az Ar^1, Ar^2, R^1, R^2 vagy W helyén álló csoportok közül legalább az egyik a ligandumot egy kapcsoló csoporttal köti össze; és

a többi ligandum jelentése egymástól függetlenül (b) általános képletű csoport, ahol

Ar^3 jelentése aril-, heteroaril-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil- vagy heterociklusos csoport;

Q amely a többi ligandumot a kapcsoló csoporttal köti össze, jelentése kovalens kötés, alkilén- vagy szubsztituált alkiléncsoport, amelyekben egy vagy több szénatom helyett adott esetben állhat $-NR^a-$ (ahol R^a jelentése hidrogénatom, alkil-, acil- vagy a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés), -O-, $-S(O)_n-$ (ahol n értéke 0, 1 vagy 2), -CO-, $-PR^b-$ (ahol R^b jelentése alkilcsoport), $-P(O)_2-$, vagy -O-P(O)O- csoport;

azzal a feltétellel, hogy

(i) amennyiben az (I) általános képletű vegyület (I-11) általános képletű , amelyben Ar^1 és Ar^3 jelentése arilcsoport, úgy W és X jelentése egyaránt alkiléncsoporttól vagy alkilén-O-csoporttól eltérő;

(ii) amennyiben az (I) általános képletű vegyület (I-12) általános képletű, amelyben Ar^1 jelentése 4-hidroxi-2-metil-fenil-csoport, Ar^2 jelentése arilcsoport, Ar^3 jelentése aril- vagy heterociklusos csoport, W jelentése etiléncsoport, Q jelentése kovalens kötés, R^1 jelentése alkilcsoport, úgy az X kapcsoló csoport az Ar^3 csoporthoz egy oxigénatomtól eltérő atomon keresztül kötődik; és

(iii) amennyiben az (I) általános képletű vegyület (I-13) általános képletű, amelyben Ar^1, Ar^2, Ar^3, R^1 és R^2 jelentése a fentiekben megadottal azonos, W jelentése alkiléncsoport, és Q jelentése kovalens kötés, úgy X jelentése -alkilén-O--csoporttól eltérő.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében q értéke p értékénél kisebb.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében X jelentése egymástól függetlenül (f) általános képletű csoport, amelyben

m értéke 0 és 20 közötti egész szám;

mindegyik $\mathbf{X^a}$ jelentése egymástól függetlenül, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -C(S), -C(S)O-, -C(S)NR-, -NRC(S)- vagy egy kovalens kötés, ahol R jelentése az alábbiakban megadott;

mindegyik **Z** jelentése egymástól függetlenül alkilén-, szubsztituált alkilén-, cikloalkilén-, szubsztituált cikloalkilén-, alkenilén-, szubsztituált alkenilén-, alkinilén-, szubsztituált alkinilén-, cikloalkenilén-, szubsztituált cikloalkenilén-, arilén-, heteroarilén-, heterocikléncsoport vagy egy kovalens kötés;

mindegyik $\mathbf{Y^a}$ jelentése egymástól függetlenül -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR-, $-S(O)_n-$, -C(O)NR'-, -NR'C(O)-, -NR'C(O)NR'-, -NR'C(S)NR'-, -C(=NR')-NR'-, -NR'-C(=NR')-, -OC(O)-NR'-, -NR'-C(O)-O-, $-N=C(X^a)-NR'-$, $-NR'-C(X^a)=N-$, -P(O)(OR')-O-, -O-P(O)(OR')-, $-S(O)_nCR'R''-$, $-S(O)_n-NR'-$, $-NR'-S(O)_n-$, -S-S- csoport vagy egy kovalens kötés, ahol n értéke 0, 1 vagy 2; mindegyik R, R' és R" jelentése egymástól függelenül hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, alkenil-, szubsztituált alkenil-, cikloalkenil-, szubsztituált cikloalkenil-, alkinil-, szubsztituált alkinil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport és X^a jelentése a fentiekben megadottal azonos.

4. (II) általános képletű több ponton kötődő kétértékű vegyületek és ezek gyógyászatilag megfelelő sói, ahol a képletben

$\mathbf{Ar^1}$ jelentése

(a) (c) általános képletű fenilcsoport, amelyben

$\mathbf{R^4}$ jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, halogénatom vagy alkoxicsoport;

R^5 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, amino- vagy $-NHSO_2R^a$ általános képletű csoport, amelyben R^a jelentése alkilcsoport;

R^6 jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, alkoxi-, szubsztituált alkil-, szulfonil-amino-, amino-acil- vagy acil-amino-csoport;

W jelentése az $-NR^2-$ csoportot Ar^2-höz kapcsoló vegyérték, alkilén- vagy szubsztituált alkiléncsoport, ahol az alkilén- vagy szubsztituált alkiléncsoportban egy vagy több szénatom helyett adott esetben -O- atom van jelen;

Ar^2 jelentése fenilcsoport, ahol a W és X csoportok a fenilgyűrű 1,2-, 1,3- vagy 1,4- -helyzetében kapcsolódnak; adott esetben metilcsoporttal szubsztituált ciklohexilcsoport, ahol a W és X csoportok a ciklohexilgyűrű 1,3- vagy 1,4-helyzetében kapcsolódnak, vagy piperazincsoport, ahol W és X a piperazingyűrű 1,4-helyzetében kapcsolódnak;

X jelentése kapcsoló csoport;

Q jelentése kovalens kötés, alkilén- vagy szubsztituált alkiléncsoport, amelyekben egy vagy több szénatom helyett adott esetben heteroatom állhat, mint $-NR^a-$ (ahol R^a jelentése hidrogénatom, alkil-, acilcsoport vagy a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés), -O-, $-S(O)_n-$ (ahol n értéke 0, 1 vagy 2), -CO-, $-PR^b$ képletű csoport (ahol R^b jelentése alkilcsoport), $-P(O)_2-$, vagy -O-P(O)O- csoport, és a ligandumot a kapcsoló csoporttal köti össze; és

Ar^3 jelentése

(i) a fentiek szerint definiált (c) általános képletű fenilcsoport; vagy

(ii) (d) általános képletű fenilcsoport, amelyben

R^7 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, szubsztituált alkilcsoport, halogénatom, alkoxi-, szubsztituált alkoxi-, hidoxi-, amino-acil- vagy heteroarilcsoport; és

R^8 jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkoxi-, szubsztituált alkoxi-, acil-amino- -csoport, vagy

(iii) naftil-, piridil-, benzimidazol-1-il-, indolil-, 2-ciano-indolil-, karbazolil-, 4-metil--indanil-, 5-($CH_3CO_2CH_2O$)-1,2,3,4-tetrahidronaftil-, 1H-2-oxoindol-, 2,3,4-trihidrotianaftalin- vagy 4-oxo-2,3-dihidrotianaftalin-csoport;

azzal a feltétellel, hogy amennyiben a (I) általános képletű vegyület (I-11) általános képletű, ahol Ar^1 és Ar^3 jelentése arilcsoport, úgy W és X jelentése egyaránt alkilén- vagy alkilén-O- csoporttól eltérő.

5. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében X jelentése -O-, -O--alkilén-, -O-(arilén)-NH-(szubsztituált alkilén)-, -O-(alkilén)-O-(arilén)-(alkilén)-O--(alkilén)-NH-(szubsztituált alkilén)-, -O-(alkilén)-O-(arilén)-, -(alkilén)-(cikloalkilén)-NH--(szubsztituált alkilén)-; és

Q jelentése kovalens kötés.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében

Ar^1 jelentése

(a) (c) általános képletű fenilgyűrű, ahol a képletben

R^4 jelentése hidrogénatom, metilcsoport, fluoratom, klóratom, metoxicsoport;

R^5 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, fluoratom, klóratom, aminocsoport, $-NHSO_2CH_3$;

R^6 jelentése hidrogénatom, klóratom, fluoratom, hidroxi-, metoxi-, hidroxi-metil--csoport, $-CH_2SO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, -NHCHO, $-CONH_2$, $-NHCONH_2$;

Ar^2 jelentése fenilcsoport, ahol W és X a fenilgyűrű 1,4-helyzetében kapcsolódnak, és

Ar^3 jelentése

(i) a fentiek szerint definiált (c) általános képletű fenilgyűrű; vagy

(ii) (d) általános képletű fenilgyűrű, amelyben

R^7 jelentése hidrogénatom, metil-, propen-2-il-csoport, fluoratom, klóratom, metoxi-, $-CH_2CO_2Me$, hidroxil-, $-CH_2CONH_2$, $-NHCOCH_3$, imidazol-1-il- vagy 1-metil-4-trifluor--metil-imidazol-2-il-csoport; és

R^8 jelentése hidrogénatom, fluoratom, klóratom, metoxi-, $-CH_2CO_2Me$ vagy $-CONH_2$ csoport; vagy

(iii) naftil-, piridil-, benzimidazol-1-il-, indolil-, 2-ciano-indolil-, karbazolil-, 4-metil--indanil-, 5-($CH_3CO_2CH_2O$-)-1,2,3,4-tetrahidronaftil-, 1H-2-oxoindol-, 2,3,4-trihidrotianaftalin- vagy 4-oxo-2,3-dihidrotianaftalin-csoport.

7. A 6. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében

Ar^1 jelentése fenil-, 4-hidroxi-fenil-, 3,4-dihidroxi-fenil-, 3,4-diklór-fenil-, 2-klór-3,4--dihidroxi-fenil-, 2-fluor-3,4-dihidro-fenil-, 2-klór-3,5-dihidroxi-fenil-, 2-fluor-3,5-dihidroxi--fenil-, 4-hidroxi-3-metoxi-fenil-, 4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil-, 4-hidroxi-3-(HCONH)--fenil-, 4-hidroxi-3-(NH_2CO-)-fenil-, 3-klór-fenil-, 2,5-dimetoxi-fenil-, 4-(CH_3SO_2NH-)--fenil-, 4-hidroxi-3-($CH_3SO_2CH_2$-)-fenil-, 4-hidroxi-3-(CH_3SO_2NH-)-fenil-, 4-hidroxi-3--(NH_2CONH-)-fenil- vagy 3,5-diklór-amino-fenil-csoport;

W jelentése vegyértékkötés, metilén-, etilén-, propilén-, $-(CH_2)_6$-O-$(CH_2)_3$-, $-(CH_2)_6$-O- vagy $-CH_2$-CH(OH)CH_2-O- csoport;

X jelentése -O-, -O-$(CH_2)_4$-, -O-(1,4-fenilén)-NH-CH_2-CH(OH)-, -O-$(CH_2)_{10}$-O-(1-4--fenilén)-$(CH_2)_3$-O-$(CH_2)_6$-NH-CH_2-CH(OH), -O-$(CH_2)_6$-O-(1-4 fenilén)-$(CH_2)_3$-O-$(CH_2)_5$--NH-CH_2-CH(OH)-, -O-$(CH_2)_6$-O-(1,4-fenilén)-, -CH_2-(1,4-ciklohexil)-NH-CH_2-CH(OH)-csoport, és

Ar^3 jelentése (A-1),(A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (A-9), (A-10), (A-11), (A-12), (A-13), (A-14), (A-15), (A-16), (A-17), (A-18), (A-19), (A-20), (A-21), (A-22), (A-23), (A-24), (A-25), (A-26), (A-27), (A-28), (A-29), (A-30), (A-31), (A-32) vagy (A-33) képletű csoport, ahol az (A-1) képletben X=H, -OMe vagy -OH; az (A-12) képletben X=H vagy -CN; az (A-18) képletben X=O vagy CH_2; az (A-29) képletben Y=-OH, -Me,

$-CONH_2$ vagy $-NHCONH_2$; az (A-30) képletben Z=Cl vagy H, az (A-31) képletben X=Cl vagy F és az (A-32) képletben X=Cl vagy F.

8. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében

X jelentése kovalens kötés; és

Q jelentése szubsztituált alkiléncsoport, amelyben egy vagy több szénatom helyett adott esetben heteroatom, mint $-NR^a$ vagy -O- van jelen, ahol R^a jelentése hidrogénatom, alkil- vagy acilcsoport.

9. A 8. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben

Ar^1 jelentése

(a) (c) általános képletű fenilgyűrű, amelyben

R^4 jelentése hidrogénatom, metilcsoport, fluoratom, klóratom vagy metoxicsoport;

R^5 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, fluoratom, klóratom, amino- vagy $-NHSO_3CH_3$ csoport; és

R^6 jelentése hidrogén-, klór- vagy fluoratom, hidroxi-, metoxi-, hidroxi-metil-, $-CH_2SO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, -NHCHO, $-CONH_2$, $-NHCONH_2$- csoport;

Ar^2 jelentése fenilcsoport, ahol W és X a fenilgyűrű 1,4-helyzetéhez kapcsolódnak; és

A^3 jelentése

(i) a fentiek szerint definiált (c) általános képletű fenilgyűrű; vagy

(ii) (d) általános képletű fenilgyűrű, amelyben

R^7 jelentése hidrogénatom, metil-, propen-2-il-csoport, fluoratom, klóratom, metoxi-, $-CH_2CO_2Me$, hidroxil-, $-CH_2CONH_2$, $-NHCOCH_3$, imidazol-1-il- vagy 1-metil-4-trifluor--metil-imidazol-2-il-csoport; és

R^8 jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom, metoxi-, $-CH_2CO_2Me$ vagy $-CONH_2$-csoport, vagy

(iii) naftil-, piridil-, benzimidazol-1-il-, indolil-, 2-ciano-indolil-, karbazoil-, 4-metil--indanil-, 5-($CH_3CO_2CH_2O$-)-1,2,3,4-tetrahidronaftil-, 1H-2-oxoindol-, 2,3,4-trihidrotianaftalin- vagy 4-oxo-2,3-dihidrotianaftalin-csoport.

10. A 9. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében

Ar^1 jelentése fenil-, 4-hidroxi-fenil-, 3,4-dihidroxi-fenil-, 3,4-diklór-fenil-, 2-klór-3,4--dihidroxi-fenil-, 2-fluor-3,4-dihidroxi-fenil-, 2-klór-3,5-dihidroxi-fenil-, 2-fluor-3,5-di-dihidroxi-fenil-, 4-hidroxi-3-metoxi-fenil-, 4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil-, 4-hidroxi-3--(HCONH-)-fenil-, 4-hidroxi-3-(NH_2CO-)-fenil-, 3-klór-fenil-, 2,5-dimetoxi-fenil-, 4--(CH_3SO_2NH-)-fenil-, 4-hidroxi-3-($CH_3SO_2CH_2$-)-fenil-, 4-hidroxi-3-(CH_3SO_2NH-)-fenil-, -4-hidroxi-3-(NH_2CONH-)-fenil- vagy 3,5-diklór-4-amino-fenil-csoport;

W jelentése vegyértékkötés, metilén-, etilén-, propilén-, -$(CH_2)_6$-O-$(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_6$-O- vagy -$CH_2CH(OH)CH_2$-O- csoport;

Q jelentése -NH-$CH_2CH(OH)$-, -NH-$CH(CH_2OH)$-, -CH_2-NH-CH_2-CH(OH)-, -$C(CH_3)_2$-NH-CH_2-CH(OH)-, -$(CH_2)_3$-NH-CH_2-CH(OH)-, -$(CH_2)_3$-O-$(CH_2)_6$-NH-CH_2-CH(OH)-, -$(CH_2)_2$-NH-CH_2-CH(OH)- vagy -O-(CH_2)-CH(OH)-CH_2-NH-CH_2-CH(OH)- csoport; és

Ar^3 jelentése (A-1),(A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (A-9), (A-10), (A-11), (A-12), (A-13), (A-14), (A-15), (A-16), (A-17), (A-18), (A-19), (A-20), (A-21), (A-22), (A-23), (A-24), (A-25), (A-26), (A-27), (A-28), (A-29), (A-30), (A-31), (A-32) vagy (A-33) képletű csoport, ahol az (A-1) képletben X=H, -OMe vagy -OH; az (A-12) képletben X=H vagy -CN; az (A-18) képletben X=O vagy CH_2; az (A-29) képletben Y=-OH, -Me, -$CONH_2$ vagy -$NHCONH_2$; az (A-30) képletben Z=Cl vagy H, az (A-31) képletben X=Cl vagy F és az (A-32) képletben X=Cl vagy F.

11. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében

A^1 és Ar^3 jelentése fenilcsoport;

W jelentése etiléncsoport; és

Q jelentése -NH-CH_2-*CH(OH)- csoport (ahol a * jelentése R- vagy S- -sztereoszerkezet).

12. A 9. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben

Ar^1 jelentése fenil-, 4-hidroxi-fenil-, 3,4-dihidroxi-fenil-, 3,4-diklór-fenil-, 2-klór-3,4- -dihidroxi-fenil-, 2-fluor-3,4-dihidroxi-fenil-, 2-klór-3,5-dihidroxi-fenil-, 2-fluor-3,5-di- dihidroxi-fenil-, 4-hidroxi-3-metoxi-fenil-, 4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil-, 4-hidroxi-3- -(HCONH-)-fenil-, 4-hidroxi-3-(NH_2CO-)-fenil-, 3-klór-fenil-, 2,5-dimetoxi-fenil-, 4- -(CH_3SO_2NH-)-fenil-, 4-hidroxi-3-($CH_3SO_2CH_2$-)-fenil-, 4-hidroxi-3-(CH_3SO_2NH-)-fenil-, -4-hidroxi-3-(NH_2CONH-)-fenil- vagy 3,5-diklór-4-amino-fenil-csoport;

W jelentése vegyértékkötés, metilén-, etilén-, propilén-, -$(CH_2)_6$-O-$(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_6$-O- vagy -$CH_2CH(OH)CH_2$-O- csoport;

Q jelentése -NH-$CH_2CH(OH)$-CH_2O- és

Ar^3 jelentése (A-1),(A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (A-9), (A-10), (A-11), (A-12), (A-13), (A-14), (A-15), (A-16), (A-17), (A-18), (A-19), (A-20), (A-21), (A-22), (A-23), (A-24), (A-25), (A-26), (A-27), (A-28), (A-29), (A-30), (A-31), (A-32) vagy (A-33) képletű csoport, ahol az (A-1) képletben X=H, -OMe vagy -OH; az (A-12) képletben X=H vagy -CN; az (A-18) képletben X=O vagy CH_2; az (A-29) képletben Y=-OH, -Me, -$CONH_2$ vagy -$NHCONH_2$; az (A-30) képletben Z=Cl vagy H, az (A-31) képletben X=Cl vagy F és az (A-32) képletben X=Cl vagy F.

13. Gyógyászati készítmény, amely gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot és hatásos mennyiségű több ponton kötődő (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját tartalmazza, ahol a képletben

p értéke 2-10-ig terjedő egész szám;

q értéke 1-20-ig terjedő egész szám;

X jelentése kapcsoló csoport és

L jelentése ligandum, ahol a ligandumok egyike (a) általános képletű vegyületet képez, amelyben

Ar^1 és Ar^2 jelentése egymástól függetlenül aril-, heteroaril-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil- vagy heterociklusos csoport, ahol Ar^1 és Ar^2 egyaránt adott esetben egy ligandumot a kapcsoló csoporthoz köt;

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkilcsoport vagy a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés;

R^2 jelentése hidrogénatom, alkil-, aralkil-, acil-, szubsztituál alkil-, cikloalkil- vagy szubsztituált cikloalkilcsoport; vagy R^2 jelentése a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés;

W jelentése kovalens kötés, amely az $-NR^2$ csoportot Ar^2-höz köti, alkilén- vagy szubsztitált alkiléncsoport, ahol az alkilén- vagy szubsztituált alkiléncsoportban egy vagy több szénatom helyett adott esetben egy szubsztituens áll, ahol szubsztituensként jelen lehet $-NR^a-$ (ahol R^a jelentése hidrogénatom, alkil-, acil- vagy a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés) -O-, $-S(O)_n$ (ahol n értéke 0, 1 vagy 2), -CO-, $-PR^b-$ (ahol R^b jelentése alkilcsoport), $-P(O)_2-$ vagy -O-P(O)O-, ahol az alkilén- vagy szubsztituált alkiléncsoport adott esetben a ligandumot egy kapcsoló csoporttal köti össze, azzal a feltétellel, hogy az Ar^1, Ar^2, R^1, R^2 vagy W helyén álló csoportok közül legalább az egyik a ligandumot egy kapcsoló csoporttal köti össze; és

a többi ligandum jelentése egymástól függetlenül (b) általános képletű csoport, ahol

Ar^3 jelentése aril-, heteroaril-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil- vagy heterociklusos csoport;

Q amely a többi ligandumot a kapcsoló csoporttal köti össze, jelentése kovalens kötés, alkilén- vagy szubsztituált alkiléncsoport, amelyekben egy vagy több szénatom helyett adott esetben állhat $-NR^a-$ (ahol R^a jelentése hidrogénatom, alkil-, acil- vagy a

ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés), -O-, $-S(O)_n-$ (ahol n értéke 0, 1 vagy 2), -CO-, $-PR^b-$ (ahol R^b jelentése alkilcsoport), $-P(O)_2-$, vagy -O-P(O)O- csoport;

azzal a feltétellel, hogy

(i) amennyiben az (I) általános képletű vegyület (I-11) általános képletű , amelyben Ar^1 és Ar^3 jelentése arilcsoport, úgy W és X jelentése egyaránt alkiléncsoporttól vagy alkilén-O-csoporttól eltérő;

(ii) amennyiben az (I) általános képletű vegyület (I-12) általános képletű, amelyben Ar^1 jelentése 4-hidroxi-2-metil-fenil-csoport, Ar^2 jelentése arilcsoport, Ar^3 jelentése aril- vagy heterociklusos csoport, W jelentése etiléncsoport, Q jelentése kovalens kötés, R^1 jelentése alkilcsoport, úgy az X kapcsoló csoport az Ar^3 csoporthoz egy oxigénatomtól eltérő atomon keresztül kötődik; és

(iii) amennyiben az (I) általános képletű vegyület (I-13) általános képletű, amelyben Ar^1, Ar^2, Ar^3, R^1 és R^2 jelentése a fentiekben megadottal azonos, W jelentése alkiléncsoport, és Q jelentése kovalens kötés, úgy X jelentése -alkilén-O--csoporttól eltérő.

14. A 13. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, ahol az (I) általános képletben q értéke p értékénél kisebb.

15. A 14. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, ahol mindegyik X kapcsoló csoport jelentése egymástól függetlenül (f) általános képletű csoport, amelyben

m értéke 0 és 20 közötti egész szám;

mindegyik $\mathbf{X^a}$ jelentése egymástól függetlenül, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -C(S), -C(S)O-, -C(S)NR-, -NRC(S)- vagy egy kovalens kötés, ahol R jelentése a 13. igénypontban megadott;

mindegyik **Z** jelentése egymástól függetlenül alkilén-, szubsztituált alkilén-, cikloalkilén-, szubsztituált cikloalkilén-, alkenilén-, szubsztituált alkenilén-, alkinilén-,

szubsztituált alkinilén-, cikloalkenilén-, szubsztituált cikloalkenilén-, arilén-, heteroarilén-, heterocikléncsoport vagy egy kovalens kötés;

mindegyik Y^a jelentése egymástól függetlenül -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR-, $-S(O)_n-$, -C(O)NR'-, -NR'C(O)-, -NR'C(O)NR'-, -NR'C(S)NR'-, -C(=NR')-NR'-, -NR'-C(=NR')-, -OC(O)-NR'-, -NR'-C(O)-O-, $-N=C(X^a)-NR'-$, $-NR'-C(X^a)=N-$, -P(O)(OR')-O-, -O-P(O)(OR')-, $-S(O)_nCR'R''-$, $-S(O)_n-NR'-$, $-NR'-S(O)_n-$, -S-S- csoport vagy egy kovalens kötés, ahol n értéke 0, 1 vagy 2; mindegyik R, R' és R'' jelentése egymástól függelenül hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-, alkenil-, szubsztituált alkenil-, cikloalkenil-, szubsztituált cikloalkenil-, alkinil-, szubsztituált alkinil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport és X^a jelentése a fentiekben megadottal azonos.

16. Gyógyászati készítmény, amely gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot és 7. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz.

17. Gyógyászati készítmény, amely gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot és 10. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz.

18. Eljárás a ß2-adrenerg receptor által mediált betegségek kezelésére emlősöknél, azzal jellemezve, hogy a kezelt emlősnek hatásos mennyiségű, (I) általános képletű vegyületet és gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot tartalmazó gyógyászati készítményt adunk, ahol az (I) általános képletben

p értéke 2-10-ig terjedő egész szám;

q értéke 1-20-ig terjedő egész szám;

X jelentése kapcsoló csoport és

L jelentése ligandum, ahol a ligandumok egyike (a) általános képletű vegyületet képez, amelyben

Ar^1 és Ar^2 jelentése egymástól függetlenül aril-, heteroaril-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil- vagy heterociklusos csoport, ahol Ar^1 és Ar^2 egyaránt adott esetben egy ligandumot a kapcsoló csoporthoz köt;

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkilcsoport vagy a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés;

R^2 jelentése hidrogénatom, alkil-, aralkil-, acil-, szubsztituál alkil-, cikloalkil- vagy szubsztituált cikloalkilcsoport; vagy R^2 jelentése a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés;

W jelentése kovalens kötés, amely az $-NR^2$ csoportot Ar^2-höz köti, alkilén- vagy szubsztitált alkiléncsoport, ahol az alkilén- vagy szubsztituált alkiléncsoportban egy vagy több szénatom helyett adott esetben egy szubsztituens áll, ahol szubsztituensként jelen lehet $-NR^a-$ (ahol R^a jelentése hidrogénatom, alkil-, acil- vagy a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés) -O-, $-S(O)_n$ (ahol n értéke 0, 1 vagy 2), -CO-, $-PR^b-$ (ahol R^b jelentése alkilcsoport), $-P(O)_2-$ vagy -O-P(O)O-, ahol az alkilén- vagy szubsztituált alkiléncsoport adott esetben a ligandumot egy kapcsoló csoporttal köti össze, azzal a feltétellel, hogy az Ar^1, Ar^2, R^1, R^2 vagy W helyén álló csoportok közül legalább az egyik a ligandumot egy kapcsoló csoporttal köti össze; és

a többi ligandum jelentése egymástól függetlenül (b) általános képletű csoport, ahol

Ar^3 jelentése aril-, heteroaril-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil- vagy heterociklusos csoport;

Q amely a többi ligandumot a kapcsoló csoporttal köti össze, jelentése kovalens kötés, alkilén- vagy szubsztituált alkiléncsoport, amelyekben egy vagy több szénatom helyett adott esetben állhat $-NR^a-$ (ahol R^a jelentése hidrogénatom, alkil-, acil- vagy a ligandumot a kapcsoló csoporttal összekötő kovalens kötés), -O-, $-S(O)_n-$ (ahol n érté-

ke 0, 1 vagy 2), -CO-, -PR^b- (ahol R^b jelentése alkilcsoport), -$P(O)_2$-, vagy -O-P(O)O- csoport;

azzal a feltétellel, hogy

(i) amennyiben az (I) általános képletű vegyület (I-11) általános képletű , amelyben Ar^1 és Ar^3 jelentése arilcsoport, úgy W és X jelentése egyaránt alkiléncsoporttól vagy alkilén-O-csoporttól eltérő;

(ii) amennyiben az (I) általános képletű vegyület (I-12) általános képletű, amelyben Ar^1 jelentése 4-hidroxi-2-metil-fenil-csoport, Ar^2 jelentése arilcsoport, Ar^3 jelentése aril- vagy heterociklusos csoport, W jelentése etiléncsoport, Q jelentése kovalens kötés, R^1 jelentése alkilcsoport, úgy az X kapcsoló csoport az Ar^3 csoporthoz egy oxigénatomtól eltérő atomon keresztül kötődik; és

(iii) amennyiben az (I) általános képletű vegyület (I-13) általános képletű, amelyben Ar^1, Ar^2, Ar^3, R^1 és R^2 jelentése a fentiekben megadottal azonos, W jelentése alkiléncsoport, és Q jelentése kovalens kötés, úgy X jelentése -alkilén-O--csoporttól eltérő.

19. Eljárás ß2-adrenerg receptor által mediált betegségek kezelésére emlősöknél, azzal jellemezve, hogy a kezelt emlősnek megfelelő mennyiségű, 7. igénypont szerinti vegyületet és gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot tartalmazó gyógyászati készítményt adunk.

20. Eljárás ß2-adrenerg receptor által mediált betegségek kezelésére emlősöknél, azzal jellemezve, hogy a kezelt emlősnek hatásos mennyiségű, 10. igénypont szerinti vegyületet és gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot tartalmazó gyógyászati készítményt adunk.

21. A 20. igénypont szerinti eljárás légzőszervi betegségek kezelésére emlősöknél, azzal jellemezve, hogy a kezelt emlősnek hatásos mennyiségű, 10. igénypont sze-

rinti vegyületet és gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot tartalmazó gyógyászati készítményt adunk.

22. A 21. igénypont szerinti eljárás asztma kezelésére emlősöknél, azzal jellemezve, hogy a kezelt emlősnek hatásos mennyiségű, 10. igénypont szerinti vegyületet és gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot tartalmazó gyógyászati készítményt adunk.

23. Eljárás ß2-adrenderg receptorhoz több ponton kötődő multimer ligandum vegyületek azonosítására, azzal jellemezve, hogy:

(a) legalább egy reakcióképes csoportot hordozó ligandumot vagy ilyen ligandumokból álló elegyet azonosítunk;

(b) kapcsoló komponensekből álló könyvtárat azonosítunk, ahol mindegyik kapcsoló komponens legalább két olyan funkciós csoportot hordoz, amelyek komplementer reakcióképességet mutatnak a ligandum legalább egy reakcióképes funkciós csoportjával szemben;

(c) multimer ligandum vegyületkönyvtárat készítünk legalább két sztöchiometrikusan ekvivalens mennyiségű (a) pont szerint azonosított ligandumot vagy ligandum elegyet (b) pont szerint azonosított kapcsoló komponensekből álló könyvtárral kombinálva olyan körülmények között, ahol az egymással komplementer funkciós csoportok egymással reagálva konvalens kötést hoznak létre a kapcsoló csoport és legalább két ligandum között; és

(d) a (c) pont szerint előállított könyvtárban megvizsgálva a multimer ligandum vegyületeket azonosítjuk azon multimer ligandum vegyületeket, amelyek a ß2--adrenderg receptorhoz több ponton kötődnek.

24. Eljárás ß2-adrenderg receptorhoz több ponton kötődő multimer ligandum vegyületek azonosítására, azzal jellemezve, hogy:

(a) ligandum könyvtárat azonosítunk, ahol mindegyik ligandum legalább két reakcióképes funkciós csoportot hordoz;

(b) kapcsoló komponenst vagy kapcsoló komponensek elegyét azonosítjuk, ahol mindegyik kapcsoló csoport legalább két olyan funkciós csoportot hordoz, amelyek komplementer reakcióképességgel rendelkeznek a ligandum legalább egy reakcióképes csoportjával szemben;

(c) multimer ligandum vegyületkönyvtárat készítünk oly módon, hogy legalább két sztöchiometrikusan ekvivalens mennyiségű, (a) pont szerint azonosított ligandum könyvtárat a (b) pont szerinti kapcsoló komponenssel vagy kapcsoló komponensek elegyével elegyítjük olyan körülmények között, ahol a komplementer funkciós csoportok egymással reagálva kovalens kötést hoznak létre a kapcsoló csoport és legalább két ligandum között; és

(d) a (c) pont szerint előállított könyvtárban megvizsgálva a multimer ligandum vegyületeket azonosítjuk azon multimer ligandum vegyületeket, amelyek a ß2-adrenderg receptorhoz több ponton kötődnek.

25. A 23. vagy 24. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a multimer ligandum vegyületkönyvtárat oly módon állítjuk elő, hogy az (a) pont szerint azonosított ligandumok két vagy több sztöchiometrikusan ekvivalens mennyiségét a (b) pont szerint azonosított kapcsoló komponenssel egymást követően vagy egyidejűleg elegyítjük.

26. A 25. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a multmer ligandum vegyületkönyvtárban lévő multimer ligandum vegyületek dimer vegyületek.

27. A 26. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a dimer ligandum vegyületkönyvtárban lévő dimer ligandum vegyületek heterodimer vegyületek.

28. A 27. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a heterodimer ligandum vegyületkönyvtárat oly módon állítjuk elő, hogy az az első és a második ligandumot egymást követően adagoljuk az elegyhez.

29. A 23. vagy 24. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (d) pont szerinti műveletet megelőzően a multimer ligandum vegyületkönyvtár minden egyes tagját a könyvtárból elkülönítjük.

30. A 29. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a könyvtár minden egyes tagját preparatív folyadékkromatográfiás tömegspektrometriás módszerrel (LC-MS) különítjük el.

31. A 23. vagy 24. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy kapcsoló komponensként vagy kapcsoló komponensekként flexibilis, merev, hidrofób vagy hidrofil kapcsoló csoportokat, különböző térszerkezetű, savas, bázikus, különféle polarizációs fokú vagy amfifil kapcsoló csoportokat alkalmazunk.

32. A 31. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy különböző lánchosszúságú és/vagy különböző komplementer reakcióképes funkciós csoportot hordozó kapcsoló csoportokat alkalmazunk.

33. A 32. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy mintegy 2-100 Å közötti különböző lánchosszúságú kapcsoló csoportokat választunk.

34. A 23. vagy 24. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan ligandumot vagy a ligandum elegyet alkalmazunk, ahol a ligandumok különböző helyein reakcióképes funkciós csoportok vannak jelen.

35. A 34. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan ligandumokat alkalmazunk, amelyek funkciós csoportként karboxil-, karboxil-halogenid, karboxil-észter, amin-, halogenid-, pszeudo-halogenid- vagy izocianátcsoportokat viniles telítetlenséget, keton-, aldehid-, tiol-, alkohol-, anhidrid-, boronátcsoportokat és ezek prekurzorjait hordozzák, ahol a ligandumon lévő reakcióképes funkciós csoportok a kapcsoló csoporton lévő legalább egy reakcióképes csoporttal egymással komplementerek, és így a kapcsoló csoport és a ligandum között kovalens kötések képződhetnek.

36. A 23. vagy 24. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a multimer ligandum vegyületkönyvtár homomer ligandum vegyületeket tartalmaz.

37. A 23. vagy vagy 24. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a multimer ligandum vegyületkönyvtár heteromer ligandum vegyületeket tartalmaz.

38. Multimer ligandum vegyületek könyvtára, amelyek ß2-adrenderg receptorhoz többértékű kötéssel kapcsolódnak, amely könyvtárat az alábbi módszer szerint állítjuk elő:

(a) olyan ligandumot vagy ligandumok elegyét azonosítjuk, ahol mindegyik ligandum legalább egy reakcióképes funkciós csoportot hordoz;

(b) kapcsoló vegyületek olyan könyvtárát azonosítjuk, ahol a könyvtárban mindegyik kapcsoló vegyület legalább két olyan funkciós csoportot hordoz, amelyek komplementer reakcióképességet mutatnak a ligandum legalább egy reakcióképes funkciós csoportjával szemben; és

(c) multimer ligandum vegyületkönyvtárat készítünk legalább két sztöchiometrikusan ekvivalens mennyiségű, (a) pont alatt azonosított ligandumot vagy ligandum elegyet (b) pont szerinti kapcsoló vegyületek könyvtárával elegyítve olyan körülmények között, ahol az egymással komplementer funkciós csoportok egymással reagálva kovalens kötést hoznak létre a kapcsoló vegyület és legalább két ligandum között.

39. Multimer ligandum vegyületek könyvtára, amely vegyületek a ß2-adrenderg receptorhoz több ponton kötődnek, amely könyvtárat az alábbi módszer szerint állítjuk elő:

(a) olyan ligandum könyvtárat azonosítunk, ahol mindegyik ligandum legalább két reakcióképes funkciós csoportot hordoz;

(b) olyan kapcsoló vegyületeket vagy kapcsoló vegyületek elegyét azonosítjuk, ahol mindegyik kapcsoló vegyület legalább két olyan funkciós csoportot hordoz, amelyek

komplementer reakcióképességgel rendelkeznek a ligandum legalább egy reakcióképes csoportjával szemben;

(c) multimer ligandum vegyületkönyvtárat készítünk oly módon, hogy legalább két sztöchiometrikusan ekvivalens mennyiségű, (a) pont szerint azonosított ligandum könyvtárat (b) pont szerint azonosított kapcsoló vegyülettel vagy kapcsoló vegyületek elegyével elegyítünk olyan körülmények között, ahol az egymással komplementer funkciós csoportok egymással reagálva kovalens kötést hoznak létre a kapcsoló vegyület és legalább két ligandum között.

40. A 38. vagy 39. igénypont szerinti könyvtár, ahol a kapcsoló vegyület vagy kapcsoló vegyületek lehetnek flexibilis, merev, hidrofób, hidrofil, különböző térszerkezetű, savas, bázikus, különféle polarizáltságú és/vagy polarizálhatóságú vagy amfifil kapcsoló vegyületek.

41. A 40. igénypont szerint könyvtár, ahol a kapcsoló vegyületek különbőző lánchosszúságúak és/vagy különböző egymással komplementer reakcióképes csoportokat hordoznak.

42. A 41. igénypont szerinti könyvtár, ahol a kapcsoló vegyületek 2-100 Å közötti különböző lánchosszúságúak.

43. A 38. vagy 39. igénypont szerinti könyvtár, ahol olyan ligandumot vagy ligandum elegyet választunk, amely ligandumok a vegyület különböző helyein reakcióképes funkciós csoportokat hordoznak.

44. A 43. igénypont szerinti könyvtár, ahol a ligandumokon funkciós csoportként karboxil-, karboxil-halogenid-, karboxil-észter, amin-, halogenid-, pszeudo-halogenid-, izocianátcsoportok, viniles telítetlenség, keton-, aldehid-, tiol-, alkohol-, anhidrid-, boronátcsoportok és ezek prekurzorjai vannak jelen, ahol a ligandumon lévő reakcióképes funkciós csoportok a kapcsoló vegyületen lévő legalább egy reakcióképes cso-

porttal egymással komplementerek, és így a kapcsoló vegyületek és a ligandum között kovalens kötés képződhet.

45. A 38. vagy 39. igénypont szerinti könyvtár, ahol a multimer ligandum vegyületkönyvtár homomer ligandumvegyületeket tartalmaz.

46. 39. vagy 39. igénypont szerinti könyvtár, ahol a multimer ligandum vegyületkönyvtár heteromer ligandum vegyüleket tartalmaz.

47. Ismétlődő eljárás olyan multimer ligandum vegyületek azonosítására, amelyek ß2-adrenerg receptorhoz több ponton kötődnek, azzal jellemezve, hogy

(a) a multimer vegyületek első gyűjtményét vagy ismétlődését állítjuk elő oly módon, hogy legalább két sztöchiometrikusan ekvivalens mennyiségű, egy receptort megcélzó ligandumot vagy ligandum elegyet kapcsoló vegyülettel vagy kapcsoló vegyületek elegyével hozunk érintkezésbe, ahol a ligandum vagy a ligandumok elegye legalább egy reakcióképes funkciós csoportot hordoz, és ahol a kapcsoló csoport vagy kapcsoló vegyületek elegye legalább két olyan funkciós csoportot hordoz, amelyek a ligandum legalább egy reakcióképes funkciós csoportjával komplementer reakcióképességgel rendelkeznek, és ahol a két komponens érintkeztetését oly módon végezzük, hogy az egymással komplementer funkciós csoportok egymással reagálva kovalens kötést létesítenek a kapcsoló vegyület és legalább két ligandum között;

(b) a multimer vegyületek első gyűjteményét vagy ismételt gyűjteményét vizsgáljuk annak megállapítására, hogy ezek közül melyik multimer vegyület kötődik a ß2--adrenerg receptorhoz több ponton;

(c) az (a) és (b) lépést megismételjük, amíg legalább egy olyan multimer vegyületet találunk, amely a ß2-adrenerg receptorhoz több ponton kötődik;

(d) megállapítjuk, hogy melyik molekulaszerkezetnek tulajdonítható a multimer vegyület vagy multimer vegyületek több ponton való kötődési képessége az (a) - (c) pont szerint előállított első vegyületgyűjteményben;

(e) a multimer vegyületek második gyűjteményét vagy ismételt gyűjtményét állítjuk elő, amely műveletnél figyelembe vesszük, hogy az első vegyületcsoportnál mely speciális molekulaszerkezetnek tulajdonítható a ß2-adrenerg receptorral szemben mutatott több ponton való kötődési tulajdonság;

(f) megállapítjuk, hogy melyik molekulaszerkezetnek tulajdonítható a multimer vegyület vagy multimer vegyületek fokozott, több ponton való kötődési képessége az (e) pont szerinti második vegyületgyűjteményben vagy ismételt gyűjteményben;

(g) adott esetben az (e) és (f) lépéseket megismételve a molekulaszerkezeteket tovább tökéletesítjük.

48. A 47. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (e) és (f) lépéseket 2-50-szer megismételjük.

49. A 48. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (e) és (f) lépéseket 5-50-szer megismételjük.

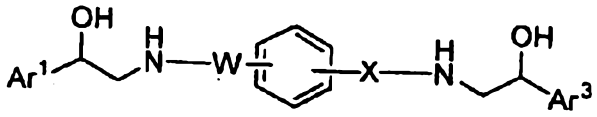
A meghatalmazott:

ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
[illegible] & K. Nemzetközi
[illegible] Iroda tagja
[illegible] Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950; Fax: 34-24-323

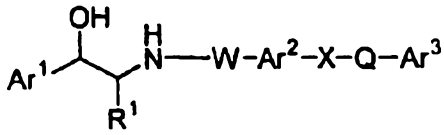
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

$(L)_p(X)_q$

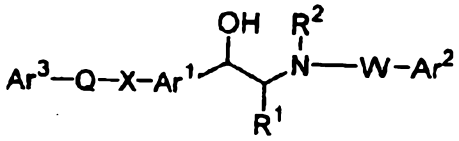
(I)



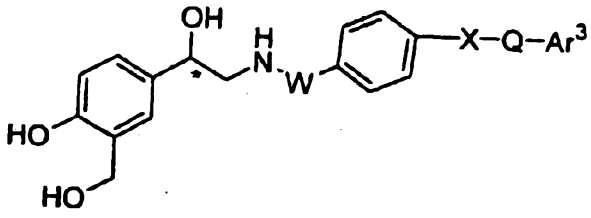
(I-11)



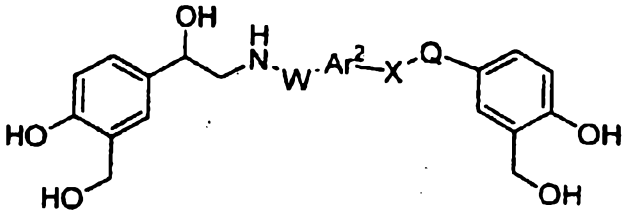
(I-12)



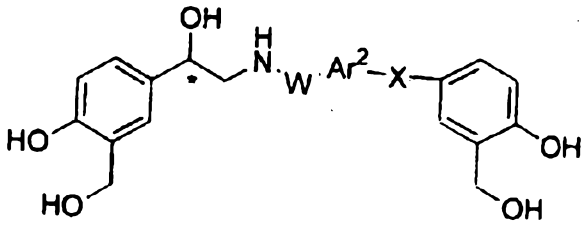
(I-13)



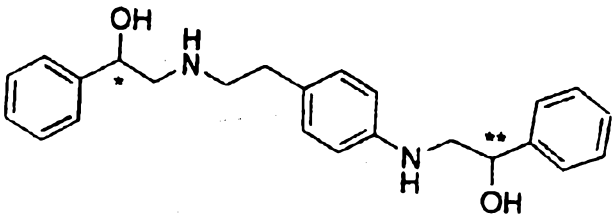
(I-A)



(I-C)

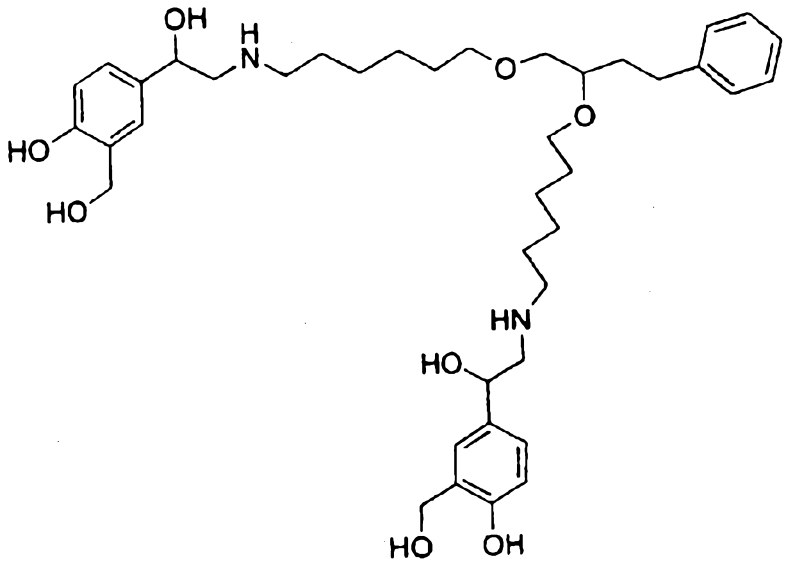


(I-D)

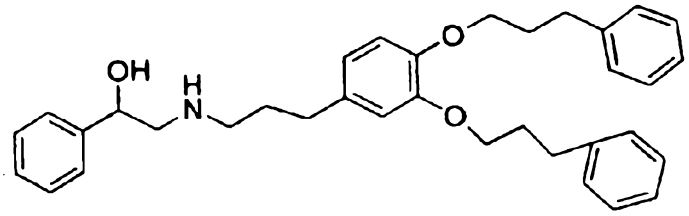


(I-E)

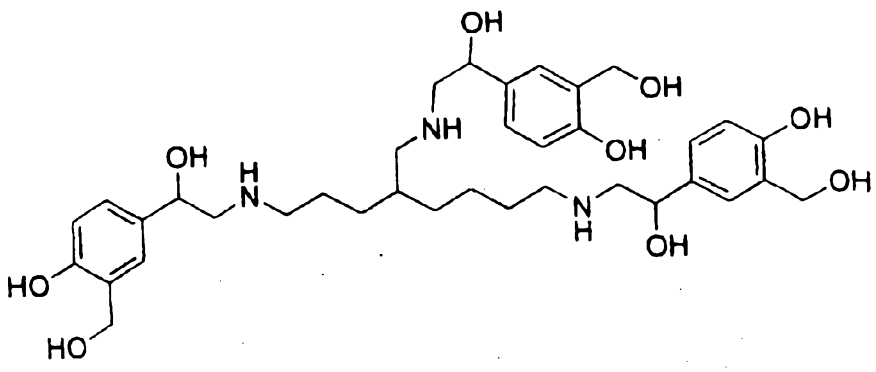
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(I-F)

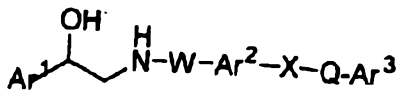


(I-G)

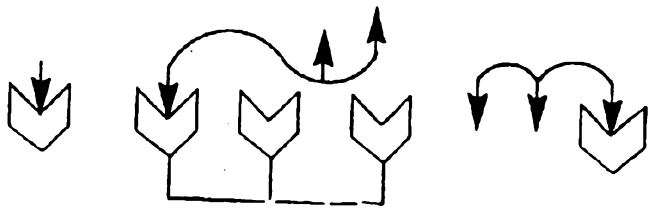


(I-H)

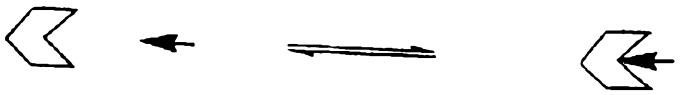
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



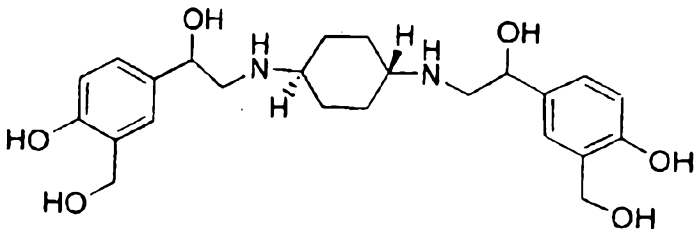
(II)



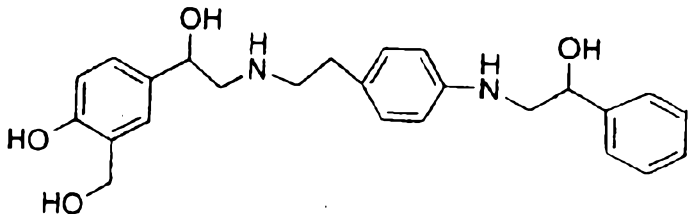
(G - 1)



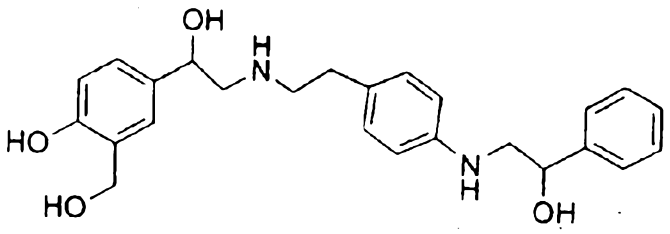
(G - 2)



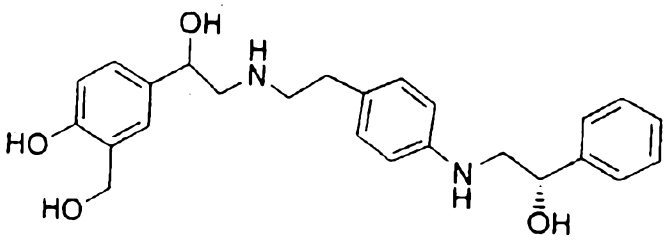
(101)



(102)

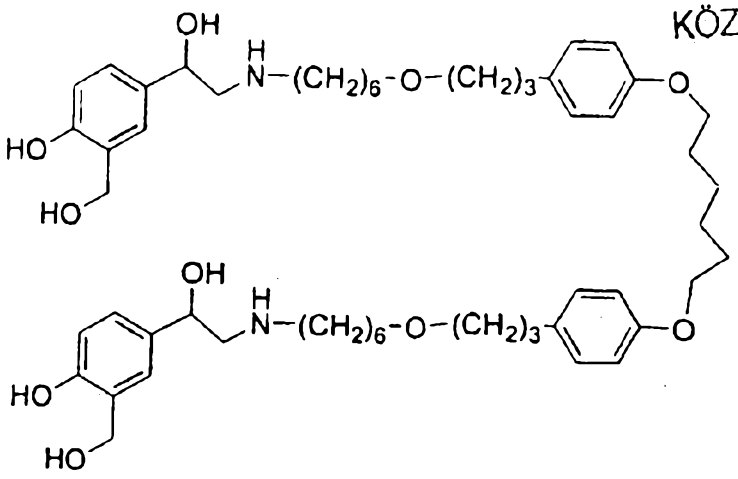


(103)

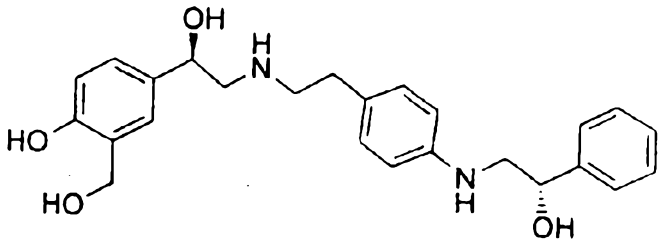


(104)

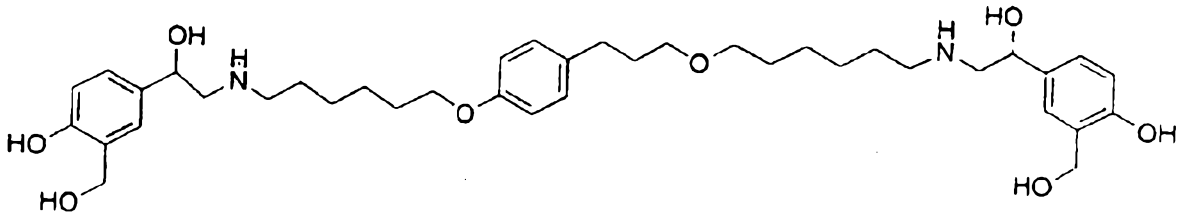
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



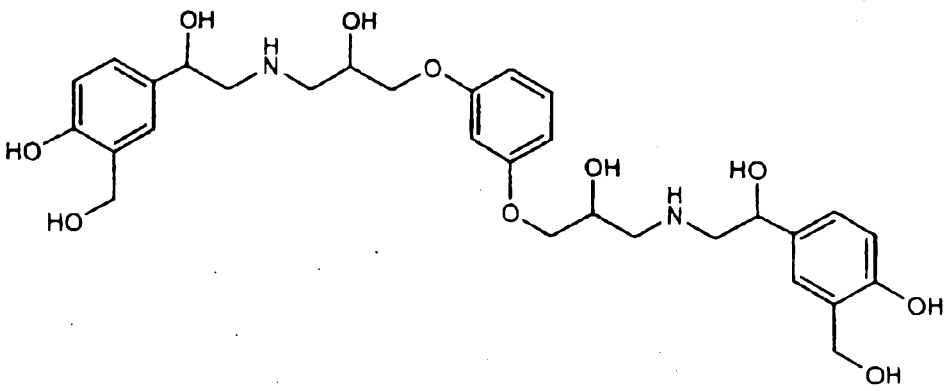
(105)



(106)

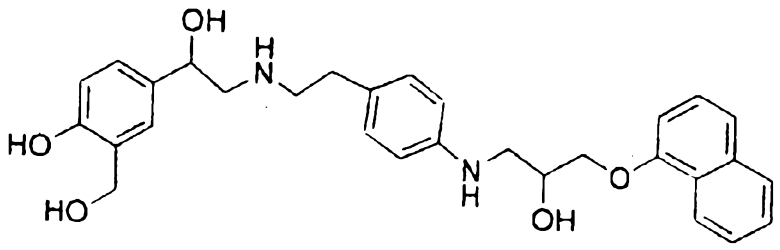


(107)

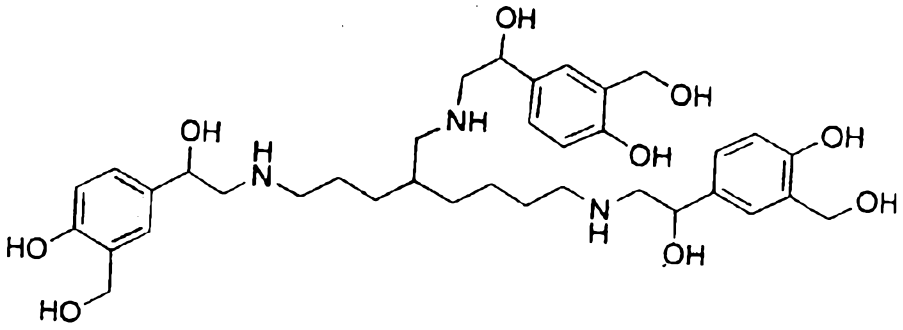


(108)

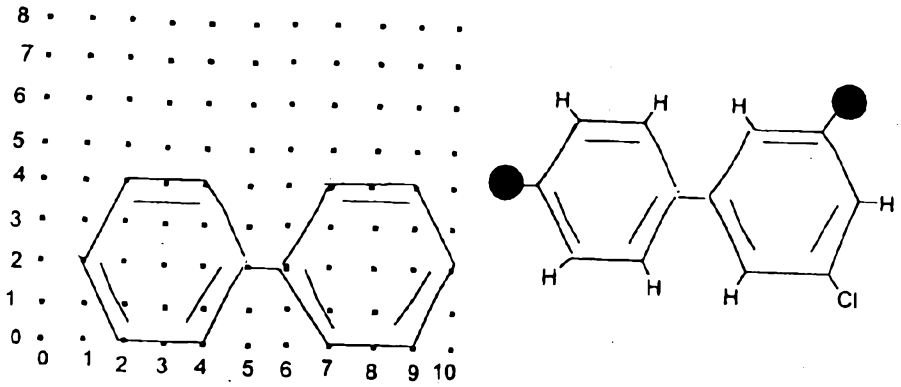
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(109)



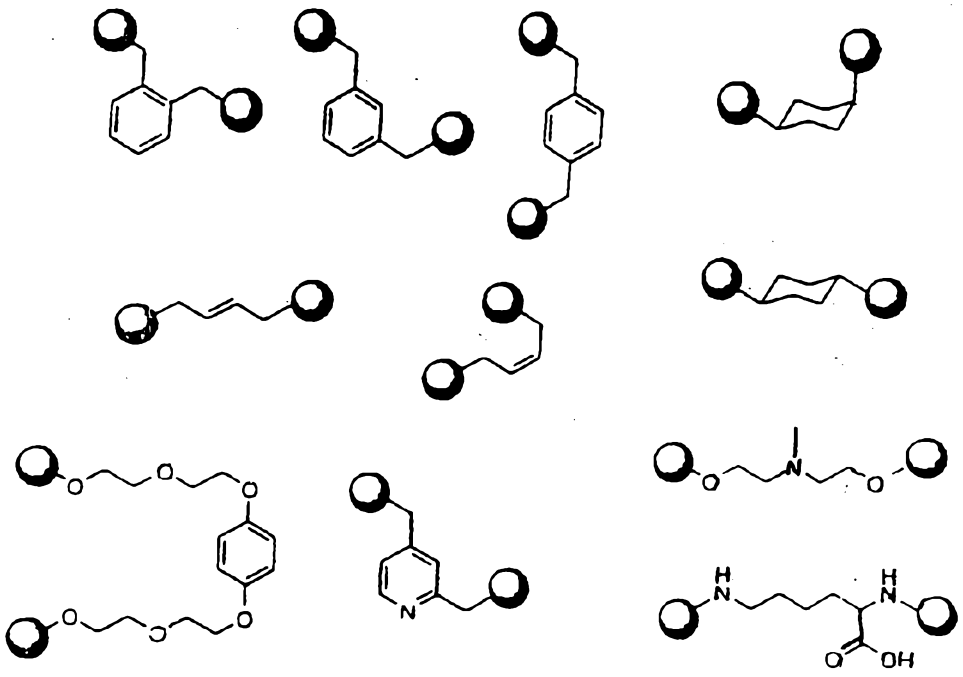
(110)



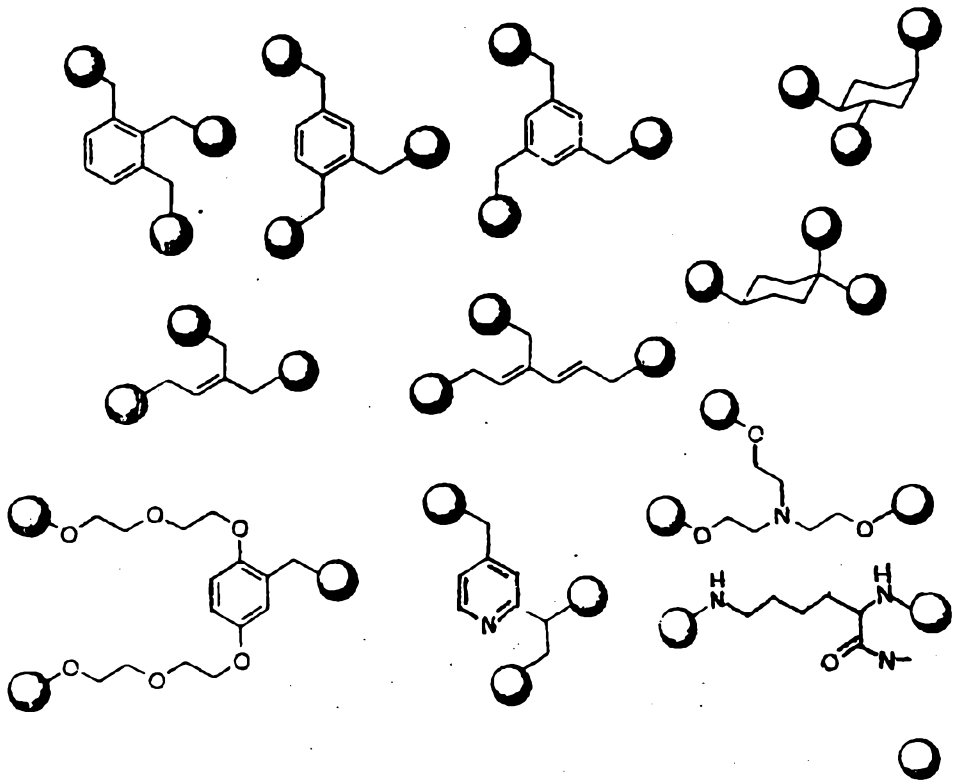
F. ábra

1. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



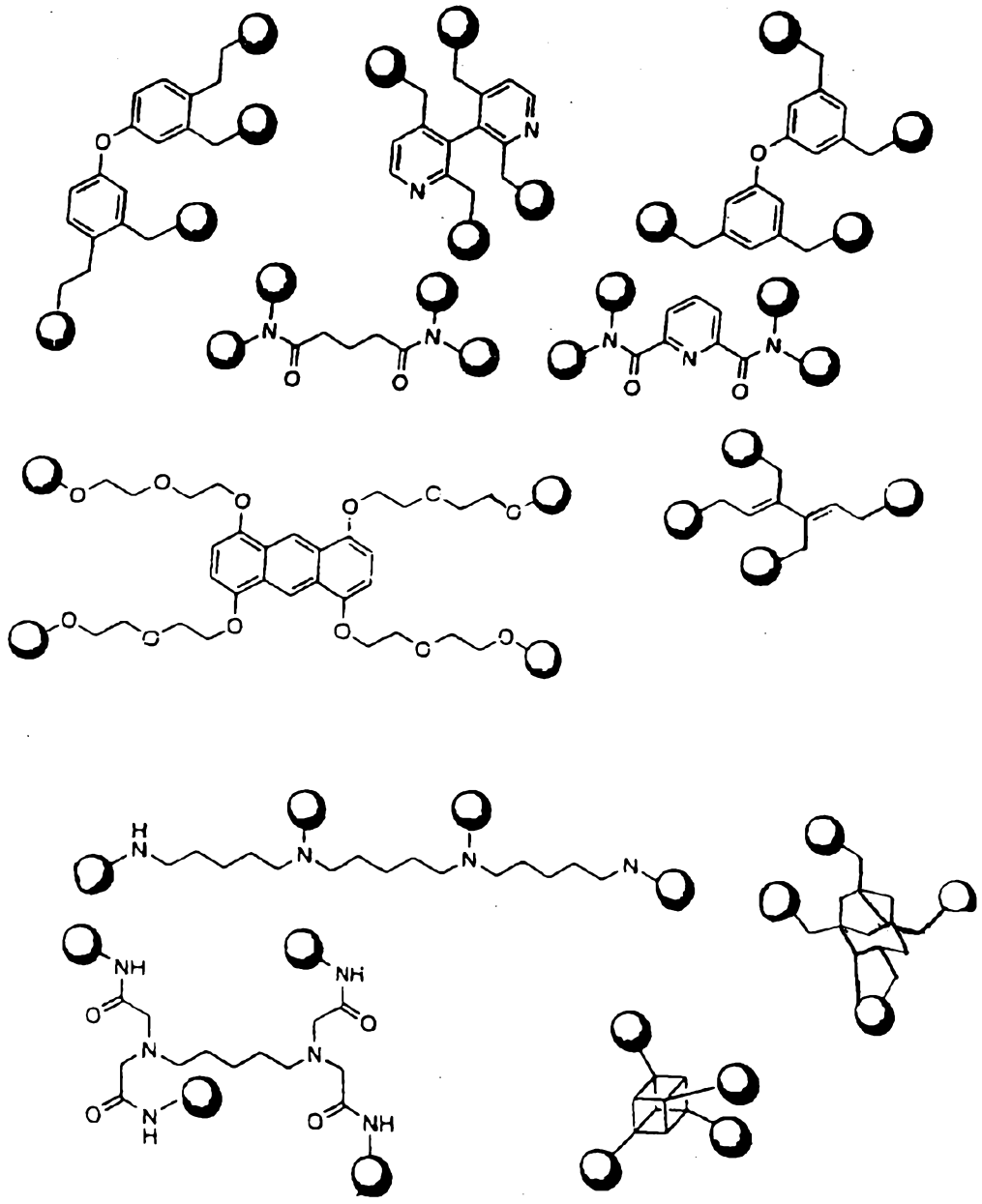
2. ábra



P02 01545

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

3. ábra

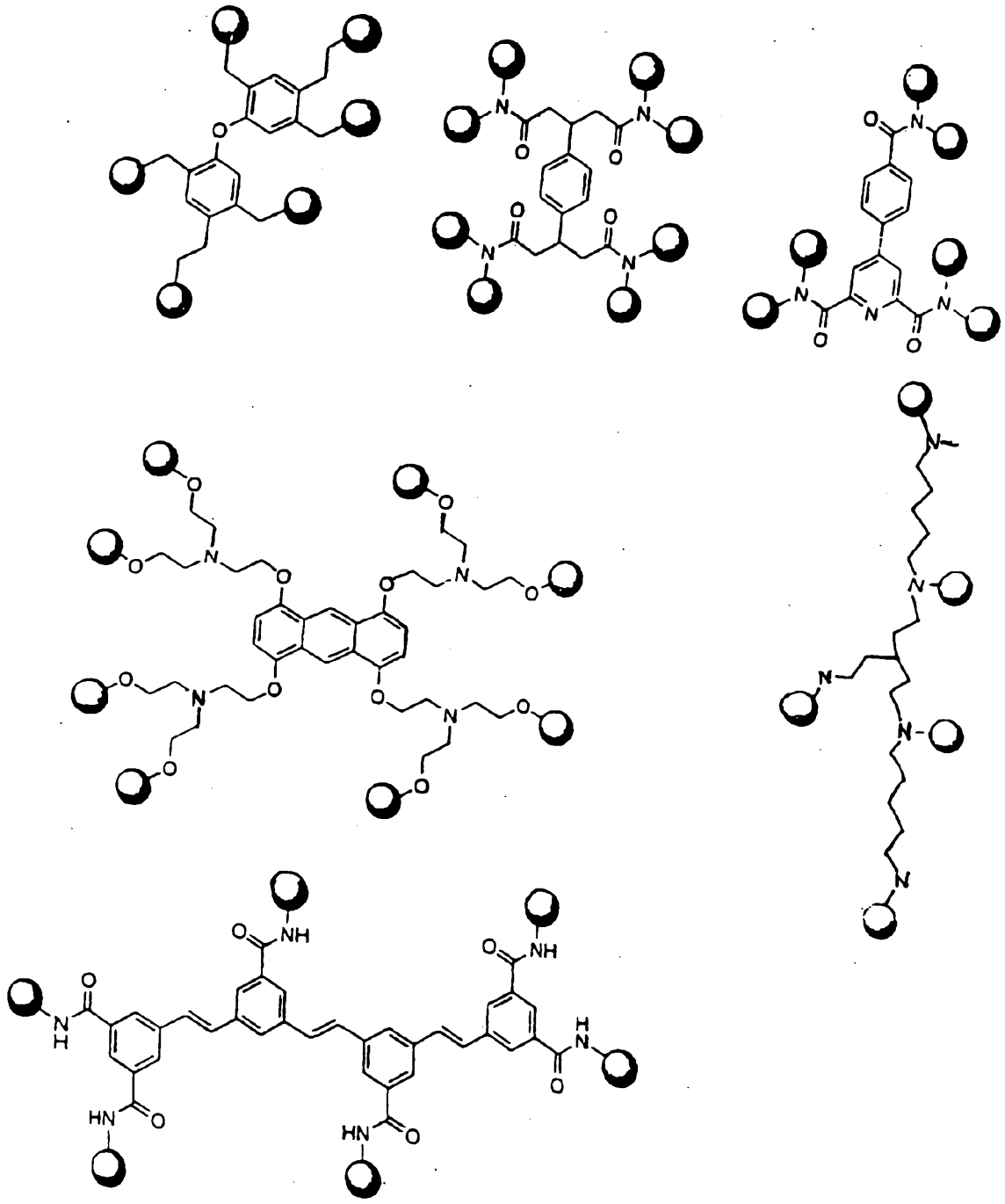


70-784/SZE

P02 01545

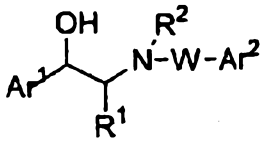
4. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

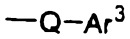


70.784/SZE

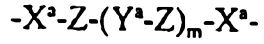
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



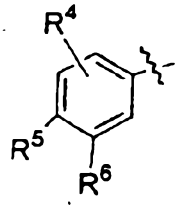
(a)



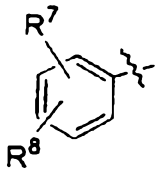
(b)



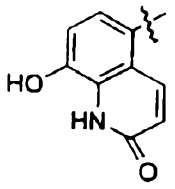
(f)



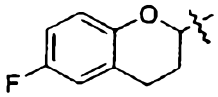
(c)



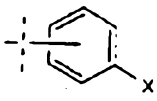
(d)



(m)

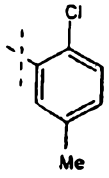


(n)

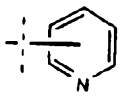


(X = H; OMe, OH)

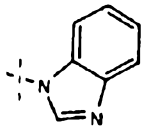
(A-1)



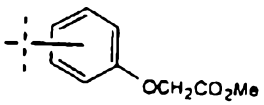
(A-2)



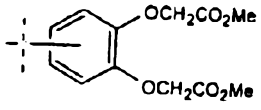
(A-3)



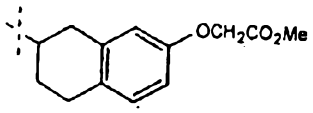
(A-4)



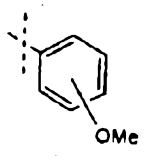
(A-5)



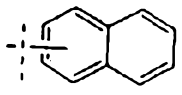
(A-6)



(A-7)



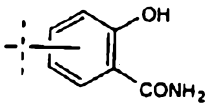
(A-8)



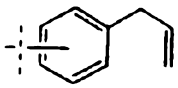
(A-9)

P02 01545

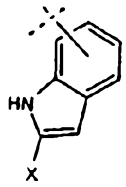
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(A - 10)

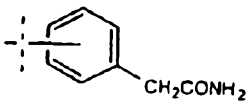


(A - 11)

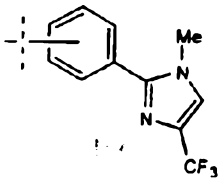


(X = H; CN)

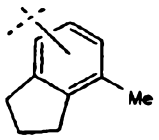
(A - 12)



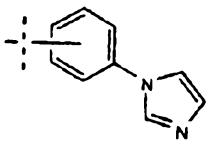
(A - 13)



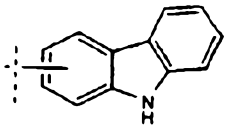
(A - 14)



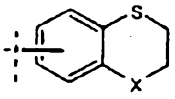
(A - 15)



(A - 16)

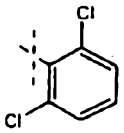


(A - 17)

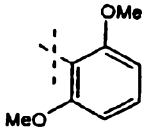


(X = O; CH_2)

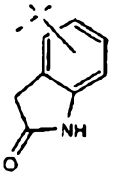
(A - 18)



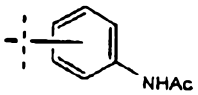
(A - 19)



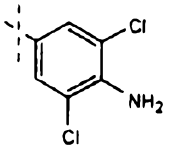
(A - 20)



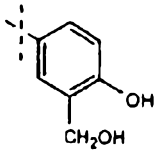
(A - 21)



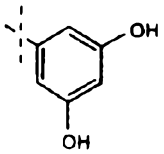
(A - 22)



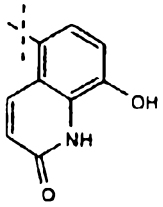
(A -23)



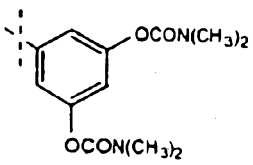
(A - 24)



(A - 25)

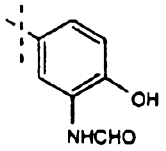


(A - 26)

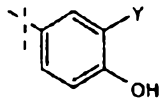


(A - 27)

70.784/SZE
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

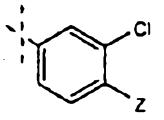


(A - 28)



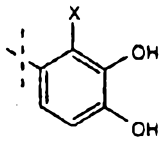
[Y = OH, Me, -CONH$_2$, -NHCONH$_2$]

(A - 29)



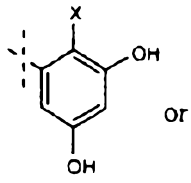
(Z = Cl or H)

(A - 30)



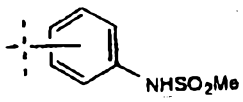
(X = Cl or F)

(A - 31)

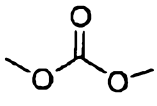


(X = Cl or F)

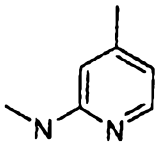
(A - 32)



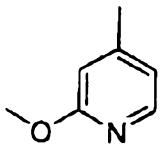
(A - 33)



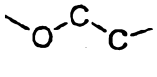
(M - 1)



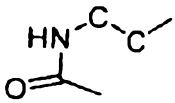
(M - 2)



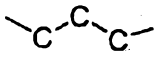
(M - 3)



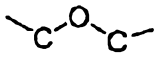
(M - 4)



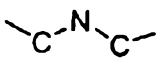
(M - 5)



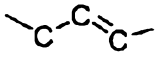
(M - 6)



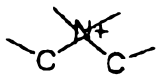
(M - 7)



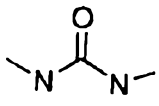
(M - 8)



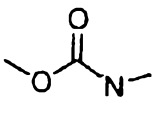
(M - 9)



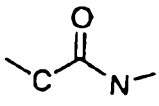
(M - 10)



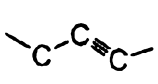
(M - 11)



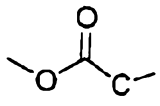
(M - 12)



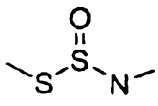
(M - 13)



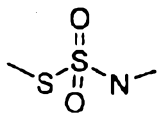
(M -14)



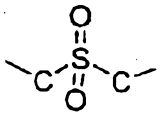
(M - 15)



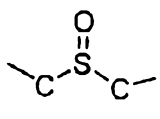
(M - 16)



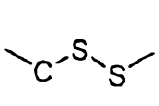
(M - 17)



(M - 18)

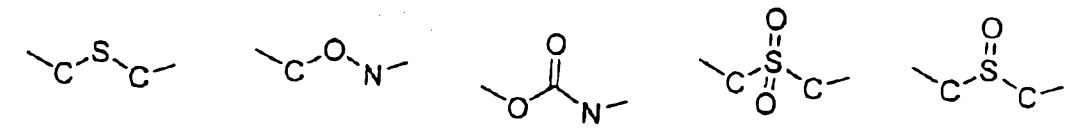


(M -19)

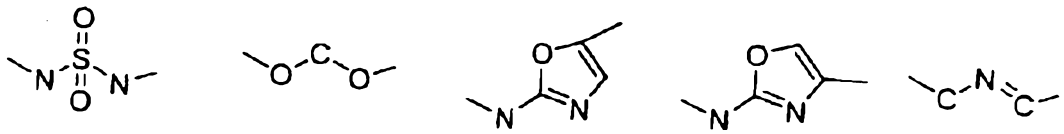


(M - 20)

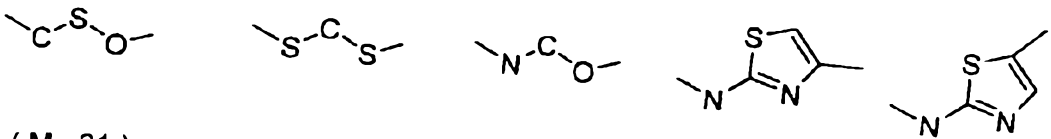
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



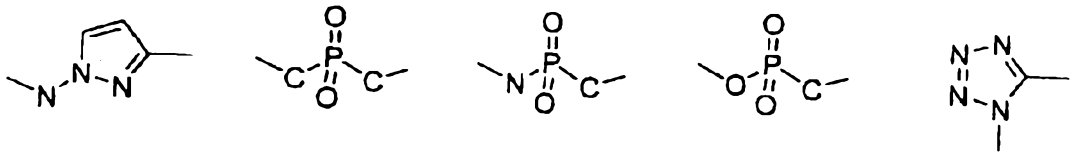
(M - 21) (M -22) (M - 23) (M - 24) (M - 25)



(M - 26) (M - 27) (M - 28) (M - 29) (M - 30)



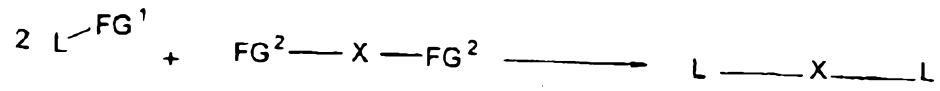
(M - 31) (M - 32) (M -33) (M - 34) (M - 35)



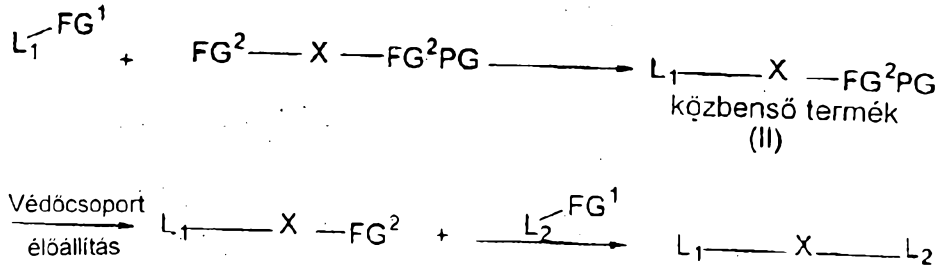
(M - 36) (M - 37) (M - 38) (M - 39) (M - 40)

A. Reakcióvázlat

(a) módszer

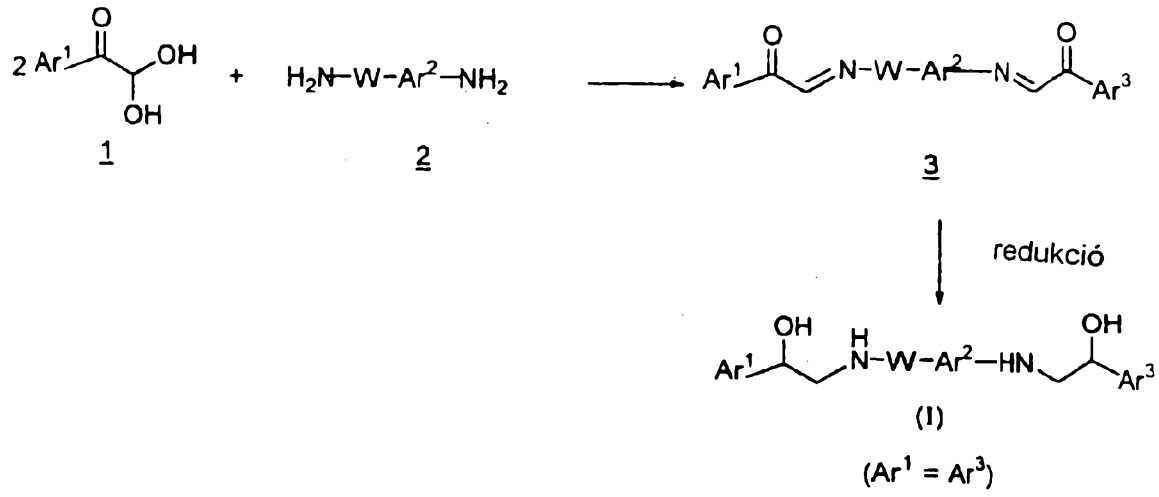


(b) módszer



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

B. Reakcióvázlat



1 2 3

(I)

($Ar^1 = Ar^3$)

C. Reakcióvázlat

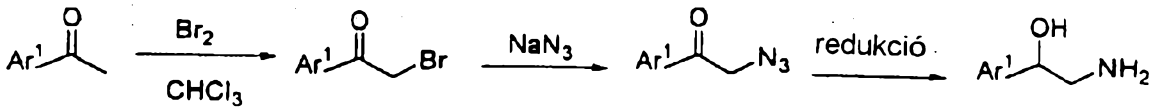


4 2

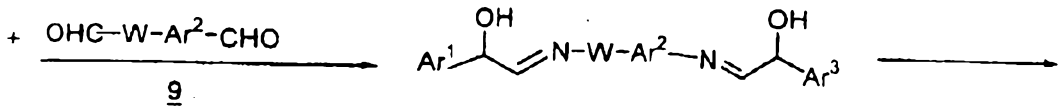
(I)

($Ar^1 = Ar^3$)

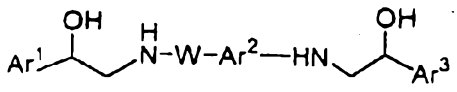
D. Reakcióvázlat



5 6 7 8



10

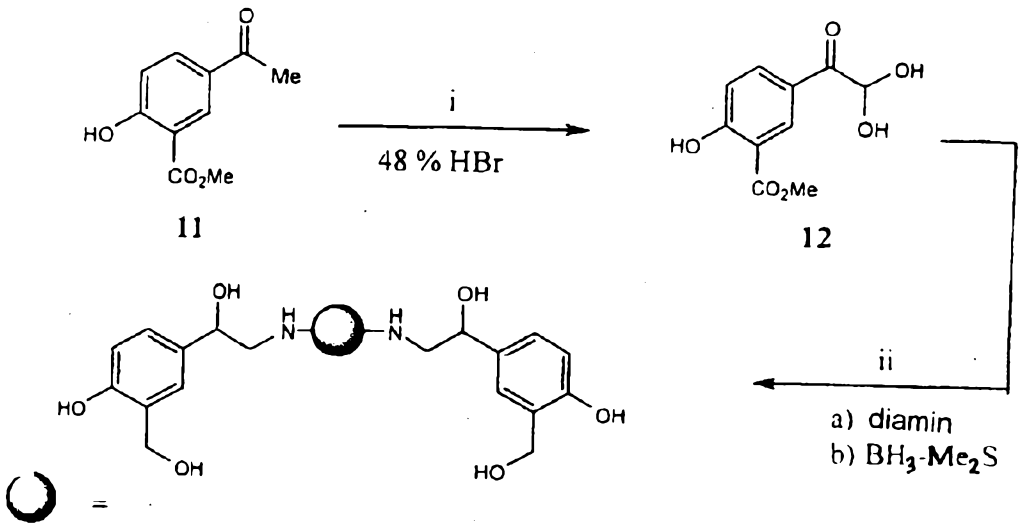


(I)

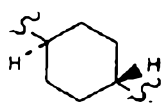
($Ar^1 = Ar^3$)

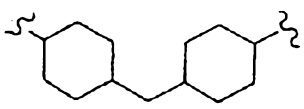
5. Reakcióvázlat

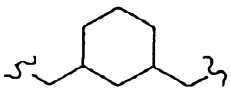
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

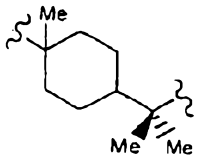


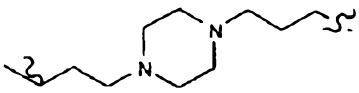
11 12

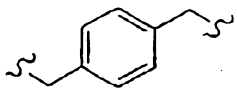
13 

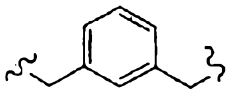
14 

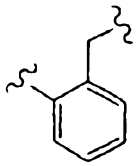
15 

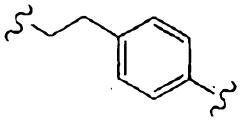
16 

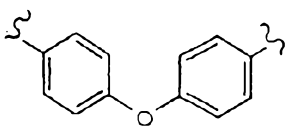
17 

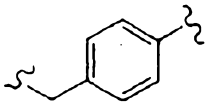
18 

19 

20 

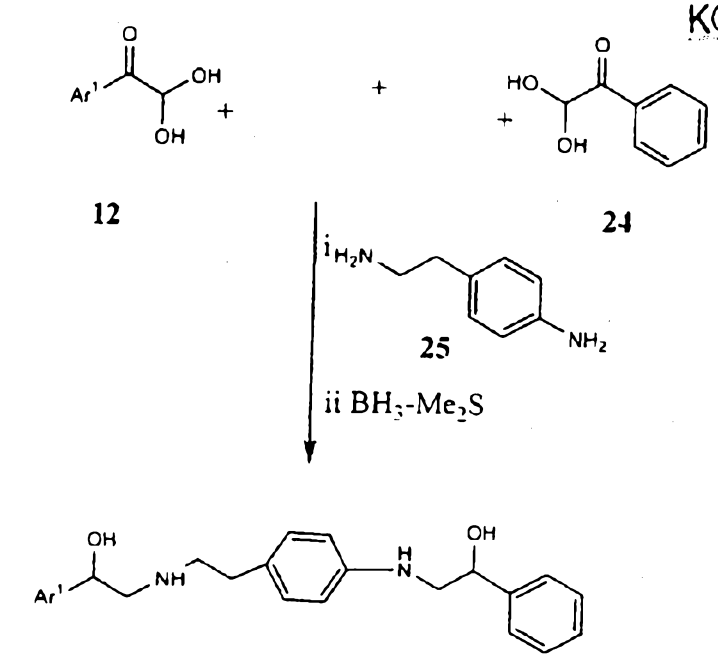
21 

22 

23 

6. Reakcióvázlat

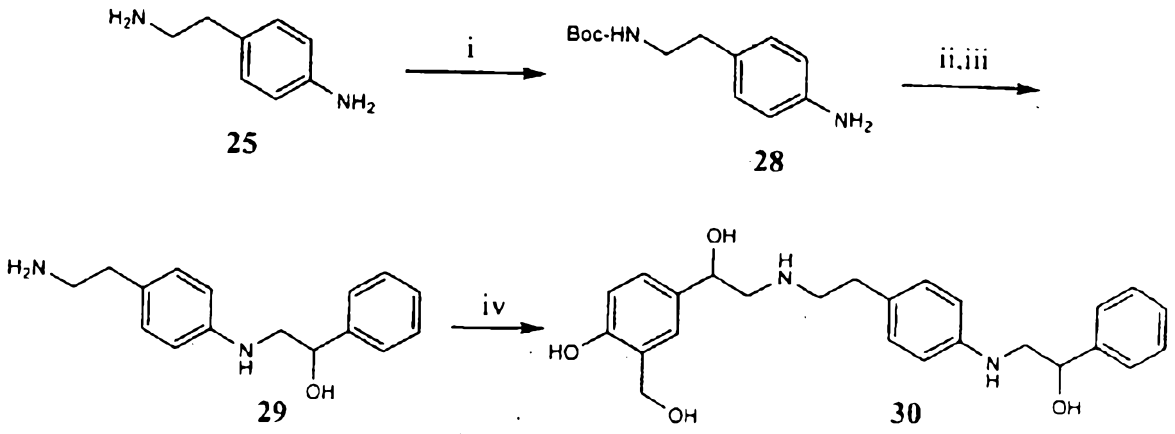
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



Ar^1 =



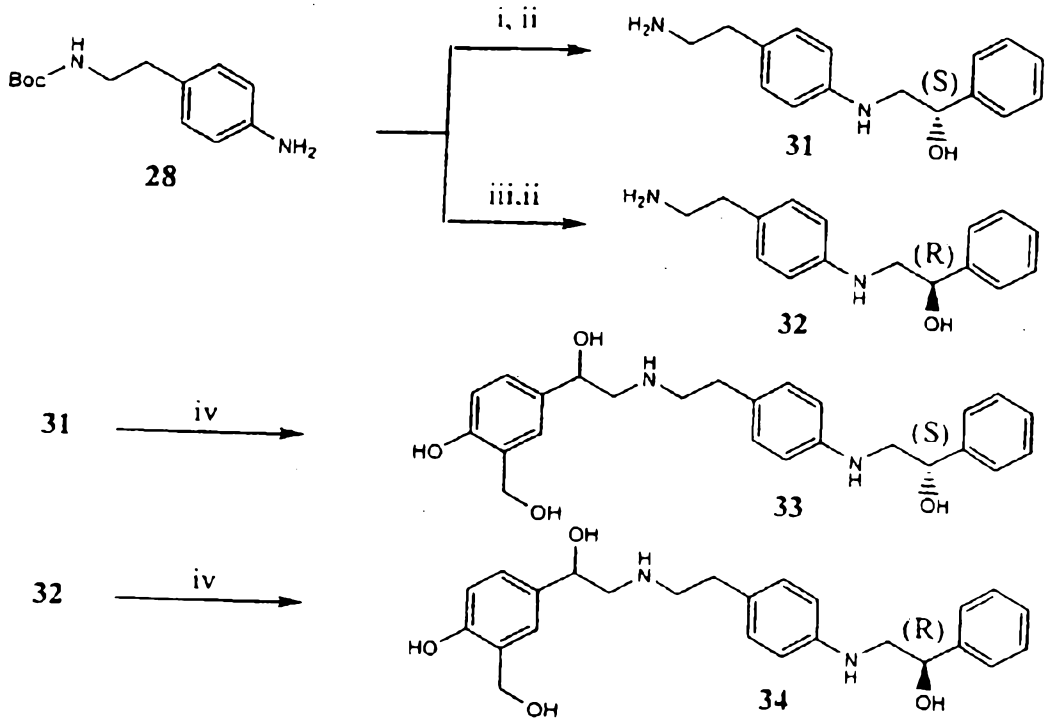
7. Reakcióvázlat



i) $(Boc)_2O$, MeOH. 24 óra: ii) fenilglioxal. MeOH. 1óra ;
$NACNBH_3$. 12 óra : iii) CF_3CO_2H/CH_2Cl_2 (1/1). 0^o C- 20^oC 1 óra: iv (12.) THF. 12 óra:
2M BH_3-Me_2S. THF, 0^o C - 75^o C. 6 óra.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

8. Reakcióvázlat

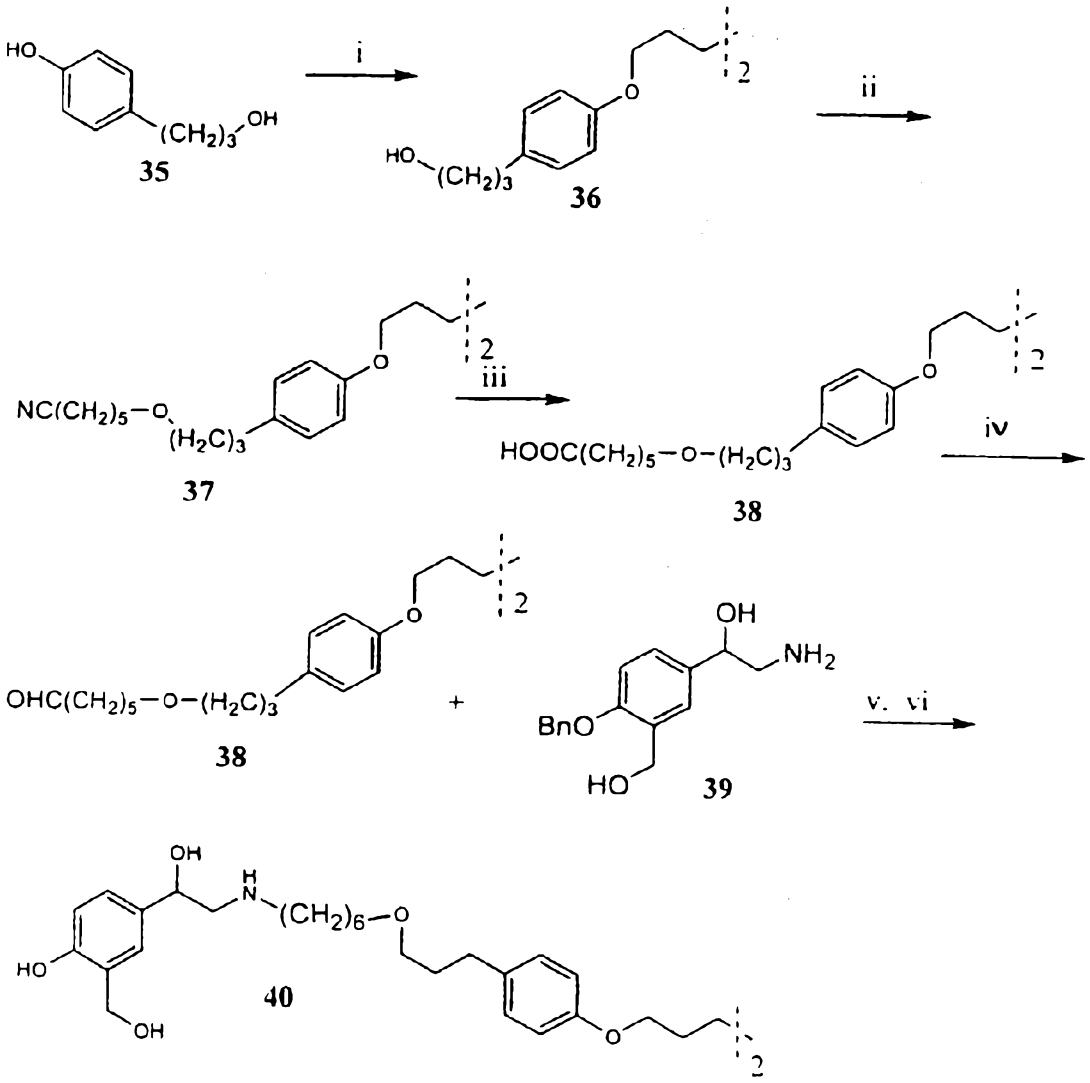


i) (R)- stirol-oxid. EtOH.reflux. 24 óra: ii) CF_3CO_2H/CH_2Cl_2 (1/1). 0^oC - 20^oC 2 óra: iii) (S) -stirol-oxid. EtOH. reflux. 24 óra : iv) (12.) THF. 12 óra; 2M BH_3-Me_2S, THF, 0^o C - 75^oC, 6 óra.

P02 01545

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

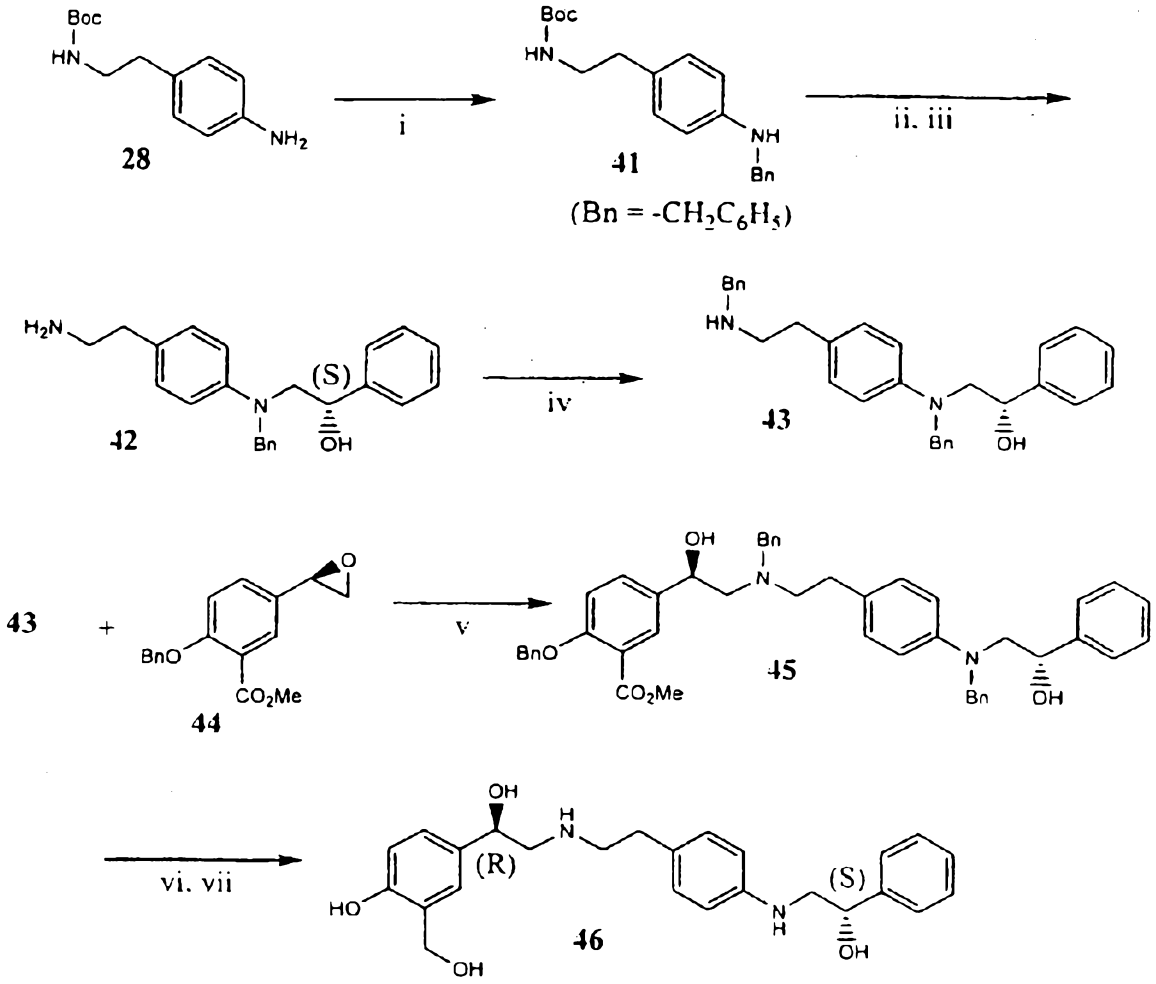
9. Reakcióvázlat



i) 1,6 - di-jódohexán . K_2CO_3. DMSO.80°C. 18 óra: ii) 6-brómhexán-nitril. NaH, DMF. 80°C. 24 óra: iii) cc.HCl.AcOH. 90°C. 15 óra: iv) (39) PyBop. HoBt, DIPEA, DMF. 20°C 24 óra : v) $LiAlH_4$. THF. 0°C - 80°C. 4 óra : vi) H_2 (1atm). 10% Pd/C. EtOH. 20°C 24 óra.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

10. Reakcióvázlat



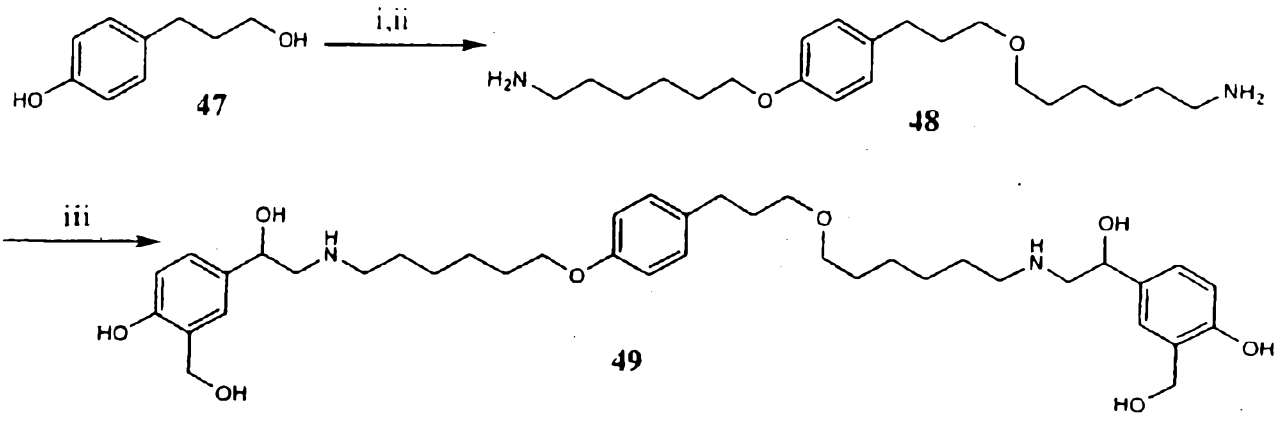
i) benzaldehid toluol. mol. szűrő 4A. 95°C. 15 óra : $NaCNBH_3$.
MeOH. 20°C . 3 óra ; ii) (R)-sirol-oxid, EtOH, reflux, 48 óra ; iii) TFA/CH_2Cl_2 (1/1). 0°C 1 óra ; iv)
benzaldehid, toluol. mol. szűrő 4A. 90° C. 5 óra ; $NaCNBH_3$. MeOH. AcOH. 20°C 5 óra;
V) toluol . 105°C, 72 óra ; vi) $LiAlH_4$. THF .0°C - 20°C. 5 óra ; vii) H_2 (1 atm). 10%
VI) Pd/C.EtOH. 20°C 36 óra.

P02 01545

70.784/SZE

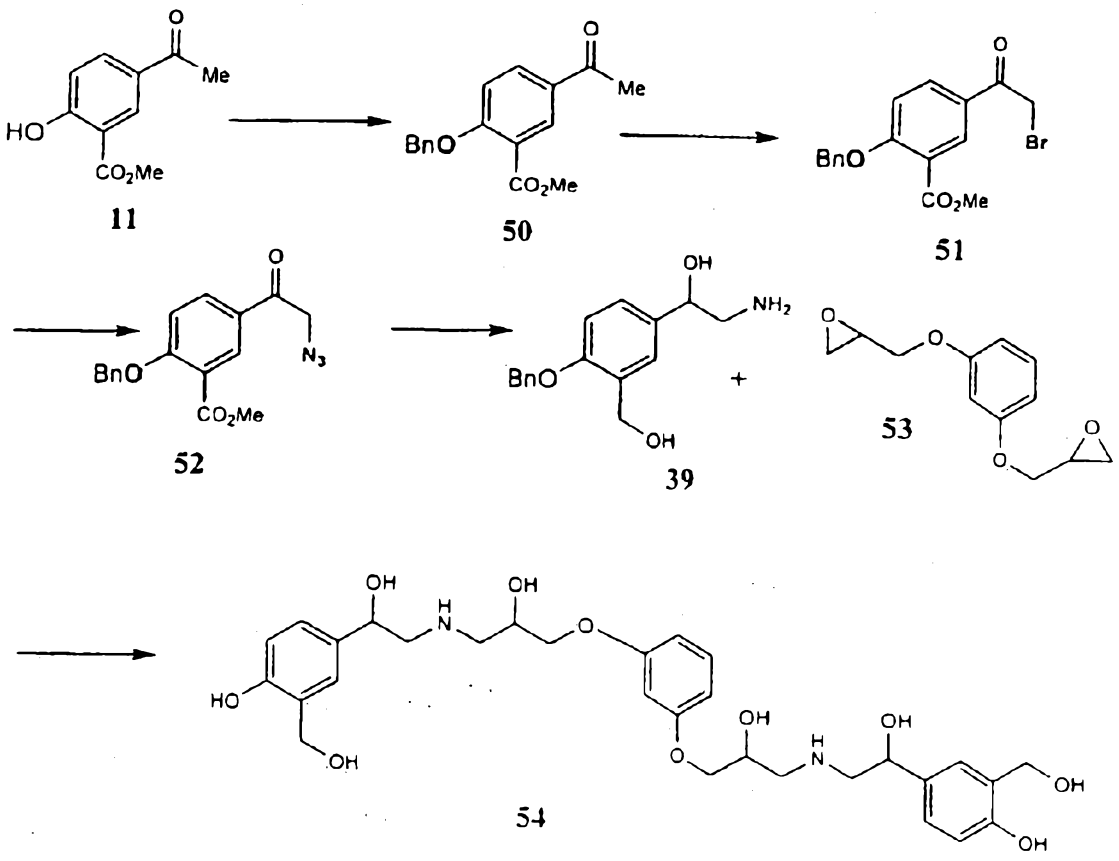
11. Reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



i) 6-bróm-hexán-nitril. NaH. DMF. 24 óra: ii) $LiAlH_4$. THF . 0°C - 20°C 24 óra.
iii) (12) THF. 3óra; 2M BH_3-Me_2S. THF. 0°C - 80°C; 4óra.

12. Reakcióvázlat



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

13. Reakcióvázlat

