

Heterociklusos szubsztituált pirazonok és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány általánosságban véve (I) általános képletű heterociklusos szubsztituált pirazonokra és ezek sztereoizomereire vagy gyógyászatilag elfogadható sóira vonatkozik, valamint ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, ~~diagnosztikai kitek, vizsgálati standardokra vagy reagensekre, és a vegyületek hatóanyagként való alkalmazására.~~ Az (I) általános képletben a helyettesítők jellemző jelentése:

Het jelentése heterociklusos csoport,

R¹ jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, vagy alkinilcsoport, mono- vagy dialkil-amino, acil- vagy heterociklusos csoport,

R² és R³ jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, vagy alkinilcsoport, vagy heterociklusos csoport;

R⁴ jelentése F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, CF₃, alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, CO₂H, acil-, NH₂, mono- vagy dialkil-amino-, fenil-, heteroaril- vagy ketocsoport (C=O) és n értéke 0, 1 vagy 2.

R⁵ nincs jelen vagy jelentése H, alkil-, alkenil-, alkinil-, (CH₂)_r-(cikloalkil)- vagy (CH₂)_rfenil-csoport, ahol r értéke 0-4.

TK

**Heterociklusos szubsztituált pirazonok és ilyen vegyületeket
tartalmazó gyógyászati készítmények**

A találmány általánosságban véve heterociklusos szubsztituált pirazonokra vonatkozik, valamint ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, diagnosztikai kitekrekre, vizsgálati standardokra vagy reagensekre, és a vegyületek hatóanyagként való alkalmazására. A találmány kiterjed továbbá az új vegyületek előállításánál használt köztitermékekre és az eljárásokra.

A protein kinázok kulcsfontosságú szerepet játszanak a sejtosztódás és differenciálódás szabályozásában. A protein kinázok abnormális expressziójáról vagy mutációiról kimutatták, hogy nem szabályozott sejtproliferációhoz, így rosszindulatú daganatnövekedéshez, valamint a fejlődési folyamatokban különféle elégtelenségekhez, többek között sejt migrációhoz és invázióhoz, valamint angiogenezishez vezet. A protein kinázok tehát kulcsfontosságúak a sejtproliferáció szabályozása, regulálása és modulálása szempontjából a rendellenes sejtproliferációval kapcsolatos betegségekben és rendellenességekben. A protein kinázokat célpontként is használták központi idegrendszeri rendellenességekben, így Alzheimer-kórban, gyulladásos rendellenességekben, így pikkelysömörben, csonttal kapcsolatos rendellenességekben, így csonttritkulásban, ateroszklerózisban, resztenózisban, trombózisban, metabolikus rendellenességekben, így cukorbetegségben, és fertőző rendellenességekben, így vírusos vagy gombás fertőzésekben.

A kináz regulációt magában foglaló egyik legáltalánosabb tanulmányozott útvonal a celluláris jelátvitel a sejt felületén lévő receptorokról a sejtmagba. Általánosságban elmondhatjuk, hogy minden receptor funkcióját az expressziós sémája, a ligandum elérhetősége és egy adott receptor által aktivált áramlás irányú jelátviteli útvonalak sorozata határozza meg. Erre az útvonalra az egyik példa a kinázok kaszkádja, amelyben a növekedési faktor receptor tirozin kinázok jeleket szolgáltatnak foszforilálás útján más kinázoknak, úgy mint Src tirozin kináznak és a Raf, Mek és Erk szerin/treonin kináz családoknak. Ezen kinázok mindegyikét több családtag képviseli, amelyek egymással rokon, de funkcionálisan különböző szerepeket játszanak. A növekedési faktor jelátvivő útvonal regulálásának csökkenése gyakran fordul elő rák esetén, valamint más beteg állapotoknál is. Fearon, *Genetic Lesions in Human Cancer, Molecular Oncology*, 143-178 (1996).

A raf1 szerin/treonin kináz aktiválható az ismert *ras* onkogén termékkel. A raf kináz enzim pozitívan regulálja a sejtosztódást a Raf/MEK/ERK protein kináz kaszkádon keresztül. Ez az aktiválás a MEK1 protein kináz cRaf1 katalizált foszforilálásának eredménye, amely az ERK protein kinázt foszforilálja és aktiválja. Az ERK a sejtosztódáshoz szükséges transzkripciós faktorokat foszforilálja és regulálja [Avruch és munkatársai, *TIBS*, **19**, 279-283 (1994)]. A cRaf1 negatívan regulálja a sejthalált a Bcl-2 aktivitásának modulálása útján, amely az apoptózis kritikus regulátora. Ez a regulálás magában foglalja a Bcl-2 családtagok közvetlen foszforilálását [Gajewski és Thompson, *Cell*, **87**, 619-628 (1996)].

A sejtproliferáció cRaf1-mediált regulálásának ezen aspektusaihoz szükség van a cRaf1 kináz aktivitására. Arról is beszámoltak, hogy a Raf proteinszintek csökkenése összefügg a daganatnövekedés ütemének csökkenésével *in vivo* egér daganat modellekben. Monia, Johnston, Geiger, Muller és Fubro: *Nature Medicine*, 2, 6. szám, 668-674. oldal (1996. június). A cRaf1 kináz aktivitásának inhibitorai tehát hatásosak kell hogy legyenek a humán rákos megbetegedések széles skálájának kezelésében.

A MAP kináz jelátvivő útvonalak aktiválása vonzó célpontja a daganat terápiának, a résztvevő kinázok közül egynek vagy többnek a gátlása útján. A MAP kináz protein család egy másik tagja a p38 kináz, amely más néven citokin szuppresszív hatóanyagkötő proteinként vagy reaktivációs kinázként (Rk) ismert. Ennek a kináznak az aktiválását összefüggésbe hozták a gyulladást okozó (proinflammatory) citokinek, így az IL-1 és a TNF termelődésével. Ennek a kináznak a gátlása tehát kezelési lehetőséget biztosíthatna olyan beteg állapotokra, amelyben szerepet játszik a rosszul szabályozott citokin termelődés.

A kinázok által mediált jelekről azt is kimutatták, hogy szabályozzák a sejtszaporodást, sejthalált és differenciálódást a sejtben azáltal, hogy regulálják a sejtciklus folyamatait. Az eukarióta sejtciklus során a fejlődést a kinázok egy családja, az úgynevezett ciklin dependens kinázok (CDK-k) szabályozzák. A CDK reguláció szabályozásának csökkenése gyakran bekövetkezik hiperproliferatív betegségek és rák esetén.

Egyes beteg állapotok mediálásában vagy fenntartásában résztvevő kinázok inhibitorai új terápiás lehetőséget nyújtanak

ezekre a rendellenességekre. Az ilyen kinázokra példaként említhetjük az Src, raf és a ciklin-dependens kináz (CDK) 1, 2 és 4 gátlását rák esetén, a CDK2 vagy PDGF-R kináz gátlását resztenózis esetén, a CDK5 és a GSK3 kinázok gátlását Alzheimer-kór esetén, a c-Src kináz gátlását csontritkulás, a GSK-3 kináz gátlását a 2-es típusú cukorbetegség, a p38 kináz gátlását gyulladás, a VEGF-R 1-3 és a TIE-1 és -2 kinázok gátlását angiogenezis, az UL97 kináz gátlását vírusos fertőzések, a CSF-1R kináz gátlását csonttal kapcsolatos és vérképzési rendellenességek, és az Lck kináz gátlását autoimmun betegségek és átültetett szövet kilökődése esetén.

Szükség van tehát a vegyületek egy olyan új osztályára, amely aktivitást mutat a receptor és nem receptor típusú protein kinázok irányában. Azt találtuk, hogy a vegyületek egy osztálya, amelyeket itt heterociklusos szubsztituált pirazolonoknak nevezünk, hasznos protein kinázok regulálásában hatóanyagként. A találmány tehát többek között az ilyen vegyületekre vonatkozik az említett rendellenességek kezelésére történő alkalmazásra.

Az alábbiakban röviden összefoglaljuk a találmány szerinti megoldást.

A találmány célja tehát olyan új vegyületek előállítása, amelyek kináz inhibitorok. Bizonyos célokban a találmány szerinti vegyületek egy vagy több vaszkuláris endoteliális növekedési faktor receptor (VEGFR) kináz inhibitorai, *trkA* tirozin kináz (*trkA*), kevert eredetű kináz (MLK) vagy fibroblaszt növekedési faktor receptor kináz (FGFR) inhibitorai.

A találmány egy másik célja gyógyászati készítmények előállítás, amelyek gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot és terápiásan hatásos mennyiségben legalább egy találmány szerinti vegyületet vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmaznak.

A találmány egy másik célja a protein kinázok abnormális aktivitásával összefüggő rendellenességek kezelésének vagy megelőzésének lehetővé tétele a találmány szerinti vegyületek alkalmazásával. Bizonyos célokban a rendellenességek egy vagy több vaszkuláris endoteliális növekedési faktor receptor (VEGFR) kináz, *trkA* tirozin kináz (*trkA*), kevert eredetű kináz (MLK) vagy fibroblaszt növekedési faktor receptor kináz (FGFR) rendellenes aktivitásával jellemezhetőek, és a gyógyászati készítmény legalább egy találmány szerinti vegyületet tartalmaz terápiásan hatásos mennyiségben.

A találmány egy másik célja egy eljárás lehetővé tétele protein kinázok gátlására egy testfolyadék mintában. Bizonyos célokban az eljárás magában foglalja a testfolyadék minta kezelését hatásos mennyiségben vett legalább egy találmány szerinti vegyülettel egy vagy több protein kináz gátlása céljából.

A találmány egy másik célja kit vagy konténer kidolgozása, amely legalább egy találmány szerinti vegyületet tartalmaz hatásos mennyiségben, diagnosztikumként, standardként vagy reagensként való alkalmazásra.

Ezeket és más fontos célokat, amelyek az alábbi részletes leírás fényében nyilvánvalóvá válnak, elértük azzal a felfedezéssel, hogy a (I) általános képletű vegyületek, ezek sztereoizomer formái, a sztereoizomer formák keverékei vagy

ezek gyógyászatilag elfogadható sói - ahol a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és Het jelentése az alábbiakban megadott, hatékony kináz inhibitorok.

Az alábbiakban részletesen ismertetjük a találmány megvalósítási módjait.

A találmány egy első megvalósítási módja tehát (I) általános képletű vegyületekre vagy ezek sztereoizomer vagy gyógyászatilag elfogadható só formáira vonatkozik - ahol a képletben Het jelentése heterociklusos csoport,

R^1 jelentése hidrogénatom, 0-5 R^6 csoporttal szubsztituált 1-10 szénatomos alkilcsoport, 0-5 R^6 csoporttal szubsztituált 2-8 szénatomos alkenilcsoport, 0-5 R^6 csoporttal szubsztituált 2-8 szénatomos alkinilcsoport, NR^aR^a , $C(=O)R^b$, $C(=O)NHR^a$, CO_2R^c vagy 0-5 R^6 csoporttal szubsztituált heterociklusos csoport,

azzal a megkötéssel, hogy ha R^1 és Het jelentése egyaránt 2-piridinilcsoport, akkor R^2 és R^3 jelentése 4-dietilamino-2-fenil-csoporttól vagy metilcsoporttal vagy diizopropilaminocsoporttal szubsztituált fenilcsoporttól eltérő; és ha R^1 jelentése 4-karboxi-fenetil-csoport, akkor Het és az R^2 vagy R^3 csoport egyike nem lehet egyszerre dimetil-amino-tiofén; és ha R^1 és R^2 jelentése alkilcsoport, akkor (R^4) -Het- nem lehet furanil-, tienil- vagy pirrolil-csoport,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-5 R^6 csoporttal szubsztituált 1-2 szénatomos alkilcsoport, 0-5 R^6 csoporttal szubsztituált 3-10 szénatomos alkilcsoport, 0-5 R^1 csoporttal szubsztituált 2-8 szénatomos alkenilcso-

port, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, Cl, Br, I, CN, $(CH_2)_rNR^aR^a$, $(CH_2)_rOR^c$, $(CH_2)_rSR^c(CH_2)_rC(=O)R^b$, $(CH_2)_rCO_2R^c$, $(CH_2)_rOC(=O)R^b$, $(CH_2)_rC(=O)NR^aR^a$, $(CH_2)_rNR^aC(=O)R^b$, $(CH_2)_rNR^aC(=O)OR^b$, $(CH_2)_rOC(=O)NHR^a$, $(CH_2)_rNR^aS(=O)_2R^b$, $(CH_2)_rS(=O)_2NR^aR^a$, $(CH_2)_rS(O)_pR^b$, 0-5 R^4 csoporttal szubsztituált $(CH_2)_r$ karbociklusos csoport vagy 0-5 R^4 csoporttal szubsztituált $(CH_2)_r$ heterociklusos csoport;

azzal a megkötéssel, hogy ha R^2 és R^3 jelentése egyaránt hidrogénatomtól eltérő, vagy mindkettő jelentése SCH_3 ; ha R^2 jelentése hidrogénatom és R^3 jelentése fenilcsoport, akkor Het jelentése 2-furanilcsoporttól eltérő; és ha R^2 jelentése hidrogénatom és R^3 jelentése $(CH_2)_rNR^aR^a$, akkor r jelentése 0-tól eltérő;

vagy alternatív módon, R^2 és R^3 egymással összekapcsolódva 0-4 R^4 csoporttal szubsztituált heterociklusos csoportot alkot, azzal a megkötéssel, hogy a heterociklusos csoport nem lehet 2-tiazolidinil- vagy 5-metil-2-oxazolidinil-csoport; és ha Het jelentése furanilcsoport, akkor R^2 és R^3 nem kapcsolódik össze heterociklusos csoport képzésével;

R^4 jelentése minden esetben egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, I, CN, CF_2CF_3 , CF_3 , NO_2 , CN , OH, NR^aR^a , OR^c , $C(=O)R^b$, CO_2R^c , $OC(=O)R^b$, $NR^aC(=O)R^b$, $C(=O)NR^aR^a$, $OC(=O)NR^aR^a$, $NR^aC(=O)OR^b$, $NR^aS(=O)_2R^b$, $S(=O)_2NR^aR^a$, $NR^aC(=S)R^b$, $C(=S)NR^aR^a$, $NR^aC(=O)NR^aR^a$, $NR^aC(=S)NR^aR^a$, $CH=NOR^c$, $CH=NR^a$, $CH=NNR^aR^a$, $(CH_2)_rS(O)_pR^b$, $O(CH_2)_qNR^aR^a$, $O(CH_2)_qOR^c$, $(CH_2)_rOR^d$, $(CH_2)_rC(=O)R^{d'}$, $(CH_2)_rNHR^d$, $(CH_2)_rS(O)_pR^{d'}$, 0-5 R^6 csoporttal szubsztituált 1-10 szénatomos alkilcsoport, 0-5 R^6 csoporttal szubsztituált 2-8 szénatomos alkenilcsoport, 0-5 R^6

- csoporttal szubsztituált 2-8 szénatomos alkinilcsoport, 0-5 R^6 csoporttal szubsztituált karbociklusos csoport, vagy 0-5 R^6 csoporttal szubsztituált heterociklusos csoport;
- R^5 nincs jelen vagy jelentése H, 1-8 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, $(CH_2)_r$ -(3-6 szénatomos cikloalkil- vagy $(CH_2)_r$ fenil-csoport,
- R^6 jelentése minden esetben 0-5 R^h csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-8 szénatomos alkenilcsoport, 2-8 szénatomos alkinilcsoport, F, Cl, Br, I, CN, CF_2CF_3 , CF_3 , NO_2 , CN, NR^fR^f , OR^f , $C(=O)R^f$, CO_2R^f , $OC(=O)R^g$, $NR^fC(=O)R^f$, $C(=O)NR^fR^f$, $OC(=O)NR^fR^f$, $NR^eC(=O)OR^g$, $NR^eS(=O)_2R^g$, $S(=O)_2NR^fR^f$, $NR^aC(=S)R^g$, $C(=S)NR^fR^f$, $NR^fC(=O)NR^fR^f$, $NR^fC(=S)NR^fR^f$, $CH=NOR^e$, $CH=NR^e$, $CH=NNR^eR^e$, $S(O)_pR^f$, $O(CH_2)_pNR^fR^f$, $O(CH_2)_pOR^f$, OR^d , NHR^d , $C(=O)R^{d'}$, $S(O)_pR^{d'}$, 0-5 R^h csoporttal szubsztituált karbociklusos csoport, 0-5 R^h csoporttal szubsztituált heterociklusos csoport, $P(=O)(OR^c)_2$ vagy 5-7 szénatomos monoszacharid, ahol a monoszacharid minden hidroxilcsoportja szubsztituálatlan vagy H, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy $OC(=O)$ -(1-4 szénatomos alkilcsoporttal) helyettesített;
- R^a jelentése minden előfordulásnál egymástól függetlenül H, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, $(CH_2)_r$ -(3-6 szénatomos cikloalkil)- vagy $(CH_2)_r$ fenil-csoport, ahol ha R^a jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor R^a 0-5 R^h csoporttal szubsztituált;
- vagy alternatív módon két R^a csoport egymással összekapcsolódva $(CH_2)_qO(CH_2)_q$, $(CH_2)_qS(CH_2)_q$ vagy $(CH_2)_m$ általános képletű

- kapcsolócsoporthoz képez, ahol a kapcsolócsoporthoz 0-5 R^h csoporttal szubsztituált;
- R^b jelentése minden előfordulásnál egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, $(CH_2)_r$ fenil- vagy $(CH_2)_r$ -heterociklusos csoport, ahol R^b 0-5 R^h csoporttal szubsztituált;
- R^c jelentése minden előfordulásnál egymástól függetlenül H, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy $(CH_2)_r$ fenil-csoport, ahol ha R^c jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor R^c 0-5 R^h csoporttal szubsztituált;
- R^d jelentése minden előfordulásnál egy aminosavból a karboxilcsoport hidroxilcsoportjának eltávolításával képzett maradék;
- $R^{d'}$ jelentése minden előfordulásnál egy aminosavból az aminocsoport hidrogénatomjának eltávolításával képzett maradék;
- R^e jelentése minden előfordulásnál hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- R^f jelentése minden előfordulásnál hidrogénatom, 0-5 R^h csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 0-5 R^h csoporttal szubsztituált $(CH_2)_r$ fenil-csoport;
- R^g jelentése minden előfordulásnál 0-5 R^h csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 0-5 R^h csoporttal szubsztituált $(CH_2)_r$ fenil-csoport,
- R^h jelentése minden előfordulásnál F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, CF₃, CF₂CF₃, 1-4 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, alkoxi-, 3-7 szénatomos cikloal-

kil-, karboxil-, formil-, acetyl-, propanoil-, butiril-, valeril-, pivaloil-, hexanoil-, acetamido-, acetát-, karbamil-, karboxi-, NH_2 , monoalkil-amino-, dialkil-amino-, fenil-, benzil-, fenetil-, naftil-, heterociklusos csoport vagy ketocsoport;

R^i jelentése minden előfordulásnál F, Cl, Br, I, OH, NO_2 , CN, CF_3 , CF_2CF_3 , 1-4 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, alkoxi-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, karboxil-, formil-, acetyl-, propanoil-, butiril-, valeril-, pivaloil-, hexanoil-, acetamido-, acetát, karbamil-, karboxi-, NH_2 , monoalkil-amino-, dialkil-amino-, fenil-, benzil- vagy fenetilcsoport;

m értéke 2, 3, 4 vagy 5;

n értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5;

p értéke 0, 1 vagy 2;

q jelentése 1, 2, 3 vagy 4; és

r értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4.

Amint az szakember számára nyilvánvaló, a kettőskötés helyzete az (I) általános képletben függ az R^5 csoport természetétől. Például bizonyos megvalósítási módokban, ahol R^5 nincs jelen, az (I) általános képlet rendelkezhet az (Ia) szerkezettel.

Más megvalósítási módokban, ha R^5 jelentése hidrogénatom, akkor az (I) általános képlet rendelkezhet az (Ib) illetve (Ic) általános képletű tautomer szerkezetekkel.

Más megvalósítási módokban, ha R^5 jelentése szubsztituens, akkor az (I) általános képletű az (Id) szerkezettel rendelkezik. Bizonyos előnyös megvalósítási módokban a (I) általános képlet a (Ia) szerkezettel rendelkezik, ahol R^1 jelentése hid-

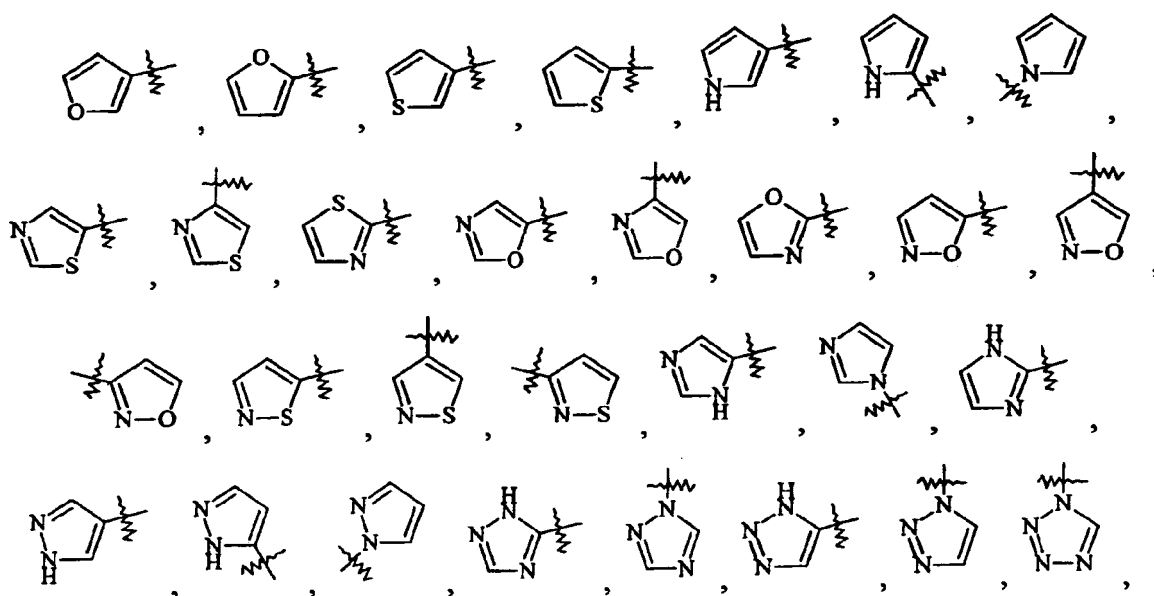
rogénatom vagy alkilcsoport. Más előnyös megvalósítási módokban R^2 vagy R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

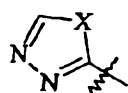
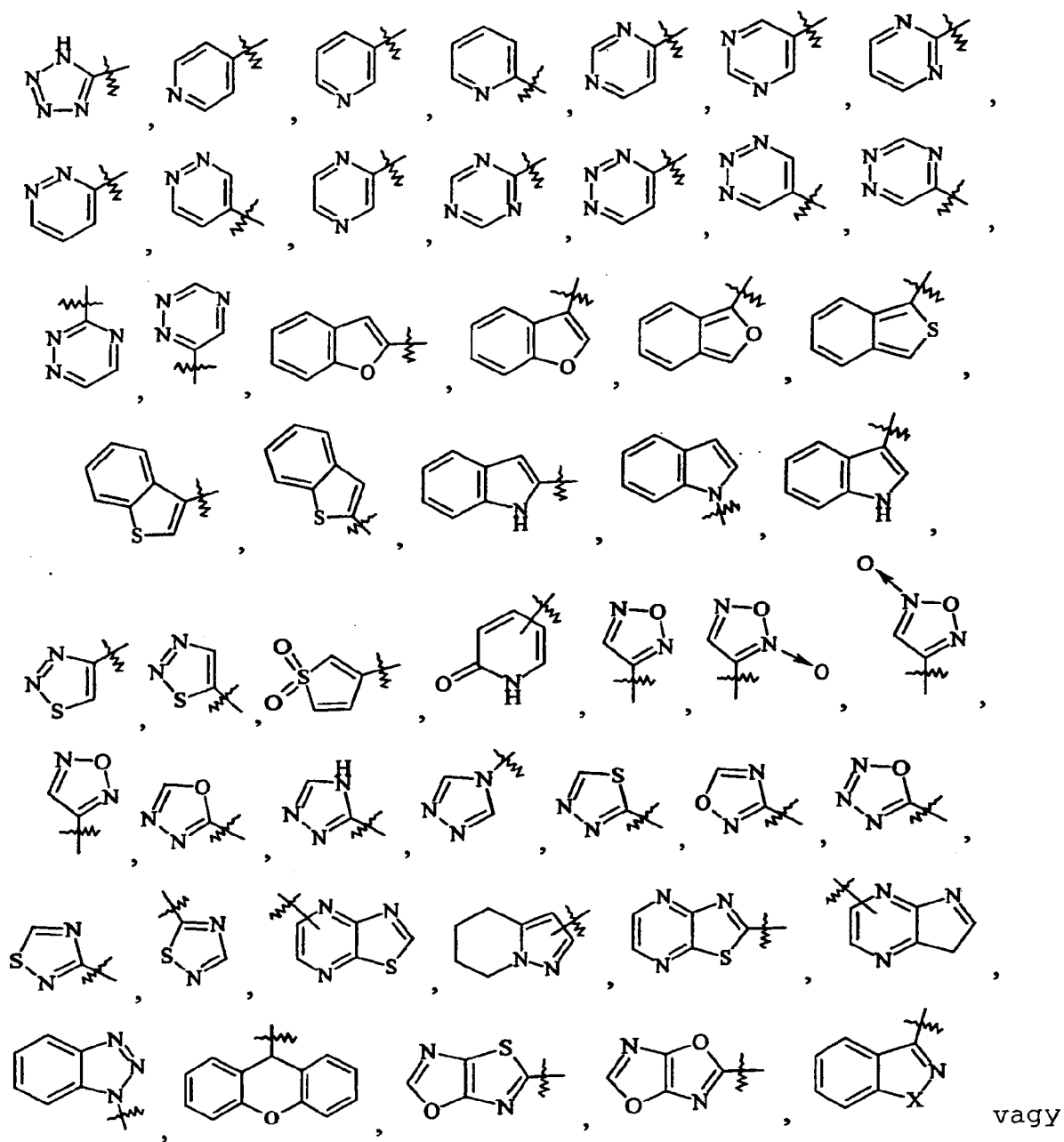
Ismét más megvalósítási módokban a heterociklusos szubsztituált pirazonokat a (Ie) általános képlettel jellemezhetjük, ahol a képletben R^2 vagy R^3 jelentése hidrogénatom.

Más előnyös megvalósítási módokban Het jelentése

- a) oxigén-, nitrogén- és kénatomok közül választott 1-3 heteroatomot tartalmazó 6-tagú heterociklusos gyűrű;
- b) 5-tagú heterociklusos gyűrű, amely tartalmaz:
 - 1) egy oxigén-, egy nitrogén- vagy egy kénatomot;
 - 2) egy kén- és egy nitrogénatomot, egy oxigén- és egy nitrogénatomot vagy két nitrogénatomot; vagy
 - 3) három nitrogénatomot, egy oxigén- és két nitrogénatomot, egy kén- és két nitrogénatomot.

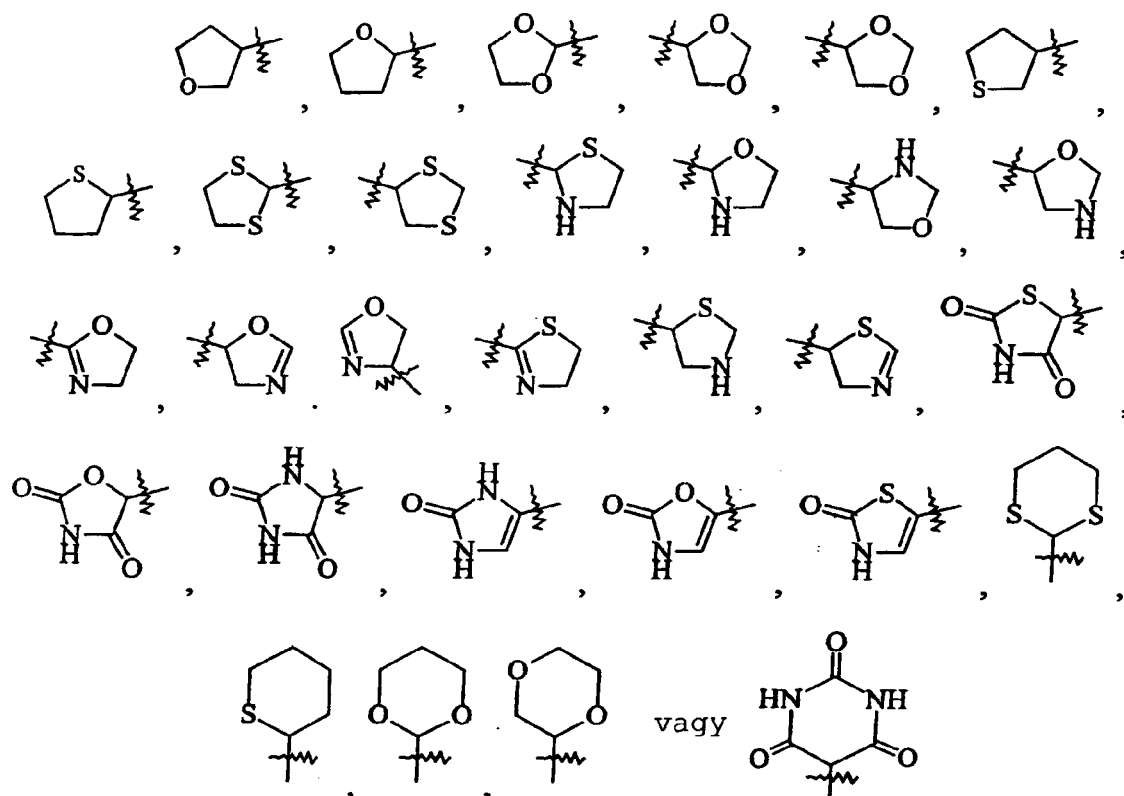
Más előnyös megvalósítási módokban Het jelentése heteroaromás csoport. Más megvalósítási módokban Het jelentése az alábbi csoportok valamelyike:





, ahol X jelentése O, S, NH vagy N-alkil-csoport.

Más megvalósítási módokban Het jelentése nem aromás csoport. Bizonyos előnyös megvalósítási módokban Het jelentése az alábbi csoportok valamelyike:



Bizonyos megvalósítási módokban R^4 jelentése F, Cl, Br, I, OH, NO_2 , CN, CF_3 , metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, szek-butyl-, t-butyl-, pentil-, etenil-, propenil-, butenil-, etinil-, propinil-, butinil-, metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, szek-butoxi-, t-butoxi-, fenil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, CO_2H , formil-, acetyl-, propanoil-, butiril-, NH_2 , mono- vagy dialkil-amino-, fenil-, heteroaril- vagy ketocsoport ($\text{C}=\text{O}$). Más megvalósítási módokban n értéke 0, 1 vagy 2.

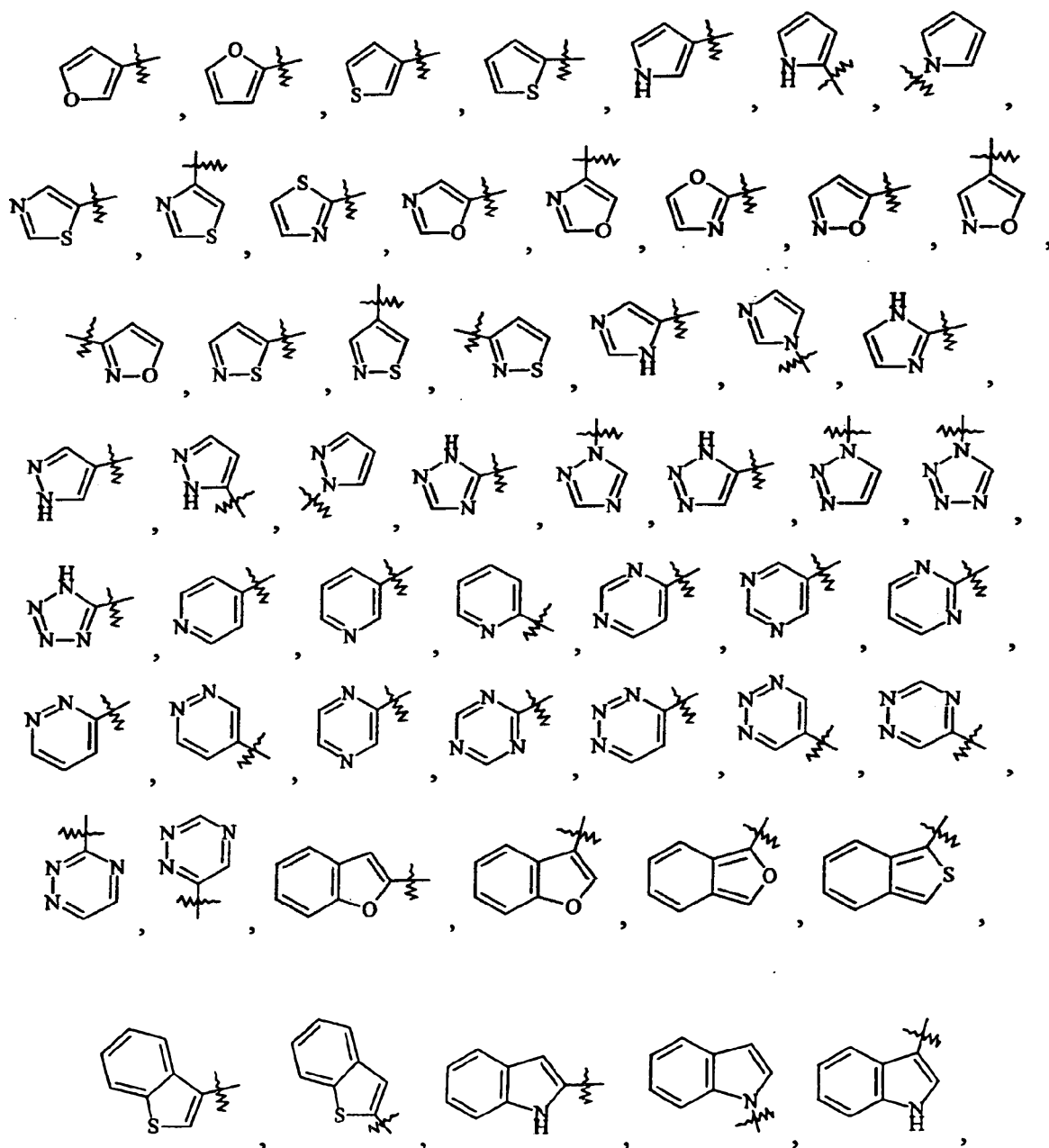
Bizonyos előnyös megvalósítási módokban R^3 jelentése az alábbi heterociklusos csoportok valamelyike:

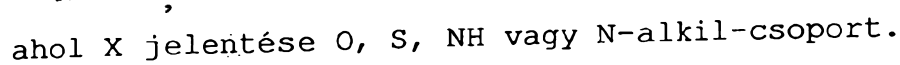
- a) oxigén-, nitrogén- és kénatomok közül választott 1-3 heteroatomot tartalmazó 6-tagú heterociklusos gyűrű;
- b) 5-tagú heterociklusos gyűrű, amely tartalmaz:
 - 1) egy oxigén-, egy nitrogén- vagy egy kénatomot;

2) egy kén- és egy nitrogénatomot, egy oxigén- és egy nitrogénatomot vagy két nitrogénatomot; vagy

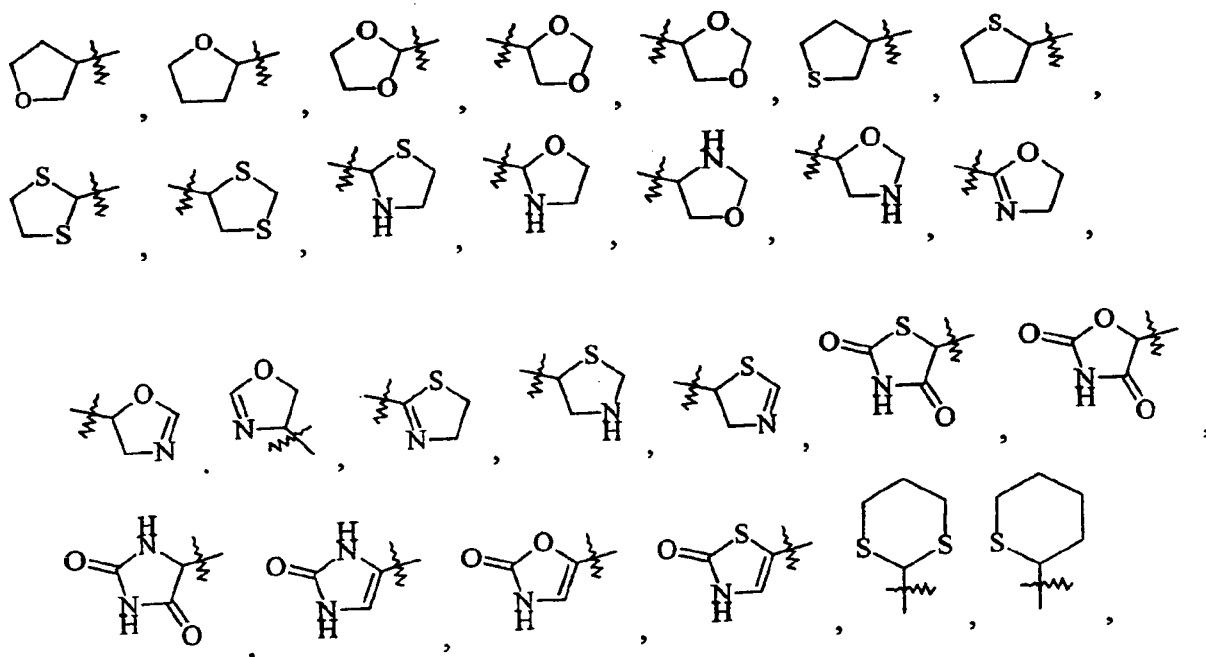
3) három nitrogénatomot, egy oxigén- és két nitrogénatomot, egy kén- és két nitrogénatomot.

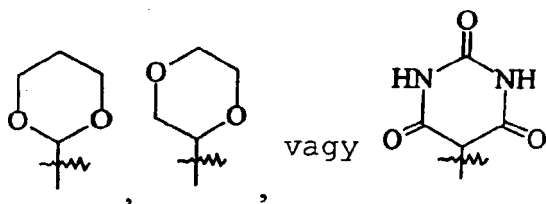
Más előnyös megvalósítási módokban R^2 és R^3 egyike olyan heterociklusos csoport, amely aromás. Más előnyös megvalósítási módokban R^2 vagy R^3 egyike az alábbi csoportok valamelyike:





Más megvalósítási módokban R^2 vagy R^3 egyike olyan heterociklusos csoport, amely nem aromás. Bizonyos megvalósítási módokban R^2 vagy R^3 jelentése az alábbi csoportok valamelyike:





Más megvalósítási módokban az (I) általános képletű vegyületek az 1. és 1a. táblázatban bemutatott vegyületek.

Más megvalósítási módokban a találmány gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek (I) általános képletű vegyületet, ezek sztereoizomereit vagy gyógyászatilag elfogadható sóit, valamint gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot tartalmaznak. Egy előnyös készítményben az (I) általános képletű vegyület az 1. táblázatban vagy az 1a. táblázatban ismertetett vegyület egyike.

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik protein kináz aktivitásának gátlására történő alkalmazásra. Egy előnyös megvalósítási módban a kináz receptor vaszkuláris endoteliális növekedési faktor receptor (VEGFR) kináz, *trkA* tirozin kináz (*trkA*), kevert eredetű kináz (MLK) vagy fibroblaszt növekedési faktor receptor kináz (FGFR).

Más megvalósítási módokban a találmány (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik olyan betegségek kezelésére vagy megelőzésére történő alkalmazásra, amelyekre egy protein kináz abnormális aktivitása jellemző.

Más megvalósítási módokban a találmány (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik olyan betegségek kezelésére vagy megelőzésére történő alkalmazásra, amelyekben a patológiai állapothoz hozzájárul a vaszkuláris endoteliális növekedési fak-

tor receptor (VEGFR) kináz, *trkA* tirozin kináz (*trkA*), kevert eredetű kináz (MLK) vagy a fibroblaszt növekedési faktor receptor kináz (FGFR).

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik angiogén rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére történő alkalmazásra. Egy előnyös megvalósítási módban az angiogén rendellenesség szilárd tumoros rák betegség, szem rendellenesség, pigment degeneráció, endometriosis, diabetikus retinopátia, pszoriázis vagy hemangioblastoma.

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik olyan betegségek kezelésére vagy megelőzésére történő alkalmazásra, amelyeket *abl*, *AKT*, *bcr-abl*, *Blk*, *Brk*, *Btk*, *c-kit*, *c-met*, *c-src*, *CDK1*, *CDK2*, *CDK4*, *CDK6*, *chk1*, *chk2*, *cRaf1*, *CSF1R*, *CSK*, *EGFR*, *ErbB2*, *ErbB3*, *ErbB4*, *ERK (Eph)*, *Fak*, *fes*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FGFR4*, *FGFR5*, *Fgr*, *FLK-4*, *flt-1*, *Fps*, *Frk*, *Fyn*, *GSK*, *Hck*, *IGF-1R*, *INS-R*, *Jak*, *JNK*, *VEGFR1*, *VEGFR2*, *VEGFR3*, *Lck*, *Lyn*, *MEK*, *p38*, *PDGFR*, *PIK*, *PKC*, *PYK2*, *ros*, *tie₁*, *tie₂*, *TRK*, *UL97*, *Yes* vagy *Zap70* kináz mediál.

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik olyan betegségek kezelésére vagy megelőzésére történő alkalmazásra, amelyekben a patológiai állapotokhoz hozzájárul egy *abl*, *AKT*, *bcr-abl*, *Blk*, *Brk*, *Btk*, *c-kit*, *c-met*, *c-src*, *CDK1*, *CDK2*, *CDK4*, *CDK6*, *chk1*, *chk2*, *cRaf1*, *CSF1R*, *CSK*, *EGFR*, *ErbB2*, *ErbB3*, *ErbB4*, *ERK (Eph)*, *Fak*, *fes*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FGFR4*, *FGFR5*, *Fgr*, *FLK-4*, *flt-1*, *Fps*, *Frk*, *Fyn*, *GSK*, *Hck*, *IGF-1R*, *INS-R*, *Jak*, *JNK*, *VEGFR1*, *VEGFR2*, *VEGFR3*,

Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie₁, tie₂, TRK, UL97, Yes vagy Zap70 kináz.

Egy másik megvalósítási módban a találmány (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik Alzheimer-kór, amiotróf laterális szklerózis, Parkinson-kór, stroke, iskémia, Huntington-kór, AIDS demencia, epilepszia, szklerózis multiplex, perifériális neuropátia, az agy vagy a gerincvelő sérülései, rák, resztenózis, csonttritkulás, gyulladás, angiogenezis, vírusos fertőzések, csonttal kapcsolatos vagy vérképződési rendellenességek, autoimmun betegségek vagy átültetett szövet kilökődésének kezelésére vagy megelőzésére történő alkalmazásra.

A találmány bizonyos megvalósítási módjai lehetővé teszik rák kezelését az Src, raf vagy a ciklin-dependens kináz (CDK) 1, 2 vagy 4 közül egy vagy több gátlása útján.

A találmány bizonyos megvalósítási módjai egy vagy több CDK2 vagy PDGF-R kináz gátlása útján lehetővé teszik resztenózis kezelését.

A találmány bizonyos megvalósítási módjai egy vagy több CDK5 vagy GSK3 kináz gátlása útján lehetővé teszik Alzheimer-kór kezelését.

A találmány bizonyos megvalósítási módjai egy vagy több c-Src kináz gátlása útján lehetővé teszik csonttritkulás kezelését.

A találmány bizonyos megvalósítási módjai egy vagy több GSK-3 kináz gátlása útján lehetővé teszik 2-es típusú cukorbetegség kezelését.

A találmány bizonyos megvalósítási módjai egy vagy több p-38 kináz gátlása útján lehetővé teszik gyulladás kezelését.

A találmány bizonyos megvalósítási módjai egy vagy több VEGF-R 1-3, TIE-1, TIE-2 kináz gátlása útján lehetővé teszik angiogenezis kezelését.

A találmány bizonyos megvalósítási módjai egy vagy több UL97 kináz gátlása útján lehetővé teszik vírusos fertőzés kezelését.

A találmány bizonyos megvalósítási módjai egy vagy több CSF-1R kináz gátlása útján lehetővé teszik vérképződési betegségek kezelését.

A találmány bizonyos megvalósítási módjai egy vagy több Lck kináz gátlása útján lehetővé teszik autoimmun betegségek és átültetett szövet kilökődésének kezelését.

A találmány bizonyos megvalósítási módjai lehetővé teszik a Topo-I vagy Topo II topoizomeráz mediálása útján rák kezelését.

Az alábbi fordulatok és kifejezések a következő jelentésekkel bírnak. A leírásban a "stabil vegyület" vagy "stabil szerkezet" kifejezés olyan vegyületre utal, amely kellőképpen robusztus ahhoz, hogy megfelelő tisztasági fokkal kibírja a reakcióelegyből való izolálást, és előnyösen hatékony terápiás szerré formulázható. A találmány csak stabil vegyületekre vonatkozik. A leírásban a "szubsztituált" kifejezés alatt azt értjük, hogy egy jelzett csoporton egy vagy több hidrogénatomot egy "szubsztituens"-nek nevezett csoport helyettesít, azzal a feltétellel, hogy a szubsztituált atom vegyértékét nem haladja túl, és a szubsztitúció stabil vegyületet eredményez. Ha a "szubsztituált" kifejezés egy $(CH_2)_r$ vagy $(CH_2)_q$ részt tartalma-

zó csoportot előz meg, például $(\text{CH}_2)_r$ fenilcsoportot, akkor úgy értjük, hogy a szubsztituens a csoporton helyezkedik el, azaz a fenilrészen vagy a CH_2 láncon. Szemléltetésként, a tovább szubsztituálható csoportok közé tartoznak többek között, de nem kizárólag az alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, acil-, karbociklusos és heterociklusos csoportok, valamint az olyan csoportok, amelyek ilyen részeket tartalmaznak. Egy szubsztituált csoport előnyösen 1-5 egymástól függetlenül választott szubsztituenst tartalmaz. Az előnyös szubsztituensek közé tartozik többek között, de nem kizárólag az F, Cl, Br, I, OH, NO_2 , CN, CF_3 , CF_2CF_3 , alkilcsoport, többek között, de nem kizárólag metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, szek-butyl-, terc-butyl- és pentilcsoport; alkenilcsoport, többek között de nem kizárólag etenil-, propenil- és butenilcsoport; alkinilcsoport, többek között de nem kizárólag etinil-, propinil- és butinilcsoport; alkoxics csoport, többek között de nem kizárólag metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, s-butoxi- és t-butiloxics csoport; cikloalkilcsoport, többek között de nem kizárólag ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport; karboxilcsoport, acilcsoport, többek között de nem kizárólag formil-, acetil-, propanoil-, butiril-, valeril-, pivaloil- és hexanoilcsoport; acetamido-, karbamil-, karboxi-, hidroxiamino-, NH_2 , monoalkil-amino-, dialkil-amino-, $(\text{CH}_2)_r$ karbociklusos csoport, többek között de nem kizárólag fenil-, fenil-, benzil, fenetil- és naftilcsoport; heterociklusos csoport és ketocsoport ($=\text{O}$).

A leírásban az "alkil" kifejezés alatt 1-8 szénatomot tartalmazó egyenesláncú vagy elágazó alkilcsoportot értünk, így

metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izoamil-, neopentil-, 1-etil-propil-, hexil- vagy oktilcsoportot. A leírásban a "cikloalkil" kifejezés alatt monociklusos, biciklusos vagy triciklusos alkilcsoportokat értünk, többek között de nem kizárólag ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoportot, vagy más hasonlókat.

A leírásban az "alkenil" kifejezés alatt olyan csoportot értünk, amely vagy egyenes vagy elágazó konfigurációjú szénhidrogén láncot tartalmaz, és egy vagy több telítetlen szén-szén kötést, amely előfordulhat a lánc bármely stabil pontján; ilyen például az etenil-, propenilcsoport, stb.

A leírásban az "alkinil" kifejezés alatt olyan csoportot értünk, amely vagy egyenes vagy elágazó konfigurációjú szénhidrogén láncot tartalmaz, és egy vagy több hármas szén-szén kötést, amely előfordulhat a lánc bármely stabil pontján; ilyen például az etinil-, propinilcsoport, stb.

A leírásban az "alkoxi" kifejezés alatt oxigénatomon keresztül kapcsolódó egyenesláncú vagy elágazó konfigurációjú szénhidrogén láncot értünk. Az alkoxics csoportok közé tartozik többek között, de nem kizárólag a metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, szek-butoxi-, terc-butiloxi-csoport, stb.

A leírásban a "karbociklus" kifejezés alatt értjük bármely stabil monociklusos, biciklusos vagy triciklusos, szénatomokból felépülő gyűrűt, amely lehet telített, részlegesen telítetlen vagy telítetlen. A karbociklusos csoportok közé tartoznak többek között, de nem kizárólag a "cikloalkilcsoport"-nak nevezett

csoportok. A karbociklusok közé tartoznak továbbá az "aril" vagy "aromás" vegyületek is. Az aril vegyületekre példaként említhetjük többek között, de nem kizárólag a fenil-, bifenil-, naftil-, indanil-, adamantil- vagy tetrahidronaftil (tetralin) vegyületeket.

A leírásban "heterociklus" vagy "heterociklusos gyűrű" kifejezés alatt stabil monociklusos, biciklusos vagy heterociklusos gyűrűt értünk, amely lehet telített, részlegesen telítetlen vagy telítetlen gyűrű. Ennek megfelelően a heterociklusok lehetnek aromásak vagy nem aromásak. A heterociklus előnyösen szénatomokból és heteroatomokból áll, amelyeket előnyösen egymástól függetlenül nitrogén-, oxigén- és kénatomok közül választunk. A nitrogén- és kénatom adott esetben oxidált lehet. A heterociklusos gyűrű a másik csoporthoz kapcsolódhat bármely olyan heteroatomon vagy szénatomon keresztül, amely stabil szerkezethez vezet. Az itt ismertetett heterociklusok lehetnek szubsztituáltak, például egy szénatomon vagy egy nitrogénatomon, ha az így kapott vegyület stabil. ha ezt külön megjegyezzük, akkor a heterociklusban a nitrogénatom adott esetben kvaternizált. Abban az esetben, ha a heterociklusban lévő kén- és oxigénatomok számának összege meghaladja az 1-et, akkor előnyösen ezek a heteroatomok egymással nem szomszédosak. Előnyösen a heterociklusban levő kén- és oxigénatomok száma nem több 1-nél.

A leírásban a "heteroaromás" vagy "heteroaril" kifejezés alatt olyan stabil heterociklusos csoportot értünk, amely aromás, és szénatomokból és heteroatomokból áll, ahol a hetero-

atomokat előnyösen egymástól függetlenül nitrogén-, oxigén- és kénatomok közül választjuk.

A heterociklusos csoportokra példaként említhetjük többek között, de nem kizárólag a 2-pirrolidonil-, 2H-pirrolil-, 4-piperidonil-, 6H-1,2,5-tiadiazinil-, 2H,6H-1,5,2-ditiazinil-, furanil-, furazanil-, imidazolidinil-, imidazolinil-, imidazolil-, izoxazolil-, morfolinil-, oxadiazolil-, 1,2,3-oxadiazolil-, 1,2,4-oxadiazolil-, 1,2,5-oxadiazolil-, 1,3,4-oxadiazolil-, oxazolidinil-, oxazolil-, piperazinil-, piperidinil-, pteridinil-, piperidonil-, 4-piperidonil-, pteridinil-, purinil-, piranil-, pirazinil-, pirazolidinil-, pirazolinil-, pirazolil-, piridazinil-, piridinil-, piridil-, pirimidinil-, pirrolidinil-, pirrolinil-, pirrolil-, tetrahidrofuranil-, 6H-1,2,5-tiadiazinil-, 1,2,3-tiadiazolil-, 1,2,4-tiadiazolil-, 1,2,5-tiadiazolil-, 1,3,4-tiadiazolil-, tiazolil-, tienil-, tienotiazolil-, tienooxazolil-, tienoimidazolil-, tiofenil-, triazinil-, 1,2,3-triazolil-, 1,2,4-triazolil-, 1,2,5-triazolil-, 1,3,4-triazolil- és tetrazolcsoportokat. Ide tartoznak továbbá a kondenzált gyűrűs és spirovegyületek is, amelyek például a fent heterociklusokat tartalmazzák. Alkalmas heterociklusokat ismertetnek továbbá a *The Handbook of Chemistry and Physics*, 76. kiadás, CRC Press, Inc., 2-25 - 2-26. oldal (1995-1996) szakirodalmi helyen, melynek tartalmát a kitanítás részeként tekintjük.

A nitrogénatommal képzett előnyös heterociklusos csoportok közé tartozik többek között, de nem kizárólag a pirrolidinil-, piperidinil-, piperidino-, morfolinil-, morfolino-, tiomorfolino-, N-metilpiperazinil-, indolil-, izoindolil-, imidazol-,

imidazolin-, oxazolin-, oxazol-, triazol-, tiazolin-, tiazol-, izotiazol-, tiadiazol-csoport, triazinok, izoxazol-, oxindol-, indoxil-, pirazol-, pirazon-, pirimidin-, pirazin-, kinolin-, izokinolin és tetrazolcsoport.

Az oxigénatommal képzett heterociklusos csoportok közé tartozik többek között, de nem kizárólag a furán-, tetrahydrofurán-, pirán-, benzofurán-, izobenzofurán- és tetrahidropirán-csoport. A kénatommal képzett előnyös heterociklusos csoportok közé tartozik többek között, de nem kizárólag a tiofén, a tianaftén, a tetrahidrotiofén, a tetrahidrotiapiarán és a benztiofének.

Az előnyös heteroarilcsoportok közé tartozik többek között de nem kizárólag a piridil-, pirimidil-, pirrolil-, furil-, tienil-, imidazolil-, triazolil-, tetrazolil-, kinolil-, izokinolil-, benzoimidazolil-, tiazolil-, pirazolil- és a benztiazolil-csoport.

A leírásban a "monoszacharid" kifejezés a megszokott értelemben egyszerű cukrot jelent. A leírásban az "aminosav" kifejezés aminocsoportot és karboxilcsoportot egyaránt tartalmazó molekulát jelent. Az aminosavak megvalósítási módjai közé tartoznak α -amino-, β -amino- és γ -aminosavak. A leírásban az " α -aminosavak" kifejezés alatt $\text{HOOC}-\text{CH}(\text{NH}_2)-(\text{oldallánc})$ általános képletű karbonsavakat értünk. Az aminosavak oldalláncai közé tartoznak a természetesen előforduló és a természetben nem előforduló részek. A természetben elő nem forduló (azaz nem természetes) aminosav oldalláncai olyan részek, amelyeket a természetes aminosav oldalláncai helyett használunk, ilyenek például az aminosav analógok. Lásd például: Lehninger, Biochemistry, 2.

kiadás, Worth Publishers, Inc., 73-75. oldal (1975), melynek tartalmát a kitanítás részeként tekintjük. Bizonyos megvalósítási módokban az R^d szubsztituens csoportok közé tartoznak a karboxilcsoport hidroxil részének eltávolításával képzett aminosav maradékok, azaz a $-C(=O)CH-(\text{oldallánc})-NHR'$ általános képletű csoportok, ahol R' jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy amin védőcsoport. Bizonyos megvalósítási módokban az R^d szubsztituens csoportok közé tartoznak az aminocsoportról egy hidrogénatom eltávolításával képzett aminosav maradékok, azaz az $-NH-CH-(\text{oldallánc})-C(=O)OR'$ általános képletű csoportok, ahol R' jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy karboxil védőcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületeken vagy a köztitermék vegyületeken lévő funkciós csoportok tartalmazhatnak védőcsoportokat is. Az előnyös védőcsoportok közé tartozik a benziloxikarbonil-csoport (Cbz; Z) és a terc-butoxikarbonil-csoport (Boc). Más előnyös védőcsoportokat találunk a Greene, T. W. és Wuts, P. G. M., "Protective Groups in Organic Synthesis" című könyvben [2. kiadás, Wiley & Sons (1991)], amely a szakterületen egy gyakran idézett hely, és melynek tartalmát a kitanítás részeként tekintjük.

A leírásban a terápiás szerek biológiai rendszerekben, vizsgálatokban és hasonlóknak kifejtett hatásainak ismertetésére általánosan használt kifejezések alatt a szakterületen ismert jelentéseket értjük. A leírásban a "hatás" kifejezés alatt, ha a "funkció" és "túlélés" módosítására használjuk, akkor pozitív vagy negatív módosulást vagy változást jelent. A pozitív hatást a leírásban nevezhetjük "fokozásnak" vagy "növe-

lésnek", és a negatív hatást a leírásban nevezhetjük "gátlásnak".

A "fokozás" vagy "növelés" kifejezés alatt, ha azt a "funkció" vagy "túlélés" kifejezés módosítására használjuk, akkor azt értjük, hogy egy heterociklusos szubsztituált pirazonon vegyület jelenléte pozitív hatással van egy trofikus faktorra érzékeny sejt működésére és/vagy túlélésére a vegyület hiányában lévő sejthez képest. Például nem korlátozó értelemben egy kolinerg neuron túlélésével kapcsolatban a vegyület egy pusztulás kockázatának (például sérülés, betegség vagy degeneratív állapot vagy természetes öregedés miatt) kitett kolinerg neuron populáció túlélését fokozza az ilyen vegyülettel érintkezésbe nem hozott kolinerg neuron populációhoz képest, ha a kezelt populáció viszonylag hosszabb funkcionálitási periódussal rendelkezik, mint a nem kezelt populáció. A leírásban a "gátlás" és "gátoljuk" kifejezés alatt azt értjük, hogy egy kiválasztott dolog (például enzimaktivitás) egy adott válasza viszonylag csökken heterociklusos szubsztituált pirazonon vegyületek jelenlétében.

A leírásban a "trk" kifejezés nagy affinitású neurotrofin receptorok családját jelenti, amely jelenleg trk A, trk B és trk C, valamint más membrán asszociált proteinekből áll, amelyekhez neurotrofin kötődhet.

A leírásban a "rák" és "rákos" kifejezés alatt a sejtek bármilyen rosszindulatú proliferációját értjük emlősökben. Példaként említhetjük a prosztatata-, a jóindulatú prosztatata-hiperpláziát, a petefészek, az emlő, az agy, a tüdő, a pankreász, a vastag- és végbél, a gasztrikus, a gyomor szilárd

tumorait, a fej és a nyak, a neuroblasztóma, a vesesejt-karcinómát, a limfómát, a leukémiát, valamint a hematopoietikus rendszer más rosszindulatú daganatait és más ismert rákokat.

A leírásban a "neuron", az "idegi eredetű sejt" és az "idegsejt" kifejezések alatt többek között egyetlen vagy többféle transzmitterrel és/vagy egyetlen vagy többféle funkcióval rendelkező idegsejttípusok heterogén populációját értjük; előnyösen ezek kolinerg és érző neuronok. A leírásban a "kolinerg neuron" kifejezés alatt a központi idegrendszer (angolszász rövidítéssel: CNS) és a környéki idegrendszer (angolszász rövidítéssel: PNS) neuronjait értjük, amelyek neurotranszmittere az acetilkolin; példaként említhetjük ezekre a bazális előagyi, a striatális és a gerincvelői neuronokat. Az "érző neuron" kifejezés alatt a környezeti hatásokra (például hőmérséklet, mozgás) érzékeny neuronokat értjük, például a bőrből, izomból és ízületekből; erre példaként említhetjük a hátsó szarvi idegdúc-ból származó neuront.

A "trofikus faktorra érzékeny sejtek" kifejezés alatt olyan sejtet értünk, amelynek van egy olyan receptora, amelyhez specifikusan trofikus faktor kötődhet; példaként említhetjük a neuronokat (például kolinerg és érző neuronokat), és a nem neuronális típusú sejteket (például monocitákat és neopláziás sejteket).

A leírásban a "terápiásan hatásos mennyiség" kifejezés alatt a találmány szerinti vegyület olyan mennyiségét értjük, amely hatékony az adott rendellenesség tüneteinek megelőzésére vagy kezelésére. Az ilyen rendellenességek közé tartoznak többek között, de nem kizárólag az itt ismertetett receptorok ab-

normális aktivitásával kapcsolatos patológiai és neurológiai rendellenességek, ahol a kezelés vagy megelőzés magában foglalja a receptorok aktivitásának gátlását, indukálását vagy fokozását azáltal, hogy a receptort (I) általános képletű vegyülettel érintkezésbe hozzuk.

A leírásban a "gyógyászatiilag elfogadható" kifejezés olyan vegyületekre, anyagokra, készítményekre és/vagy dózisformákra vonatkozik, amelyek a józan orvosi megítélés területén belül alkalmasak humán egyének és állatok szöveteivel való érintkezésbe hozásra túlzott mértékű toxicitás, irritáció, allergiás válasz vagy más komplikációk nélkül, ami arányban áll egy észszerű haszon/kockázat hányaddal.

A leírásban a "gyógyászatiilag elfogadható sók" kifejezés az ismertetett vegyületek olyan származékaira vonatkozik, amelyben az anyavegyületet savas vagy bázisos sók képzésével módosítjuk. A gyógyászatiilag elfogadható sók közé tartoznak például, de nem kizárólag a bázisos maradékok, például aminok ásványi vagy szerves savakkal képzett sói; a savas maradékok, így karbonsavak alkáli vagy szerves sói; stb. A gyógyászatiilag elfogadható sók közé tartoznak a szokásos nem toxikus sók, vagy a kvaterner ammóniumsók, amelyeket az anyavegyületből, például nem toxikus szervetlen vagy szerves savakkal képzünk. Például az ilyen szokásos nem toxikus sók közé tartoznak szervetlen savakból, így sósavból, hidrogén-bromidból, kénsavból, szulfaminsavból, fosforsavból, salétromsavból, stb. képezhető sók; és a szerves savakból, így ecetsavból, propionsavból, borostyánkősavból, glikolsavból, sztearinsavból, tejsavból, almasavból, borkősavból, citromsavból, aszkorbinsavból, pamoosavból, maleinsavból,

hidroximaleinsavból, fenilecetsavból, glutaminsavból, benzoésavból, szalicilsavból, szulfanilinsavból, 2-acetoxi-benzoésavból, fumársavból, toluolszulfonsavból, metánszulfonsavból, etándiszulfonsavból, oxálsavból, izetionsavból stb. képzett sók.

A találmány szerinti gyógyászatilag elfogadható sókat előállíthatjuk bázikus vagy savas részt tartalmazó anyavegyületből szokásos kémiai eljárásokkal. Az ilyen sókat általában ezeknek a vegyületeknek a szabad sav vagy bázis formájának sztöchiometrikus mennyiségben vett megfelelő bázissal vagy savval való reagáltatásával állítjuk elő vízben vagy szerves oldószerben, vagy a kettő elegyében. Általában előnyös a nemvizes közeg, így az éter, etil-acetát, etanol, izopropanol vagy az acetonitril. Az alkalmas sók felsorolását találjuk a *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17. kiadás, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1418. oldal (1985) szakirodalmi helyen, melynek tartalmát a kitanítás részeként tekintjük.

A leírásban a "prodrug" kifejezés alatt értjük az olyan kovalensen kötött hordozókat, amelyek *in vivo* képesek a (I) általános képletű aktív anyavegyületet vagy a találmány szerinti más vegyületet felszabadítani, ha a prodrugot emlős alanynak beadjuk. Mivel a prodrugok ismertén fokozzák a hatóanyagok számos előnyös tulajdonságát (például oldódás, biológiai elérhetőség, feldolgozhatóság, stb.), a találmány szerinti vegyületeket beadhatjuk prodrug formájában. Így a találmány oltalmi körébe tartozónak értjük az igényelt vegyületek prodrugjait, az ezeket tartalmazó készítményeket, és ezek alkalmazását gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány szerinti vegyületek, például az (I) általános képletű vegyületek prodrugjait előállíthatjuk a vegyületben jelen lévő funkciós csoportok módosításával olyan módon, hogy ezek a módosulások lehasíthatók akár szokásos műveletekkel, akár *in vivo* az anyavegyület felszabadításával. Ennek megfelelően a prodrugok közé tartoznak például az olyan találmány szerinti vegyületek, amelyekben egy hidroxil-, aminos- vagy karboxilcsoportot kötünk bármely olyan csoporthoz, amely a prodrug emlős alanynak történő beadásakor lehasad szabad hidroxilcsoport, szabad aminocsoport illetve szabad karbonsav képzésével. Példaként említhetjük többek között, de nem kizárólag az alkohol és aminos funkciós csoportok acetát, formiát és benzoát származékait; és az alkil-, karbociklusos-, aril- és aralkil-észtereket, így metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, ciklopropil-, fenil-, benzil- és fenetil-észtereket, stb.

A találmány szerinti vegyületeket előállíthatjuk a szakember számára jól ismert számos módon. A vegyületeket előállíthatjuk például az alábbiakban ismertetett eljárásokkal, vagy ezek szakember számára elfogadott változataival. A találmánnyal összefüggésben ismertetett minden eljárást úgy tekintjük, hogy bármely léptékben végrehajtható, többek között milligrammos, grammos, több grammos, kilogrammos, több kilogrammos léptékben vagy ipari méretekben.

Magától értetődőnek tartjuk, hogy a találmány szerinti vegyületek egy vagy több aszimmetrikusan szubsztituált szénatomot tartalmazhatnak, és optikailag aktív vagy racém formákban izolálhatók. Így egy szerkezet alatt annak összes királis

diasztereomer, racém formáját és minden geometriai izomer formáját értjük, hacsak kimondottan nem jelzünk egy adott sztereokémiai vagy izomer formát. A szakterületen jól ismert az, hogy hogyan kell előállítani és izolálni az ilyen optikailag aktív formákat. Sztereoisomerek elegyét például el lehet választani szokásos eljárásokkal, többek között, de nem kizárólag racém formák rezolúciójával normál fázisú, fordított fázisú és királis kromatográfiás eljárással, preferenciális sóképzéssel, átkristályosítással stb., vagy királis szintézissel, akár királis kiindulási anyagokból, vagy a célzott királis centrumok szándékos előállításával.

Ahogy az nyilvánvaló, az (I) általános képletű vegyületeken levő funkciós csoportok tartalmazhatnak védőcsoportokat az előállítási eljárás során. Például az (I) általános képletű vegyületek aminosav oldallánc szubsztituensei szubsztituáltak lehetnek védőcsoportokkal, így benziloxikarbonil- vagy t-butoxikarbonil-csoporttal. A védőcsoportok önmagukban ismertek olyan kémiai funkciós csoportokként, amelyeket szelektíven rávihetünk funkciós csoportokra, majd eltávolíthatjuk funkciós csoportokról, például hidroxilcsoportokról és karboxilcsoportokról. Ezek a csoportok a kémiai vegyületben azért vannak jelen, hogy a funkciós csoportot közömbössé tegyék az olyan kémiai reakciókörülményekkel szemben, amelyeknek a vegyületet kitesszük. A védőcsoportok bármely választékát alkalmazhatjuk a találmányban. Az előnyös védőcsoportok közé tartozik a benziloxikarbonil-csoport (Cbz; Z) és a terc-butoxikarbonil-csoport (Boc). A találmány szerint alkalmazható más előnyös védőcsoportokat találjuk a Greene, T. W. és Wuts, P. G., M.,

Protective Groups in Organic Synthesis, 2. kiadás, Ed., Wiley & Sons (1991) szakirodalmi helyen.

Az (I-i) vagy a (I-ii) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk például az 1-6. reakcióvázlatokban ismertetett módon. Bizonyos megvalósítási módokhoz az (V) általános képletű β -ketoészterek kulcs intermedierként szolgálnak az (I-i) és (I-ii) általános képletű vegyületekhez.

A találmány bizonyos megvalósítási módjaiban a találmány szerinti vegyületek heterociklusos csoportokat tartalmazhatnak, amelyek tovább szubsztituáltak. A tovább szubsztituált (ideértve a további heterociklusos csoportokat) heterociklusos csoportokat előállíthatjuk a szakember számára ismert különféle eljárásokkal. Az (V) általános képletű β -ketoészter köztitermek előállításához használt kiindulási anyagokat és eljárásokat ismertetik például Thompson és Gaudino a *J. Org. Chem.*, **49**, 537-5243 (1984); és Kamal M. R. és munkatársai: *Phosphorous, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **126**, 65-74 (1997) szakirodalmi helyen, melyek tartalmát teljes terjedelmükben a kitanítás részeként tekintjük.

A (V) általános képletű vegyületeket általában az 1. reakcióvázlaton bemutatott módon állíthatjuk elő.

Egy (III) általános képletű heterociklusos metilészter, savhalogenid vagy imidazolid és egy észter enolát reagáltatásával (V) általános képletű vegyületet kapunk (lásd 1a. reakcióvázlat). Hasonló eljárásokat ismertetnek például a Bunting, J. W.; Kanter, J.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 11705-11715 (1993) szakirodalmi helyen, melynek tartalmát teljes egészében a kitanítás részeként tekintjük. További útmutatásként 1 ekvimoláris

mennyiségben vett (III) általános képletű heterociklusos karbonsav-észterhez metil-acetátban (0,5-1 ml/mmol észter) hozzáadhatunk 1,1 ekvimoláris mennyiségben vett nátrium-hidridet 60%-os ásványi olajos diszperzió formájában állandó keverés közben mintegy fél órán át. A reakcióelegyet előnyösen visszafolyatató hűtő alkalmazásával forraljuk mintegy 2,5 órán át, szobahőmérsékletre hűtjük, vízre öntjük (1 ml/mmol észter), és egy alkalmas oldószerből, így például dietil-éterből extraháljuk. A szerves fázist semlegesíthetjük tömény savval és ismételten extrahálhatjuk poláris oldószerrel, például metilén-kloriddal. Az egyesített szerves fázisokat előnyösen egyesítjük és vákuumban bepároljuk, így (V) általános képletű nyers β -ketoésztert kapunk, amelyet tisztítás nélkül felhasználhatunk pirazon képzésre.

Alternatív módon az (V) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk egy heterociklusos metil-kezon karboxi-alkilezésével dialkil-karbonát alkalmazásával (1b. reakcióvázlat). A β -ketoészterek ilyen módon történő előállítását ismertetik például a Krapcho, A. P., Diamanti, J., Cayen, C., Bingham, R., *Org. Synth.*, **5**, 198-201 (1973) szakirodalmi helyen, melynek tartalmát teljes egészében a kitanítás részeként tekintjük. További útmutatásként elmondhatjuk, hogy 2,9 ekvimoláris mennyiségben vett nátrium-hidrid és 2 ekvimoláris mennyiségben vett dietil-karbonát száraz toluollal (1,5 ml/mmol metil-kezon) készült erőteljesen kevert szuszpenziójához cseppenként hozzáadhatjuk 1 ekvimoláris mennyiségben vett (II) általános képletű kívánt heterociklusos metil-kezon toluollal készült oldatát forrás közben. A hozzáadás befejezése után az elegyet visszafo-

lyató hűtő alkalmazásával forraljuk és keverjük mintegy fél órán át. Az elegyet előnyösen szobahőmérsékletre hűtjük és alkalmas savval, így például jégecettel savanyítjuk. Hideg víz hozzáadása után az elegyet extrahálhatjuk alkalmas oldószerből, így például toluolból. Feldolgozás után az oldószert eltávolíthatjuk, így a (V) általános képletű β -ketoésztert kapjuk, amelyet további tisztítás nélkül felhasználhatunk pirazonon képzésére.

A (V) általános képletű köztiterméket előállíthatjuk egy (IV) általános képletű heterociklusos vegyületből is metalálással és etil-propionil-kloriddal való reagáltatással (1c. reakcióvázlat). Ezt az eljárást részletesebben ismertetik Morales-Rios és munkatársai a *Heterocycles*, **43**, 1483-1496 (1996) szakirodalmi helyen, melynek tartalmát teljes egészében a kitanítás részeként tekintjük.

Az előbbi eljárások bármelyikével előállított (V) általános képletű β -ketoésztert reagáltathatjuk például különféle hidrazin-származékokkal (lásd: 2. reakcióvázlat).

Hidrazinnal való reagáltatással (VI) általános képletű 4-szubsztituátlan pirazonokat kapunk (2a. reakcióvázlat). További útmutatásként elmondhatjuk, hogy egy (V) általános képletű β -ketoészter abszolút etanollal (3-5 ml/mmol ketoészter) készült elegyéhez 5-10-szeres feleslegben vett hidrazin-hidrátot adhatunk, és az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk mintegy 3-5 órán át. Az elegyet előnyösen szobahőmérsékletre hűtjük és az oldószert elpárologtatjuk. A pirazonot elkülöníthetjük szűréssel (ha szilárd anyag kiválását figyeltük meg), vagy gyorskromatográfiás eljárással alkalmas kromatográf-

fiás oldószerrendszer, például etil-acetát és metanol elegyének alkalmazásával. Ezt követően éterrel vagy etil-acetáttal való eldörzsölés segíthet a további tisztításban. A (VI) általános képletű 4-szubsztituált pirazonokat előállíthatjuk egy (VII) általános képletű heterociklusos propargil-észter hidrazin feleslegével való reagáltatásával (2b. reakcióvázlat).

Knoevenagel kondenzálással megfelelő szubsztituált karbonil vegyületekkel a (VI) általános képletű pirazon a kívánt (I-i) általános képletű pirazon analógokat szolgáltatja (3. reakcióvázlat).

További útmutatásként elmondhatjuk, hogy 1 ekvimoláris mennyiségben vett megfelelő pirazon és 1,1 ekvimoláris mennyiségben vett kívánt aldehid abszolút etanollal (2,5-3 ml/mmol pirazon) készült elegyét 80-90°C-on keverhetjük mintegy 1-5 órán át. A szilárd anyagként kiváló terméket (akár a meleg reakcióelegyből, akár ezt követő hűtés után jeges fürdő alkalmazásával) szűréssel elkülöníthetjük és kis mennyiségű protikus oldószerrel, például etanollal moshatjuk. A szilárd anyag NMR spektruma előnyösen geometriai izomereket mutat. Más eljárásokat ismertetnek például az *Organic Synthesis*, G. Jones, szerkesztő: R. Adams, John Wiley & Sons, . INC., New York, 204-599. oldal (1967) szakirodalmi helyen, melynek tartalmát teljes egészében a kitanítás részeként tekintjük.

Alternatív módon az (V) általános képletű β -ketoésztereket először kondenzálhatjuk egy megfelelően szubsztituált karbonil vegyülettel (VIII) általános képletű köztitermék előállítására céljából, amelyet ezután az (I-i) általános képletű pirazonná alakíthatunk át (4. reakcióvázlat).

Az R^5 helyettesítőket hordozó pirazonon-származékot előállíthatjuk monoszubsztituált hidrazinnal való reagáltatással (vagy diszubsztituált hidrazinnal való reagáltatással, például akkor, ha azt kívánjuk, hogy R^1 jelentése ne hidrogénatom legyen) akár egy (V) általános képletű β -ketoészterrel, vagy a (VII) általános képletű acetilén-származékkal (5a. illetve 5b. reakcióvázlat). A 4-helyzetben levő szubsztituenst ezután bevihetjük például egy aldehiddel és egy szekunder aminnal (5c. reakcióvázlat). Az olyan vegyületeket, amelyekben R^2 jelentése heteroatomon keresztül kapcsolódó heterociklusos csoport, előállíthatjuk például egy (XI) általános képletű vegyület formaldehiddel való reagáltatásával nukleofil heterociklus jelenlétében (5d. reakcióvázlat).

Alternatív módon a (X) általános képletű β -ketoésztert, amely már hordozza a szubsztituenst, ezután átalakíthatjuk (I-ii) általános képletű pirazonon analóggá. A (X) általános képletű vegyületet előállíthatjuk például egy (III) általános képletű heterociklusos metil-észter, savhalogenid vagy imidazolid megfelelően szubsztituált észter-enoláttal való reagáltatásával (6a. reakcióvázlat). Alternatív módon a (X) általános képletű vegyületet előállíthatjuk egy heterociklusos β -ketoészter deprotonálásával, és az enolát megfelelően szubsztituált alkil-halogeniddel, alkil-meziláttal, stb. való reagáltatásával (6b. reakcióvázlat).

Az (I-ii) és/vagy (I-iii) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk például (I-i) általános képletű pirazonokból is megfelelő redukálószerrel való kezeléssel, így NaBH_4 , LiBH_4 , stb. alkalmazásával (7. reakcióvázlat). Ahogyan szakember szá-

mára nyilvánvaló, az (I-ii) vagy (I-iii) általános képletű vegyületeket tovább reagáltathatjuk alkalmas körülmények között R^5 csoportok hozzáadása céljából, ahol R^5 jelentése hidrogén-atomtól eltérő.

A találmány más ismérvei nyilvánvalóvá válnak az alábbi ismertetésből, és a példákban ismertetett megvalósítási módokból. Ezeket a példákat a találmány szemléltetése céljából ismertetjük, és nem az oltalmi kör korlátozására szolgálnak.

A leírásban az alábbi rövidítéseket használjuk: "EtOAc" jelentése etil-acetát, "MeOH" jelentése metanol, "EtOH" jelentése etanol, "DMSO- d_6 " jelentése deuterált dimetil-szulfoxid, "szh" szobahőmérséklet, "d" jelentése dublett, "dd" jelentése dublett dublettje, "t" jelentése triplet, "m" jelentése multiplett, "J" jelentése kapcsolási állandó, "br" jelentése széles, "eq" vagy "ekv" jelentése ekvimoláris mennyiség, "g" jelentése gramm, "mg" jelentése milligramm, "ml" jelentése milliliter, "H" jelentése hidrogénatom, "hr" vagy "h" jelentése óra, "mmol" jelentése millimól, "min" vagy "m" jelentése perc, ^1H -NMR jelentése proton mágneses magrezonancia (NMR) spektroszkópia, "Hz" jelentése hertz, "HPLC" jelentése nagy hatékonyságú kromatográfia, " R_t " jelentése retenciós idő, "M" jelentése tömeg, "MS" jelentése tömegspektroszkópia, és "NMR" jelentése mágneses magrezonancia spektroszkópia.

1. példa

4-(Indol-3-ilmetilén)-3-(1,3-tiazol-2-il)-2-pirazolin-5-on

[(25) számú vegyület] előállítása

(a) 3-(1,3-tiazol-2-il)-2-pirazolin-5-on [(VIa) jelű vegyület]

904 mg 60%-os, ásványi olajjal készült nátrium-hidrid diszperziót (22,64 mmol, 2,9 ekv.) és 1,9 ml (15,69 mmol, 1,99 ekv.) dietil-karbonát 15 ml száraz toluollal készült szuszpenziójához erőteljes keverés közben cseppenként, 1 óra leforgása alatt forralás közben hozzáadtuk 1 g (7,87 mmol) metil-ke-ton (2-acetil-tiazol) 5 ml toluollal készült oldatát. A hozzáadás befejezése után az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraltuk fél órán át. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtöttük és jégeccel savanyítottuk. Hideg víz hozzáadása után az elegyet háromszor extraháltuk etil-acetáttal. Az egyesített szerves extraktumot vízzel és nátrium-klorid-oldattal mostuk. Mag-nézium-szulfáton való szárítás után az oldószert elpárologtat-tuk, így a nyers β -ketoésztert kaptuk. A nyers termékhez 5 ml abszolút etanolt és 0,5 ml hidrazin-hidrátot adtunk. Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraltuk 3 órán át. Az oldó-szert vákuumban elpárologtattuk. A nyers masszát gyorskromatog-ráfiás eljárással tisztítottuk, etil-acetát és metanol 95:5 arányú elegyével. A kapott szilárd anyagot etil-acetátban 15 percig kevertük, szűrtük, szárítottuk, így 237 mg mennyiségben 18% hozammal a (VIa) jelű pirazolont kaptuk. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12,5 (széles s, 1H), 11,00 (széles s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,57(s, 1H), 5,7 (s, 1H), MS: 168 (M+H).

(b) (25) számú vegyület előállítása

50 mg (0,30 mmol) (VIa) jelű pirazonon és 47 mg (0,32 mmol, 1,08 ekv.) indol-3-karboxaldehid 1 ml abszolút etanollal ké-szült elegyét 2-3 csepp piperidinnel együtt 80-90°C-on kevertük

4 órán át. A szilárd anyagot szűrtük és etanollal mostuk, vákuumban bepároltuk, így 65 mg mennyiségben 74% hozammal a (25) számú vegyületet kaptuk egyetlen geometriai izomerként. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 11,85 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,05 (d, $J=3,17$ Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), MS: 295 (M+H), HPLC: $R_t=10,10$ perc.

2. példa

4-[(3,5-Dimetilpirrol-2-il)metilén]-3-(1,3-tiazol-2-il)-2-pirazolin-5-on [(26) számú vegyület] előállítása

50 mg (0,30 mmol) (VIa) jelű pirazonon és 40 mg (0,32 mmol, 1,08 ekv.) 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-karboxaldehid 1 ml abszolút etanollal készült elegyét 2-3 csepp piperidinnel együtt 80-90°C-on kevertük 4 órán át. A szilárd anyagként kiváló terméket szűrtük és etanollal mostuk. Szárítás után 65 mg mennyiségben 74% hozammal a (26) jelű vegyületet izoláltuk egyetlen geometriai izomerként. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 14,39 (s, 1H), 12,01 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,95 (d, $J=3,17$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=3,18$ Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). MS: 273 (M+H). HPLC: $R_t=10,54$ perc.

3. példa

4-[(3,5-Dimetilpirrol-2-il)metilén]-3-(2-furil)-2-pirazolin-5-on [(28) számú vegyület]

(a) 3-(2-Furil)-2-pirazolin-5-on [(VIb) jelű vegyület]

2,28 g 60%-os, ásványi olajjal készült nátrium-hidrid disperziót (56,6 mmol, 2,9 ekv.) és 4,7 ml (38,83 mmol, 1,99 ekv.) dietil-karbonát 30 ml száraz toluollal készült szuszpenziójához erőteljes keverés közben cseppenként, 1 óra leforgása alatt

forralás közben hozzáadtuk 2,14 g (19,51 mmol) 1-furán-2-il-
-etanon metil-keton 5 ml toluollal készült oldatát. A hozzáadás
befejezése után az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával
forraltuk fél órán át. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtöttük
és jégecettel savanyítottuk. Hideg víz hozzáadása után az ele-
gyet háromszor extraháltuk etil-acetáttal. Az egyesített szer-
ves extraktumot vízzel és nátrium-klorid-oldattal mostuk. Mag-
nézium-szulfáton való szárítás után az oldószert elpárologtat-
tuk, így a nyers β -ketoésztert, a 3-furán-2-il-3-oxo-
-propionsav-etil-észtert kaptuk. A nyers termékhez 10 ml abszo-
lút etanolt és 1 ml hidrazin-hidrátot adtunk. Az elegyet visz-
szafolyató hűtő alkalmazásával forraltuk 3 órán át. Az oldó-
szert vákuumban elpárologtattuk. A nyers masszát gyorskromatog-
ráfiás eljárással (EtOAc) tisztítottuk. A kapott szilárd anya-
got etil-acetátban 15 percig kevertük, szűrtük, szárítottuk,
így 1,23 g mennyiségben 42% hozammal a (VIb) jelű pirazolont
kaptuk. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12,1 (széles s, 1H), 9,5 (széles s,
1H), 7,64 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,64 (s, 1H).
MS: 151 (M+H).

(b) (28) számú vegyület előállítása

50 mg (0,33 mmol) (VIb) jelű pirazonon és 45 mg (0,36 mmol,
1,09 ekv.) 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-karboxaldehid 1 ml abszolút
etanollal készült elegyét 2-3 csepp piperidinnel együtt 80-
-90°C-on kevertük 4 órán át. Az elegyet jeges fürdő alkalmazá-
sával hűtöttük és a szilárd anyagként kivált terméket szűrtük
és metanollal mostuk. Szárítás után 58 mg mennyiségben 69% ho-
zammal a (28) számú vegyületet kaptuk egyetlen geometriai izo-
merként. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 14,47 (s, 1 PI), 11,81 (s, 1H),

7,82 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,86 (d, J=3,30 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). MS: 256 (M+H).
HPLC: R_t =10,51 m.

4. példa

3-(2-Furil)-4-(indol-3-ilmetilén)-2-pirazolin-5-on [(29) számú vegyület]

50 mg (0,33 mmol) (VIb) jelű pirazonon és 53 mg (0,36 mmol, 1,09 ekv.) indol-3-karboxaldehid 1 ml abszolút etanollal készült elegyét 2-3 csepp piperidinnel együtt 80-90°C-on kevertük 4 órán át. Az elegyet jeges fürdő alkalmazásával hűtöttük és a szilárd anyagként kivált terméket szűrtük és metanollal mostuk. Szárítás után 36 mg mennyiségben 40% hozammal a (29) számú vegyületet kaptuk egyetlen geometriai izomerként. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12,55 (széles s, 1H), 11,62 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,66 (m, 1H). MS: 278 (M+H). HPLC: R_t =9,80 m.

5. példa

4-[(3,5-Dimetilpirrol-2-il)metilén]-3-(3-tienil)-2-pirazolin-5-on [(37) számú vegyület]

(a) 3-(3-Tienil)-2-pirazolin-5-on [(VIc) jelű vegyület]

830 mg 60%-os, ásványi olajjal készült nátrium-hidrid diszperziót (20,3 mmol, 2,85 ekv.) és 1,7 ml (14,04 mmol, 1,99 ekv.) dietil-karbonát 15 ml száraz toluollal készült szuszpenziójához erőteljes keverés közben cseppenként 1 óra leforgása alatt forralás közben hozzáadtuk 900 mg (7,14 mmol) metil-ke-ton (1-tiofén-3-il-etanon) 5 ml toluollal készült oldatát. A hozzáadás befejezése után az elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraltuk fél órán át. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtöt-

tük és jégeccettel savanyítottuk. Hideg víz hozzáadása után az elegyet háromszor extraháltuk etil-acetáttal. Az egyesített szerves extraktumot vízzel és nátrium-klorid-oldattal mostuk. Magnézium-szulfáton való szárítás után az oldószert elpárologtattuk, így a nyers β -ketoésztert, a 3-oxo-3-tiofén-3-il-propionsav-etil-észtert kaptuk. A nyers termékhez 5 ml abszolút etanolt és 0,5 ml hidrazin-hidrátot adtunk. Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraltuk 4 órán át. Az oldószert vákuumban elpárologtattuk. A nyers masszát gyorskromatográfiás eljárással tisztítottuk (EtOAc). A (VIc) jelű pirazolont szilárd anyagként izoláltuk 940 mg mennyiségben 79% hozammal. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11,8 (széles s, 1H), 9,7 (széles s, 1H), 7,68 (d, $J=1,98$ Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,38 (d, $J=4,92$ Hz, 1H), 5,74 (s, 1H). MS: 167 (M+H).

(b) (37) számú vegyület előállítása

50 mg (0,30 mmol) (VIc) jelű pirazonon és 41 mg (0,33 mmol, 1,11 ekv.) 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-karboxaldehid 1 ml abszolút etanollal készült elegyét 2-3 csepp piperidinnel együtt 80-90°C-on kevertük 3 órán át. A szilárd anyagként kiváló terméket szűrtük és etanollal mostuk. Szárítás után 64 mg mennyiségben 79% hozammal a (37) jelű vegyületet izoláltuk egyetlen geometriai izomerként. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 14,44 (széles s, 1H), 11,68 (s, 1H), 7,89 (d, $J=1,60$ Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). MS: 272 (M+H). HPLC: $R_t=10,75$ m.

6. példa

4-(Indol-3-ilmetilén)-3-(2-tienil)-2-pirazolin-5-on [(38) számú vegyület] előállítása

50 mg (0,30 mmol) (VIc) jelű pirazonon és 47 mg (0,32 mmol, 1,06 ekv.) indol-3-karboxaldehid 1 ml abszolút etanollal készült elegyét 2-3 csepp piperidinnel együtt 80-90°C-on kevertük 4 órán át. A szilárd anyagként kiváló terméket szűrtük és etanollal mostuk. Szárítás után 65 mg mennyiségben 74% hozammal a (38) jelű vegyületet izoláltuk egyetlen geometriai izomerként. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12,48 (széles s, 1H), 11,48 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (d, $J=1,95$ Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,45 (d, $J=5,02$ Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), MS: 294 (M+H). HPLC: $R_t=10,27$ m.

7. példa

3-Benzo[d]furán-2-il-4-[(3,5-dimetilpirrol-2-il)metilén]-2-pirazolin-5-on [(57) számú vegyület] előállítása

(a) 3-benzo[d]furán-2-il-2-pirazolin-5-on [(VIId) jelű vegyület] előállítása

2,6 g 60%-os, ásványi olajjal készült nátrium-hidrid diszperziót (65 mmol, 3,32 ekv.) és 4,7 ml (38,83 mmol, 1,99 ekv.) dietil-karbonát 30 ml száraz toluollal készült szuszpenziójához erőteljes keverés közben cseppenként, 1 óra leforgása alatt forralás közben hozzáadtuk 1 g (7,87 mmol) metil-ke-ton (1-benzofurán-2-il-etanon) 5 ml toluollal készült oldatát. A hozzáadás befejezése után az elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraltuk fél órán át. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtöttük és jégecettel savanyítottuk. Hideg víz hozzáadása után az elegyet háromszor extraháltuk etil-acetáttal. Az egyesített szerves extraktumot vízzel és nátrium-klorid-oldattal mostuk. Magnézium-szulfáton való szárítás után az oldószert elpárologtattuk, így a nyers β -ketoésztert, a 3-benzofurán-2-il-3-oxo-

-propionsav-etil-észtert kaptuk. A nyers termékhez 10 ml abszolút etanolt és 1,5 ml (feleslegben vett mennyiségű) hidrazin-hidrárt adtunk. Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraltuk 4 órán át. Szilárd anyag vált ki, amit szűrtünk és etanollal mostunk. Szárítás után 1,87 g mennyiségben 48% hozammal a (VIId) jelű pirazolont izoláltuk. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12,5 (széles s, 1H), 10,1 (széles s, 1H), 7,62-7,18 (multiplettek sorozata, 4H), 7,10 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), MS: 201 (M+H).

(b) (57) számú vegyület előállítása

75 mg (0,375 mmol) (VIId) jelű pirazon és 50 mg (0,40 mmol, 1,07 ekv.) 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-karboxaldehid 1 ml abszolút etanollal készült elegyét 2-3 csepp piperidinnel együtt 80-90°C-on kevertük 4 órán át. A szilárd anyagként kiváló terméket szűrtük és etanollal mostuk. Szárítás után 105 mg mennyiségben 92% hozammal a (57) jelű vegyületet izoláltuk egyetlen geometriai izomerként. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 14,5 (széles s, 1H), 12,04 (széles s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,36-7,24 (átfedő m és s, 3H), 6,26 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). MS: 306 (M+H). HPLC: R_t =13,46 m.

8. példa

4-[(3,5-Dimetilpirrol-2-il)metilén]-3-pirazin-2-il-2-pirazolin-5-on [(74) számú vegyület]

(a) 3-Pirazin-2-il-2-pirazlin-5-on [(VIe) jelű vegyület] előállítása

2,51 g (18,18 mmol) metil-(pirazin-2-karboxilát) 10 ml metil-acetáttal készült oldatához állandó keverés közben fél óra leforgása alatt hozzáadtunk 815 mg, ásványi olajjal készült

60%-os nátrium-hidrid diszperziót (20,37 mmol, 1,12 ekv.). Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraltuk 2,5 órán át. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, és vízre öntöttük. Az elegyet dietil-éterből kétszer extraháltuk. A vizes fázist tömény sósavoldattal semlegesítettük, sóval telítettük és diklórmétánnal többször extraháltuk. Feldolgozás és az oldószer elpárologtatása után a nyers β -ketoésztert kaptuk, amit közvetlenül további tisztítás nélkül használtunk fel pirazonon képzésére. A nyers termékhez 40 ml abszolút etanolt és 3 ml (feleslegben vett) hidrazin-hidrátot adtunk. Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraltuk 4 órán át. Szilárd anyag vált ki, amit szűrtünk és metanollal mostunk. Szárítás után 1,57 g mennyiségben 52% hozammal a (VIe) jelű pirazolont izoláltuk. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9,00 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,41 (d, $J=2,37$ Hz, 1 H), 5,84 (s összeolvad a víz jelével és más kicserélhető protonokkal, 1H), MS: 163(M+H).

(b) (74) számú vegyület előállítása

50 mg (0,30 mmol) (VIe) jelű pirazonon és 42 mg (0,34 mmol, 1,13 ekv.) 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-karboxaldehid 1 ml abszolút etanollal készült elegyét 2-3 csepp piperidinnel együtt 80-90°C-on kevertük 4 órán át. A szilárd anyagként kiváló terméket szűrtük a meleg reakcióelegyből, és meleg etanollal mostuk. Szárítás után 40 mg mennyiségben 50% hozammal a (74) számú vegyületet izoláltuk egyetlen geometriai izomerként. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 14,5 (széles s, 1H), 12,10 (s, 1H), 9,14 (d, $J=0,82$ Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,67 (d, $J=1,81$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J=2,47$ Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), MS: 268 (M+H). HPLC: $R_t=9,89$ m.

9. példa

4-[(3,5-Dimetilpirrol-2-il)metilén]-3-indol-3-il-2-pirazin-5-on [(76) számú vegyület]

(a) Metil-[1-(2,2-dimetiletokarbonil)-indol-3-karboxilát] előállítása

8,95 g (50 mmol) metil-(1H-indol-3-karboxilát)-ot és 11,5 g (52 mmol) di-terc-butil-dikarbonátot feloldottunk 100 ml acetónitrilben, és a reakcióelegyhez 0,610 g (5 mmol) szilárd 4-dimetilamino-piridint adtunk, és szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertük. A reakcióelegyet vákuumban bepároltuk, és a maradékot 300 ml etil-acetátban felvettük, és egymás után telített nátrium-klorid-oldattal, jéghideg (mintegy 5°C-os) 1 M sósavoldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mostuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és vákuumban bepároltuk, így egy tiszta folyadékot kaptunk 13,9 g mennyiségben.

(b) Etil-(3-indol-3-il-3-oxopropanoát) [(Va) jelű vegyület] előállítása

13 ml (100 mmol) diizopropil-amin és 15 ml (100 mmol) tetrametilén-diamin 150 ml THF-fel készült oldatát szárazjéges-acetonos fürdőn hűtöttük argon atmoszféra alatt. 30 perc leforgása alatt hozzáadtunk 40 ml, hexánnal készült 2,5 M n-butil-lítium-oldatot (100 mmol), és hozzáadtunk 10 ml (108 mmol) etil-acetátot, és az oldatot további 30 percig kevertük. A reakcióelegyhez gyorsan hozzáadtuk 6,875 g (25 mmol) N-BOC-metil-(indol-3-karboxilát) (IIIa jelű vegyület) 50 ml THF-fel készült oldatát, és a reakcióelegyet -78°C-on 1 órán át, majd -15°C-on további 1 órán át kevertük. A reakcióelegyet

hagytuk 15°C-ra melegedni, és a reakciót 10 ml jégecet hozzáadásával leállítottuk. Az elegyhez 250 ml etil-acetátot adtunk, és a szerves fázist egymás után 2x150ml 1 N citromsavoldattal, 2x100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mostuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és vákuumban bepároltuk. A nyers terméket gyorskromatográfiás eljárással tisztítottuk szilikagélen etil-acetát és hexán 1:1 arányú elegyét használva eluensként, így 1,2 g mennyiségben a kívánt (Va) jelű vegyületet, valamint 1,2 g mennyiségben ennek N-BOC védett származékát (Vb jelű vegyület) kaptuk 30% összhozammal.

(c) 3-Indol-3-il-2-pirazolin-5-on [(VIf) jelű vegyület]

600 mg (3 mmol) (Va) jelű vegyületet hozzáadtunk 7 ml abszolút etanol és 1 ml hidrazin-hidrát elegyéhez. Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraltuk 4 órán át. Az oldószert elpárologtattuk és a maradékot 20 ml etil-acetátban felvettük, és vízzel és nátrium-klorid-oldattal mostuk. Az etil-acetátos fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, így a terméket sötétbarna szilárd anyagként kaptuk, ami két nagyobb folt jelenlétét mutatta. A szilárd anyagot etanolban kevertük, és a szilárd anyagot szűrtük. Az oldószert elpárologtattuk, így 126 mg mennyiségben 35% hozammal sűrű gumiszerű anyagként a (VIf) jelű vegyületet kaptuk.

(d) (76) számú vegyület előállítása

60 mg (0,3 mmol) (VIf) jelű vegyület és 41 mg (0,33 mmol, 1,11 ekv.) 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-karboxaldehid 1,3 ml abszolút etanollal készült elegyét 3 csepp piperidinnel együtt 85°C-on kevertük 3 órán át. A szilárd anyagként kiváló terméket

szűrtük, etanolban mostuk és vákuumban szárítottuk, így 58 mg mennyiségben 63% hozammal a terméket kaptuk.

10. példa

4-[(3,5-Dimetilpirrol-2-il)metil]-3-indol-3-il-2-pirazolin-5-on [(77) számú vegyület]

38 mg (0,12 mmol) (76) számú vegyület dimetilszulfoxid és metanol 1:1 arányú oldószerkelegéből 1,5 ml-rel készült oldatához részletekben hozzáadtunk 45 mg (1,2 mmol) nátrium-bór-hidridet. 15 perc elteltével a reakciót ecetsav és 10 ml víz hozzáadásával leállítottuk. A reakcióelegyet etil-acetáttal extraháltuk, és a szerves fázist vízzel és nátrium-klorid-oldattal mostuk. Az oldószert magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk, így vörösesbarna maradékot kaptunk, amely éter hozzáadására halványbarna szilárd anyagként csapódott ki, ezzel 27 mg mennyiségben 71% hozammal a (77) számú vegyületet kaptuk.

11. példa

4-[(2,6-Difluorfenil)-(5-oxo-3-pirazin-2-il-(2-pirazolin-4-il))metil]-3-pirazin-2-il-2-pirazolin-5-on [(78) számú vegyület]

30 mg (0,18 mmol) (VIe) jelű pirazonon és 37 mg (0,26 mmol) 2,6-difluor-benzaldehyd 1 ml abszolút etanollal készült elegyét 2-3 csepp piperidinnel együtt 85-90°C-on kevertük 21,5 órán át. A szilárd anyagént kiváló terméket szűrtük, és további etanollal mostuk. Szárítás után 68 mg mennyiségben a (78) számú vegyületet kaptuk. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 11,5 (széles s, 2 H), 8,835 (s, 2H); 8,3 (d, $J=2,16$ Hz, 2H), 8,07 (s, 2H); 7,06 (s, 1H); 6,96 (m, 1H); 6,66 (m, 2H); 4,4 (széles s, 2 H). MS: 471 (M+Na). HPLC: $R_t=6,18$ m.

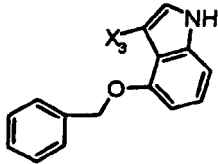
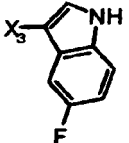
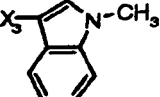
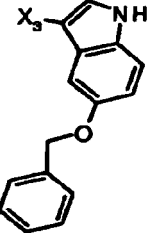
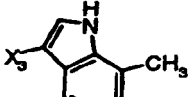
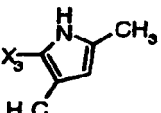
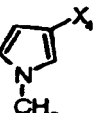
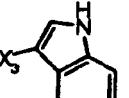
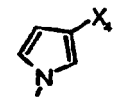
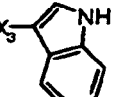
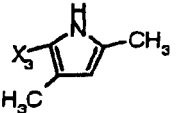
Az 1-21. példák szerinti vegyületeket, valamint további, az előző példák és a reakcióvázlatok kitanításának megfelelően előállított vegyületeket ismertetünk az 1. táblázatban és az 1a. táblázatban. Ezeket a vegyületeket a találmány szemléltetése céljából ismertetjük, nem pedig az oltalmi kör korlátozása-
ra.

(If) jelű vegyület

1. táblázat

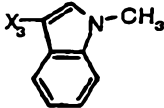
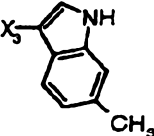
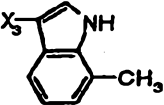
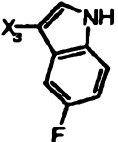
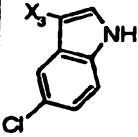
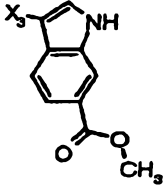
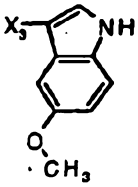
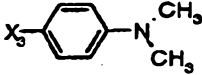
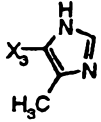
Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
1	-H		
2	-H		
3	-H		
4	-H		
5	-H		
6	-H		
7	-H		
8	-H		

Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
9	-H		
10	-H		
11	-H		
12	-H		
13	-H		
14	-H		
15	-H		
16	-H		
17	-H		

Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
18	-H		
19	-H		
20	-H		
21	-H		
22	-H		
23	-H		
24	-H		
25	-H		
26	-H		

Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
27	-H		
28	-H		
29	-H		
30	-H		
31	-H		
32	-H		
33	-H		
34	-H		
35	-H		

Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
36	-H		
37	-H		
38	-H		
39	-H		
40	-H		
41	-H		
42	-H		
43	-H		
44	-H		

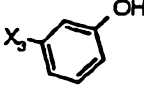
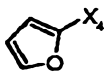
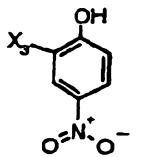
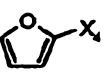
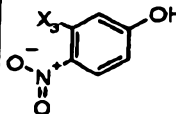
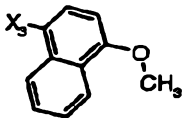
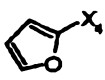
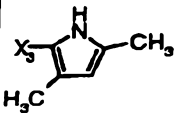
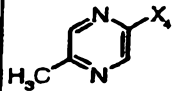
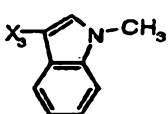
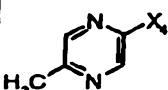
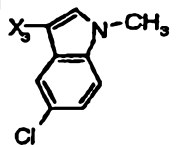
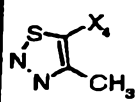
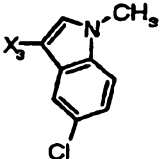
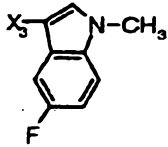
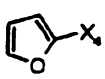
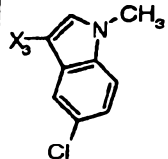
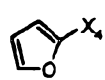
Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
45	-H		
46	-H		
47	-H		
48	-H		
49	-H		
50	-H		
51	-H		
52	-H		
53	-H		
54	-H		

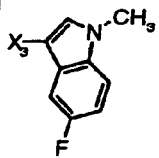
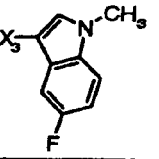
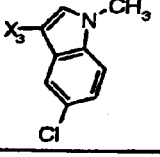
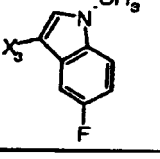
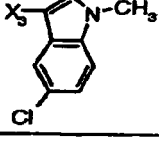
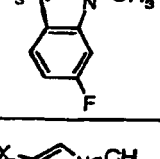
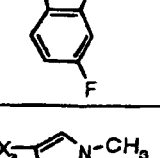
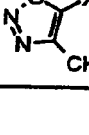
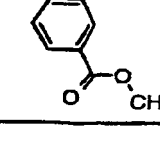
Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
55	-H		
56	-H		
57	-H		
58	-H		
59	-H		
60	-H		
61	-H		
62	-H		
63	-H		
64	-H		

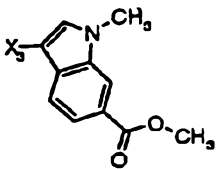
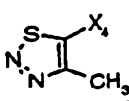
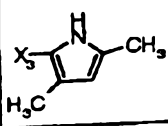
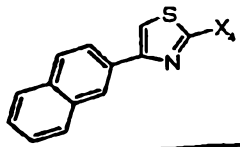
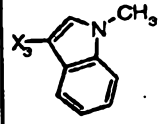
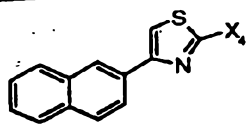
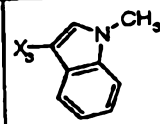
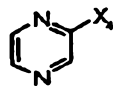
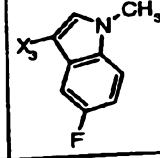
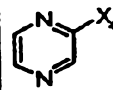
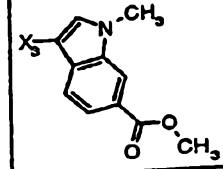
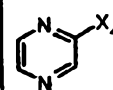
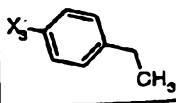
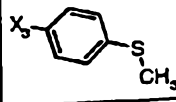
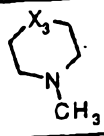
Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
65	-H		
66	-H		
67	-H		
68	-H		
69	-H		
70	-H		
71	-H		
72	-H		
73	-H		
74	-H		

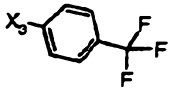
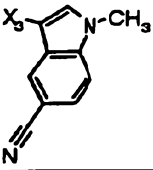
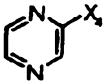
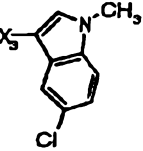
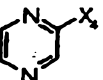
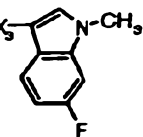
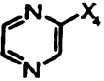
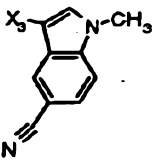
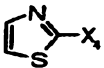
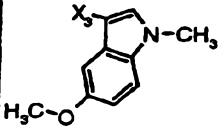
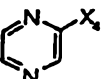
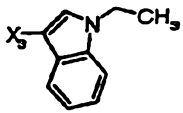
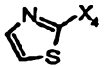
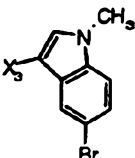
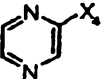
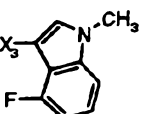
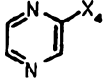
Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
75	H		
76	H		
79	H		
80	H		
81	H		
82	H		
83	H		
84	H		
85	H		
86	H		

Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
87	-H		
88	-H		
89	-H		
90	-H		
91	-H		
92	-H		
93	-H		
94	-H		
95	-H		
96	-H		
97	-H		

Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
98	-H		
99	-H		
100	-H		
101	-H		
102	-H		
103	-H		
104	-H		
105	-H		
106	-H		
107	-H		

Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
108	-H		
109	-H		
110	-H		
111	-H		
112	-H		
113	-H		
114	-H		
115	-H		

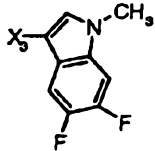
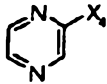
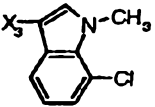
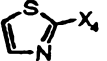
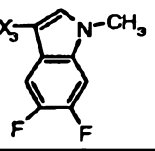
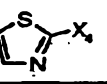
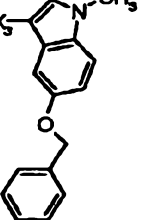
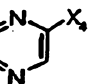
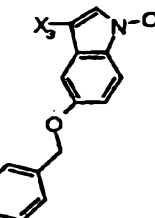
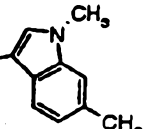
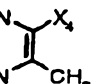
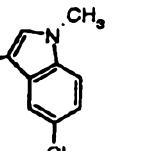
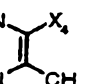
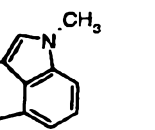
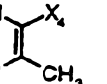
Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
116	-H		
117	-H		
118	-H		
119	-H		
120	-H		
121	-H		
122	-H		
123	-H		
124 (a)	-H		
125	-H		

Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
126	-H		
127	-H		
128	-H		
129	-H		
130	-H		
131	-H		
132	-H		
133	-H		
134	-H		

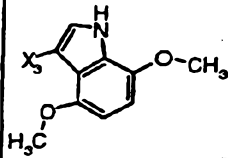
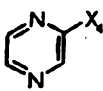
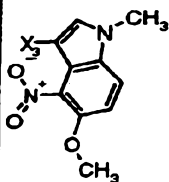
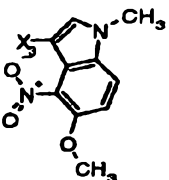
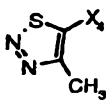
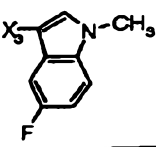
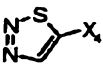
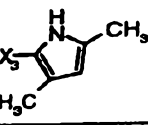
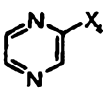
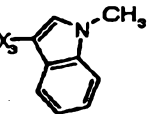
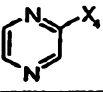
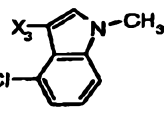
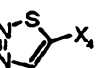
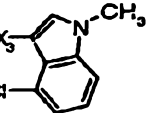
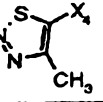
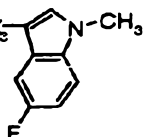
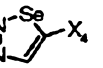
Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
135	-H		
136	-H		
137	-H		
138	-H		
139	-H		
140	-H		
141	-H		
142	-H		
143	-H		

Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
144	-H		
145	-H		
146	-H		
147	-H		
148	-H		
149	-H		
150	-H		
151	-H		
152	-H		

Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
153	-H		
154	-H		
155	-H		
156	-H		
157	-H		
158	-H		
159	-H		
160	-H		
161	-H		

Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
162	-H		
163	-H		
164	-H		
165	-H		
166	-H		
167	-H		
168	-H		
169	-H		

Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
170	-H		
171	-H		
172	-H		
173	-H		
174	-H		
175	-H		
176	-H		
177	-H		
178	-H		
179	-H		

Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
180	-H		
181	-H		
182	-H		
183	-H		
184			
185			
186	-H		
187	-H		
188	-H		

Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
189	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_1 \end{array}$		
190	-H		
191	-H		
192	-H		
193	-H		
194	-H		
195	-H		
196	-H		
197	-H		

Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
198	-H		
199	-H		
200	-H		
201	-H		
202	-H		
203	-H		
204	-H		
205	-H		

Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
206	-H		
207	-H		
208	-H		
209	-H		
210	-H		
211	-H		
212	-H		
213	-H		
214	-H		

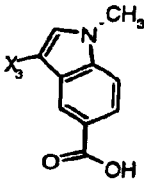
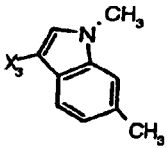
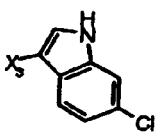
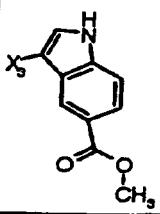
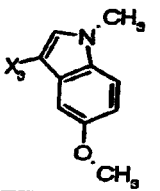
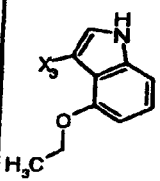
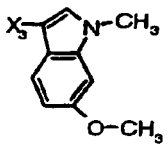
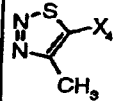
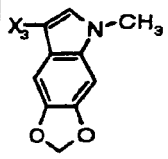
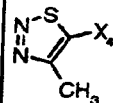
Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
215	-H		
216	-H		
217	-H		
218	-H		
219	-H		
220	-H		
221	-H		
222	-H		

Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
223	-H		
224	-H		
225	-H		
226	-H		
227	-H		
228	-H		
229	-H		
230	-H		

Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
231	-H		
232	-H		
233	-H		
234	-H		
235	-H		
236	-H		
237	-H		
238	-H		

Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
239	-H		
240	-H		
241	-H		
242	-H		
243	-H		
244	-H		
245	-H		
246	-H		

Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
247	-H		
248	-H		
249	-H		
250	-H		
251	-H		
252	-H		
253	-H		
254	-H		

Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
255	-H		
256	-H		
257	-H		
258	-H		
259	-H		
260	-H		
261	-H		
262	-H		

Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
263	-H		
264	-H		
265	-H		
266	-H		
267	-H		
268	-H		
269	-H		
270	-H		

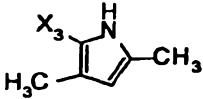
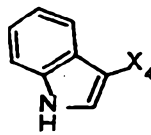
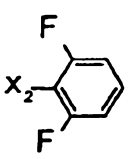
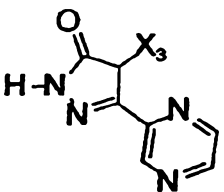
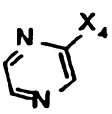
Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
271	-H		
272	-H		
273	-H		
274	-H		
275	-H		
276	-H		
277	-H		
278	-H		
279	-H		
280	-H		

Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
281	-H		
282	-H		
283	-H		
284	-H		
285	-H		
286	-H		
287	-H		
288	-H		
289	-H		
290	-H		

Vegyület száma	R ¹	R ³	R ⁴ -Het
291	-H		
292	-H		
293	-H		
294	-H		
295	-H		
296	-H		
297	-H		

(a) R² és R³ együtt a bemutatott csoportot képezi, azaz
R² és R³ = [-CH₂CH₂-N(CH₃)-CH₂CH₂-]

1a. táblázat
(Ig) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	R ¹	R ²	R ³	R ⁴ -Het
77	-H	-H		
78	-H			

Az 1. és 1a. táblázatban az X₁, X₂, X₃, X₄ jelzések az R¹, R², R³ illetve R⁴ szubsztituensek kapcsolódási pontjait jelzik.

Az 1. és 1a. táblázatban bemutatott vegyületeket tömegspektroszkópiai (MS) és nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiás (HPLC) elemzéssel jellemeztük. Az eredményeket a 2. táblázatban foglaljuk össze.

2. táblázat

Vegyület száma.	Számított molekula-tömeg	Mért molekula-tömeg	HPLC retenciós idő (perc)	HPLC-oszlop és gradiens körülmények
1.	255	256	10,84	A
2.	369	370	14,94	A
3.	266	267	5,98	A
4.	340	341	13,67	B
5.	403	404	14,60	B
6.	493	494	13,94	B
7.	485	487	12,89	B
8.	399	401	13,01	B
9.	277	279	9,57	B
10.	266	267	6,21	A
11.	307	309	8,77	B
12.	227	229	9,80	A
13.	322	323	9,00	A
14.	300	301	9,05	A
15.	228	229	4,70	A
16.	335	336	10,82	A
17.	312	312	11,75	A
18.	383	384	13,24	A
19.	295	297	10,96	A
20.	291	292	11,81	A
21.	383	384	12,03	A
22.	291	292	11,27	A
23.	268	269	7,88	B
24.	290	291	8,72	B
25.	294	295	10,10	B
26.	272	273	10,54	B
27.	283	284	10,52	B
28.	255	256	10,51	B
29.	277	278	9,82	B

Vegyület száma.	Számított molekula-tömeg	Mért molekula-tömeg	HPLC retenciós idő (perc)	HPLC-oszlop és gradiens körülmények
30.	266	267	5,47	B
31.	396	397	11,82	A
32.	308	-	10,64	A
33.	304	-	10,35	A
34.	304	-	10,38	A
35.	325	325	11,17	A
36.	283	284	11,27	B
37.	271	272	10,76	B
38.	293	294	10,27	B
39.	321	322	12,82	B
40.	348	349	16,00	B
41.	380	381	15,54	B
42.	402	402	12,78	B
43.	383	384	13,35	A
44.	383	384	13,38	A
45.	291	292	12,13	A
46.	291	292	10,64	B
47.	291	292	11,54	A
48.	295	296	11,18	A
49.	312	312	12,00	A
50.	335	336	11,09	A
51.	307	308	9,71	B
52.	281	282	5,09	B
53.	242	243	4,33	B
54.	228	229	3,82	B
55.	268	269	10,46	B
56.	308	309	8,31	B
57.	305	306	13,46	B
58.	327	328	12,15	B
59.	341	342	13,69	B
60.	308	309	11,25	B

Vegyület száma.	Számított molekula-tömeg	Mért molekula-tömeg	HPLC retenciós idő (perc)	HPLC-oszlop és gradiens körülmények
61.	271	272	11,00	B
62.	293	294	10,37	B
63.	307	308	11,57	B
64.	347	348	10,39	B
65.	330	331	10,80	A
66.	346	347	11,55	A
67.	330	331	8,80	A
68.	367	368	14,02	A
69.	367	368	14,29	A
70.	384	385	14,42	A
71.	411	412	14,29	A
72.	429	430	13,63	B
73.	350	351	13,48	B
74.	267	268	9,89	B
75.	383	384	10,40	B
76.	304	305	10,66	B
79.	424	423, 425	4,92	B
80.	317	318	13,95	B
81.	353	354	10,77, 13,	B
82.	287	288	9,70	B
83.	323	324	10,40	B
84.	283	284	9,65	B
85.	319	320	10,64	B
86.	326	327	11,72	B
87.	316	315	8,53	A
88.	281	282	8,41	B
89.	317	318	9,20	B
90.	334	334, 336	10,36	A
91.	273	273, 275	8,73	B
92.	307	307, 309	9,36	B
93.	298	299	7,91	B

Vegyület száma.	Számított molekula-tömeg	Mért molekula-tömeg	HPLC retenciósidő (perc)	HPLC-oszlop és gradiens körülmények
94.	298	299	7,73	B
95.	256	257	8,02	B
96.	373	374	10,2,11,44	A
97.	341	342	11,79	A
98.	254	255	6,59	B
99.	299	300	6,32	B
100.	299	300	7,11	B
101.	318	319	9,08	B
102.	281	282	10,70	B
103.	317	318	11,13	B
104.	358	358, 360	11,53	B
105.	343	343, 345	12,62	B
106.	309	310	11,47	B
107.	326	326	12,33	B
108.	309	310	8,55	B
109.	325	326	11,87	B
110.	342	342, 344	12,74	B
111.	325	326	11,90	B
112.	342	342, 344	12,76	B
113.	326	327	10,36	B
114.	341	342	9,40	B
115.	366	367	10,74	B
116.	381	382	9,18	B
117.	398	399	12,03	B
118.	435	435	15,99	B
119.	303	304	9,62	B
120.	321	322	10,16	B
121.	361	362	10,12	B
122.	266	267	8,11	B
123.	284	285	7,66	B
124.	245	246	2,49	B

Vegyület száma.	Számított molekula-tömeg	Mért molekula-tömeg	HPLC retenciós idő (perc)	HPLC-oszlop és gradiens körülmények
125.	244	245	7,54	B
126.	306	307	9,27	B
127.	328	329	10,03	B
128.	338	338, 340	11,81	B
129.	321	322	10,97	B
130.	333	334	10,97, 13,14	B
131.	333	334	10,35	B
132.	322	323	12,01	B
133.	382	382, 384	12,21	B
134.	321	322	10,80	B
135.	254	255	3,90	B
136.	316	317	8,65	B
137.	326	327	11,51	B
138.	317	318	11,34	B
139.	347	348	10,49	B
140.	333	334	10,44	B
141.	338	338, 340	11,59	B
142.	338	339	11,26	B
143.	343	343, 345	12,21	B
144.	352	353	11,25	B
145.	317	318	11,50	B
146.	317	318	11,61	B
147.	363	364	9,29	B
148.	352	352, 354	12,66	B
149.	364	364, 366	13,00	B
150.	317	318	11,44	B
151.	304	305	8,70	B
152.	371	372	12,72	B
153.	275	276	11,50	A
154.	275	276	11,52	A
155.	357	358	11,04	B

Vegyület száma.	Számított molekula-tömeg	Mért molekula-tömeg	HPLC retenciós idő (perc)	HPLC-oszlop és gradiens körülmények
156.	333	334	10,67	B
157.	338	338, 340	12,16	B
158.	382	382, 384	12,47	B
159.	382	382, 384	11,72	B
160.	429	430	12,68	B
161.	409	410	12,94	B
162.	339	340	11,44	B
163.	343	343, 345	13,14	B
164.	344	345	12,17	B
165.	409	410	15,11	B
166.	414	415	15,41	B
167.	331	332	11,27	B
168.	352	352, 354	11,66	B
169.	396	396, 398	11,57	B
170.	378	379	11,83	B
171.	303	304	10,60	B
172.	402	402, 404	12,18	B
173.	341	342	11,48	B
174.	309	310	9,76	B
175.	344	342, 344	10,21	B
176.	345	345, 347	12,39	A
177.	387	387, 389	13,21	A
178.	295	296	10,20	A
179.	369	-	11,52	A
180.	349	350	10,84	A
181.	383	384	11,05,7,82	B
182.	398	399	10,57	B
183.	327	328	10,52	B
184.	281	282	11,47	C
185.	317	318	12,06	C
186.	344	344, 346	11,45	B

Vegyület száma.	Számított molekula-tömeg	Mért molekula-tömeg	HPLC retenciós idő (perc)	HPLC-oszlop és gradiens körülmények
187.	358	358, 359	12,31	A
188.	374	374, 376	11,54	A
189.	352	352, 354	13,58	C
190.	352	353	9,43	C
191.	370	371	9,83	C
192.	391	392	11,73	B
193.	388	388, 390	11,53	B
194.	345	346	11,02	B
195.	344	344, 346	11,35	B
196.	323	324	11,17	B
197.	431	431, 433	9,44	C
198.	464	464, 466	13,17	B
199.	459	460	11,72	B
200.	348	349	10,85	B
201.	323	324	10,94	B
202.	379	380	12,13	B
203.	412	412, 414	11,62	B
204.	316	317	8,79	B
205.	434	434, 436	14,97	C
206.	373	374	14,37	C
207.	355	356	13,84	C
208.	319	320	13,41	C
209.	353	354	10,14	B
210.	348	349	9,98	B
211.	361	-	9,40	B
212.	464	-	13,28	B
213.	467	468	12,74	A
214.	447	448	12,94	B
215.	379	380	14,79	A
216.	443	444	12,84	C
217.	463	464	14,22	C

Vegyület száma.	Számított molekula- tömeg	Mért mo- lekula- tömeg	HPLC retenciós idő (perc)	HPLC-oszlop és gradiens körülmé- nyek
218.	406	406, 408	11,95	C
219.	400	400, 402	11,53	C
220.	420	420, 422	12,18	C
221.	405	405, 407	13,24	C
222.	347	348	8,43	C
223.	448	-	12,37, 14,41	C
224.	449	-	13,47	C
225.	401	401, 403	14,27	C
226.	402	402, 404	13,35	C
227.	416	416, 418	13,54	C
228.	396	396, 398	12,80	C
229.	333	334	10,90	B
230.	317	318	8,02	B
231.	334	335	9,89	B
232.	362	363	11,64	B
233.	347	348	11,28	B
234.	352	353	12,49	B
235.	353	354	11,72	B
236.	367	368	11,60	B
237.	361	362	10,49	B
238.	367	368	10,12	B
239.	381	382	10,28	B
240.	363	364	10,94	B
241.	388	388, 390	11,85	B
242.	322	323	12,83	B
243.	322	323	12,75	C
244.	323	324	11,11	B
245.	435	436	11,95	B
246.	338	339	11,39	B
247.	367	368	10,82	B
248.	339	340	11,12	C

Vegyület száma.	Számított molekula-tömeg	Mért molekula-tömeg	HPLC retenciós idő (perc)	HPLC-oszlop és gradiens körülmények
249.	344	344, 346	12,02	C
250.	327	328	10,97	C
251.	347	348	8,00	C
252.	339	340	10,50	C
253.	353	354	12,00	C
254.	322	323	12,68	C
255.	352	353	9,21	C
256.	322	323	12,89	C
257.	329	329, 331	12,31	C
258.	352	353	10,64	C
259.	338	339	11,45	C
260.	338	339	11,20	C
261.	353	354	10,51	C
262.	367	368	10,45	C
263.	348	349	10,22	C
264.	432	432, 434	-	-
265.	418	418, 420	11,45	C
266.	337	338	11,16	C
267.	353	354	10,49	C
268.	337	338	11,39	C
269.	353	354	11,12	C
270.	337	338	11,72	C
271.	363	364	11,19	C
272.	383	384	12,54	C
273.	369	370	12,49	C
274.	368	369	12,61	C
275.	293	294	11,38	C
276.	298	299	12,86	C
111.	313	314	11,68	C
278.	464	465	12,09	B
279.	417	417, 419	11,86	B

Vegyület száma.	Számított molekula-tömeg	Mért molekula-tömeg	HPLC retenciós idő (perc)	HPLC-oszlop és gradiens körülmények
280.	387	387, 389	13,08	B
281.	324	325	11,10	C
282.	338	339	12,41	B
283.	353	354	11,42	B
284.	359	360	13,73	C
285.	374	375	12,38	C
286.	299	300	11,20	C
287.	388	388	12,80	C
288.	338	338, 340	9,71	C
289.	347	348	8,42	C
290.	267	268	7,78	C
291.	390	390	14,95	C
292.	380	381	13,67	C
293.	347	348	9,70	C
294.	399	400	13,68	C
295.	397	398	7,81	C
296.	222	223	5,01	A
297.	310	311	11,19	A

A eljárás - Zorbax C8, 10% AcCN 90% H₂O; 100% AcCN 20 perc alatt 1,6 ml/perc áramlási sebességgel HP 1100 készüléken,

B eljárás - Zorbax C8, 10% AcCN 90% H₂O; 100% AcCN 20 perc alatt 1,6 ml/perc áramlási sebességgel HP 1050 készüléken,

C eljárás - Zorbax C8, 10% AcCN 90% H₂O; 100% AcCN 20 perc alatt 1,6 ml/perc áramlási sebességgel HP 1090 készüléken.

12. példa

4-[(1-Metilindol-3-il)-metilén]-3-(4-(2-naftil)-(1,3-tiazol-2-il))-2-pirazolin-5-on [(118) számú vegyület] előállítása

(a) 3-(4-(2-naftil)-1,3-tiazol-2-il)-2-pirazolin-5-on [(VIg) jelű vegyület] előállítása

1,78 g (6,8 mmol) brómetil-2-naftil-ke-ton, 1 g (7,5 mmol) 2-tio-oxálamidsav-etil-észter abszolút etanollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával forraltuk 6 órán át. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtöttük. A termék szilárd anyagként kivált, és szűrtük, etanollal mostuk és szárítottuk, így a kívánt észter-t a (IIIb) jelű etil-[4-(2-naftil)-1,3-tiazol-2-karboxilát]-ot kaptuk 0,862 g mennyiségben 48% hozammal. MS: 284 (M+H). A (IIIb) jelű észterből 800 mg (2,82 mmol) 10 ml száraz metil-acetáttal készült elegyéhez hozzáadtunk 135 mg, ásványi olajjal készült 60%-os nátrium-hidrid diszperziót (3,37 mmol). Az elegyet szobahőmérsékleten kevertük fél órán át, majd forrás közben 2 órán át. Az elegyet hideg vízbe öntöttük, és tömény sósavoldattal semlegesítettük. Az elegyet nátrium-kloriddal telítettük, majd az elegyet diklórmétánból kétszer extraháltuk. Az egyesített extraktumot nátrium-klorid-oldattal mostuk. Magnezium-szulfáton való szárítás után az oldószert elpárologtattuk, így etil-[3-(4-(2-naftil)-(1,3-tiazol-2-il))-3-oxopropoát] β -ketoészter-t kaptunk, amit további tisztítás nélkül használtunk fel a következő lépésben. A fenti β -ketoészterhez hozzáadtunk 10 ml abszolút etanolt és 1 ml (feleslegben vett) hidrazin-hidrátot. Az elegyet 4 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraltuk. Hűtés után az oldószert elpárologtattuk

a reakcióelegyből. A kapott elegyet szilikagélen kromatografáltuk és etil-acetáttal eluáltuk. A (VIg) jelű pirazon terméket szilárd anyagként izoláltuk, és tovább tisztítottuk dietil-éterrel való mosással (azaz mintegy 50 ml dietil-éterben kevertük, majd szűrtük, és dietil-éterrel mostuk). A hozam 287 mg (35% a két lépésre). MS: 294 (M+H).

(b) (118) számú vegyület előállítás

50 mg (0,17 mmol) (VIg) jelű pirazon és 30 mg (0,19 mmol) indol-3-karboxaldehid 1 ml abszolút etanollal készült elegyét 2-3 csepp piperidinnel együtt 80-90°C-on kevertük 3 órán át. A szilárd anyagként kiváló terméket szűrtük és etanollal mostuk. Szárítás után 52 mg mennyiségben a (118) számú vegyületet izoláltuk egyetlen geometriai izomerként.

13. példa

4-[(5-Metil-(2H-1,3-dioxoleno[4,5-f]indol-7-il))-metilén]-3-(1,3-tiazol-2-il)-2-pirazolin-5-on [(144) számú vegyület] előállítása

(a) 5,6-Metiléndioxi-1-metil-indol-3-karboxaldehid előállítása

50 ml (feleslegben vett) jéghideg DMF-hez cseppenként hozzáadtunk 8 ml (85,7 mmol) POCl₃-at. A hozzáadás befejezése után az elegyet 0°C-on kevertük 5 percig, majd szobahőmérsékleten 45 percig. Az elegyet 0°C-ra hűtöttük és egy részletben hozzáadtunk 10 g (62,1 mmol) 5,6-metiléndioxi-indolt. A hozzáadás befejezése után az elegyet 0°C-on 10 percig, majd szobahőmérsékleten 30 percig, végül 60°C-on 6 órán át kevertük. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, majd 0°C-ra, és ezt követően hoz-

záadtunk 150 ml 1 N nátrium-hidroxid-oldatot. Az elegyet szobahőmérsékleten kevertük 30 percig, és ennek eredményeként homogén oldatot kaptunk. Az elegyhez hozzáadtunk 100 ml vizet, és a keverést szobahőmérsékleten egy éjszakán át folytattuk. A termék, az 5,6-metiléndioxi-indol-3-karboxaldehid szilárd anyagként vált ki, amit szűrtünk, mostunk (vízzel, majd hexánnal) és szárítottunk. A szűrlet további terméket szolgáltatott, miután etil-acetáttal háromszor extraháltuk. Az egyesített szerves extraktumot egymás után vízzel és nátrium-klorid-oldattal mostuk. Magnézium-szulfáton való szárítás után az oldószert elpárologtattuk. A kapott szilárd anyagot 100 ml dietil-éterben szuszpendáltuk, néhány percig szonikáltuk, majd szűrtük. A szilárd anyagot dietil-éterrel tovább mostuk és szárítottuk. Az egyesített nyers 5,6-metiléndioxi-indol-3-karboxaldehidet 8,08 g mennyiségben 69% hozammal kaptuk, és további tisztítás nélkül vetettük alá N-metilezésnek. 8 g (42,32 mmol) 5,6-metiléndioxi-indol-3-karboxaldehid (lásd fent) 40 ml száraz DMF-fel készült hideg (0°C-os) oldatához hozzáadtunk 2,1 g, asványi olajjal készült 60%-os nátrium-hidrid diszperziót (52,5 mmol). A kapott elegyet 0°C-on 30 percig kevertük. A reakcióelegyhez cseppenként hozzáadtunk 5 ml (80,3 mmol) jódmétánt. Az elegyet 0°C-on 15 percig, majd szobahőmérsékleten 2 órán át kevertük. Az elegyet 0°C-ra hűtöttük és vízzel kvencseltük. Az elegyet vízzel tovább hígítottuk (mintegy 700 ml). A termék, az 5,6-metiléndioxi-1-metil-indol-3-karboxaldehid szilárd anyagként vált ki, amit szűrtünk, mostunk (vízzel, majd hexánnal) és szárítottunk, így 6,2 g mennyiségben 72% hozammal a kívánt terméket kaptuk. MS: 204 (M+H).

(b) (144) számú vegyület előállítása

0,030 g (0,17 mmol) (VIa) jelű pirazonon és 0,040 g (0,197 mmol) 5,6-metiléndioxi-N-metil-indol-3-karboxaldehid 2 ml etanollal készült elegyét 2-3 csepp piperidin jelenlétében mintegy 85°C-on melegítettük mintegy 1 órán át, amikor is halvány sárga szilárd anyag kezdett megjelenni. Az elegyet jeges fürdőn hűtöttük és a szilárd anyagot szűrtük, etanollal mostuk és szárítottuk, így a (144) számú vegyületet kaptuk 54 mg mennyiségben 90% hozammal sárgás-narancssárga szilárd anyagként.

14. példa**4-[(4-Klór-1-metilindol-3-il)-metilén]-3-pirazin-2-il-2-pirazolin-5-on [(189) számú vegyület]****(a) 3-Pirazin-2-il-2-pirazolin-5-on [(VIh) jelű vegyület] előállítása**

10 g (66 mmol) etil-(pirazin-2-karboxilát) 40 ml metil-acetáttal és 3,7 g, ásványi olajjal készült 60%-os nátrium-hidrid diszperzióval (97 mmol, 1,47 ekv.) készült szuszpenzióját egy órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraltuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, ecetsavval semlegesítettük és etil-acetáttal extraháltuk. Az oldószert elpárologtattuk, így 6,35 g mennyiségben a (Vc) jelű β -ketoésztert kaptuk törtfehér szilárd anyagként. [MS: 179, (M-H)]. 0,5 g (2,8 mmol) (Vc) jelű észter és 0,16 g (3,4 mmol) metil-hidrazin 3 ml etanollal készült elegyét egy éjszakán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraltuk. A kapott csapadékot szűrtük, így a (VIh) jelű pirazolont kaptuk narancssárga szilárd anyagként 0,3 g mennyiségben (1,7 mmol).

(b) (189) számú vegyület előállítása

0,035 g (0,2 mmol) (VIh) jelű pirazonon, 0,01 mmol piperidin, 1 ml etanol és 0,046 g (0,24 mmol) 4-klór-2-metilindol-3-karboxaldehid elegyét visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraltuk. A kapott csapadékot szűrtük, így élénk narancssárga szilárd anyagként 0,036 g mennyiségben (0,10 mmol) a (189) számú vegyületet kaptuk.

15. példa

3-[5-(Dimetilamino)-(1,3,4-tiadiazol-2-il)]-4-[(1-metil-indol-3-il)-metilén]-2-pirazolin-5-on [(190) számú vegyület] előállítása

(a) 3-[5-(Dimetil-amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-pirazolin-5-on [(VIi) jelű vegyület] előállítása

2,0 g (16,8 mmol) 4,4-dimetil-3-tioszemikarbazid és 2,3 g (16,8 mmol) etil-klór-oxo-acetát oldatát inert atmoszféra alatt kevertük, és 0°C-ra hűtöttük jeges fürdő alkalmazásával. Lassan hozzáadtunk 2 ml kénsavat. A gázfejlődés befejeződése után a jeges fürdőt eltávolítottuk, és a reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletre melegedni és 3 órán át kevertük. A fehér heterogén elegyhez hozzáadtunk 100 ml etil-acetátot, és a szerves fázist kétszer mostuk 2%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és nátrium-klorid-oldattal. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk. A visszamaradt szilárd anyagot etil-acetátban oldottuk, és a kívánt vegyületet éterrel kicsaptuk, így 1,9 g mennyiségben (9,4 mmol) a (IIIc) jelű etil-5-(dimetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-karboxilátot kaptuk. A (IIIc) jelű észtert 4 ml vízmentes metil-acetátban oldottuk, és az oldaton inert atmoszférát buborékolattunk át. Ehhez a sárga

oldathoz hozzáadtunk 0,53 g, ásványi olajjal készült 60%-os nátrium-hidrid diszperziót (13,25 mmol), így világossárga csapadékot kaptunk. A reakcióelegyet ezután 65°C-ra melegítettük és ekkor halványzöld csapadék képződött. További 4 ml metil-acetátot adtunk hozzá, és 10 perc leforgása alatt a reakcióelegy rozsdabarna szilárd anyaggá változott. A reakcióelegyet eltávolítottuk a melegítőről, és további 20 ml metil-acetátot adtunk hozzá. Az elegyet ecetsavval semlegesítettük. A szilárd anyagot szűrtük és a szűrletet bepároltuk. A szűrletből kapott szilárd anyagot éterrel mostuk és így a kívánt β -ketoésztert, az etil-3-[5-(dimetil-amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)]-3-oxopropanoátot [(Vd) jelű vegyület, 5,2 mmol] kaptuk sárga szilárd anyagként. 1,2 g (1,31 mmol) (Vd) jelű β -ketoészter, 2 ml etanol és 0,063 g (1,96 mmol) hidrazin-hidrát elegyét 65°C-on melegítettük 2 órán át. A csapadékot szűrtük, így halványsárga szilárd anyagként 0,075 g mennyiségben (0,36 mmol) a (VIi) jelű pirazolont kaptuk.

(b) (190) számú vegyület előállítása

0,035 g (0,166 mmol) (VIi) jelű pirazonon, 0,032 g (0,2 mmol) 1-metil-indol-3-karboxaldehid és 1 ml etanol elegyét 65°C-on melegítettük és kevertük egy éjszakán át. A képződött narancssárga csapadékot szűrtük, így a (190) számú vegyületet kaptuk 0,024 g mennyiségben (0,068 mmol).

16. példa

4-[(1-Metil-4-fenilindol-3-il)-metilén]-3-pirazin-2-il-2-pirazolin-5-on [(202) számú vegyület] előállítása

(a) 4-Fenil-1-metil-indol-3-karboxaldehid előállítása

5 ml (feleslegben vett) jéghideg DMF-hez cseppenként hozzáadtunk 0,8 ml (8,57 mmol) POCl_3 -at. A hozzáadás befejezése után az elegyet 0°C -on kevertük 5 percig, majd szobahőmérsékleten 45 percig. Az elegyet 0°C -ra hűtöttük és egy részletben hozzáadtunk 1 g 4-brómindolt. A hozzáadás befejezése után az elegyet 0°C -on 10 percig, majd szobahőmérsékleten 30 percig, végül 60°C -on 6 órán át kevertük. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, majd 0°C -ra, és ezt követően hozzáadtunk 15 ml 1 N nátrium-hidroxid-oldatot. Az elegyet szobahőmérsékleten kevertük 30 percig, ekkor szilárd anyag képződött a vizes feldolgozás során, amely nem oldódott fel rövid melegítés hatására. A szilárd anyagot szűrtük, mostuk és szárítottuk, így 0,77 g mennyiségben a terméket kaptuk, amit további tisztítás nélkül N-metilezésnek vetettünk alá.

0,767 g (3,4 mmol) 4-bróm-indol-3-karboxaldehid 2 ml száraz DMF-fel készült hideg (0°C -os) oldatához hozzáadtunk 173 mg, ásványi olajjal készült 60%-os nátrium-hidrid diszperziót (4,37 mmol). A kapott elegyet 0°C -on 20 percig kevertük. A reakcióelegyhez cseppenként hozzáöntöttünk 0,8 ml (feleslegben vett) jódmetánt. A hűtőfürdőt eltávolítottuk, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán át kevertük. Az elegyet vízzel kvencseltük és etil-acetáttal többször extraháltuk. Az egyesített szerves extraktumot vízzel kétszer, majd nátrium-klorid-oldattal mostuk. Magnézium-szulfáton való szárítás után az oldószer eltávolítottuk. A kapott szilárd anyagot hexánban felvettük, és 30 percig szonikáltuk, szűrtük, így a terméket, a 4-bróm-1-metil-indol-3-karboxaldehidet kaptuk 0,687 g mennyiség-

ben 85% hozammal. 109 mg (0,45 mmol) 4-bróm-1-metil-indol-3-karboxaldehid és 85 mg (0,69 mmol) fenil-bórsav 4 ml DMF-fel készült elegyét argonnal gázmentesítettük. Az elegyhez hozzáadtunk 25 mg (0,035 mmol) bisz(trifenilfoszfin)-palládium(II)-kloridot, majd 2 ml 2 M nátrium-karbonát-oldatot (4 mmol), és az elegyet argongáz alatt 100°C-on 18,5 órán át, majd forrásponton 3 órán át kevertük. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtöttük. A reakcióelegyet vízzel hígítottuk és etil-acetáttal többször extraháltuk. Az egyesített extraktumot kétszer vízzel, majd nátrium-klorid-oldattal mostuk. Vízmentes magnézium-szulfáton való szárítás után az oldószert vákuumban eltávolítottuk, és a nyers terméket gyorskromatográfiás eljárással tisztítottuk hexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyével. A kívánt terméket 79% hozammal szirupként izoláltuk. MS: 236, 238.

(b) (202) számú vegyület előállítása

40 mg (0,24 mmol) (VIe) jelű pirazonon és 84 mg (0,35 mmol) 4-fenil-1-metil-indol-3-karboxaldehid 2 ml abszolút etanollal készült elegyét 2-3 csepp piperidinnel együtt 80-90°C-on kevertük 2 órán át. A szilárd anyagként kiváló terméket szűrtük és etanollal mostuk. Szárítás után 81 mg (202) számú vegyületet izoláltunk egyetlen geometriai izomerként.

17. példa

4-[(4-Bróm-1-metilindol-3-il)-metilén]-3-(1-metil-(1H-indazol-3-il))-2-pirazolin-5-on [(205) számú vegyület] előállítása

(a) 3-(1-metil-1H-indazol-3-il)-2-pirazolin-5-on [(VIj) jelű vegyület] előállítása

5 g (31 mmol) indazol-3-karbonsav, 34 g (310 mmol) klórtrimetilszilán és 50 ml metanol elegyét egy éjszakán át kevertük. Az oldószert elpárologtattuk, így 4 g mennyiségben 74% hozammal sárga terméket kaptunk. A 4 g (23 mmol) metilészter, 1,3 g (35 mmol) nátrium-hidrid, 33 g (230 mmol) jódmétán és 60 ml THF alkotta zagyot egy éjszakán át kevertük. Az elegyet semlegesítettük és etil-acetáttal extraháltuk. A kívánt (IIId) jelű vegyületet sárga szilárd anyagként különítettük el 4 g mennyiségben (21 mmol). A 4 g (21 mmol) (IIId) jelű észter, 1,2 g (32 mmol) nátrium-hidrid és 40 ml metil-acetát alkotta zagyot 4 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraltuk. Az elegyet ecetsavval semlegesítettük és a terméket etil-acetáttal extraháltuk, vákuumban bepárooltuk, így a kívánt (Ve) jelű β -ketoésztert, az etil-3-(1-metil(1H-indazol-3-il))-3-oxopropenoátot kaptuk 4,6 g mennyiségben narancssárga gumyszerű anyagként. 4,6 g (20 mmol) (Ve) jelű β -ketoészter, 0,77 g (24 mmol) hidrazin-hidrát és 10 ml etanol elegyét egy éjszakán át visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraltuk. A kapott csapadékot szűrtük, így 1,2 g mennyiségben 30% hozammal fehér szilárd anyagként a (VIj) jelű pirazolont kaptuk.

(b) (205) számú vegyület előállítása

0,043 g (0,2 mmol) (VIj) jelű pirazonon, 0,052 g (0,22 mmol) 4-bróm-1-metilindol-3-karboxaldehid, 0,01 mmol piperidin és 1 ml etanol elegyét visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraltuk 3,5 órán át. A kapott csapadékot szűrtük, így

0,052 g mennyiségben 60% hozammal élénksárga szilárd anyagot kaptunk.

18. példa

4-[(4-Jód-1,6-dimetilindol-3-il)-metilén]-3-(1,3-tiazol-2-il)-2-pirazolin-5-on [(223) számú vegyület] előállítása

(a) 6-Metil-4-jód-indol-3-karboxaldehid előállítása

1 g (1,84 mmol) tallium(III)-trifluoracetát 15 ml trifluor-ecetsavval készült oldatát hozzáadtuk 200 mg (1,25 mmol) 6-metil-indol-3-karboxaldehidhez, és a kapott elegyet 30°C-on 2 órán át kevertük. Az oldószeret vákuum alatt (forgó bepárlókészülék alkalmazásával) eltávolítottuk. A maradékhoz hozzáadtuk 2 g (12 mmol) kálium-jodid 20 ml vízzel készült oldatát, és az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertük. A reakcióelegyhez szilárd nátrium-metabiszulfidot adtunk, amíg az elegy sárga nem lett. Az elegyet vizes nátrium-hidroxid-oldattal lúgosítottuk és dietil-éterből többször extraháltuk. Az egyesített szerves fázist nátrium-klorid-oldattal mostuk és magnézium-szulfáton szárítottuk. Az oldószer elpárologtatásával nyers terméket kaptunk, amit gyorskromatográfiás eljárással tisztítottunk, eluensként etil-acetáttal. A terméket, a 6-metil-4-jód-indol-3-karboxaldehidet 283 mg mennyiségben 79% hozammal izoláltuk szilárd anyagként. MS: 286.

(b) 1,6-Dimetil-4-jód-indol-3-karboxaldehid előállítása

265 mg (0,92 mmol) 6-metil-4-jód-indol-3-karboxaldehid 2 ml száraz DMF-fel készült hideg (0°C-os) oldatához hozzáadtunk 50 mg, ásványi olajjal készült 60%-os nátrium-hidrid diszperziót (1,25 mmol). A kapott elegyet 0°C-on 20 percig kevertük. A

reakcióelegyhez cseppenként hozzáadtunk 0,5 ml (feleslegben vett) jódmétánt. A hűtőfürdőt eltávolítottuk, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán át kevertük. Az elegyet vízzel kvencseltük és etil-acetáttal többször extraháltuk. Az egyesített szerves fázist vízzel kétszer, majd nátrium-klorid-oldattal egyszer mostuk. Magnézium-szulfáton való szárítás után az oldószert eltávolítottuk. A terméket, az 1,6-dimetil-4-jód-indol-3-karboxaldehidet szilárd anyagként kaptuk, amit hexánban szuszpendáltunk, ezt néhány percig kevertük és szűrtük. A terméket tovább tisztítottuk hexánnal, és szárítottuk, így 213 mg mennyiségben 77% hozammal a kívánt terméket kaptuk. MS: 300 (M+H), 322 (M+Na).

(c) (223) számú vegyület előállítása

0,010 g (0,059 mmol) (VIa) jelű pirazonon, 0,020 g (0,06 mmol) 1,6-dimetil-4-jód-indol-3-karboxaldehid és 2 ml etanol elegyét 2-3 csepp piperidin jelenlétében mintegy 85°C-on melegítettük mintegy 2 órán át. Az elegyet jeges fürdőn hűtöttük, és a szilárd anyagot szűrtük, etanollal mostuk és szárítottuk, így 21 mg mennyiségben a (223) számú vegyületet kaptuk az E és Z izomerek 70:30 arányú keverékeként. HPLC: Rt 14,41 perc, 12,37 perc (C eljárás).

19. példa

4-[(1-Metil-4-fenilindol-3-il)metilén]-3-piridino[3,4-e]-piridin-2-il-2-pirazolin-5-on [(295) számú vegyület] előállítása

(a) 3-Piridino[3,4-e]piridin-2-il-2-pirazolin-5-on [(VIk) jelű vegyület] előállítása

1 g (5,7 mmol) 1,6-naftiridin-2-karbonsav és 100 ml metanol elegyéhez óvatosan hozzáadtunk mintegy 0,5 ml tömény kénsavat. Az elegyet egy éjszakán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraltuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtöttük és az oldószert elpárologtattuk. A maradékhoz óvatosan (szén-dioxid fejlődés) félig telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adtunk a sav semlegesítése céljából. Az elegyet etil-acetátból háromszor extraháltuk, és az egyesített szerves fázist nátrium-klorid-oldattal mostuk. Vízmentes magnézium-szulfáton való szárítás után az oldószert elpárologtattuk. A terméket, a (IIIe) jelű 1,6-naftiridin-2-karbonsav-metil-észtert szilárd anyagként izoláltuk 932 mg mennyiségben 87% hozammal, és a következő lépésben további tisztítás nélkül használtuk fel. 322 mg (1,71 mmol) (IIIe) jelű észter és 10 ml száraz metil-acetát elegyét 100 mg, ásványi olajjal készült 60%-os nátrium-hidrid diszperzióval (2,5 mmol) kezeltük, és a kapott elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraltuk 2 órán át, miközben üledékképződést figyeltünk meg. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük és az oldószert elpárologtattuk. A maradékot mintegy 20 ml vízzel kezeltük. Az elegyet tömény sósavoldattal semlegesítettük. Szilárd anyagot kaptunk, amit szűrtünk, mostunk (vízzel, majd hexánnal) és szárítottunk. A hozam 158 mg (40%). A terméket, az (Vf) jelű etil-3-oxo-3-piridin[3,4-e]piridin-2-il-propanoátot további tisztítás nélkül használtuk fel a következő lépésben.

153 mg (0,66 mmol) (Vf) jelű fenti β -ketoészter, 25 μ l (0,8 mmol) hidrazin-hidrát és 5 ml abszolút etanol elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával forraltuk. 1 óra elteltével további 75 μ l (2,4 mmol) hidrazin-hidrátot adtunk hozzá, és a forralást folytattuk. Szilárd anyag vált ki. 3 óra elteltével az elegyet jeges fürdő alkalmazásával hűtöttük, és a szilárd anyagot szűrtük, hideg etanollal mostuk és szárítottuk, így a terméket a (VIk) jelű 1,6-naftiridinil-pirazolont 66 mg mennyiségben 47% hozammal izoláltuk. MS: 213.

(b) (295) számú vegyület előállítása

10 mg (0,047 mmol) (VIk) jelű fenti pirazonon és 11 mg (0,054 mmol) 5,6-metiléndioxi-1-metil-indol-3-karboxaldehid 1 ml abszolút etanollal készült elegyét 1 csepp piperidinnel együtt 85-90°C-on kevertük. Szilárd anyag vált ki. 2 óra elteltével a reakciót szobahőmérsékletre hűtöttük, és a szilárd anyagot szűrtük, etanollal mostuk és szárítottuk, így 11 mg mennyiségben 59% hozammal a terméket kaptuk. MS: 398 (M+H).

20. példa

4-[(Dimetil-amino)metilén]-3-(1,3-tiazol-2-il)-2-pirazolin-5-on [(296) számú vegyület] előállítása

250 mg (1,5 mmol) (VIa) jelű pirazonon 12 ml száraz THF-fel készült oldatához hozzáadtunk 0,319 g (1,05 ekv.) N,N-dimetilformamid-di-terc-butil-acetált, és a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraltuk 15 percig. A vékonyréteg-kromatográfiás (TLC) elemzés 10% metanolt tartalmazó kloroformmal a pirazonon ($R_f=0,08$) teljes átalakulását mutatta egy új terméké ($R_f=0,17$). A reakcióelegy bepárlásával a (296) számú vegyületet szilárd anyagként kaptuk. $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ

11,26 (s, 1H, enolos), 8,69 (s, 1H, =CH), 7,86 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,33 (s, 3H); elektrospray MS, m/z 223 [M+1]⁺ alapcsúcs; HPLC R_t=5,01 perc, versus R_t=4,06 perc a (VIa) jelű pirazonra (A módszer).

21. példa

4-[(2-Hidroxiindol-3-il)metilén]-3-(1,3-tiazol-2-il)-2-pirazin-5-on [(297) számú vegyület]

A (296) számú vegyületet felvettük 18 ml száraz etanolban, és hozzáadtunk 0,5 ml, THF-fel készült 1,0 M kálium-terc-butoxid oldatot, majd 200 mg (1,5 mmol) oxindolt, és a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraltuk és HPLC és TLC (10% metanolt tartalmazó kloroformmal) elemzéssel figyeltük. A HPLC elemzés 4,5 óra elteltével egy új komponenst mutatott 11,20 perc retenciós idővel (A módszer). A reakciót 46 óra elteltével megállítottuk, és a reakcióelegyet bepároltuk, így 215 mg nyers terméket kaptunk sötét vörös szilárd anyagként; elektrospray MS: m/z 311 [M+1]⁺. A nyers termékből egy 35 mg-os mintát kromatográfiás eljárással tisztítottunk C8 SEP-PAK cartridge-on (35 cm³ méretű) 15% acetonitrilt tartalmazó víztől 60% acetonitrilt tartalmazó vízig terjedő gradienssel. A terméket tartalmazó frakcióból az oldószer elpárologtatása után 11 mg mennyiségben a (297) számú vegyületet kaptuk vörössárga szilárd anyagként. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 13,22 (bs, 1H), 11,61 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 3,66 (bs, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 171,2, 163,0, 159,2, 157,0, 146,6, 144,8, 138,7, 131,7, 128,4, 127,3, 123,7, 121,6, 119,5, 117,9, 112,0, MS 311 (M+H). HPLC: R_t=11,19 perc (A módszer).

A kiindulási heterociklusos metil-ketonokat vagy észtereket vagy kereskedelmi forrásokból szereztük be, vagy a megfelelő kereskedelmi forgalomban kapható savakat alakítottuk át a megfelelő metil- vagy etil-észterekké szokásos eljárásokkal (például Fischer észterezés, alkohol és TMS klorid (17. példa), TMS-diazometán vagy diazometán alkalmazásával, stb.). Az alábbi heterociklusos észter-származékokat: az [1,2,3]tiadiazol-5-karbonsav-etil-észtert és a 4-fenil-[1,2,3]tiadiazol-5-karbonsav-etil-észtert a Shafiee, A. Lalezari, I.; Mirrashed, M.; Nercesian, D.: *J. Heterocyclic Chem*, **14**, 567-571 (1977) szakirodalmi helyen ismertetett eljárás szerint állítottuk elő, és ezeket használtuk fel a 183, 186, 193, 194, 195, 196, 201, 209, 218, 224, 226, 231, 235, 238, 240, 241, 244, 245, 247, 248, 249, 250, 252, 265, 273, 286 illetve 198 számú vegyületek előállítására az 1., 2. és 3. reakcióvázlat szerint, és ezt követően a 8. példában ismertetett eljárással analóg módon. Az [1,2,3]szelenadiazol-5-karbonsav-etil-észtert a Lalezari, I.; Shafiee, A.; Yalpani, M.: *J. Org. Chem.* **36**, 2836 (1971) szakirodalmi helyen ismertetett eljárás szerint állítottuk elő, és ezt használtuk fel a 188 és 192 számú vegyületek előállítására a 8. példában ismertetett eljárással analóg módon. Az 1-metil-5-metoxi-4-nitro-indol-3-karboxaldehidet a Naylor, M.; Jaffar, M.; Nolan, J.; Stephens, M. A.; Butler, S.; Patel, K. B.; Everett, S. A.; Adams, G. E.; Stratford, I. J.: *J. Med. Chem.* **40**, 2335 (1997) szakirodalmi helyen ismertetett eljárás szerint állítottuk elő, és ezt használtuk fel a 170, 180 és 182 számú vegyületek előállítására az 1. példában ismertetett módon.

Tallium vegyület alkalmazásával a 4-jód-5-metoxi-indol-3-karboxaldehidet a Moody, C. J., Swann, E., *J. Chem. Soc. Perkin, 1, 21*, 2561 (1993) szakirodalmi helyen ismertetett eljárás szerint és az 5-klór-4-jód-indol-3-karboxaldehidet az Ohta, T., Yamato, Y., Tahira, H., Somei, M.: *Heterocycles, 11*, 2817 (1987) szakirodalmi helyen ismertetett eljárás szerint (és az ott hivatkozott szakirodalmak szerint) állítottuk elő. Ezeket a származékokat ezután nátrium-hidriddel és jódmetánnal reagáltattuk DMF-ben a megfelelő N-etil-származékok előállítására, amelyeket ezután felhasználtunk a 190, 280 és 212 számú vegyületek előállítására az 1. példában ismertetettel analóg eljárással. Az Ohta, T.; Yamato, Y.; Tahira, H.; Somei M., *Heterocycles, 11*, 2817 (1987) szakirodalmi helyen (és az ott hivatkozott helyeken) ismertetett általános eljárást, ahogyan azt a fentiekben az 5-klór-4-jód-indol-3-karboxaldehid előállítására használtuk, számos kereskedelmi forgalomban kapható 5- vagy 6-szubsztituált indol-3-karboxaldehid 4-halogénezett származékának felállítására használtuk tallium-mediált reakció útján úgy, hogy (i) tallium-trisz-fluoracetáttal reagáltattuk, majd (ii) elektrofilrel, így kálium-jodiddal vagy réz-bromiddal reagáltattuk. A kapott 4,5- vagy 4,6-diszubsztituált indol-3-karboxalhideket ezután az indol N-helyzetében metileztük a 13. és 16. példában ismertetett módon. A termékeket megfelelő pirazonokkal való kondenzálásra használtuk az 1. példában ismertetett módon a kívánt vegyületek előállítására. A 203, 266, 267, 281, 214, 221, 220, 222, 223, 289, 218, 219, 225, 226, 227, 228, 229, és 230 számú vegyületeket a fentiekben ismertetett eljárási lépéseket követve származtattuk.

Az 1-(2-cianoetil)-indol-3-karboxaldehidet a Blume, R. C.; Lindwall, H. G., *J. Org. Chem.*, 255 (1945) szakirodalmi helyen ismertetett eljárás szerint állítottuk elő, és ezt használtuk fel a 64, 65, 66 és 67 számú vegyületek előállítására az 1. példában ismertetettel analóg eljárással. A 4,5,6,7-tetrahidro-indol-2-karboxaldehidet a Sun, Li.; Tran, N.; Liang, C.; Hubbard, S.; Tang, F.; Lipson, K.; Schreck, R.; Zhou, Y.; McMahon, G.; Tang, C. *J. Med. Chem.* 25, 4307 (1994) szakirodalmi helyen ismertetett eljárás szerint állítottuk elő, s ezt használtuk a 277, 278, 279 és 288 számú vegyületek előállítására.

Az indol-3-karboxaldehidet különféle elektrofilekkel funkcionalizáltuk az indol nitrogénatomján nátrium-hidrid/DMF alkalmazásával a 13. példában ismertetett általános eljárás szerint. Az 5-klór-indol-3-karboxaldehidet használtuk fel az N-etil- és N-allil-származékok előállítására, amelyeket a 132., 148. illetve 149. számú vegyület előállítására használtunk fel. A Güngör, T.; Malabre P.; Teulon, J-M.; Camborde, F.; Meignen, J.; Hertz, F.; Virone-Oddos, A.; Caussade, F.; Cloarec, A., *J. Med. Chem.* 25, 4307 (1994) szakirodalmi helyen ismertetett általános eljárás szerint kálium-karbonátot és DMF-et használtunk (a) az N-CH₂CH₂-OBn analóg előállítására, amelyet a 71 és 72 számú vegyületek előállításához használtunk, és (b) az N-izobutil-analóg előállítására, amelyet a 73 számú vegyület előállítására használtunk az 1. példában ismertetettel analóg eljárást követve.

Az 5-hidroxi-indol szelektív O-alkilezést szenvedett propargil-bromiddal Cs₂CO₃ alkalmazásával acetonban szobahőmér-

sékleten a Macor, J. E.; Blank, D. H.; Post, R. J., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 45 (1994) szakirodalmi helyen ismertetett eljárás szerint, majd ezt követően N-metil- és 3-formil-származékká alakítottuk át a 13. és 16. példában ismertetett eljárásokkal. Ezt az aldehidet használtuk fel a 155 számú vegyület előállítására az 1. példában ismertetettel analóg eljárást követve. Hasonló módon számos 4-, 5-, 6- vagy 7-alkoxi-szubsztituált indol-származékot állítottunk elő és használtunk fel a megfelelő pirazonon analógok előállítására (lásd: 1. táblázat).

A 6-fenil-1-metil-indol-3-karboxaldehidet 6-bróm-indolból állítottuk elő a fentiekben a 16. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon, és ezt használtuk fel a 215 számú vegyület előállítására.

Az 5- és 6-karbometoxi-indolokat megfelelő N-metil-3-karboxaldehid-származékokká alakítottuk át a 13. és 16. példában ismertetett eljárásokkal analóg módon, és ezeket az észtereket ezután a megfelelő karbonsavakká hidrolizáltuk. Az 5-COOMe karboxaldehid származékot használtuk fel a 237, 238, 239 és 255 számú vegyületek előállítására. A megfelelő 5-COOH karboxaldehidet használtuk fel a 251 és 255 számú vegyületek előállítására. Hasonló módon a 6-COOMe karboxaldehid származékot használtuk fel a 115, 116 és 117 számú vegyületek előállítására, és a megfelelő 6-COOH karboxaldehidet használtuk fel a 222 számú vegyület előállítására.

Számos triciklusos indol-származékot, például az 5,6-metiléndioxi-1-metil-indolt és az 1H-pirrolo[3,2-H]kinolint megfelelő N-metil- és C-formil (azaz karboxaldehid) származékokká alakítottuk át, és ezeket használtuk fel pirazonon-származékok

előállítására. Az előbbi használtuk fel a 139, 144, 209, 262, 289, 294 és 295 számú vegyületek előállítására; és az utóbbi aldehidet használtuk fel a 284 illetve 285 számú vegyületek előállítására.

A találmány szerinti heterociklusos szubsztituált pirazonok hasznosak többek között terápiás szerként. Közelebbről a vegyületek hasznosak protein kináz gátlására. A heterociklusos szubsztituált pirazonok gátolhatják például az alábbi kinázokat: abl, AKT, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-met, c-src, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, chk1, chk2, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK (Eph), ERK 2, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, MLK1, MLK2, MLK3, DLK, trkA, trkB, trkC, Fgr, FLK-4, flt-1, Fsp, Frk, Fyn, GSK, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, JNK, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, Lck, Lysn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie₁, tie₂, UL97, Yes és Zap70.

A találmány szerinti vegyületek tulajdonságai tehát használhatók terápiás célokra. A heterociklusos szubsztituált pirazonok bizonyos enzimek irányában mutatott aktivitását kihasználhatjuk ezeknek az enzimeknek a hátrányos következményei leküzdésére. A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor receptor (VEGFR) gátlása felhasználható például olyan betegségek esetén, amelyekben az angiogenezis fontos szerepet játszik, így rákos megbetegedések, úgymint szilárd daganatok, endometriózis, diabetikus retinopátia, pszoriázis, hemangiobl asztóma valamint más szembetegségek és rákok kezelésére. A trk gátlása felhasználható például a prosztatata betegségeinek, például prosztatatarák és jóindulatú prosztatata hiperplázia kezelésére, valamint gyulladásos fájdalom kezelésére. A lemezkéből származó növekedési

faktor receptor (PDGFR) gátlása felhasználható például a neoplázia különböző formái, a reumatoid arthritis, tüdő fibrózis, mielofibrózis, rendellenes sebgyógyulás, kardiovaszkuláris eredménnyel járó betegségek, például atheroszklerózis, resztenózis, érplasztika utáni resztenózis stb. kezelésében. A kevert eredetű kinázok (MLK) gátlása felhasználható például Alzheimer-kór, motoros neuron rendellenességek (például amiotróf laterális szklerózis); Parkinson-kór, agy- és érrendszeri rendellenességek (például stroke, isémia), Huntington-kór, AIDS demencia, epilepszia, szklerózis multiplex, perifériális neuropátiák (például a kemoterápiával kapcsolatos perifériális neuropátiákban a DRG neuronokat támadó neuropátiák), ideértve a diabetikus neuropátiát; a serkentő aminosavak által indukált rendellenességek; és az agy vagy a gerincvelő rázkódásával vagy beható sérülésével kapcsolatos rendellenességek esetén.

A fibroblaszt növekedési faktor receptor kináz (FGFR) gátlása felhasználható például resztenózis, érplasztika utáni resztenózis, atheroszklerózis, tüdő fibrózis, különböző rákok, például prosztaták, emlőrák, rendellenes sebgyógyulás és jóindulatú prosztata hipertrófia esetén.

A heterociklusos szubsztituált pirazonok aktivitása pozitív hatással lehet a trofikus faktorra érzékeny sejtek működésére és túlélésére azáltal, hogy elősegíti a neuronok túlélését. A kolinerg neuron túlélésével kapcsolatban például a vegyület megőrizheti a pusztulás rizikójának (például sérülés, betegség, degeneratív állapot vagy természetes előregedés miatt) kitett kolinerg neuron populáció túlélését, a vegyületnek

ki nem tett kolinerg neuron populációhoz képest, ha a kezelt populáció viszonylag hosszabb működési periódussal rendelkezik, mint a nem kezelt populáció.

Számos neurológiai rendellenességet jellemez az idegsejtek pusztulása, sérülése, működési hiányossága, axonális degenerációja és a pusztulás kockázata stb. Ezek közé a rendellenességek közé tartoznak többek között például az Alzheimer-kór, a motoros neuron rendellenességek (például amiotróf laterális szklerózis); Parkinson-kór, agy- és érrendszeri rendellenességek (például stroke, isémia), Huntington-kór, AIDS demencia, epilepszia, szklerózis multiplex, perifériális neuropátiák (például a kemoterápiával kapcsolatos perifériális neuropátiákban a DRG neuronokat támadó neuropátiák), ideértve a diabétikus neuropátiát; a serkentő aminosavak által indukált rendellenességek; és az agy vagy a gerincvelő rázkódásával vagy beható sérülésével kapcsolatos rendellenességek.

A találmány szerinti vegyületek működhetnek más idegsejt típusok, például dopaminerg vagy glutaminerg sejtek túlélést elősegítő szereiként is. A növekedési faktor regulálhatja a neuronok túlélését a kis GTP kötő proteinek, a ras, rac és cdc42 áramlás irányában menő jelátvivő kaszkádok útján. [Denhardt, D.T. *Biochem. J.*, **318**, 729 (1996)]. Pontosabban, a ras aktiválása az extracelluláris receptor-aktivált kináz (ERK) foszforilezéséhez és aktiválásához vezet, amit kapcsolatba hoztak a biológiai növekedés és differenciálódás folyamataival.

A rac/cdc42 stimulálása a JNK és a p38 aktiválásának növekedését eredményezi, mely válaszok kapcsolatosak stresszel, apoptózissal és gyulladással. Bár a növekedési faktor válaszok

elsődlegesen az ERK útvonalon keresztül hatnak, ez utóbbi folyamatok befolyásolása a neuronális túlélés alternatív mechanizmusaihoz vezethet, amely utánozhatja a növekedési faktor fokozó túlélési tulajdonságokat [Xia és munkatársai: Science, 270, 1326 (1995)]. A vegyületek működhetnek idegi és nem idegi sejtek túlélését fokozó szerekként is, a növekedési faktor által mediált túléléssel kapcsolatos, vagy attól különböző mechanizmusok útján, például a JNK és a p38 MAPK útvonalak gátlása útján, amely az apoptózisos sejthalál folyamatának gátlása révén vezet túléléshez.

A vegyületek hasznosak továbbá csökkent ChAT aktivitással kapcsolatos, vagy a gerincvelő motoneuronjainak pusztulásával vagy sérülésével kapcsolatos rendellenességek kezelésére is, továbbá felhasználhatók a központi és környéki idegrendszer, vagy az immunrendszer apoptózisos sejthalálával kapcsolatos betegségekben, valamint gyulladásos betegségekben. A ChAT katalizálja a neurotranszmitter acetilkolin szintézisét, és a funkcionális kolinerg neuronok enzim markerének tartják. Egy funkcionális neuron képes túlélésre. A neuron túlélést egy festék (például kalcein AM) élő neuronok általi specifikus felvételének és enzimetikus átalakulásának mennyiségi meghatározásával vizsgálják. A találmány szerinti vegyületek hasznosak továbbá rosszindulatú sejtproliferációval járó kóros állapotok, így sokféle rák kezelésére.

Továbbá, az Src, raf és a ciklin-dependens kináz (CDK) 1, 2 és 4 gátlása is hasznos lehet rák kezelésére. A CDK2 kináz regulálása használható lehet resztenózis kezelésére. Egy vagy több CDK5 vagy GSK3 kináz regulálása hasznos lehet Alzheimer-

-kór kezelésére. Egy vagy több c-Src kináz regulálása hasznos lehet csontritkulás kezelésére. Egy vagy több GSK-3 kináz gátlása hasznos lehet 2-es típusú cukorbetegség kezelésére. Egy vagy több p38 kináz regulálása hasznos lehet gyulladás kezelésére. Egy vagy több TIE-1 vagy TIE-2 kináz gátlása hasznos lehet angiogenezis kezelésére. Egy vagy több UL97 kináz gátlása hasznos lehet vírusos fertőzések kezelésére. Egy vagy több CSF-1R kináz gátlása hasznos lehet csont- és vérképzési rendellenességek kezelésére. Egy vagy több Lck kináz gátlása hasznos lehet autoimmun betegségek és átültetett szövetkilökődés kezelésére. A topoizomeráz Topo-I vagy Topo-II regulálása hasznos lehet rák kezelésére.

Sokféle felhasználhatóságuk révén a heterociklusos szubsztituált pirazonok tulajdonságai kihasználhatók más célokra, például kutatás céljára. A vegyületeket felhasználhatjuk például idegsejt túlélés, funkció, azonosítás *in vitro* modelljének kifejlesztésére, vagy más szintetikus vegyületek monitorozására, amelyek hasonló tulajdonságokkal rendelkeznek, mint a heterociklusos szubsztituált pirazon vegyületek. A találmány szerinti vegyületek tehát hasznosak standardként vagy referencia vegyületként valamely gyógyászati kutatási programban egy hatóanyag aktivitásának meghatározására irányuló tesztekben vagy vizsgálatokban.

A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók funkcionális válasszal kapcsolatos molekuláris célpontok vizsgálatára, behatárolására és meghatározására is. Egy specifikus sejtfunkcióval (például mitogenezis) asszociált heterociklusos szubsztituált pirazon vegyület radioaktív jelzésével például

beazonosítható, izolálható és jellemzés céljából tisztítható az a célegység, amelyhez a származék kötődik. További illusztráció kedvéért megemlítjük, hogy a vegyületeket használhatjuk vizsgálati modellek kifejlesztéséhez abból a célból, hogy jobban megértsük, hogy a gátlás milyen szerepet játszik a kapcsolódó rendellenességek és betegségek mechanizmusbeli jellemzőiben. Így a találmány szerinti vegyületek hasznosak diagnosztikai reagensként diagnosztikai vizsgálatokban, így például az itt ismertetett diagnosztikai vizsgálatokban.

A találmány szerinti heterociklusos szubsztituált pirazonok által történő enzim aktivitás gátlást meghatározhatjuk például az alábbi vizsgálati eljárásokkal:

1. Vaszkuláris endoteliális növekedési faktor receptor-1 kináz gátlási vizsgálat (VEGFR1)

2. Vaszkuláris endoteliális növekedési faktor receptor-2 kináz gátlási vizsgálat (VEGFR2)

3. trkA tirozin kináz (trkA) gátlási vizsgálat

4. Kevert eredetű kináz-1 (MLK1) gátlási vizsgálat

5. Kevert eredetű kináz-2 (MLK2) gátlási vizsgálat

6. Kevert eredetű kináz-3 (MLK3) gátlási vizsgálat

7. Fibroblaszt növekedési faktor receptor (FGFR1) gátlási vizsgálat.

A vizsgálati eljárások ismertetését és a kapott eredményeket az alábbiakban közöljük. Az eredmények szemléltető jellegűek, nem pedig az oltalmi kör korlátozására irányulnak. A kényelem kedvéért bizonyos rövidítéseket használunk az eredmények ismertetéséhez, amelyeket a szövegben definiálunk. Más rövidítések jelentése a következő: "µg" jelentése mikrogramm, "mg"

jelentése milligramm, "g" jelentése gramm, " μ l" jelentése mikroliter, "ml" jelentése milliliter, "l" jelentése liter, "nm" jelentése nanomólos, " μ M" jelentése mikromólos, "mM" jelentése millimólos, "M" jelentése mólos és "nm" jelentése nanométer. A találmány szerinti vegyületek előnyösen mérhető gátlást mutatnak az alábbiakban ismertetett vizsgálatokban mintegy 100 μ M és mintegy 10 μ M közötti koncentráció tartományban. Még előnyösebben a találmány szerinti vegyületek mérhető gátlást mutatnak mintegy 10 μ M és mintegy 1 μ M közötti koncentrációban. Még előnyösebben a találmány szerinti vegyületek mérhető gátlást mutatnak 1 μ M-nél kisebb koncentrációkban.

Vaszkuláris endoteliális növekedési faktor receptor-1 kináz aktivitás gátlása

A VEGFR-1 kináz aktivitási vizsgálathoz ELISA-alapú módszerrel használunk 96-lyukú FluoroNUNC Maxisorp lemezen időfelbontású fluoreszcens leolvasással. A lemezt 100 μ l/lyuk mennyiségű szubsztrát oldattal (rekombináns humán PLC- γ /GST) borítottuk 40 μ g/ml koncentrációban trisz pufferes sóoldatban (TBS). A VEGFR1 aktivitást 50 mM pH=7,4 HEPES-t, 30 μ M ATP-t, 10 mM $MnCl_2$ -t, 0,1% BSA-t, 2% DMSO-t és 300 ng/ml prefoszforilált rekombináns humán baculovírus által expresszált VEGFR1 citoplazmás domént tartalmazó, 100 μ l térfogatú vizsgálati elegyekkel vizsgáltuk. A vegyületeket 1 μ M koncentrációban szkríneltük a VEGFR1 kináz aktivitás gátlása tekintetében. A kináz reakciót 37°C-on 15 percig hagytuk folyni. A detektálásra használt antitestet, az europiummal jelzett anti-foszfotirozin antitestet (Wallac #CR04-100) 1:5000 hígításban adtuk hozzá blokk pufferben (3% BSA TBST-ben). 1 órán át 37°C-on inkubáltuk, majd hoz-

záadtunk 100 μ l fokozó oldatot (Wallac # 1244-105), és a lemezt óvatosan ráztuk. 5 perc elteltével a kapott oldat fluoreszcenciáját GMB Flustar (Model # 403) alkalmazásával mértük. Az eredményeket a 3. táblázatban foglaljuk össze.

3. táblázat

Heterociklusos szubsztituált pirazonok gátló hatása VEGF-1 receptor kináz aktivitásra

A vegyület száma	VEGFR-1 kináz %-os gátlása 1 μ M-nál
1.	35
2.	9
3.	22
4.	20
5.	10
6.	14
7.	13
8.	21
9.	51
10.	41
11.	23
12.	29
13.	39
14.	8
15.	12
16.	18
17.	17
18.	9
19.	30
20.	45
21.	0
22.	23

A vegyület száma	VEGFR-1 kináz %-os gátlása 1 μ M-nál
23.	2
24.	39
25.	66
26.	64
27.	11
28.	36
29.	53
30.	41
31.	10
32.	48
33.	36
34.	30
35.	10
36.	14
37.	14
38.	28
39.	4
40.	16
41.	5
42.	13
43.	-2
44.	2
45.	46
46.	41
47.	40
48.	54
49.	32
50.	31
51.	25
52.	0
53.	21
54.	5

A vegyület száma	VEGFR-1 kináz %-os gátlása 1 μ M-nál
55.	20
56.	5
57.	7
58.	51
59.	-2
60.	63
61.	44
62.	38
63.	40
64.	26
65.	22
66.	24
67.	22
68.	11
69.	5
70.	1
71.	12
72.	12
73.	12
74.	74
75.	5

Vaszkuláris endoteliális növekedési faktor receptor-2 kináz aktivitás gátlása

A vizsgálatokat az alábbiakban a trkA kinázra ismertetett módon hajtottuk végre. A 96-lyukú mikrotiter lemezt (FluoroNUNC Maxisorp) 40 μ g/ml rekombináns humán foszforiláz C- γ 1/glutathion S-transzferáz fúziós proteinnel borítottuk. A gátlási vizsgálatokat 50 mM pH=7,4 HEPES-t, 30 μ M ATP-t, 10 mM MnCl₂-t, 0,1%

BSA-t, 2% DMSO-t és 1 μM vizsgálandó vegyületet tartalmazó, 100 μl térfogatú vizsgálati elegyekkel végeztük. A reakciót a prefoszforilált rekombináns humán baculovírusos VEGFR2 citoplazmás domén hozzáadásával indítottuk meg. A reakciót 37°C hőmérsékleten 15 percig hagytuk előrehaladni. A detektáláshoz használt antitestet, az europiummal jelzett anti-foszfotirozin antitestet (Wallac #CR04-100) 1:5000 hígításban adtuk hozzá blokk pufferben (3% BSA TBST-ben). 1 órán át 37°C-on inkubáltuk, majd hozzáadtunk 100 μl fokozó oldatot (Wallac #1244-105), és a lemezt óvatosan ráztuk. 5 perc elteltével a kapott oldat fluoreszcenciáját GMB Flustar (Model # 403) alkalmazásával mértük. Az eredményeket a 4. táblázatban foglaljuk össze.

4. táblázat

Heterociklusos szubsztituált pirazonok gátló hatása VEGF-2 receptor kináz aktivitásra

A vegyület száma	VEGFR-1 kináz%-os gátlása 1 μM -nál
1.	65
2.	21
3.	39
4.	33
5.	-5
6.	9
7.	-3
8.	35
9.	49
10.	64

A vegyület száma	VEGFR-1 kináz%-os gátlása 1 μ M-nál
11.	50
12.	26
13.	25
14.	13
15.	11
16.	34
17.	48
18.	12
19.	44
20.	67
21.	12
22.	41
23.	7
24.	32
25.	64
26.	76
27.	40
28.	80
29.	68
30.	68
31.	16
32.	47
33.	25
34.	32
35.	19
36.	27
37.	62
38.	42
39.	13
40.	26
41.	13
42.	28

A vegyület száma	VEGFR-1 kináz%-os gátlása 1 μ M-nál
43.	25
44.	18
45.	72
46.	71
47.	64
48.	58
49.	50
50.	44
51.	55
52.	19
53.	34
54.	4
55.	38
56.	8
57.	30
58.	47
59.	14
60.	88
61.	75
62.	52
63.	75
64.	43
65.	43
66.	32
67.	20
68.	26
69.	5
70.	51
71.	-1
72.	3
73.	15
74.	88

A vegyület száma	VEGFR-1 kináz%-os gátlása 1 μ M-nál
75.	32
76.	39
77.	21
78.	63

trkA tirozin kináz aktivitás gátlása

A választott heterociklusos szubsztituált pirazonon vegyületeket a korábban ismertetett [Angeles és munkatársai: *Anal. Biochem.*, **236**, 49-55 (1996)] ELISA-alapú vizsgálati módszerrel vizsgáltuk baculovírus által expresszált humán trkA citoplazmás domén kináz aktivitását gátló képességük szempontjából. 96-llyukú mikrotiter tálcákat szubsztrát oldattal borítottunk (rekombináns humán foszfolipáz C- γ 1/glutathion S-transzferáz fúziós protein) [Rotin és munkatársai: *EMBO J.*, **11**, 559-567 (1992)]. A gátlási vizsgálatokat 50 mM pH=7,4 Hepes-t, 40 μ M ATP-t, 10 μ M MnCl₂-t, 0,1% BSA-t, 2% DMSO-t és különböző koncentrációban inhibitort tartalmazó, 100 μ l térfogatú vizsgálati elegyekkel végeztük. A reakciót trkA kináz hozzáadásával indítottuk meg, és 37°C hőmérsékleten 15 percig hagytuk előrehaladni. Ezután egy foszfortirozin antitestet (UBI), majd egy másodlagos enzim-konjugált antitestet, bázisos foszfatázzal jelzett kecske anti-egér IgG-t (Bio-Rad) adtunk hozzá. A kötött enzim aktivitását amplifikált detektálási rendszerrel mértük (Gibco-BRL). A gátlási adatokat szigmoid dózis-válasz (változó meredekség) egyenlet alkalmazásával elemeztük "GraphPad Prism" rendszerben. Az eredményeket az 5. táblázatban foglaljuk össze.

5. táblázat

Heterociklusos szubsztituált pirazonok gátló hatása trkA
kináz aktivitásra

A vegyület száma	trkA%-os gátlása 1 μ M-nál
1.	24
2.	39
3.	60
4.	53
5.	2
6.	31
7.	33
8.	20
9.	41
10.	26
11.	65
12.	44
13.	45
14.	35
15.	15
16.	29
17.	52
18.	70
19.	45
20.	60
21.	56
22.	44

A vegyület száma	trkA%-os gátlása 1 μ M-nál
23.	26
24.	22
25.	65
26.	42
27.	49
28.	34
29.	43
30.	22
31.	39
32.	8
33.	32
34.	25
35.	23
36.	40
37.	28
38.	40
39.	31
40.	27
41.	17
42.	29
43.	42
44.	23
45.	39
46.	29
47.	37
48.	47

A vegyület száma	trkA8-os gátlása 1 μ M-nál
49.	56
50.	28
51.	56
52.	10
53.	20
54.	20
55.	47
56.	48
57.	33
58.	30
59.	40
60.	71
61.	35
62.	45
63.	60
64.	10
65.	22
66.	32
67.	40
68.	42
69.	35
70.	32
71.	15
72.	38
73.	8
74.	53

A vegyület száma	trkA%-os gátlása 1 μ M-nál
75.	23

Lemezkéből származó növekedési faktor receptor kináz aktivitás gátlása

Heterociklusos szubsztituált pirazonon vegyületeket vizsgáltunk baculovírus által expresszált PDGR β receptor kináz domén kináz aktivitásának gátlása szempontjából a fenti trkA kináz ELISA vizsgálat alkalmazásával. A vizsgálatokat szubsztráttal (PLC- γ /GST) borított 96-lyukú mikrotiter tálcákon végeztük. Minden 100 μ l reakcióelegy 50 mM pH=7,4 HEPES-t, 20 μ M ATP-t, 10 mM MnCl₂-t, 0,1% BSA-t, 2% DMSO-t és különböző koncentrációban inhibitort tartalmazott. A reakciót prefoszforilezett rekombináns humán enzim (10 ng/ml PDGFR β) hozzáadásával indítottuk meg, és 37°C hőmérsékleten 15 percig hagytuk zajlani. A prefoszforilezett enzimet a felhasználás előtt állítottuk elő úgy, hogy a kinázt 20 μ M ATP-t és 10 mM MnCl₂-t tartalmazó pufferben inkubáltuk 4°C hőmérsékleten 1 órán át. A foszforilezett termék detektálását tormaperoxidáz (HRP)-konjugált anti-foszfotirozin antitest (UBI) hozzáadásával végeztük. A 3,3'-5,5'-tetrametilbenzidint és hidrogén-peroxidot tartalmazó HRP szubsztrát oldatot később hozzáadtuk, és a tálcákat szobahőmérsékleten 10 percig inkubáltuk. A reakciót sav hozzáadásával leállítottuk, és 450 nm-en leolvastuk az abszorbanciát Microplate Bio-kinetics Reader (Bio-Tek Instrument EL 312e) leolvasó alkalmazásával. A gátlási adatokat szigmoid dózis-válasz (változó meredekség) egyenlet alkalmazásával elemeztük "GraphPad Prism" rendszerben.

Kevert eredetű kináz-1 aktivitás gátlása

Az MLK1 kináz aktivitását Millipore Multiscreen TCA "in-plate" vizsgálati módszer alkalmazásával végeztük, ahogyan ezt a protein kináz C-re ismertettük [Pitt & Lee, *J. Biomol. Screening*, **1**, 47-51 (1996)]. Minden egyes 50 µl-es vizsgálati elegy 20 mM pH=7,0 HEPES-t, 0,1 mM EGTA-t, 10 mM MgCl₂-t, 1 mM DTT-t, 25 mM β-glicerofoszfátot, 60 µM ATP-t, 0,25 µCi [γ-³²P]ATP-t, 0,1% BSA-t, 500 µg/ml mielin bázikus proteint (UBI & 13-104), 2% DMSO-t, 1 µM vizsgálandó vegyületet és 1 µg/ml baculovírusos GST-MLK1_{KD}-t tartalmazott. A mintákat 37°C-on 15 percig inkubáltuk. A reakciót jéghideg 50%-os TCA hozzáadásával leállítottuk, és a fehérjéket 4°C-on 30 percig hagytuk kicsapódni. A tálcákat ezután jéghideg 25%-os TCA-val mostuk. A tálcákhoz Supermix szcintillációs koktélt adtunk, és 1-2 órán át hagytuk egyensúlyba jutni, majd a radioaktivitást Wallac MicroBeta 1450 PLUS szcintillációs számláló alkalmazásával határoztuk meg. Az eredményeket a 6. táblázatban foglaljuk össze.

6. táblázat

Heterociklusos, szubsztituált pirazonok gátló hatása MLK-1 kináz aktivitásra

A vegyület száma	MLK-1 kináz%-os gátlása 1 µM-nál
1.	12
2.	-8
3.	2
4.	9
5.	14

A vegyület száma	MLK-1 kináz%-os gátlása 1 μ M-nál
6.	25
7.	9
8.	15
9.	22
10.	22
11.	21
12.	27
13.	10
14.	8
15.	-3
16.	18
17.	6
18.	14
19.	4
20.	21
21.	4
22.	1
23.	30
24.	10
25.	11
26.	10
27.	6
28.	2
29.	21
30.	2
31.	27
32.	5
33.	8
34.	17
35.	7
36.	-9
37.	15

A vegyület száma	MLK-1 kináz%-os gátlása 1 μ M-nál
38.	16
39.	4
40.	33
41.	13
42.	-9
43.	13
44.	25
45.	24
46.	13
47.	33
48.	2
49.	-10
50.	11
51.	26
52.	5
53.	7
54.	-12
55.	-5
56.	-22
57.	44
58.	44
59.	41
60.	37
61.	8
62.	15
63.	14
64.	10
65.	10
66.	11
67.	3
68.	17
69.	21

A vegyület száma	MLK-1 kináz%-os gátlása 1 μ M-nál
70.	21
71.	9
72.	14
73.	-1
74.	44
75.	5

Kevert eredetű kináz-2 aktivitás gátlása

A vizsgálati eljárásokat az MLK1-re ismertetett "Millipore Multiscreen plate" vizsgálati eljárás alkalmazásával hajtottuk végre. Minden egyes 50 μ l-es vizsgálati elegy 20 mM pH=7,1 HEPES-t, 0,1 mM EGTA-t, 10 mM $MgCl_2$ -t, 1 mM DTT-t, 25 mM β -glicerofoszfátot, 100 μ M ATP-t, 0,25 μ Ci [γ - ^{32} P]ATP-t, 0,1% BSA-t, 500 μ g/ml mielin bázikus proteint (UBI & 13-104), 2% DMSO-t, különböző koncentrációjú vizsgálandó vegyületet és 3 μ g/ml baculovírusos GST-MLK2_{KDLZ}-t tartalmazott. A mintákat 37°C-on 15 percig inkubáltuk. A reakciót jéghideg 50%-os TCA hozzáadásával leállítottuk, és a fehérjéket 4°C-on 30 percig hagytuk kicsapódni. A tálcákat ezután jéghideg 25%-os TCA-val mostuk. A tálcákhoz Supermix szcintillációs koktélt adtunk, és 1-2 órán át hagytuk egyensúlyba jutni. Az eredményeket a 7. táblázatban foglaljuk össze.

7. táblázat

Heterociklusos, szubsztituált pirazonok gátló hatása MLK-2
kináz aktivitásra

A vegyület száma	MLK-2 kináz%-os gátlása 1 μ M-nál
1.	7
2.	-10
3.	-1
4.	-10
5.	9
6.	6
7.	-12
8.	0
9.	15
10.	-9
11.	7
12.	-7
13.	-17
14.	-18
15.	-12
16.	7
17.	-8
18.	-2
19.	-5
20.	-3
21.	-13
22.	-13
23.	-6
24.	4
25.	-4
26.	-7
27.	-4
28.	10
29.	2

A vegyület száma	MLK-2 kinázás-gátlása 1 μ M-nál
30.	1
31.	0
32.	-14
33.	-13
34.	1
35.	-15
36.	-18
37.	12
38.	2
39.	-7
40.	-8
41.	-15
42.	-10
43.	2
44.	-3
45.	-22
46.	2
47.	-2
48.	3
49.	3
50.	-1
51.	3
52.	5
53.	-13
54.	-48
55.	2
56.	-14
57.	5
58.	4
59.	-8
60.	9
61.	-4
62.	-21
63.	1

A vegyület száma	MLK-2 kináz%-os gátlása 1 μ M-nál
64.	9
65.	-3
66.	5
67.	-1
68.	16
69.	4
70.	5
71.	3
72.	3
73.	12
74.	17
75.	-5

Kevert eredetű kináz-3 aktivitás gátlása

A vizsgálati eljárásokat az MLK1-re ismertetett Millipore plate vizsgálati eljárás alkalmazásával hajtottuk végre. Minden egyes 50 μ l-es vizsgálati elegy 20 mM pH=7,1 HEPES-t, 0,1 mM EGTA-t, 10 mM $MgCl_2$ -t, 1 mM DTT-t, 25 mM β -glicerofoszfátot, 100 μ M ATP-t, 0,25 μ Ci $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{ATP}$ -t, 0,1% BSA-t, 500 μ g/ml mielin bázikus proteint (UBI & 13-104), 2% DMSO-t, különböző koncentrációjú vizsgálandó vegyületet és 2 μ g/ml baculovírusos GST-MLK3_{KD}-t tartalmazott. A mintákat 37°C-on 15 percig inkubáltuk. A reakciót jéghideg 50%-os TCA hozzáadásával leállítottuk, és a fehérjéket 4°C-on 30 percig hagytuk kicsapódni. A tálcákat ezután jéghideg 25%-os TCA-val mostuk. A tálcákhoz Supermix szcintillációs koktélt adtunk, és 1-2 órán át hagytuk egyensúlyba jutni. Az eredményeket a 8. táblázatban foglaljuk össze.

8. táblázat

Heterociklusos, szubsztituált pirazonok gátló hatása MLK-3
kináz aktivitásra

A vegyület száma	MLK-3 kináz%-os gátlása 1 μ M-nál
1.	28
2.	-11
3.	12
4.	-6
5.	-9
6.	3
7.	7
8.	10
9.	27
10.	44
11.	31
12.	29
13.	17
14.	14
15.	-17
16.	12
17.	19
18.	47
19.	11
20.	57
21.	24
22.	24
23.	69
24.	38
25.	48
26.	57
27.	44

A vegyület száma	MLK-3 kináz%-os gátlása 1 μ M-nál
28.	50
29.	38
30.	46
31.	49
32.	42
33.	28
34.	32
35.	34
36.	25
37.	79
38.	38
39.	55
40.	22
41.	10
42.	21
43.	21
44.	28
45.	56
46.	36
47.	31
48.	31
49.	21
50.	15
51.	47
52.	19
53.	12
54.	0
55.	26
56.	-1
57.	67
58.	43
59.	47

A vegyület száma	MLK-3 kináz%-os gátlása 1 μ M-nál
60.	58
61.	72
62.	45
63.	78
64.	15
65.	7
66.	11
67.	8
68.	20
69.	9
70.	15
71.	9
72.	28
73.	5
74.	72
75.	24

Fibroblaszt növekedési faktor receptor-1 (FGFR1) kináz aktivitás gátlása

Az FGFR-1 kináz aktivitási vizsgálathoz ELISA-alapú módszert használunk 96-lyukú FluoroNUNC Maxisorp lemezen időfelbontású fluoreszcens leolvasással, ahogyan azt a trkA kinázra ismertettük. A lemezt 100 μ l/lyuk mennyiségű szubsztrát oldattal (rekombináns humán PLC- γ /GST) borítottuk 10 μ g/ml koncentrációban trisz pufferes sóoldatban (TBS). Az FGFR1 aktivitást 50 mM pH=7,4 HEPES-t, 20 μ M ATP-t, 10 mM MnCl₂-t, 0,1% BSA-t, 2% DMSO-t és 15 ng/ml pefoszforilált rekombináns humán baculovírus által expresszált FGFR1 citoplazmás domént (felhasználás előtt foszforiláltuk) tartalmazó 100 μ l térfogatú

vizsgálati elegyekkel vizsgáltuk. A vegyületeket 1 μM koncentrációban szkríneltük az FGFR1 kináz aktivitás gátlása tekintetében. A kináz reakciót 37°C-on 15 percig hagytuk folyni. A detektáláshoz használt antitestet, az europiummal jelzett anti-foszfotirozin antitestet (Wallac #CR04-100) 1:5000 hígításban adtuk hozzá blokk pufferben (3% BSA TBST-ben). 1 órán át 37°C-on inkubáltuk, majd hozzáadtunk 100 μl fokozó oldatot (Wallac #1244-105), és a lemezt óvatosan ráztuk. 5 perc elteltével a kapott oldat fluoreszcenciáját GMB Flustar (Model # 403) alkalmazásával mértük. Az eredményeket a 9. táblázatban foglaljuk össze.

9. táblázat

**Heterociklusos szubsztituált pirazonok gátló hatása
fibroblaszt növekedési faktor aktivitásra**

A vegyület száma	FGFR1%-os gátlása 1 μM -nál
1.	6
2.	33
3.	29
4.	20
5.	-2
6.	20
7.	28
8.	24
9.	17
10.	14
11.	24
12.	39
13.	30
14.	22

A vegyület száma	FGFR1%-os gátlása 1 μ M-nál
15.	10
16.	1
17.	13
18.	22
19.	23
20.	27
21.	15
22.	22
23.	31
24.	39
25.	52
26.	46
27.	36
28.	37
29.	41
30.	27
31.	17
32.	4
33.	27
34.	34
35.	29
36.	31
37.	32
38.	28
39.	13
40.	22
41.	21
42.	32
43.	26
44.	10
45.	8
46.	25

A vegyület száma	FGFR1%-os gátlása 1 μ M-nál
47.	32
48.	43
49.	39
50.	20
51.	9
52.	10
53.	50
54.	45
55.	36
56.	30
57.	-2
58.	24
59.	29
60.	66
61.	35
62.	37
63.	38
64.	7
65.	21
66.	29
67.	23
68.	27
69.	30
70.	21
71.	26
72.	29
73.	19
74.	48
75.	26

A találmány szerinti vegyületeket terápiás célból beadhatjuk bármely módon, amely a hatóanyagnak az emlős testében a hatás helyével való érintkezését eredményezi. A vegyületeket beadhatjuk bármely szokásos módon, amely rendelkezésre áll a gyógyszerekkel kapcsolatban, akár önálló terápiás szerként, akár terápiás szerek kombinációjában. A vegyületeket előnyösen önálló hatóanyagként adjuk be gyógyászati készítményben, de alternatív módon használhatjuk más hatóanyagokkal kombinációban, például más növekedési faktorokkal együtt, amelyek elősegítik a neuron túlélést vagy az axon regenerálódást betegségek vagy rendellenességek esetén. A vegyületeket előnyösen gyógyászati-lag elfogadható hordozóanyagokkal elegyítve adjuk be, amelyeket a beadás útjától függően választunk ki a szokásos gyógyszerészeti gyakorlat szerint.

Az itt ismertetett vegyületeket gyógyászati készítménnyé formulázhatjuk gyógyászati-lag elfogadható nem toxikus hordozóanyagokkal és/vagy egyéb segédanyagokkal való elegyítéssel. Az ilyen készítményeket előállíthatjuk parenterális beadás céljából különösen folyadék oldatok vagy szuszpenziók formájában; orális beadás céljából különösen tabletták vagy kapszulák formájában; vagy intranazális beadás céljából különösen porok, orrcseppek vagy aeroszolok formájában, vagy dermális beadás céljából például transzdermális tapaszok formájában.

A készítményt kényelmesen beadhatjuk egységdózis formában, és előállíthatjuk a gyógyszerészet területén jól ismert módszerek bármelyikével, például ahogyan ezeket a "Remington's Pharmaceutical Sciences" (Mack Pub. Co. Easton, PA, 1980) című könyvben ismertetik. A parenterális beadásra alkalmas készítmé-

nyek szokásos hordozóanyagként tartalmazhatnak steril vizet vagy nátrium-klorid-oldatot, polialkilén-glikolokat, például polietilén-glikolt, olajokat és növényi eredetű hidrogénezett naftaléneket stb. A biokompatibilis, biológiailag lebontható laktid polimerek, laktid/glikolid kopolimerek vagy polioxi-etilén-polioxipropilén kopolimerek különösen hasznos segédanyagok a hatóanyag ellenőrzött felszabadítása céljából.

A hatóanyagok bejuttatására más potenciálisan hasznos parenterális rendszerek közé tartoznak az etilén-vinil-acetát kopolimer részecskék, az ozmotikus pumpák, a beültetethető infúziós rendszerek és liposzómák. Az inhalációs beadásra szánt készítmények segédanyagokként tartalmazhatnak például laktózt, vagy lehetnek vizes oldatok, amelyek például polioxietilén-9-lauril-étert, glikokolátot és dezoxikolátot tartalmaznak, vagy lehetnek olajos oldatok, amelyek beadhatók orrcsepp formájában, vagy lehetnek intranazálisan alkalmazható gélek. A parenterális beadásra alkalmas készítmények is tartalmazhatnak glikokolátot bukkális beadásra, szalicilátot rektális beadásra vagy citromsavat vaginális beadásra. A transzdermális készítmények előnyösen lipofil emulziók.

Az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászatilag elfogadható sóikat beadhatjuk orálisan vagy nem orálisan, például kenőcsként vagy injekcióként. A találmány szerinti vegyületek koncentrációja a terápiás szerben változó lehet. A koncentráció olyan tényezőktől függ, mint például a beadandó hatóanyag teljes dózisa, az alkalmazott vegyület kémiai tulajdonságai (például hidrofóbicitás), a beadás módja, a beteg életkora, testtömege és a beteg tünetei stb. A találmány szerinti vegyületeket

jellemzően vizes fiziológiás pufferoldatban adjuk be, amely mintegy 0,1 és 10 vegyes% koncentrációban tartalmazza a vegyületet parenterális beadás céljából. A tipikus dózis naponta testtömeg kg-ra vonatkoztatva mintegy 1 mg és 1 μ g közötti mennyiség; az előnyös dózistartomány mintegy 0,01 mg/kg és 100 mg/kg testtömeg/nap, és előnyösen mintegy 0,1 és 20 mg/kg közötti mennyiség naponta 1-4 alkalommal beadva. A beadandó hatóanyag előnyös dózisa valószínűleg számos változótól függ, például a rendellenesség vagy betegség típusától és előrehaladásának mértékétől, az adott beteg általános egészségi állapotától, a választott vegyület relatív biológiai hatékonyságától, a vegyület hordozóanyagának formulázásától és a beadás módjától.

A találmánnyal összhangban lévő gyógyászati készítményeket előállíthatjuk úgy, hogy az (I) általános képletű vegyület egy gyógyászatilag elfogadható sójának mint hatóanyagként hatásos mennyiségét egyenletesen elkeverjük gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal. A hordozóanyag számos formát ölthet a beadásra alkalmas készítmény formájától függően. Kíváncos, hogy az ilyen gyógyászati készítményeket egységdózis formájában állítsuk elő, melyek alkalmasak orális vagy nem orális beadásra. A nem orális beadási formák közé tartoznak a kenőcsök és az injekciók.

A tablettákat előállíthatjuk olyan hordozóanyagok, mint például laktóz, glükóz, szacharóz, mannit és metil-cellulóz, szétesést elősegítő szerek, például keményítő, nátrium-alginát, kalcium-karboximetil-cellulóz és kristályos cellulóz, síkosítóanyagok, például magnézium-sztearát és talkum, kötőanyagok,

például zselatin, polivinil-alkohol, polivinil-pirrolidon, hidroxipropil-cellulóz és metil-cellulóz, felületaktív anyagok, például szacharóz, zsírsavészter és szorbitol zsírsavészter és más hasonlók alkalmazásával szokásos módon. Előnyösen minden tabletta 15-300 mg mennyiségben tartalmazza a hatóanyagot.

Granulátumokat állíthatunk elő hordozóanyagok, például laktóz és szacharóz, szétesést elősegítő szerek, például keményítők, kötőanyagok, például zselatin és más hasonlók alkalmazásával szokásos módon. Porokat állíthatunk elő hordozóanyagok, például laktóz és mannit és más hasonlók alkalmazásával szokásos módon. Kapszulákat állíthatunk elő zselatin, víz, szacharóz, gumiarábikum, szorbit, glicerín, kristályos cellulóz, magnézium-sztearát, talkum és más hasonlók alkalmazásával szokásos módon. Előnyösen minden kapszula 15-300 mg mennyiségben tartalmazza a hatóanyagot.

Szirup készítményeket állíthatunk elő cukrok, például szacharóz, víz, etanol és más hasonlók alkalmazásával szokásos módon.

Kenőcsöket állíthatunk elő kenőcs alapanyagok, például vazelin, folyékony paraffin, lanolin és makrogol, emulgeálószer, például nátrium-lauril-laktát, benzalkónium-klorid, szorbitán-monozsírsav-észter, nátrium-karboxi-metil-cellulóz, és gumiarábikum és más hasonlók alkalmazásával szokásos módon.

Injektálható készítményeket állíthatunk elő oldószer, például víz, fiziológiás sóoldat, növényi olajok (például olívaolaj és mogyoróolaj), etil-oleát és propilénglikol, szolubilizálószer, például nátrium-benzoát, nátrium-szalicilát és uretán, tonicitást beállító szerek, például nátrium-klorid és

glükóz, tartósítószer, például fenol, krezol, p-hidroxibenzoesav-észter és klórbutanol, antioxidánsok, például aszkorbinsav és nátrium-piroszulfid és más hasonló alkalmazásával szokásos módon.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy a találmány számos módon változtatható és módosítható a fenti kitanítás fényében. Nyilvánvalóan úgy értjük, hogy a találmány az igénypontok által meghatározott oltalmi körön belül másként is megvalósítható, mint amit itt konkrétan ismertettünk, és minden ilyen variációt a találmány oltalmi körébe tartozónak tekintünk.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyület vagy ennek sztereoizomerei vagy gyógyászatilag elfogadható sója - ahol a képletben

Het jelentése heterociklusos csoport,

R^1 jelentése hidrogénatom, 0-5 R^6 csoporttal szubsztituált 1-10 szénatomos alkilcsoport, 0-5 R^6 csoporttal szubsztituált 2-8 szénatomos alkenilcsoport, 0-5 R^6 csoporttal szubsztituált 2-8 szénatomos alkinilcsoport, NR^aR^a , $C(=O)R^b$, $C(=O)NHR^a$, CO_2R^c vagy 0-5 R^6 csoporttal szubsztituált heterociklusos csoport,

azzal a megkötéssel, hogy ha R^1 és Het jelentése egyaránt 2-piridinilcsoport, akkor R^2 és R^3 jelentése 4-dietilamino-2-fenil-csoporttól vagy metilcsoporttal vagy diizopropilaminocsoporttal szubsztituált fenilcsoporttól eltérő; és ha R^1 jelentése 4-karboxi-fenetil-csoport, akkor Het és az R^2 vagy R^3 csoport egyike nem lehet egyszerre dimetil-amino-tiofén; és ha R^1 és R^2 jelentése alkilcsoport, akkor (R^4) -Het- nem lehet furanil-, tienil- vagy pirrolil-csoport,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-5 R^6 csoporttal szubsztituált 1-2 szénatomos alkilcsoport, 0-5 R^6 csoporttal szubsztituált 3-10 szénatomos alkilcsoport, 0-5 R^1 csoporttal szubsztituált 2-8 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, Cl, Br, I, CN, $(CH_2)_rNR^aR^a$, $(CH_2)_rOR^c$, $(CH_2)_rSR^c$, $(CH_2)_rC(=O)R^b$, $(CH_2)_rCO_2R^c$, $(CH_2)_rOC(=O)R^b$, $(CH_2)_rC(=O)NR^aR^a$, $(CH_2)_rNR^aC(=O)R^b$,

$(\text{CH}_2)_r \text{NR}^a \text{C}(=\text{O}) \text{OR}^b$, $(\text{CH}_2)_r \text{OC}(=\text{O}) \text{NHR}^a$, $(\text{CH}_2)_r \text{NR}^a \text{S}(=\text{O})_2 \text{R}^b$,
 $(\text{CH}_2)_r \text{S}(=\text{O})_2 \text{NR}^a \text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_p \text{R}^b$, 0-5 R^4 csoporttal szubsztituált $(\text{CH}_2)_r$ karbociklusos csoport vagy 0-5 R^4 csoporttal szubsztituált $(\text{CH}_2)_r$ heterociklusos csoport;

azzal a megkötéssel, hogy ha R^2 és R^3 jelentése egyaránt hidrogénatomtól eltérő, vagy mindkettő jelentése SCH_3 ; ha R^2 jelentése hidrogénatom és R^3 jelentése fenilcsoport, akkor Het jelentése 2-furanilcsoporttól eltérő; és ha R^2 jelentése hidrogénatom és R^3 jelentése $(\text{CH}_2)_r \text{NR}^a \text{R}^a$, akkor r jelentése 0-tól eltérő;

vagy alternatív módon, R^2 és R^3 egymással összekapcsolódva 0-4 R^4 csoporttal szubsztituált heterociklusos csoportot alkot, azzal a megkötéssel, hogy a heterociklusos csoport nem lehet 2-tiazolidinil- vagy 5-metil-2-oxazolidinil-csoport; és ha Het jelentése furanilcsoport, akkor R^2 és R^3 nem kapcsolódik össze heterociklusos csoport képzésével;

R^4 jelentése minden esetben egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, I, CN, CF_2CF_3 , CF_3 , NO_2 , CN , OH, $\text{NR}^a \text{R}^a$, OR^c , $\text{C}(=\text{O}) \text{R}^b$, $\text{CO}_2 \text{R}^c$, $\text{OC}(=\text{O}) \text{R}^b$, $\text{NR}^a \text{C}(=\text{O}) \text{R}^b$, $\text{C}(=\text{O}) \text{NR}^a \text{R}^a$, $\text{OC}(=\text{O}) \text{NR}^a \text{R}^a$, $\text{NR}^a \text{C}(=\text{O}) \text{OR}^b$, $\text{NR}^a \text{S}(=\text{O})_2 \text{R}^b$, $\text{S}(=\text{O})_2 \text{NR}^a \text{R}^a$, $\text{NR}^a \text{C}(=\text{S}) \text{R}^b$, $\text{C}(=\text{S}) \text{NR}^a \text{R}^a$, $\text{NR}^a \text{C}(=\text{O}) \text{NR}^a \text{R}^a$, $\text{NR}^a \text{C}(=\text{S}) \text{NR}^a \text{R}^a$, $\text{CH}=\text{NOR}^c$, $\text{CH}=\text{NR}^a$, $\text{CH}=\text{NNR}^a \text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_p \text{R}^b$, $\text{O}(\text{CH}_2)_q \text{NR}^a \text{R}^a$, $\text{O}(\text{CH}_2)_q \text{OR}^c$, $(\text{CH}_2)_r \text{OR}^d$, $(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O}) \text{R}^{d'}$, $(\text{CH}_2)_r \text{NHR}^d$, $(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_p \text{R}^{d'}$, 0-5 R^6 csoporttal szubsztituált 1-10 szénatomos alkilcsoport, 0-5 R^6 csoporttal szubsztituált 2-8 szénatomos alkenilcsoport, 0-5 R^6 csoporttal szubsztituált 2-8 szénatomos alkinilcsoport, 0-5 R^6 csoporttal szubsztituált karbociklusos csoport, vagy 0-5 R^6 csoporttal szubsztituált heterociklusos csoport;

- R^5 nincs jelen vagy jelentése H, 1-8 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, $(CH_2)_r$ -(3-6 szénatomos cikloalkil)- vagy $(CH_2)_r$ fenil-csoport,
- R^6 jelentése minden esetben 0-5 R^h csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-8 szénatomos alkenilcsoport, 2-8 szénatomos alkinilcsoport, F, Cl, Br, I, CN, CF_2CF_3 , CF_3 , NO_2 , CN, NR^fR^f , OR^f , $C(=O)R^f$, CO_2R^f , $OC(=O)R^g$, $NR^fC(=O)R^f$, $C(=O)NR^fR^f$, $OC(=O)NR^fR^f$, $NR^eC(=O)OR^g$, $NR^eS(=O)_2R^g$, $S(=O)_2NR^fR^f$, $NR^aC(=S)R^g$, $C(=S)NR^fR^f$, $NR^fC(=O)NR^fR^f$, $NR^fC(=S)NR^fR^f$, $CH=NOR^e$, $CH=NR^e$, $CH=NNR^eR^e$, $S(O)_pR^f$, $O(CH_2)_pNR^fR^f$, $O(CH_2)_pOR^f$, OR^d , NHR^d , $C(=O)R^{d'}$, $S(O)_pR^{d'}$, 0-5 R^h csoporttal szubsztituált karbociklusos csoport, 0-5 R^h csoporttal szubsztituált heterociklusos csoport, $P(=O)(OR^c)_2$ vagy 5-7 szénatomos monoszacharid, ahol a monoszacharid minden hidroxilcsoportja szubsztituálatlan vagy H, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy $OC(=O)$ -(1-4 szénatomos alkilcsoporttal) helyettesített;
- R^a jelentése minden előfordulásnál egymástól függetlenül H, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, $(CH_2)_r$ -(3-6 szénatomos cikloalkil)- vagy $(CH_2)_r$ fenil-csoport, ahol ha R^a jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor R^a 0-5 R^h csoporttal szubsztituált;
- vagy alternatív módon két R^a csoport egymással összekapcsolódva $(CH_2)_qO(CH_2)_q$, $(CH_2)_qS(CH_2)_q$ vagy $(CH_2)_m$ általános képletű kapcsolócsoportot képez, ahol a kapcsolócsoport 0-5 R^h csoporttal szubsztituált;
- R^b jelentése minden előfordulásnál egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos

- alkinil-, $(\text{CH}_2)_r$ fenil- vagy $(\text{CH}_2)_r$ -heterociklusos csoport, ahol R^b 0-5 R^h csoporttal szubsztituált;
- R^c jelentése minden előfordulásnál egymástól függetlenül H, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy $(\text{CH}_2)_r$ fenil-csoport, ahol ha R^c jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor R^c 0-5 R^h csoporttal szubsztituált;
- R^d jelentése minden előfordulásnál egy aminosavból a karboxilcsoport hidroxilcsoportjának eltávolításával képzett maradék;
- $R^{d'}$ jelentése minden előfordulásnál egy aminosavból az aminocsoport hidrogénatomjának eltávolításával képzett maradék;
- R^e jelentése minden előfordulásnál hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- R^f jelentése minden előfordulásnál hidrogénatom, 0-5 R^h csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 0-5 R^h csoporttal szubsztituált $(\text{CH}_2)_r$ fenil-csoport;
- R^g jelentése minden előfordulásnál 0-5 R^h csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 0-5 R^h csoporttal szubsztituált $(\text{CH}_2)_r$ fenil-csoport,
- R^h jelentése minden előfordulásnál F, Cl, Br, I, OH, NO_2 , CN, CF_3 , CF_2CF_3 , 1-4 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, alkoxi-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, karboxil-, formil-, acetyl-, propanoil-, butiril-, valeril-, pivaloil-, hexanoil-, acetamido-, acetát-, karbamil-, karboxi-, NH_2 , monoalkil-amino-, dialkil-amino-, fe-

nil-, benzil-, fenetil-, naftil-, heterociklusos csoport vagy ketocsoport;

R^i jelentése minden előfordulásnál F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, CF₃, CF₂CF₃, 1-4 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, alkoxi-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, karboxil-, formil-, acetyl-, propanoil-, butiril-, valeril-, pivaloil-, hexanoil-, acetamido-, acetát, karbamil-, karboxi-, NH₂, monoalkil-amino-, dialkil-amino-, fenil-, benzil- vagy fenetilcsoport;

m értéke 2, 3, 4 vagy 5;

n értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5;

p értéke 0, 1 vagy 2;

q jelentése 1, 2, 3 vagy 4; és

r értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül az (Ia) általános képletű vegyületek.

3. A 2. igénypont szerinti vegyület, ahol R^1 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

4. A 3. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^2 vagy R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

5. A 4. igénypont szerinti vegyületek közül az (Ie) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R^2 vagy R^3 jelentése hidrogénatom.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, ahol Het jelentése

a) oxigén-, nitrogén- és kénatomok közül választott 1-3 heteroatomot tartalmazó 6-tagú heterociklusos gyűrű;

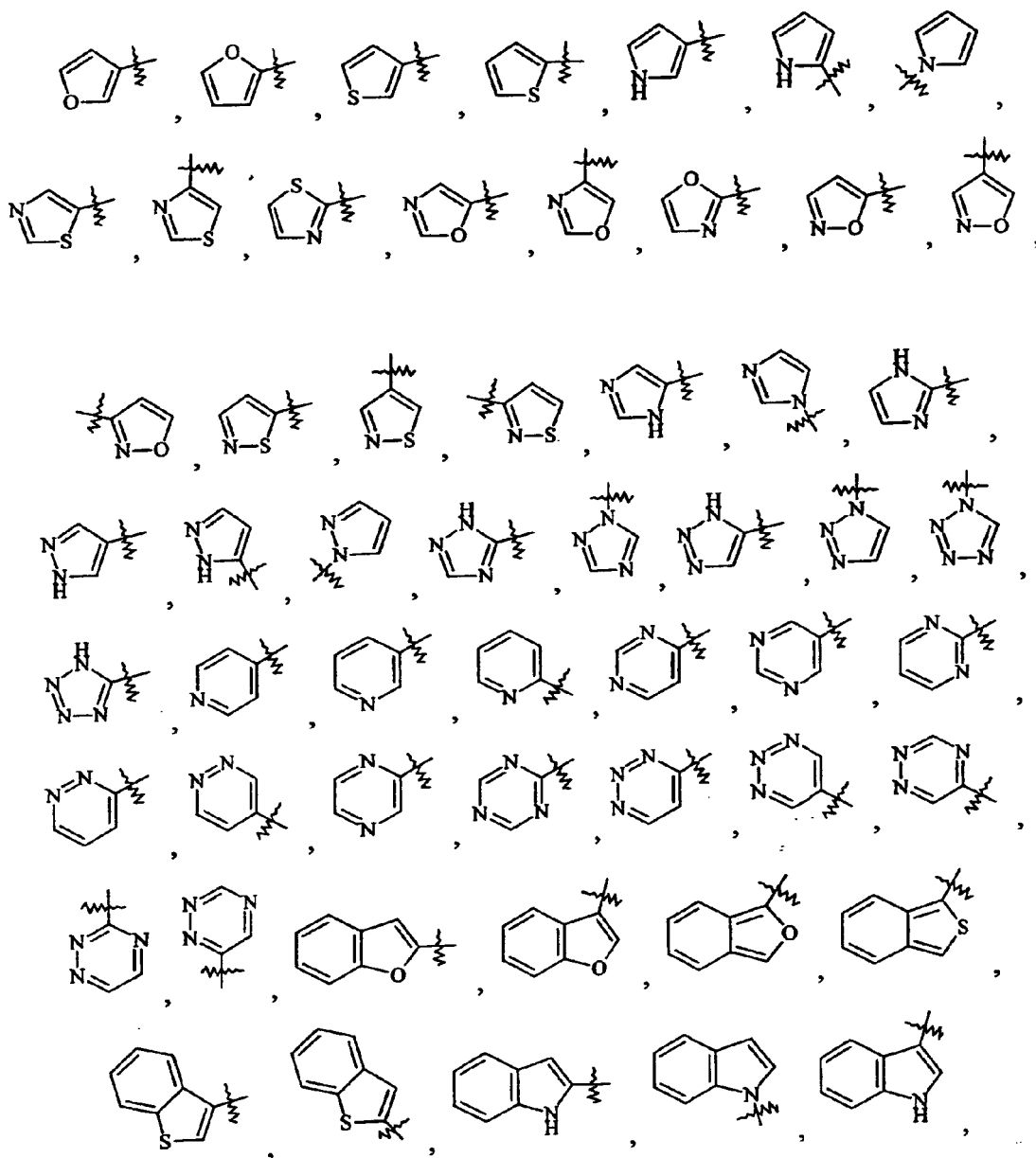
b) 5-tagú heterociklusos gyűrű, amely tartalmaz:

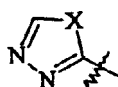
1) egy oxigén-, egy nitrogén- vagy egy kénatomot;

- 2) egy kén- és egy nitrogénatomot, egy oxigén- és egy nitrogénatomot vagy két nitrogénatomot; vagy
- 3) három nitrogénatomot, egy oxigén- és két nitrogénatomot, egy kén- és két nitrogénatomot.

7. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, ahol Het jelentése aromás csoport.

8. A 7. igénypont szerinti vegyületek, ahol Het jelentése

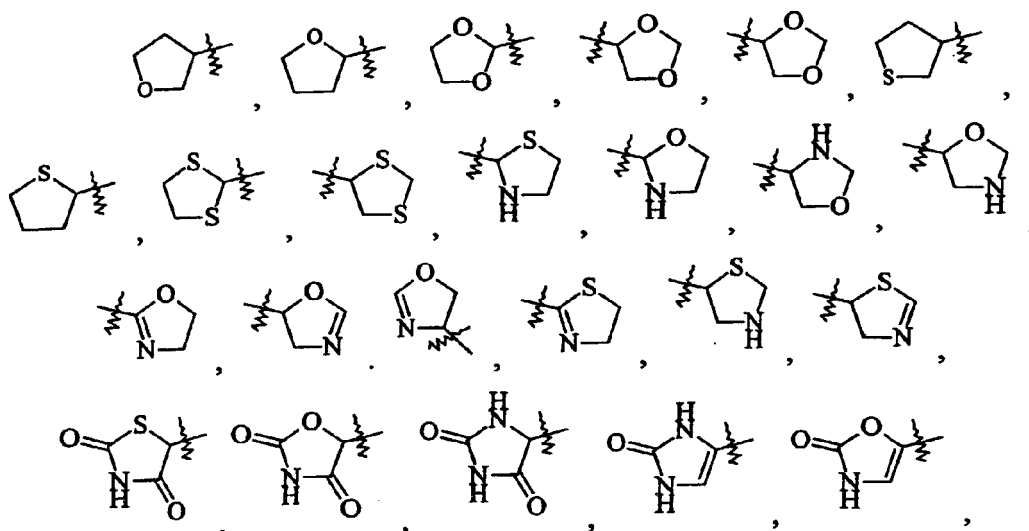


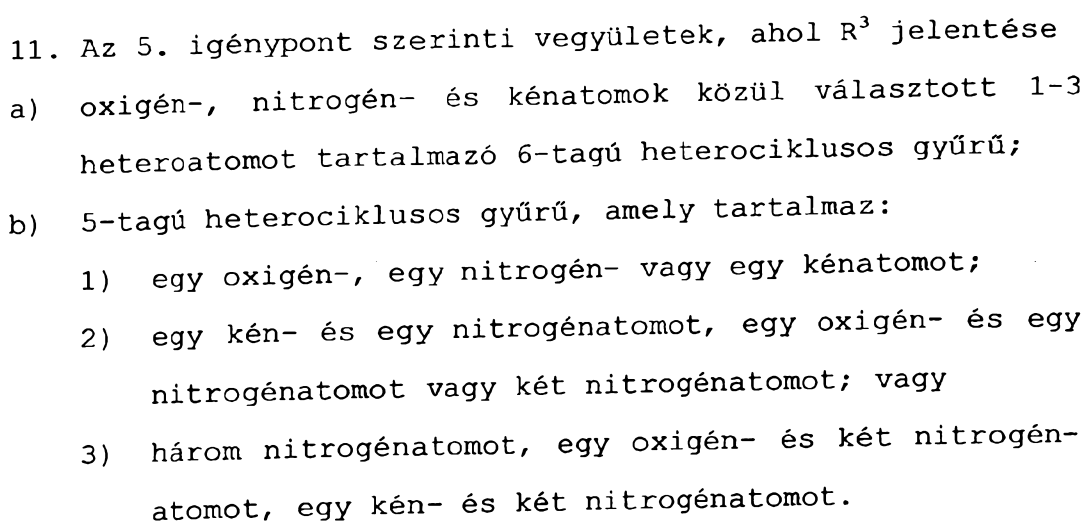


ahol X jelentése O, S, NH vagy N-alkil-csoport.

9. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, ahol Het jelentése nem aromás csoport.

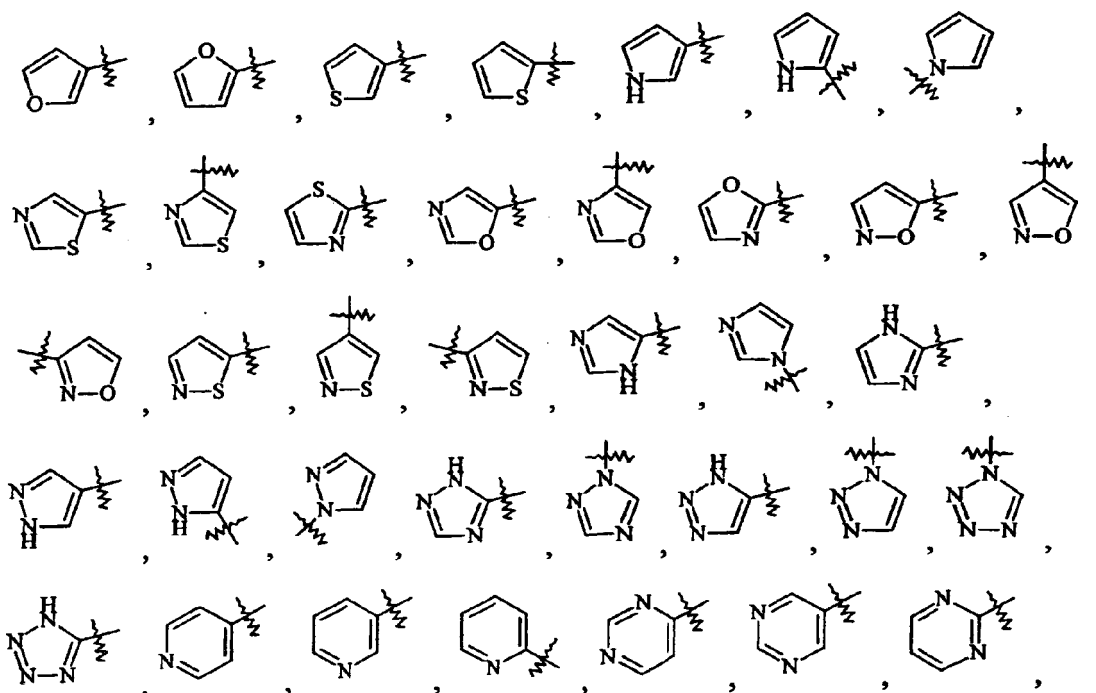
10. A 9. igénypont szerinti vegyületek, ahol Het jelentése

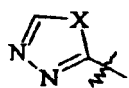




12. A 11. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^3 jelentése aromás heterociklusos csoport.

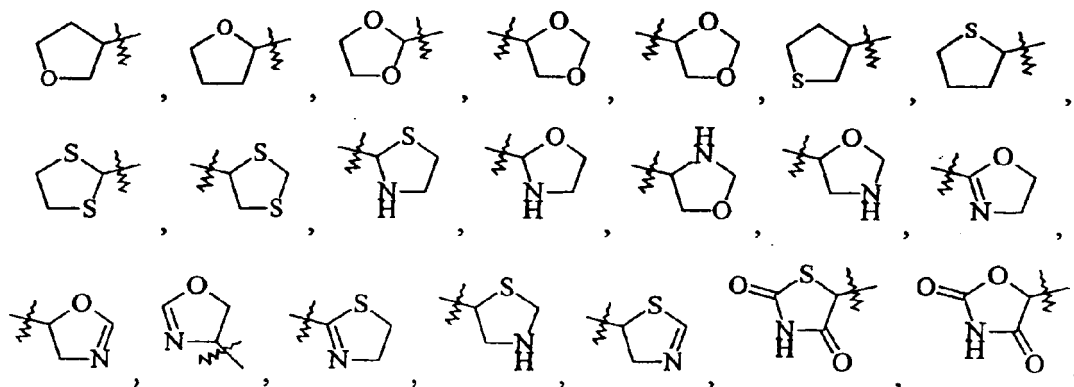
13. A 8. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^3 jelentése

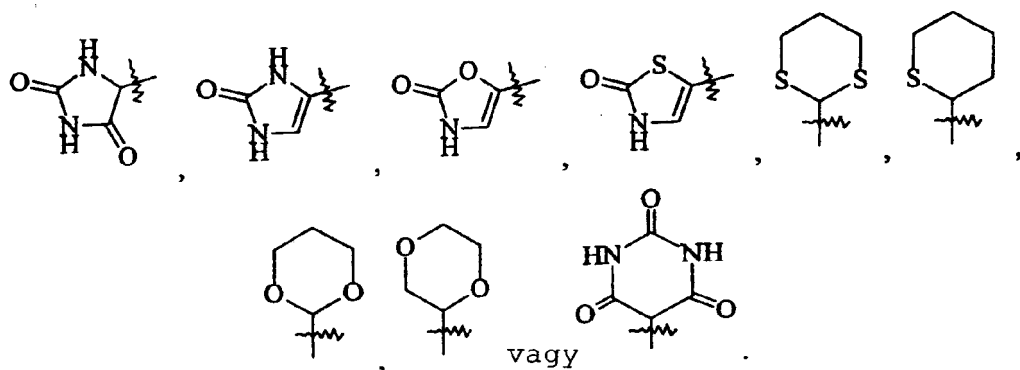




ahol X jelentése O, S, NH vagy n-alkil-csoport.

14. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^3 jelentése





15. A 13. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^4 jelentése F, Cl, Br, I, OH, NO_2 , CN, CF_3 , metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, szek-butil-, t-butil-, pentil-, etenil-, propenil-, butenil-, etinil-, propinil-, butinil-, metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, szek-butoxi-, t-butoxi-, fenil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, CO_2H , formil-, acetil-, propanoil-, butiril-, NH_2 , mono- vagy dialkil-amino-, fenil-, heteroaril- vagy ketocsoport ($\text{C}=\text{O}$) és n értéke 0, 1 vagy 2.

16. Gyógyászati készítmény, amely egy 1. igénypont szerinti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozó- és/vagy egyéb segédanyagot tartalmaz.

17. Az 1. igénypont szerinti vegyületek *trk* kináz, VEGFR, MLK és VGFR közül választott kináz gátlására történő alkalmazásra.

18. Az 1. igénypont szerinti vegyületek angiogén rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére történő alkalmazásra.

19. Az 1. igénypont szerinti vegyületek a 18. igénypont szerinti alkalmazásra, ahol az angiogén rendellenesség szilárd daganat, endometriosis, diabétikus retinopátia, pszoriázis,

hemangioblasztoma, szem rendellenességek vagy pigment degeneráció.

20. Az 1. igénypont szerinti vegyületek Alzheimer-kór, amiotróf laterális szklerózis, Parkinson-kór, stroke, isémia, Huntington-kór, AIDS demencia, epilepszia, szklerózis multiplex, periferiális neuropátia, az agy vagy a gerincvelő sérülései, rák, resztenózis, csonttritkulás, gyulladás, vírusos fertőzések, csont vagy vérképződési rendellenességek, autoimmun betegségek vagy szövet kilökődés kezelésére vagy megelőzésére történő alkalmazásra.

A meghatalmazott:

Adal nagyszal
2002.11.18. RK

**Danubia Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft.**

Kmethy
Kmethy Boglárka
szabadalmi ügyvivőjelölt

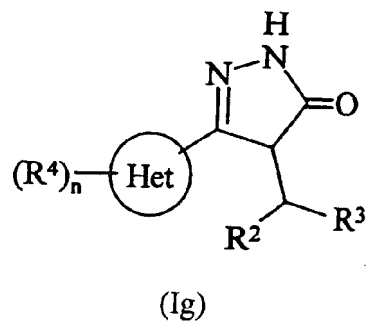
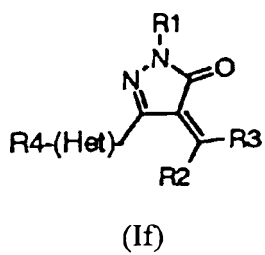
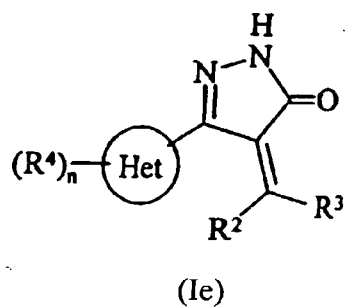
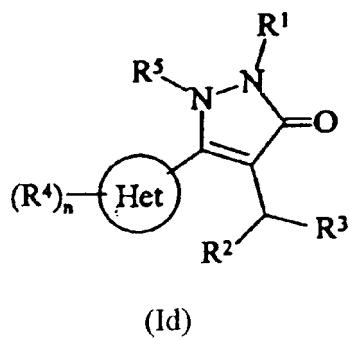
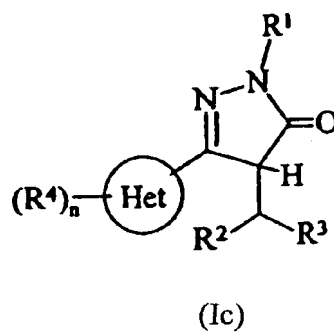
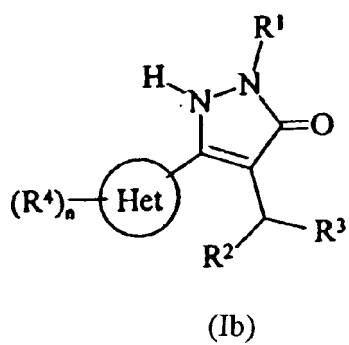
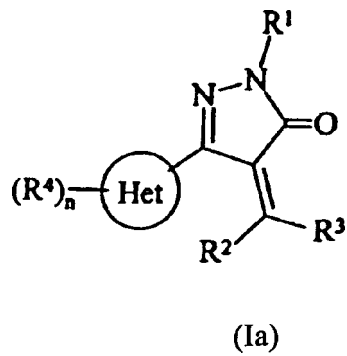
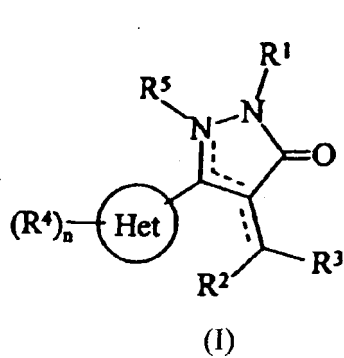
38730

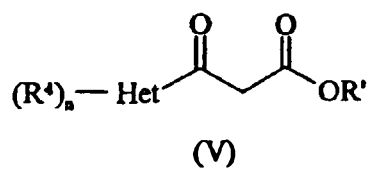
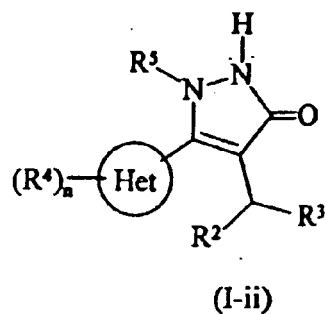
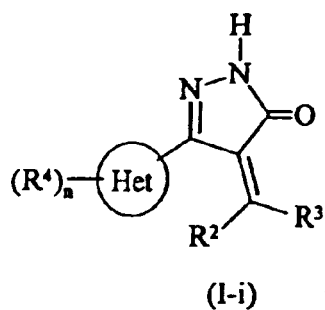
A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

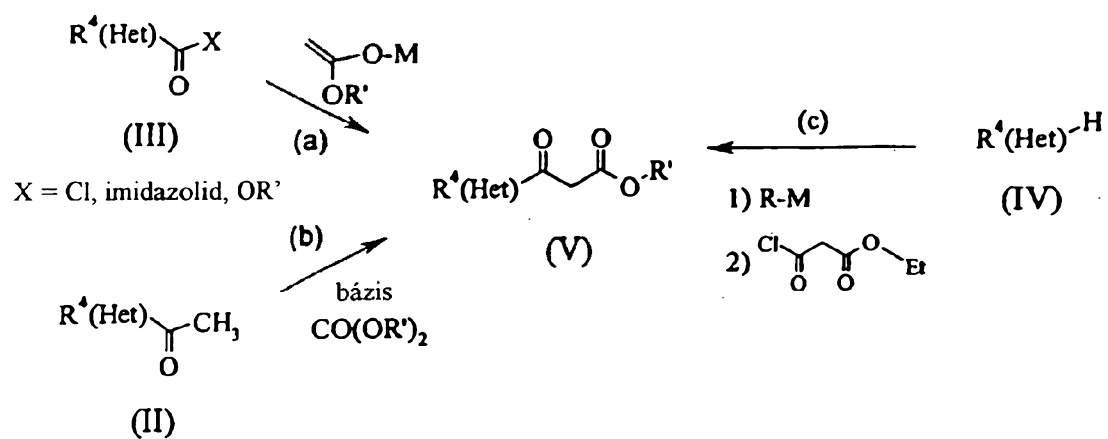
P0203203

1/4

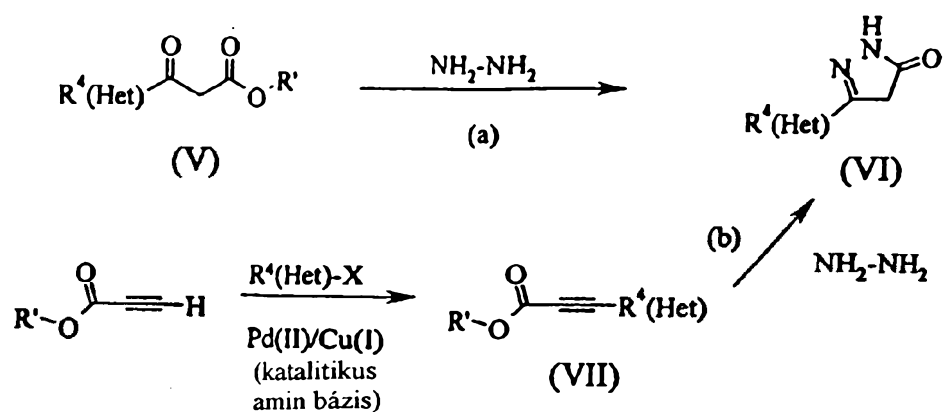




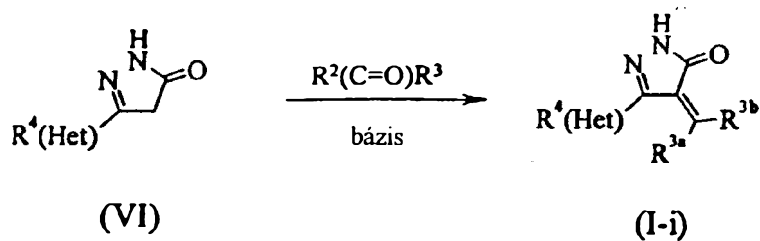
1. reakcióvázlat



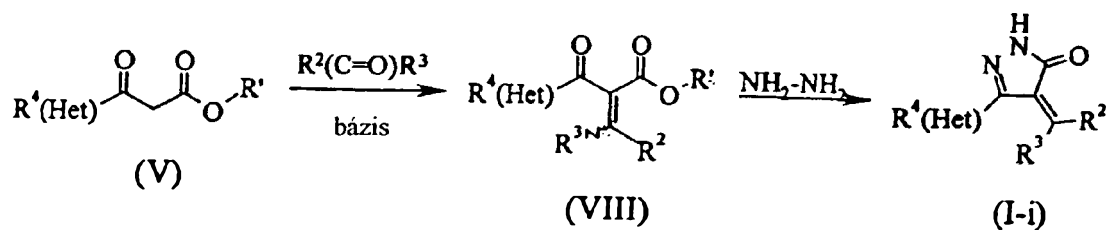
2. reakcióvázlat



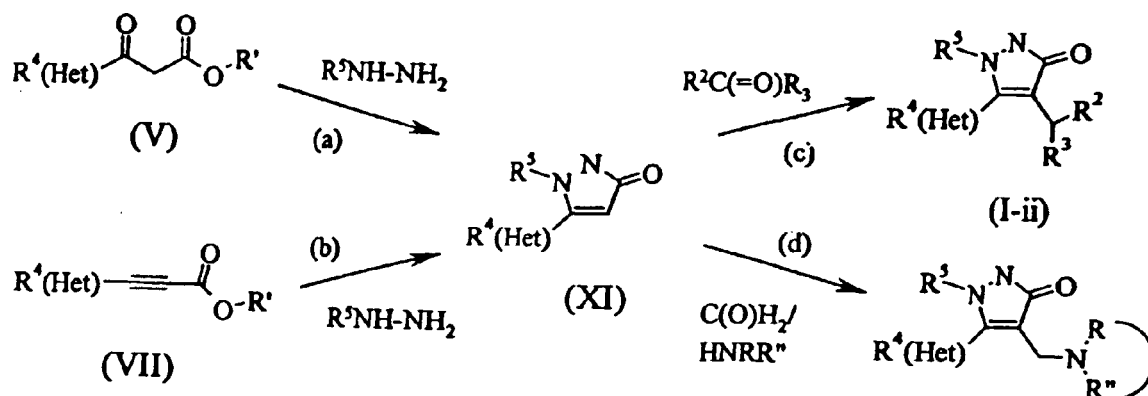
3. reakcióvázlat



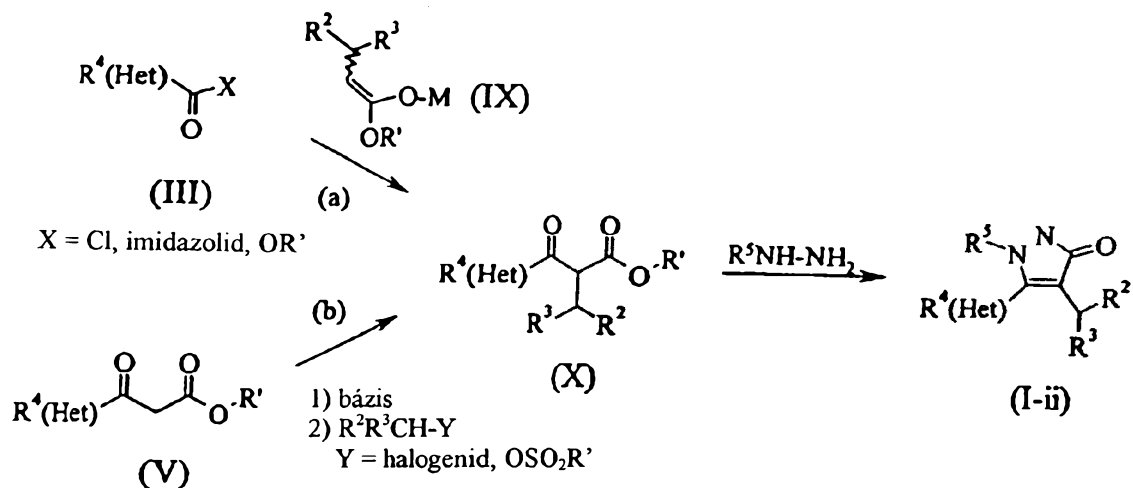
4. reakcióvázlat



5. reakcióvázlat



6. reakcióvázlat



7. reakcióvázlat

