P03 02962

A2

β-KARBOLINSZÁRMAZÉKOK, EZEKET A VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ÉS A VEGYÜLETEK ALKALMAZÁSA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében

---- jelentése adott esetben jelen lévő kovalens kötés;

X jelentése N-atom vagy N-R^4 általános képletű csoport,

R^1 jelentése H-atom vagy szerves csoport;

R^2 jelentése szerves csoport;

R^3 jelentése H-atom;

R^4 jelentése H-atom vagy szerves csoport;

R^5 jelentése szerves csoport;

R^6 jelentése H-atom vagy SO_2-fenilcsoport; és

R^7 jelentése H-atom vagy adott esetben alkoxicsoporttal vagy dialkilaminocsoporttal helyettesített alkilcsoport.

A találmány tárgyköréhez tartoznak továbbá a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint a vegyületek alkalmazása gyógyászati készítmények előállítására.

PK

Jellemző ábra (I) ált. képlet

P03 02962

β-KARBOLINSZÁRMAZÉKOK, EZEKET A VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ÉS A VEGYÜLETEK ALKALMAZÁSA

A2 KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány (I) és (II) általános képletű vegyületekre, ezeket a szomatosztatin receptor altípusokhoz szelektív módon kötődő vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre és a vegyületek szomatosztatin receptor altípusok által közvetített gyógyászati rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyászati készítmények előállítását célzó alkalmazásra vonatkozik. Szomatosztatin (szomatotropin leadását gátló faktor, SRIF) egy eredetileg borjú hipotalamuszából izolált tetradekapeptid hormon [Brazeau és munkatársai: Science **179**, 77-79 (1973)] számos hormon, így növekedési hormonok, prolaktin, glükagon, inzulin és gasztrin leadására széles tartományban szabályozó hatást kiváltónak bizonyult [Bloom, S. R. és Poldack, J. M.: Brit. Med. J. **295**, 288-289 (1987)]. Ezenkívül bizonyos szomatosztatin analógok burjánzásgátló tulajdonságait [Reichlin S., N.: Engl. J. Med. **309**, 1495-1501 (1983)] állapították meg áttételes prosztatarák [Parmar, H. és munkatársai: Clin. Exp. Metastasis **10**, 3-11 (1992)] és férfiakban számos egyéb neuroendokrin daganat esetén [Anthony L. és munkatársai: Acta Oncol., **32**, 217-223 (1993)]. Szomatosztatin anyagcseréje aminopeptidázok és karboxipeptidázok révén rövid időtartamú hatást eredményez.

Szomatosztatin hatásait membránhoz kötött receptorok közvetítik. Biológiai hatásainak különbözősége alapján szomatosztatin receptorokon tanulmányokat folytattak peptidanalógok szerkezet-hatás összefüggéseinek megállapítására, ennek

rán a receptor 5 altípusát fedezték fel [Yamada és munkatársai: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **89**, 251-255 (1992); Raynor, K. és munkatársai: Mol. Pharmacol. **44**, 385-392 (1993)]. E receptorok funkcionális szerepe kiterjedt vizsgálatok tárgya. A különböző szomatosztatin altípusokhoz kötődést a következő állapotok és/vagy betegségek kezelésével kapcsolták össze. A 2 és 5 altípust növekedési hormon elnyomásával és különösen GH-kiválasztó mirigy daganatával (akromegália) és TSH-kiválasztó mirigy daganatával hozták összefüggésbe. A 2 altípus aktiválása (az 5 altípus aktiválása nélkül) prolaktint kiválasztó mirigy daganatának kezelésével van kapcsolatban. Szomatosztatin altípusok aktiválásával összefüggő egyéb indikációk: resztenózis, inzulin és/vagy glükagon gátlása és különösen diabetes mellitus, vér fokozott zsírtartalma, inzulinérzéketlenség, X-szindróma, érbetegség, burjánzásos recehártya-betegség, általános állapotromlás, vesebaj, emésztőrendszeri gyomorsavkiválasztás gátlása és különösen fekélyek, bél- és hasnyálmirigy-sipoly, túlérzékeny bél szindróma, Dumping-szindróma, vízszerű hasmenés, AIDS okozta hasmenés, kemoterápia okozta hasmenés, akut vagy krónikus hasnyálmirigy-gyulladás, gyomor/bélrendszeri hormonkiválasztó mirigyek daganatai, rák, így májdaganat kezelése, ereződés gátlása, gyulladásos rendellenességek, így izületi gyulladás kezelése, nem emberi eredetű átültetett anyag krónikus kilökődése, érplasztikai beavatkozások, átültetett véredények vérzése vagy gyomor/bél vérzés. Szomatosztatin agonisták testtömeg csökkentésére is használhatók.

A gyógyszerkutatásban az egyik kulcsfontosságú kérdés a mellékhatások minimalizálása nagyon hatásos és szelektív hatóanyag-molekulák kidolgozásával. Nem-peptid típusú szerkezetek kifejlesztésével kapcsolatos újabb kísérletek során kis szomatosztatin receptor affinitású vegyületekről számoltak be [Hirschmann, R. és munkatársai: J. Am. Chem. Soc. **115**, 12550-12568 (1993); Papageorgiou C. és Borer X.: Bioorg. Med. Chem. Lett. **6**, 267-272 (1996)].

Ezenkívül (I) és (II) általános képletű vegyületek nátriumcsatorna-blokkolók, ezért hasznos gyógyászati tulajdonságokat mutatnak, különösen hasznosak neurotikus fájdalmak csillapításában. Neurotikus fájdalmak a perifériás vagy központi idegrendszer sérülésével vagy állandó változásával kapcsolatos fájdalmakként írhatók le. Neurotikus fájdalmak klinikai megnyilvánulásai lehetnek égés, áramütés, testtorzulás érzése, allodínia és hiperpátia.

Nátriumcsatorna-blokkoló anyagokról ismertették, hogy számos betegség kezelésében hatásosak. Különösen hasznosak helyi érzéstelenítésre és szabálytalan ritmus kezelésében. Évekkel korábban arról is beszámoltak, hogy nátriumcsatorna--blokkolók hasznosak lehetnek fájdalmak, így neurotikus fájdalmak kezelésében [Tanelian és munkatársai: Pain Forum., **4**(2), 75-80 (1995)]. Igazolták, hogy nátriumcsatorna-blokkolók sérült idegekben szelektív módon elnyomnak rendellenes elhelyezkedésű, idegi eredetű égő érzést, és e mechanizmus révén válik hasznosnak e vegyületeket fájdalom csökkentésére. Ismert nátriumcsatorna-blokkolókkal, így karbamazepinnel fenitoinnal, lidokainnal és mexiletinnel végzett tanulmányok azt

mutatják, hogy közepes dózisokban ezek a hatóanyagok nem nagyon hatásosak neurotikus fájdalmak kezelésében, viszont még e közepes dózisok esetén is számos nemkívánatos mellékhatást váltanak ki, amelyek többek között lehetnek szédülés, hányinger, kábulás, remegés vagy artikulálatlan beszéd. Klinikai vizsgálatokat megelőzően szerzett tapasztalatok azt mutatják, hogy nátriumcsatorna-blokkolók szelektív módon elnyomnak rendhagyó helyű, idegi eredetű égő érzést sérült perifériás és központi idegsejtekben, és vélhetően e mechanizmus alapján hasznosak fájdalom csökkentésében. E hipotézissel összhangban kimutatták, hogy nátriumcsatornák a perifériás idegekben tengelyfonal-sérüléseknél akkumulálódnak [Devor és munkatársai: J. Neurosci., **132**, 1976-1992 (1993)]. Egy megsérült idegben nátriumcsatornák kifejezésének vagy eloszlásának megváltozása ezért jelentősen befolyásolja ilyen típusú sérüléssel kapcsolatos fájdalmak kórélettanát. Alátámasztják ezt az elgondolást azok a viszonylagos eredmények, amelyeket nátriumcsatorna-módosítószerekkel (így görcsoldó szerekkel és helyi érzéstelenítő szerekkel) neurotikus fájdalmak kezelése terén elértek. A fájdalomcsillapítást azonban gyakran számos hátrányos hatás és/vagy a hatásosság korlátozottsága kísérte, ami korlátozta a hatóanyagok tűrését. Látható, hogy továbbra is igény mutatkozik orális hatóanyagok iránt, amelyek hatásosak neurotikus fájdalmak kezelésében, azonban kevesebb mellékhatásuk van.

A találmány feladata továbbá (I) vagy (II) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazásának kidolgozása nátriumcsatornát blokkoló anyagokkal össze-

függő neurotikus fájdalmat csillapító gyógyászati készítmény előállítására, ahol a neurotikus fájdalom eredete többek között lehet perifériás idegbetegség, így trigeminus idegzsába, kezelés utáni idegzsába, ideggyökbetegség, áttételes szövődményt követő idegbeteség, kövérség és égés okozta fájdalom, szélhűdést követő általános fájdalmak, látódombi sérülések és szklerózis multiplex.

Ennek eredményeként a találmány szerinti vegyületek javasolhatók kóroktanában glutamátleadással kapcsolatos kór, rendellenesség vagy klinikai állapot, így pszichiátriai rendellenességek (közöttük skizofrénia, depresszió, szorongás, félelemérzet, figyelemhiány, észlelési rendellenességek, szociális elzárkózottség), hormonális állapotok (GH-felesleg, így diabetes mellitus, érbetegség, és akromegália kezelése során, vagy LH-kiválasztás, így prosztatatúltengés, klimaxos tünetek, feszültség okozta kortikoszteronkiválasztás), anyagcsere okozta agysérülés (alacsony vércukorszint, nem ketózis eredetű magas szérum-glicinkoncentráció - glicin-encefalopátia), szulfit-oxidáz-hiány, májelégtelenséggel járó agyi betegség, hányás, izommerevség, epilepszia, fülzúgás, fájdalmak (így rák, izületi gyulladás okozta fájdalmak), gyógyszerrel (alkohollal, ópium-származékokkal, közöttük ópium hatású szintetikus szerekkel, így petidinnel és metadonnal, továbbá kokainnal, amfetaminnal, barbiturátokkal és egyéb nyugtatókkal, benzodiazepinekkel) való visszaélés és megvonási tünetek kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

A találmány szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása javasolható ezenkívül idegsérüléssel

kapcsolatos bármilyen kóros állapot kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására, ahol a kóros állapot lehet Alzheimer-kór, Huntington-kór, Parkinson-kór, vírus (közöttük HIV) okozta idegdegeneráció, izomsorvadásos laterális szklerózis (ALS), törzsön kívüli bénulás, olivoponto-kisagyi sorvadás (OPCA) és környezeti, exogén idegmérgek hatásai közül választott.

A fentiek alapján a találmány (I) általános képletű vegyületek, racém-diasztereomer elegyeik és optikai izomerjeik, gyógyászatilag elfogadható sóik vagy elővegyületeik vagy az elővegyületek gyógyászatilag elfogadható sói, amely képletben

---- jelentése adott esetben jelen lévő kovalens kötés;

X jelentése N-atom vagy N-R^4 általános képletű csoport, ahol X jelentése N-atom, ha mindkét adott esetben jelen lévő kovalens kötés jelen van, és X jelentése N-R^4 általános képletű csoport, ha az adott esetben jelen lévő kovalens kötések nincsenek jelen;

R^1 jelentése H-atom, -$(CH_2)_m$-C(O)-$(CH_2)_m$-Z^1, -$(CH_2)_m$-Z^1, -$(CH_2)_m$-O-Z^1- vagy -(0-6 szénatomos)alkil-C(O)-NH--$(CH_2)_m$-Z^3 általános képletű csoport, ahol

Z^1 jelentése 1-12 szénatomos alkilcsoport, benzo[b]tiofén-, fenil-, naftil-, benzo[b]furanil-, tiofén-, izoxazolil- és indolilcsoport, (a), (b) és (c) képletű csoport közül választott, adott esetben helyettesített csoport;

R^2 jelentése 1-12 szénatomos alkilcsoport, (0-6 szénatomos)alkil-C(O)-O-Z^5 vagy (0-6 szénatomos)alkil-C(O)-NH--$(CH_2)_m$-Z^3 általános képletű csoport vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport, ahol

Z^5 jelentése H-atom, 1-12 szénatomos alkilcsoport vagy $(CH_2)_m$-arilcsoport,

Z^3 jelentése aminocsoport, 1-12 szénatomos alkilaminocsoport, N,N-di(1-12 szénatomos)alkilaminocsoport, -NH-C(O)-O-$(CH_2)_m$-fenilcsoport, -NH-C(O)-O-$(CH_2)_m$--(1-6 szénatomos)alkilcsoport vagy imidazolil-, piridil-, morfolinil-, piperidinil-, piperazinil-, pirazolidinil-, furanil- és tienilcsoport közül választott, adott esetben helyettesített csoport;

R^3 jelentése H-atom;

R^4 jelentése H-atom, -C(=Y)-N(X^1X^2) vagy -C(=O)X^2 általános képletű csoport vagy X^2, ahol

Y jelentése O- vagy S-atom,

X^2 jelentése -$(CH_2)_m$-Y^1-X^3 általános képletű csoport,

X^3 jelentése H-atom vagy 1-12 szénatomos alkilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, 1-12 szénatomos alkoxicsoport, ariloxicsoport, 1-12 szénatomos alkilaminocsoport, N,N-di(1-12 szénatomos)alkilaminocsoport, -CH-di(1-12 szénatomos)alkoxicsoport vagy fenilcsoport közül választott, adott esetben helyettesített csoport;

R^5 jelentése 1-12 szénatomos alkilcsoport, -$(CH_2)_m$-Y^1-$(CH_2)_m$--fenil-$(X^1)_n$ általános képletű csoport, 3-12 szénatomos cikloalkilcsoport, -$(CH_2)_m$-S-(1-12 szénatomos)alkilcsoport, (1-12 szénatomos)alkil-S-S-(1-12 szénatomos)alkilcsoport, -$(CH_2)_m$-(1-12 szénatomos)alkenilcsoport vagy fenil-, furanil-, tiofén-, pirrolil- és piridilcsoport és (b) képletű csoport közül választott, adott esetben helyettesített csoport, ahol

Y^1 jelentése O- vagy S-atom, NH képletű csoport vagy kovalens kötés;

R^6 jelentése H-atom vagy SO_2-fenilcsoport;

R^7 jelentése H-atom vagy adott esetben alkoxicsoporttal vagy dialkilaminocsoporttal helyettesített alkilcsoport;

ahol az adott esetben helyettesített csoportok vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport a következők közül egymástól függetlenül választott helyettesítőkkel egy- vagy többszörösen helyettesített(ek): fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OH$, $-SO_2NH_2$, $-CN$, $-N_3$ vagy $-OCF_3$ képletű csoport, 1-12 szénatomos alkoxicsoport, $-(CH_2)_m$-fenil-$(X^1)_n$, -NH-CO-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, -S-fenil-$(X^1)_n$, -O-$(CH_2)_m$-fenil-$(X^1)_n$, $-(CH_2)_m$-C(O)-O-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, $-(CH_2)_m$-C(O)-(1--6 szénatomos)alkilcsoport, -O-$(CH_2)_m$-NH_2, -O-$(CH_2)_m$-NH-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, -O-$(CH_2)_m$-N-di[(1-6 szénatomos)alkilcsoport] és -(0-12 szénatomos)alkil-$(X^1)_n$ általános képletű csoport, ahol

X^1 jelentése az egyes előfordulásokban egymástól függetlenül hidrogén-, klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom, $-NO_2$, $-OH$, $-CF_3$ vagy $-OCF_3$ képletű csoport, 1-12 szénatomos alkilcsoport, 1-12 szénatomos alkoxicsoport, -S-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, $-(CH_2)_m$-aminocsoport, $-(CH_2)_m$-NH-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, $-(CH_2)_m$-N-di[(1-6 szénatomos)-alkilcsoport], $-(CH_2)_m$-fenilcsoport vagy $-(CH_2)_m$-NH-(3-6 szénatomos)cikloalkilcsoport;

m értéke az egyes előfordulásokban egymástól függetlenül 0 vagy 1-től 6-ig terjedő egész szám;

n értéke az egyes előfordulásokban egymástól függetlenül 1--től 5-ig terjedő egész szám.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol

X jelentése NH képletű csoport;

R^1 jelentése hidrogénatom; R^2 jelentése $-CH(CH_3)_2-CO-NH-(CH_2)_m-Z^3$ általános képletű csoport, ahol m értéke R^2 jelentésében 1, 2 vagy 3;

Z^3 jelentése imidazolil-, piridil-, morfolino- vagy N,N-dietilaminocsoport;

R^5 jelentése propil-, n-butil-, n-pentil-, $-(CH_2)-O-(CH_2)$-fenil-, 2-nitro-3-OMe-fenil-, p-terc-butilfenil-, m-OMe-fenil-, o--OMe-fenil-, p-nitrofenil-, $-(CH_2)_2$-S-Me-, ciklohexil-, m--brómfenil-, p-S-Me-fenil-, p-N,N-dimetilaminofenil- vagy m-metilfenilcsoport vagy (b) képletű csoport;

R^6 jelentése hidrogénatom; és

R^7 jelentése hidrogénatom.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol

X jelentése NH képletű csoport;

R^1 jelentése hidrogénatom;

R^2 jelentése fenilcsoport;

R^5 jelentése propil-, n-butil-, n-pentil-, n-heptil-, izobutil-, neopentil-, ciklopropil-, ciklohexil-, $-(CH_2)_2$-S-metil-, fenil-, $-(CH_2)-O-(CH_2)$-fenil-, 2-nitro-3-OMe-fenil-, p-terc-butilfenil-, o-OMe-fenil-, m-OMe-fenil-, p-OMe-fenil-, 3,4,5-tri--OMe-fenil-, p-butoxifenil-, 3-etoxi-4-metoxifenil-, o-nitrofenil-, p-nitrofenil-, p-OCF_3-fenil-, o-CF_3-fenil-, 3-F-4-OMe--fenil-, o-F-fenil-, o-Br-fenil-, m-Br-fenil-, p-Br-fenil-, 2,4-

-diklórfenil-, 3,4-diklórfenil-, p-[3-(N,N-dimetilamino)propoxi]fenil-, $-(CH_2)_2$-S-metil-, p-(metil-CO-NH-)fenil-, p-terc-butilfenil-, p-hidroxifenil-, p-(-S-metil)fenil-, p(-S-terc-butil)fenil-, p-N,N-dimetilaminofenil-, m-metilfenil-, 3-hidroxi-4-OMe-fenil- vagy p-fenilfenilcsoport, (b) vagy (d) képletű csoport;

R^6 jelentése hidrogénatom, és

R^7 jelentése hidrogénatom.

További előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, ahol

X jelentése NH képletű csoport;

R^1 jelentése hidrogénatom;

R^2 jelentése p-OMe-fenil- vagy p-nitrofenilcsoport;

R^5 jelentése n-butil-, n-pentil-, n-hexil-, izobutil-, ciklohexil-, $-(CH_2)_2$-S-metil-, fenil-, m-OMe-fenil-, 2-nitro-3-OMe-fenil-, p-nitrofenil-, p-terc-butilfenil-, p-tiometilfenil-, m-Br-fenil-, 2-OMe-4-dimetilamino-fenil-, p-[3-(N,N-dimetilamino)propoxi]fenil, p-dimetilaminofenil, 3-nitro-4-Cl-fenil-, $-(CH_2)$-O-$-(CH_2)$-fenilcsoport vagy (b) képletű csoport;

R^6 jelentése hidrogénatom, és

R^7 jelentése hidrogénatom.

A találmány továbbá (II) általános képletű vegyületek, racém-diasztereomer elegyeik és optikai izomerjeik, gyógyászatilag elfogadható sóik vagy elővegyületeik vagy az elővegyületek gyógyászatilag elfogadható sói, amely képletben

---- jelentése adott esetben jelen lévő kovalens kötés;

J^1 jelentése N-R^6 általános képletű csoport vagy S-atom;

J^2 jelentése N-R^1 általános képletű csoport vagy O- vagy S-atom;

X jelentése N-atom vagy N-R^4 általános képletű csoport, ahol X jelentése N-atom, ha mindkét adott esetben jelen lévő kovalens kötés jelen van, és X jelentése N-R^4 általános képletű csoport, ha az adott esetben jelen lévő kovalens kötések nincsenek jelen;

R^1 jelentése H-atom, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_m-Z^1$, $-(CH_2)_m-Z^1$, $-(CH_2)_m-O-Z^1-$ vagy -(0-6 szénatomos)alkil-C(O)-NH-$-(CH_2)_m-Z^3$ általános képletű csoport, ahol

Z^1 jelentése 1-12 szénatomos alkilcsoport, benzo[b]tiofén-, fenil-, naftil-, benzo[b]furanil-, tiofén-, izoxazolil- és indolilcsoport, (a), (b) és (c) képletű csoport közül választott, adott esetben helyettesített csoport;

R^2 jelentése 1-12 szénatomos alkilcsoport, (0-6 szénatomos)alkil-C(O)-O-Z^5 vagy (0-6 szénatomos)alkil-C(O)-NH-$-(CH_2)_m-Z^3$ általános képletű csoport vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport, ahol

Z^5 jelentése H-atom, 1-12 szénatomos alkilcsoport vagy $(CH_2)_m$-arilcsoport,

Z^3 jelentése aminocsoport, 1-12 szénatomos alkilaminocsoport, N,N-di(1-12 szénatomos)alkilaminocsoport, -NH-C(O)-O-$(CH_2)_m$-fenilcsoport, -NH-C(O)-O-$(CH_2)_m$--(1-6 szénatomos)alkilcsoport vagy fenilcsoport, imidazolil-, piridil-, morfolinil-, piperidinil-, piperazinil-, pirazolidinil-, furanil- és tienilcsoport közül választott, adott esetben helyettesített csoport;

R^3 jelentése H-atom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport;

R^4 jelentése H-atom, $-C(=Y)-N(X^1X^2)$ vagy $-C(=O)X^2$ általános képletű csoport vagy X^2, ahol

Y jelentése O- vagy S-atom,

X^2 jelentése H-atom vagy $-(CH_2)_m-Y^1-X^3$ általános képletű csoport,

X^3 jelentése H-atom vagy 1-12 szénatomos alkilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, 1-12 szénatomos alkoxicsoport, ariloxicsoport, 1-12 szénatomos alkilaminocsoport, N,N-di(1-12 szénatomos)alkilaminocsoport, -CH-di(1-12 szénatomos)alkoxicsoport vagy fenilcsoport közül választott, adott esetben helyettesített csoport;

R^5 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H-atom, 1-12 szénatomos alkilcsoport, $-(CH_2)_m-Y^1-(CH_2)_m$-fenil-$(X^1)_n$ általános képletű csoport, 3-12 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-12 szénatomos cikloalkenilcsoport, $-(CH_2)_m-S-$(1-12 szénatomos)alkilcsoport, (1-12 szénatomos)alkil-S-S-(1-12 szénatomos)alkilcsoport, $-(CH_2)_m-$(1-12 szénatomos)alkenilcsoport vagy fenil-, furanil-, tiofén-, pirrolil- és piridilcsoport és (e) általános képletű csoport közül választott, adott esetben helyettesített csoport, azzal a megkötéssel, hogy R^5 és R^8 közül az egyik helyettesítő jelentése H-atomtól eltérő;

vagy R^5 és R^8 azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, (f) általános képletű csoportot, spiro(4-12 szénatomos)-cikloalkilcsoportot, (g) vagy (h) képletű csoportot alkotnak, ahol

Y^1 jelentése O- vagy S-atom, NH képletű csoport vagy kovalens kötés,

A jelentése kovalens kötés, -CO-, -C(O)O-, -C(O)NH-, -C(S)NH- vagy $-SO_2-$ képletű csoport;

B jelentése kovalens kötés vagy $-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport, ahol q értéke 1-től 6-ig terjedő egész szám;

J^3 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben helyettesített fenilcsoport, adott esetben helyettesített heteroarilcsoport vagy $N(R^9R^{10})$ általános képletű csoport, ahol R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport, vagy R^9 és R^{10} azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, a nitrogénatomot beleértve 5-8-tagú gyűrűt képeznek, ahol a gyűrűatomok egyike adott esetben oxigénatom vagy NR^{11} általános képletű csoport lehet, ahol R^{11} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, -C-(O)-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, adott esetben helyettesített fenil(0-6 szénatomos)alkilcsoport, $-C(O)-N(V^1V^2)$ vagy $-C(S)-N(V^1V^2)$ általános képletű csoport, ahol V^1 és V^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben helyettesített fenil(0-6 szénatomos)alkilcsoport;

R^6 jelentése H-atom vagy SO_2-fenilcsoport;

R^7 jelentése hidrogén-, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, $-CF_3$, $-NO_2$, -OH, $-SO_2NH_2$, -CN, $-N_3$ vagy $-OCF_3$ képletű csoport, 1-12 szénatomos alkoxicsoport, $-(CH_2)_m$-fenil-$-(X^1)_n$, -NH-CO-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, -S-(1-12 szénatomos)alkilcsoport, -S-fenil-$(X^1)_n$, -O-$(CH_2)_m$-fenil-$-(X^1)_n$, $-(CH_2)_m-C(O)-O-$(1-6 szénatomos)alkilcsoport, $-(CH_2)_m-C(O)-$(1-6 szénatomos)alkilcsoport, -O-$(CH_2)_m$-

$-NH_2$, $-O-(CH_2)_m-NH-$(1-6 szénatomos)alkilcsoport, $-O-(CH_2)_m-N-$di[(1-6 szénatomos)alkilcsoport] és -(0-12 szénatomos)alkil-$(X^1)_n$ általános képletű csoport;

ahol az adott esetben helyettesített csoportok vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport a következők közül egymástól függetlenül választott helyettesítőkkel egy- vagy többszörösen helyettesített(ek): fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OH$, $-SO_2NH_2$, $-CN$, $-N_3$ vagy $-OCF_3$ képletű csoport, 1-12 szénatomos alkoxicsoport, $-(CH_2)_m$-fenil-$(X^1)_n$, -NH-CO-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, -S-(1-12 szénatomos)alkilcsoport, -S-fenil-$(X^1)_n$, $-O-(CH_2)_m$-fenil-$(X^1)_n$, $-(CH_2)_m-C(O)-O-$(1-6 szénatomos)alkilcsoport, $-(CH_2)_m-C(O)-$(1-6 szénatomos)alkilcsoport, $-O-(CH_2)_m-NH_2$, $-O-(CH_2)_m-NH-$(1-6 szénatomos)alkilcsoport, $-O-(CH_2)_m-N-$di[(1-6 szénatomos)alkilcsoport] és -(0-12 szénatomos)alkil-$(X^1)_n$ általános képletű csoport, ahol

X^1 jelentése az egyes előfordulásokban egymástól függetlenül hidrogén-, klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom, $-NO_2$, $-OH$, $-CF_3$ vagy $-OCF_3$ képletű csoport, 1-12 szénatomos alkilcsoport, 1-12 szénatomos alkoxicsoport, -S-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, $-(CH_2)_m$-aminocsoport, $-(CH_2)_m-NH-$(1-6 szénatomos)alkilcsoport, $-(CH_2)_m-N-$di[(1-6 szénatomos)-alkilcsoport], $-(CH_2)_m$-fenilcsoport vagy $-(CH_2)_m-NH-$(3-6 szénatomos)cikloalkilcsoport;

m értéke az egyes előfordulásokban egymástól függetlenül 0 vagy 1-től 6-ig terjedő egész szám; és

n értéke az egyes előfordulásokban egymástól függetlenül 1--től 5-ig terjedő egész szám.

A (II) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok szűkebb körét alkotó olyan (IIa) általános képletű vegyületek, ahol

R^3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R^5 jelentése hidrogénatom vagy metil-, etil-, butil-, pentil- vagy hexilcsoport;

R^8 jelentése etil-, butil-, pentil-, hexil- vagy ciklohexilcsoport; vagy R^5 és R^8 együtt azzal a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak, spirociklohexil-, spirocikloheptil- vagy spiroadamantilcsoportot, (g) vagy (h) képletű csoportot vagy (f) általános képletű csoportot alkotnak, ahol

A jelentése kovalens kötés vagy -C(O)O- képletű csoport;

B jelentése kovalens kötés, $-(CH_2)-$ vagy $-(CH_2)_2-$ képletű csoport;

J^3 jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport; és

R^7 jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom vagy metil-, hidroxil-, -O-metil- vagy $-O-CH_2$-fenilcsoport.

Előnyösebbek az olyan (IIa) általános képletű vegyületek, ahol

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 együtt (i) képletű csoportot alkotnak, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 együtt (g) képletű csoportot alkotnak, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 együtt (j) képletű csoportot alkotnak, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 együtt (h) képletű csoportot alkotnak, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú, vagy e vegyület hidrokloridja;

R^3 jelentése metilcsoport, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport R konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 együtt (k) képletű csoportot alkotnak, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú, vagy e vegyület hidrokloridja;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-O-CH_2-fenilcsoport, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 együtt (l) képletű csoportot alkotnak, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú, vagy e vegyület hidrokloridja;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 együtt (m) képletű csoportot alkotnak, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^4 jelentése metilcsoport, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport R--konfigurációjú;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 7-fluoratom, R^5 és R^8 jelentése n-pentilcsoport és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 jelentése n--hexilcsoport, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 jelentése hidrogénatom, és R^8 jelentése S-konfigurációjú hexilcsoport, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú, vagy a vegyület fumarátja;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 jelentése n--butilcsoport, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú, vagy a vegyület fumarátja;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 együtt (n) képletű csoportot alkotnak, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 jelentése n--butilcsoport, és az imidazolilcsoport S-konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 jelentése etilcsoport, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 jelentése n--pentilcsoport, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 jelentése metilcsoport, és R^8 jelentése ciklohexilcsoport, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-metilcsoport, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 7-fluoratom, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-metoxicsoport, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-hidroxilcsoport, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-fluoratom, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye, vagy a vegyület hidrokloridja;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 8-metilcsoport, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-metilcsoport, R^5 és R^8 jelentése n-pentilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye; vagy

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-klóratom, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye.

Még előnyösebbek az olyan (IIa) általános képletű vegyületek, ahol

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 jelentése hidrogénatom, és R^8 jelentése S-konfigurációjú hexilcsoport, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú, vagy a vegyület fumarátja;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú, vagy a vegyület fumarátja;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 együtt (n) képletű csoportot alkotnak, és az imidazolilcsoport R--konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 jelentése n--butilcsoport, és az imidazolilcsoport S-konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 jelentése etilcsoport, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 jelentése n--pentilcsoport, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 jelentése metilcsoport, és R^8 jelentése ciklohexilcsoport, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-metilcsoport, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 7-fluoratom, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-metoxicsoport, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-hidroxilcsoport, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-fluoratom, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye, vagy a vegyület hidrokloridja;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 8-metilcsoport, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-metilcsoport, R^5 és R^8 jelentése n-pentilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye; vagy

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-klóratom, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye.

A találmány ezenkívül gyógyászati készítmény, amely egy fentiek szerinti (I) vagy (II) általános képletű vegyületet vagy abból képzett gyógyászatilag elfogadható sót és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

A találmány továbbá (I) vagy (II) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása egy vagy több szomatosztatin receptor altípusból agonista hatást kiváltó gyógyászati készítmény előállítására.

A találmány továbbá (I) vagy (II) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása egy vagy több szomatosztatin receptor altípusból antagonista hatást kiváltó gyógyászati készítmény előállítására.

A találmány továbbá (I) vagy (II) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása egy vagy több szomatosztatin receptor altípus kötődését kiváltó gyógyászati készítmény előállítására.

A találmány továbbá (I) vagy (II) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása akromegália, resztenózis, Crohn-féle betegség, szisztémás szkleró-

zis, külső és belső hasnyálmirigy-álciszták és hasvízkór, VIPoma, neszidoblasztózis, fokozott inzulintermelés, gasztrinóma, Zollinger-Ellison-szindróma, hasmenés, AIDS okozta hasmenés, kemoterápia okozta hasmenés, progresszív bőrkeményedés, túlérzékeny bél szindróma, hasnyálmirigy-gyulladás, vékonybél-elzáródás, gyomor/nyelőcső reflux, nyombél/gyomor reflux, Cushing-féle szindróma, ivarmirigy-tropinoma, mellékpajzsmirigy-túlműködés, Graves-betegség, cukorbaj okozta idegbetegség, Paget-betegség, policisztás petefészek-betegség, rák, rák okozta leromlás, magas vérnyomás, étkezés utáni magas vérnyomás, fokozott félelemérzet, GH- vagy TSH--kiválasztó mirigydaganat kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

A találmány továbbá (I) vagy (II) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása diabetes mellitus, vér fokozott zsírtartalma, inzulinérzéketlenség, X-szindróma, érbetegség, burjánzásos recehártya-betegség, általános állapotromlás, vesebaj, emésztőrendszeri fekélyek, bél- és hasnyálmirigy-sipoly, Dumping-szindróma, vízszerű hasmenés, akut vagy krónikus hasnyálmirigy-gyulladás, gyomor/bélrendszeri hormonkiválasztó mirigyek daganatai, ereződés, gyulladásos rendellenességek, nem emberi eredetű átültetett anyag krónikus kilökődése, érplasztikai beavatkozások, átültetett véredények vérzése vagy gyomor/bél vérzés kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

A találmány továbbá (I) vagy (II) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása *heli-*

cobacter pylori szaporodását gátló gyógyászati készítmény előállítására.

A találmány ezenkívül az (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása nátriumcsatornát blokkoló gyógyászati készítmény előállítására.

A találmány továbbá a (II) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása nátriumcsatornát blokkoló gyógyászati készítmény előállítására.

A találmány ezenkívül az (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása neurotikus fájdalmat csillapító gyógyászati készítmény előállítására.

A találmány továbbá a (II) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása neurotikus fájdalmat csillapító gyógyászati készítmény előállítására.

A találmány ezenkívül gyógyászati készítmény helyi fájdalomcsillapításra, amely egy (I) általános képletű vegyületet vagy abból képzett gyógyászatilag elfogadható sót és adott esetben gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

A találmány továbbá gyógyászati készítmény helyi fájdalomcsillapításra, amely egy (II) általános képletű vegyületet vagy abból képzett gyógyászatilag elfogadható sót és adott esetben gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

A találmány ezenkívül (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása kóroktanában glutamátleadással kapcsolatos bármilyen kór, rendellenesség vagy klinikai állapot kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására. Előnyös az olyan alkalmazás, ahol a kór, rendellenesség vagy klinikai állapot pszichiátriai rendellenes-

ségek, hormonális állapotok, anyagcsere okozta agysérülés, szulfitoxidáz-hiány, májelégtelenséggel járó agyi betegség, hányás, izommerevség, fülzúgás, fájdalmak, gyógyszerrel való visszaélés és megvonási tünetek közül van választva.

A találmány tovább (II) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása kóroktanában glutamátleadással kapcsolatos bármilyen kór, rendellenesség vagy klinikai állapot kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására. Előnyös az olyan alkalmazás, ahol a kór, rendellenesség vagy klinikai állapot pszichiátriai rendellenességek, hormonális állapotok, anyagcsere okozta agysérülés, szulfitoxidáz-hiány, májelégtelenséggel járó agyi betegség, hányás, izommerevség, fülzúgás, fájdalmak, gyógyszerrel való visszaélés és megvonási tünetek közül van választva.

A találmány ezenkívül (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása idegsérüléssel kapcsolatos bármilyen kóros állapot kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására. Előnyös az olyan alkalmazás, ahol a kóros állapot Alzheimer-kór, Huntington-kór, Parkinson-kór, vírus (közöttük HIV) okozta idegdegeneráció, izomsorvadásos laterális szklerózis (ALS), törzsön kívüli bénulás, olivoponto-kisagyi sorvadás (OPCA) és környezeti, exogén idegmérgek hatásai közül van választva.

A találmány tovább (II) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása idegsérüléssel kapcsolatos bármilyen kóros állapot kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására. Előnyös az olyan alkalmazás, ahol a kóros állapot Alzheimer-kór, Huntington-kór, Parkin-

son-kór, vírus (közöttük HIV) okozta idegdegeneráció, izomsorvadásos laterális szklerózis (ALS), törzsön kívüli bénulás, olivoponto-kisagyi sorvadás (OPCA) és környezeti, exogén idegmérgek hatásai közül van választva.

A találmány ezenkívül (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

A találmány ezenkívül (II) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

A találmány ezenkívül (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása epilepszia kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

A találmány ezenkívül (II) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása epilepszia kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

Szakember felismeri, hogy e találmány ismertetése kapcsán felsorolt bizonyos helyettesítők - egymással vagy a vegyületekben heteroatomokkal kombinálva - csökkent kémiai stabilitásúak lehetnek. Az ilyen csökkent kémiai stabilitású vegyületek nem előnyösek.

Általánosan az (I) és (II) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a molekulaszintézisben ismert módszereket alkalmazó eljárásokkal. Az (I) és (II) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló bizonyos eljárások a találmány oltalmi körébe tartoznak, ezeket a következő reakcióvázlatokkal és példákkal szemléltetjük.

Az előzőekben ismertetett szerkezeti képletekben és a találmány leírásában használt kifejezések egyéb utalás hiányában a következő módon értelmezendők.

Az alkilcsoport kifejezésen megadott lánchosszúságú egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot értünk. Ilyen alkilcsoportok többek között a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, hexil- és izohexilcsoport.

A meghatározásokban előforduló „0 szénatomos alkilcsoport" kifejezés egyszeres kovalens kötést jelent.

Az alkoxicsoport kifejezésen megadott lánchosszúságú egyenes vagy elágazó láncú alkoxicsoportot értünk. Alkoxicsoportokra példa többek között a metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, terc-butoxi-, pentoxi-, izopentoxi-, hexoxi- vagy izohexoxicsoport.

A halogénatom vagy „halo" kifejezésen fluor-, klór-, bróm- és jódatomot értünk.

A cikloalkilcsoport kifejezés megadott szénatomszámú, szakember számára ismert monocikloalkilcsoportot (így ciklopentil- vagy ciklohexilcsoportot), bicikloalkilcsoportot (így biciklo[2.2.1]hepta-2,5-diént) vagy tricikloalkilcsoportot (így adamantilcsoportot) foglal magában, amely adott esetben kettős vagy hármas kötés(eke)t tartalmazhat.

Az arilcsoport kifejezésen a technika állásából ismert aromás gyűrűket értjük, amelyek lehetnek monociklusos, biciklusos vagy triciklusos gyűrűk, többek között fenil-, naftil-, indenil-, azulenil- és antracéncsoport.

A heterociklus kifejezés egy vagy több heteroatomot, így oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatomot tartalmazó monociklusos, biciklusos és triciklusos rendszereket foglal magában. A gyűrűrendszerek lehetnek aromásak, többek között piridin, indol, kinolin, pirimidin, tiofén (amelyből származtatott csoport tienilcsoportként is ismert), furán, benzotiofén, tetrazol, dihidroindol, indazol, N-formilindol, benzimidazol, tiazol és tiadiazol. A gyűrűrendszerek lehetnek nemaromásak, így pirrolidin, piperidin és morfolin.

Az igénypontokban az

„R^9 és R^{10} azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, a nitrogénatomot beleértve 5-8-tagú gyűrűt képeznek, ahol a gyűrűatomok egyike adott esetben oxigénatom vagy NR^{11} általános képletű csoport lehet, ahol R^{11} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, -C(O)-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, adott esetben helyettesített fenil(0-6 szénatomos)alkilcsoport, -C(O)-$N(V^1V^2)$ vagy -C(S)--$N(V^1V^2)$ általános képletű csoport, ahol V^1 és V^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport"

kifejezésen azt értjük, hogy az -NR^9R^{10} általános képletű csoport (o) vagy (p) általános képletű csoport alakban van, ahol R^{11} jelentése a fentiekben megadott, és az ívek a gyűrű szénatomjait jelképezik (az ívek szimmetrikus jellege azonban nem azt jelzi, hogy azok szükségszerűen azonos számú szénatomot tartalmaznak).

Vegyész szakember felismeri, hogy a találmány ismertetése kapcsán felsorolt heteroatomtartalmú helyettesítők bizonyos

kombinációi olyan vegyületeket határoznak meg, amelyek fiziológiai körülmények között kevésbé stabilak. Ennek megfelelően az ilyen vegyületek kevésbé előnyösek.

Ha a leírásban alkalmazott valamely kémiai szerkezetből nyíl indul ki, a nyíl a kapcsolódás helyét jelzi. Így a (q) képletű szerkezet pentilcsoportot jelöl. Gyűrűs csoporton áthúzott nyíl azt jelzi, hogy a gyűrűs csoport bármelyik rendelkezésre álló kötési ponton keresztül kapcsolódhat, így az (r) általános képletű csoport azt jelenti, hogy a fenilcsoport az X csoporthoz képest kapcsolódhat orto-, meta- vagy para-helyzetben. Biciklusos vagy triciklusos csoporton áthúzott nyíl azt jelöli, hogy a biciklusos vagy triciklusos gyűrű bármelyik gyűrűben rendelkezésre álló bármelyik kötési ponton keresztül kapcsolódhat, így az (s) csoport azt jelenti, hogy az indolcsoport kapcsolódhat a gyűrű fenilrészén vagy a nitrogénatomot tartalmazó gyűrűrészen keresztül.

A (II) általános képletre adott meghatározásban ha R^5 és R^8 jelentése azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak többek között (f) általános képletű csoportot alkot, akkor a gyűrűben feltüntetett * jelöli azt a szénatomot, amelyhez R^5 és R^8 kapcsolódik - ezáltal spirovegyületet alkotva.

A találmány szerinti vegyületek belső vázának számozását az (A) képlet mutatja.

A találmány szerinti vegyülettel vagy gyógyászati készítménnyel végzett kezelésen emlősben, különösen emberben előforduló állapot bármilyen kezelését értjük, amely többek között lehet:

(i) a betegség előfordulásának meggátlása a betegségre hajlamos olyan egyedben, amelyben a betegséget még nem diagnosztizálták;

(ii) az állapot meggátlása, vagyis kifejlődésének megállítása vagy

(iii) az állapot enyhítése, vagyis a fájdalom tünetének csökkentése.

A leírásban az egyed kifejezésen a találmány szerinti vegyületet bevevő - előnyösen emlőst, legelőnyösebben humán - beteget értjük.

Nátriumcsatorna-blokkoló beadásával kezelhető kóros állapot kifejezésen valamennyi olyan beteg állapotot értjük, amely általánosan elfogadottan hasznosan kezelhető általánosságban nátriumcsatorna-blokkolókkal, továbbá olyan beteg állapotokat, amelyek a találmány szerinti sajátos nátriumcsatorna-blokkolókkal, az (I) és (II) általános képletű vegyületekkel hasznosan kezelhetők. Ilyen kóros állapotok többek között a perifériás ideggyengeség, így a trigeminus idegzsába, poszterápiás idegzsába, cukorbaj okozta ideggyengeség, nyelvi-garati idegzsába, ágyéki és nyaki radikulopátia, szimpatikus reflex zavara és égő idegfájdalom, metasztatikus beszűrődést követő szekunder idegzsába, adiposis dolorosa és égési fájdalmak, valamint hűdés, látódomb-sérülések és sclerosis multiplex által kiváltott központi fájdalmas állapotok.

A gyógyászatilag hatásos mennyiség kifejezés az (I) vagy (II) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója olyan mennyiségét jelöli, amely a fentiekben meghatározott kezelés kiváltásához elégséges - ha ilyen kezelésre szo-

ruló emlősnek adjuk be. A gyógyászatilag hatásos mennyiség függ az egyedtől és a kezelt állapottól, a tünetek súlyosságától és a beadás módjától, ennek meghatározása szakember köteles tudásához tartozik. A gyógyászatilag hatásos mennyiség kifejezés implicit módon magában foglalja a beadott vegyület mennyiségét, ha az a találmány szerinti gyógyászati készítmény komponense.

A találmány szerinti vegyületekben legalább egy aszimmetriacentrum van, amelyet az (I) és (II) általános képletekben * jelöl. A molekulában lévő különböző helyettesítők természetétől függően a molekulában további aszimmetriacentrumok lehetnek jelen. Minden ilyen aszimmetriacentrum két optikai izomert létesít, és az összes ilyen optikai izomer - elválasztva, tisztán vagy részlegesen tisztított optikai izomerként, ezek racém elegyeiként vagy diasztereomer elegyeiként - a találmány oltalmi körébe tartozik.

A találmány szerinti vegyületek általánosságban izolálhatók gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik alakjában, így szervetlen vagy szerves savakat alkalmazva előállított sókként. Ehhez alkalmas savak többek között: sósav, salétromsav, kénsav, foszforsav, ecetsav, propionsav, maleinsav, borostyánkősav, D-borkősav, L-borkősav, malonsav és metánszulfonsav. Ezenkívül savas csoportot, így karboxicsoportot tartalmazó bizonyos vegyületeket izolálhatunk szervetlen sóik alakjában, ahol az ellenion többek között lehet nátrium-, kálium-, lítium-, kalcium- és magnéziumion, valamint szerves bázisokból származtatott ellenion.

A gyógyászatilag elfogadható sókat oly módon képezzük, hogy az (I) vagy (II) általános képletű vegyület 1 egyenértéknyi mennyiségét a kívánt sónak megfelelő sav 1 ekvivalens névleges mennyiségével érintkeztetjük. A kapott só feldolgozása és elválasztása szakember számára ismert módon történik.

Amint a technika állásából ismert, szomatosztatin agonistái és antagonistái hasznosak számos gyógyászati állapot és betegség kezelésében, amelyek többek között lehetnek H. pylori szaporodásának gátlása, akromegália, resztenózis, Crohn-féle betegség, szisztémás szklerózis, külső és belső hasnyálmirigy--álciszták és hasvízkór, VIPoma, neszidoblasztózis, fokozott inzulintermelés, gasztrinóma, Zollinger-Ellison-szindróma, hasmenés, AIDS okozta hasmenés, kemoterápia okozta hasmenés, progresszív bőrkeményedés, túlérzékeny bél szindróma, hasnyálmirigy-gyulladás, vékonybél-elzáródás, gyomor/nyelőcső reflux, nyombél/gyomor reflux, belső elválasztású mirigyekkel kapcsolatos betegségek és/vagy állapotok, így Cushing-féle szindróma, ivarmirigy-tropinoma, mellékpajzsmirigy-túlműködés, Graves-betegség, cukorbaj okozta idegbetegség, Paget--betegség, policisztás petefészek-betegség, rák különböző válfajai, így pajzsmirigyrák, májrák, leukémia, agyrák és rákkal kapcsolatos állapotok, így rák okozta leromlás, alacsony vérnyomás, étkezés utáni alacsony vérnyomás, fokozott félelemérzet, GH- vagy TSH-kiválasztó mirigy daganata. A 2 altípusú receptor aktiválása - az 5 altípusú receptor aktiválása nélkül - összefüggésben van prolaktint kiválasztó mirigy daganatának kezelésével. A szomatosztatin altípusok aktiválásával összefüggő egyéb indikációk inzulin és/vagy glükagon gátlása, kö-

zelebbről diabetes mellitus, vér fokozott zsírtartalma, inzulinérzéketlenség, X-szindróma, érbetegség, burjánzásos recehártya-betegség, általános állapotromlás, vesebaj, emésztőrendszeri fekélyek, bél- és hasnyálmirigy-sipoly, Dumping-szindróma, vízszerű hasmenés, akut vagy krónikus hasnyálmirigy-gyulladás, gyomor/bélrendszeri hormonkiválasztó mirigyek daganatai, ereződés, gyulladásos rendellenességek, nem emberi eredetű átültetett anyag krónikus kilökődése, érplasztikai beavatkozások, átültetett véredények vérzése vagy gyomor/bél vérzés kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény. Szomatosztatin agonisták használhatók betegek testtömegének csökkentésére is. Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek hasznosak az előzőekben ismertetett alkalmazásokhoz.

Ennek megfelelően a találmány továbbá gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként legalább egy (I) vagy (II) általános képletű vegyületet tartalmaz gyógyászatilag elfogadható hordozó mellett.

A találmány szerinti vegyületek beadhatók orálisan, parenterálisan (így intramuszkuláris, intraperitoneális, intravénás vagy szubkután injekció vagy implantátum alakjában), nazálisan, vaginálisan, rektálisan, szublinguálisan vagy helyileg, és gyógyászatilag elfogadható hordozókkal az egyes beadási módokhoz alkalmas adagolási alakokban formálhatók.

Orális beadásra szolgáló szilárd adagolási alakok többek között lehetnek kapszula, tabletta, pirula, por és granulátum. Az ilyen szilárd adagolási alakokban a hatóanyagot legalább egy gyógyászatilag elfogadható inert hordozóval keverjük, amely többek között lehet szacharóz, laktóz vagy keményítő.

Az ilyen adagolási alakok a szokásos gyakorlatnak megfelelően az ilyen inert hígítókon kívül további anyagokat is tartalmazhatnak, amelyek többek között lehetnek csúsztatószerek, így magnézium-sztearát. Kapszulák, tabletták és pirulák esetén az adagolási alakok pufferolószereket is tartalmazhatnak. Tablettákat és pirulákat ezenkívül előállíthatunk bélben oldódó bevonatokkal.

Orális beadásra szolgáló folyékony adagolási alakok többek között lehetnek gyógyászatilag elfogadható emulzió, oldat, szuszpenzió, szirup és elixír, amelyek szokásosan használt inert hígítókat, így vizet tartalmaznak. Az ilyen inert hígítókon kívül a készítmények tartalmazhatnak hatásfokozó szereket is, amelyek lehetnek nedvesítőszerek, emulgeátorok és szuszpendálószerek, továbbá édesítőszerek, ízesítőszerek és illatosító anyagok.

A találmány szerinti, parenterális beadásra szolgáló készítmények lehetnek steril vizes vagy nemvizes oldatok, szuszpenziók vagy emulziók. Nemvizes oldószerekre vagy hordozókra példák a propilénglikol, polietilénglikol, növényi olajok, így az olívaolaj és kukoricacsíra-olaj, zselatin, valamint injektálható szerves észterek, így az etil-oleát. Az ilyen adagolási alakok tartalmazhatnak hatásfokozó szereket is, amelyek többek között lehetnek konzerváló, nedvesítő, emulgeáló és diszpergáló hatású szerek. E készítményeket sterilizálhatjuk többek között baktériumokat visszatartó szűrőn végzett szűréssel, a készítményekbe sterilizálószer bevitelével, a készítmények besugárzásával vagy hőkezelésével. A készítményeket előállíthatjuk steril szilárd készítmények alakjában is, amelyeket köz-

vetlenül felhasználás előtt steril vízben vagy egyéb steril injektálható közegben feloldhatunk.

Rektális vagy vaginális beadásra szánt készítmények előnyösen kúpok, amelyek a hatóanyagon kívül kötőanyagokat, így kakaóvajat vagy kúphoz szolgáló viaszt tartalmazhatnak.

Nazális vagy szublinguális beadásra szánt készítményeket is a gyógyszerészeti gyakorlatban szokásos módon állítunk elő.

A találmány szerinti (I) vagy (II) általános képletű vegyületeket beadhatjuk tartós hatóanyag-leadású készítményekben is, amelyeket többek között a továbbiakban tárgyalt szabadalmi dokumentumok ismertetnek. Az US-5 672 659 dokumentum bioaktív hatóanyagot és poliésztert tartalmazó tartós hatóanyag-leadású készítményeket ismertet. Az US-5 595 760 dokumentumban adott kitanítás gélesíthető alakban lévő bioaktív hatóanyagot tartalmazó tartós hatóanyag-leadású készítményekre vonatkozik. Az 1997. szeptember 9-én benyújtott 08/929363 alapszámú US szabadalmi bejelentés bioaktív anyagot és kitozánt tartalmazó, polimertartalmú, tartós hatóanyag-leadású készítményeket ír le. Az 1996. november 1-jén benyújtott 08/740778 US szabadalmi bejelentés bioaktív anyagot és ciklodextrint tartalmazó tartós hatóanyag-leadású készítményeket tárgyal. Az 1998. január 29-én benyújtott US-09/015394 számú szabadalmi bejelentés bioaktív anyagot tartalmazó felszívódó, tartós hatóanyag-leadású készítményekre ad kitanítást.

A találmány szerinti (I) vagy (II) általános képletű vegyületek hatásos dózisa a találmány szerinti készítményekben általánosságban változtatható, szükséges azonban, hogy a ható-

anyag mennyisége úgy legyen meghatározva, hogy alkalmas adagolási alakot kapjunk. A megválasztott adagolás függ a kívánt gyógyászati hatástól, a beadás módjától és a kezelés időtartamától; ezek olyan tényezők, amelyek szakember köteles tudása alapján értékelhetők. Humán betegeknek és állatoknak, így emlősöknek beadandó napi dózis a testtömegre vonatkoztatva általában 0,0001 és 100 mg/kg között van.

A testtömegre vonatkoztatott előnyös napi dózistartomány 0,01-10,0 mg/kg, amelyet beadhatunk egyetlen dózisban vagy több részre osztva.

A találmány szerinti vegyületek szomatosztatin receptor altípusokhoz kötési képessége meghatározható az alábbi vizsgálatokkal; a találmány kidolgozása során e vizsgálatokat használtuk.

Humán szomatosztatin receptor altípus kötésvizsgálatok

A vegyületek affinitását humán szomatosztatin receptor 1-5 altípusokhoz (sst_1, sst_2, sst_3 sst_4 és sst_5) [^{125}I-Tyr^{11}]SRIF-14 CHO-K1 transzfektált sejtekhez kötése gátlásának mérésével határozzuk meg.

A humán sst_1 receptor gént genomi fragmentumként klónozzuk. Az 5'-végi nem-transzlálódó régióból 100 bázispárt, az egész kódoló tartományból 1,17 kb-t és a 3'-végi nem-transzlálódó régióból 230 bázispárt tartalmazó 1,5 kb PstI-XmnI szegmenst Bg1II linker hozzáadásával módosítunk. A kapott DNS fragmentumot pCMV-81 BamHI helyére szubklónozva állítjuk elő az emlős expresszáló plazmidot (forrás: Dr. Graeme Bell, Univ. Chicago). Az sst_1 receptort stabilan expresszáló klónozott sejtvonalat állítunk elő CHO-K1 sejtekbe (ATCC) tör-

ténő transzfektálással a kalcium-foszfát együttes kicsapását alkalmazó (1) módszert használva. A pRSV-neo plazmidot (ATCC) szelektálható markerként építjük be. Klónozott sejtvonalat 0,5 mg/ml (Gibco gyártmányú) G418-tartalmú RPMI 1640 közegben szelektálunk, majd a sejteket további klónozás („ring cloned") után elszaporítjuk.

Az 1,7 kb BamHI-HindIII genomi DNS-fragmentumként izolált és a (Promega gyártmányú) pGEM3Z plazmid vektorba szubklónozott humán sst_2 szomatosztatin receptor gént Dr. G. Bell (Univ. of Chicago) bocsátotta rendelkezésünkre. Az emlős sejt expressziós vektorának képzéséhez az 1,7 kb BamHI-HindIII fragmentumot a pCMV5 plazmid kompatíbilis restrikciós endonukleáz helyére inszertáljuk. A klónozott sejtvonalat CHO-K1 sejtekbe transzfektálással kapjuk, ehhez a kalcium-foszfát együttes kicsapási módszerét alkalmazzuk. A pRSV-neo plazmidot (ATCC) szelektálható markerként építjük be.

A humán sst_3 receptor altípust genomi fragmentumként izoláljuk, és a teljes kódoló szekvenciát egy 2,4 kb BamHI/HindIII fragmentum tartalmazza. A pCMV-h3 emlős expressziós plazmid létrehozásához a 2,0 kb NcoI-HindIII fragmentumot a pCMV vektor EcoR1 helyén inszertáljuk, miután annak végeit módosítottuk, és EcoR1 linkert kapcsoltunk hozzá. Az sst_3 receptort stabilan expresszáló klónozott sejtvonalat állítunk elő CHO-K1 sejtekbe (ATCC) történő transzfektálással a kalcium-foszfát együttes kicsapását alkalmazó módszert használva. A pRSV-neo plazmidot (ATCC) szelektálható markerként építjük be. Klónozott sejtvonalat 0,5 mg/ml (Gibco gyártmányú) G418-

tartalmú RPMI 1640 közegben szelektálunk, majd a sejteket további klónozás („ring cloned") után elszaporítjuk.

A humán sst_4 receptort kifejező pCMV-HX plazmidot Dr. G. Bell. (Univ. of Chicago) bocsátotta rendelkezésünkre. A vektor humán sst_4 receptort kódoló 1,4 kb Nhel-Nhel genomi fragmentumot, az 5'-végi nem-transzlálódó régióból 456 bázispárt és a 3'-végi nem-transzlálódó régióból 200 bázispárt tartalmaz PCMV-HX Xbal/EcoR1 helyére klónozva. Az sst_4 receptort stabilan expresszáló klónozott sejtvonalat állítunk elő CHO-K1 sejtekbe (ATCC) történő transzfektálással a kalcium-foszfát együttes kicsapását alkalmazó módszert használva. A pRSV-neo plazmidot (ATCC) szelektálható markerként építjük be. Klónozott sejtvonalat 0,5 mg/ml (Gibco gyártmányú) G418-tartalmú RPMI 1640 közegben szelektálunk, majd a sejteket további klónozás („ring cloned") után elszaporítjuk.

A humán sst_5 gén előállítására PCR szolgál templátként λ genomi klón alkalmazásával - ezt Dr. G. Bell (Univ. of Chicago) bocsátotta rendelkezésünkre. A kapott 1,2 kb PCR fragmentum az 5'-végi nem-transzlálódó régióból 21 bázispárt, teljes kódoló tartományt és a 3'-végi nem-transzlálódó régióból 55 bázispárt tartalmaz. A klónt a pBSSK(+) plazmid EcoR1 helyére inszertáljuk. pCVM5 emlős expressziós vektorba történő szubklónozáshoz az inszertet 1,2 kb HindIII-Xbal fragmentumként nyerjük ki. Az sst_5 receptort stabilan expresszáló klónozott sejtvonalat állítunk elő CHO-K1 sejtekbe (ATCC) történő transzfektálással a kalcium-foszfát együttes kicsapását alkalmazó módszert használva. A pRSV-neo plazmidot (ATCC) szelektálható markerként építjük be. Klónozott sejtvonalat 0,5 mg/ml (Gibco

gyártmányú) G418-tartalmú RPMI 1640 közegben szelektálunk, majd a sejteket további klónozás („ring cloned") után elszaporítjuk.

A humán sst receptorok egyikét stabilan expresszáló CHO-K1 sejteket RPMI 1640 közegben tenyésztjük, amely 10% borjúembrió-szérumot és 0,4 mg/ml geneticint tartalmaz. A sejteket 0,5 mmol/l EDTA-oldattal gyűjtjük össze, majd 4 °C hőmérsékleten 5 percig 500 g-vel centrifugáljuk. A pelletet 7,4 pH-jú 50 mmol/l Tris közegben újraszuszpendáljuk és 4 °C hőmérsékleten 2 alkalommal 5 percen át 500 g-vel centrifugáljuk. A sejteket ultrahanggal lizáljuk, majd 4 °C hőmérsékleten 10 percen át 39 000 g-vel centrifugáljuk. A pelletet ugyanazon pufferben újraszuszpendáljuk és 4 °C hőmérsékleten 10 percen át 50 000 g-vel centrifugáljuk, majd a kapott pelletben lévő sejthártyát -80 °C hőmérsékleten tároljuk.

[^{125}I-Tyr^{11}]SRIF-14 kötés kompetitív gátlásával kapcsolatos kísérleteket polipropilén anyagú 96-mérőhelyes mikrotiterlemezeken két párhuzamos vizsgálatként folytatunk le. Sejthártyát (10 μg/protein/mérőhely) 60 percen át 37 °C hőmérsékleten 0,05 nmol/l [^{125}I-Tyr^{11}]SRIF-14 jelenlétében inkubálunk a következő alkotórészeket tartalmazó közegben: 50 mmol/l HEPES (pH=7,4), 0,2 tömeg% BSA, 5 mmol/l $MgCl_2$, 200 KIU/ml Trasylol, 0,02 mg/ml bacitracin és 0,02 mg/ml fenilmetilszulfonilfluorid.

[^{125}I-Tyr^{11}]SRIF-14 kötött és szabad változatát közvetlenül elvégzett szűréssel választjuk el, ehhez 0,1 tömeg% poli-(etilénimin) (P.E.I.) alkalmazásával előzőleg átitatott Unifilter típusú GF/C üvegszálas szűrőlemezt (gyártó cég: Packard) és

Packard gyártmányú Filtermate 196 típusú sejtgyűjtőt használunk. A használt szűrőket 50 mmol/l HEPES alkalmazásával 0-4 °C hőmérsékleten 4 másodperc időtartamig mossuk, majd Packard gyártmányú Top Count típusú berendezéssel meghatározzuk a radioaktivitást.

Specifikus kötés számítására a (0,1 μmol/l SRIF-14 jelenlétében meghatározott) nem-specifikus kötést levonjuk a teljes kötésből. A kötésre vonatkozó adatokat számítógépes nemlineáris regresszióanalízissel (MDL) elemezzük, és meghatározzuk a gátlási állandó (Ki) értékét.

A következő vizsgálattal határozzuk meg, hogy a találmány szerinti valamely vegyület agonista vagy antagonista.

Funkcionális vizsgálat - cAMP sejtközi termelésének gátlása

Humán szomatosztatin (SRIF-14) receptor altípust expresszáló CHO-K1 sejteket 24-mérőhelyes szövettenyészeti tálcákon 10 tömeg% FCS és 0,4 mg/ml geneticintartalmú RPMI 1640 tápközegbe oltunk. A tápközeget a vizsgálat előtti napon cseréljük.

10^5 sejt/mérőhely állapot elérésekor a sejteket 2 alkalommal 0,2 tömeg% BSA-tartalmú 0,5 ml friss RPMI tápközeggel mossuk, amely 0,5 mmol (1) 3-izobutil-1-metilxantin (IBMX) adalékot tartalmaz, ezt követően 37 °C hőmérsékleten 5 percen keresztül inkubálást végzünk.

- Ciklikus AMP termelését 1 mmol/l forszkolin (FSK) hozzáadása 37 °C hőmérsékleten 15-30 percen keresztül fokozza.

- Vizsgált vegyület agonista hatását (1 μmol/l) FSK, (10^{-12}-10^{-6} mol/l) SRIF-14 és 10^{-10}-10^{-5} mol/l) vizsgált vegyület egyidejű hozzáadása mellett mérjük.

Vizsgált vegyület antagonista hatását (1 μmol/l) FSK, (1-10 nmol/l) SRIF-14 és 10^{-10}-10^{-5} mol/l) vizsgált vegyület egyidejű hozzáadása mellett mérjük.

A reakcióközeget eltávolítjuk, és 200 ml 0,1 mol/l koncentrációjú sósavoldatot adunk hozzá. cAMP méréséhez radioimmun vizsgálati módszert használunk (FlashPlate SMP001A típusú vizsgálati készlettel, gyártó cég: New England Nuclear).

A találmány szerinti vegyületeket megvizsgálhatjuk nátriumcsatorna-blokkoló hatásosság szempontjából. A találmány szerinti vegyületeket veratridinre érzékeny nátriumcsatornákhoz kötési affinitást mutatnak. A kötési vizsgálatot szakirodalomból ismert módon folytatjuk le [J. B. Brown; Journal of Neuroscience **6**, 2064-2070 (1986)]. A találmány szerinti vegyületek patkány hippokampusz eredetű metszetekben gátolják a veratridin által kiváltott glutamátleadást. A vizsgálatnak a szakirodalomban ismertetett módosított változatát folytatjuk le [M.J. Leach és munkatársai, Epilepsia, **27**, 490-497 (1986) és Stroke **24**, 1063-1067 (1993)], ehhez külső glutamátot használunk.

1. példa

1,2,3,4-Tetrahidro-1-(4-metoxifenil)-3(S)-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-9H-pirido[3,4-b]indol diasztereomer elegye (az 1-es helyzetű szénatomra vonatkozóan) - (P1) képletű vegyület

100 mg (1 ekvivalens) 2-[1(S)-amino-2-(3-indolil)etil])-4-fenil-1H-imidazol 0,8 ml kloroformban lévő oldatához egymást

követően 80 ml (2 ekvivalens) p-ánizsaldehidet és 256 ml (10 ekvivalens) TFA-t adunk. 20 °C névleges hőmérsékleten végzett 2 nap időtartamú keverést követően az elegyet csökkentett nyomáson betöményítjük, és a maradékot 5 ml THF-ben oldjuk. Az oldathoz 550 mg (2 ekvivalens) Novabiochem gyártmányú aminometil-polisztirol-gyantát adunk (terhelés: 1,2 mmol/g), és az elegyet éjszakán át 20 °C hőmérsékleten keverjük, majd szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük, majd szilikagél tölteten (Alltech gyártmányú szilícium-dioxid anyagú betéten) keresztül végzett gyors szűréssel tisztítjuk, ennek során eluálószerként etil-acetátot használva a tetrahidro-β-karbolint diasztereoizomerek (65:35 arányú) elegyeként kapjuk (kitermelés: 78%).

NMR (^{1}H, 400 MHz, $CDCl_3$): 12,2 (m, 1H, NH), 7,77-6,83 (m, 15H, Harom, NH), 5,29, 5,17 (2s, 1H, H_1), 4,42 (m, 1H, H_3), 3,82, 3,78 (2s, 3H, OCH_3), 3,49 (m, 1H, H_4), 3,17 (m, 1H, $H_{4'}$), 1,90 (s, 1H, NH), LC/MS: számított molekulatömeg: 420,51, m/z=421,05 (M+H), m/z=419,07 (M-H).

2-1303. példák - (P2/1303) általános képletű vegyületek

A következő vegyületeket az 1. példában ismertetett eljárás analógiájára állítjuk elő a megfelelő kiindulási anyagokat használva, amelyek kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy szakember számára ismert eljárással előállíthatók a leírásban adott kitanítások alapján. Az R^2 és R^5 helyettesítők 1. ábrán megadott összes kombinációja alapján a példák száma: [R^2 (21 helyettesítő)]x[R^5 (62 helyettesítő)]=1302.

N-helyettesített tetrahidro-β-karbolinek

A 2. reakcióvázlaton bemutatott általános eljárás szerint

egy (b) általános képletű vegyületet aprotikus oldószerben 20-70 °C hőmérsékleten 2-18 órán át izocianátokkal, izotiocianátokkal, N-szukcinimidil-karbamátokkal, acil-kloridokkal vagy aktivált karbonsavakkal reagáltathatunk. A kapott származékot izolálhatjuk oly módon, hogy a reakcióelegyet bepároljuk, ezt követően szilikagélen elárasztásos kromatográfiás eljárást hajtunk végre, vagy a reakcióelegyhez polimer hordozón, így aminometil- vagy tiometil-polisztirolgyantán nukleofil vegyületet adunk, majd az elegyet szűrjük.

Védett bázikus származékokból [R^4: $(CH_2)_nNHBoc$] a megfelelő nem védett vegyületeket [R^4: $(CH_2)_nNH_2$] az N-védett vegyületek savas körülmények között (DCM/TFA 10%) végzett kezelésével kapjuk.

1304. példa

1,2,3,4-Tetrahidro-1-(4-metoxifenil)-2-[(fenilamino)karbonil]-3(S)-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-9H-pirido[3,4-b]indol diasztereomer elegye (az 1-es helyzetű szénatomra vonatkozóan) - (P1304) képletű vegyület

50 mg 1,2,3,4-tetrahidro-1-(4-metoxifenil)-3(S)-(4-fenil-1H--imidazol-2-il)-9H-pirido[3,4-b]indol diasztereomer elegy 700 ml kloroformban lévő oldatához benzil-izocianátot adunk. Az elegyet éjszakán át 20 °C hőmérsékleten keverjük, majd 2 ml kloroformmal hígítjuk. Az elegyhez 198 mg (2 ekvivalens) Novabiochem gyártmányú aminometil-polisztirol-gyantát adunk (terhelés: 1,2 mmol/g). 15 óra időtartamig 20 °C hőmérsékleten végzett rázás után az elegyet szűrjük, majd a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítve 60 mg cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 92%).

NMR (^{1}H, 400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,2-6,7 (m, 22H, aromás, H, NH), 6,25 (m, 1H, H_1), 5,80 (m, 1H, H_3), 4,52-4,32 (m, 2H, CH_2Ph), 3,81-3,28 (m, 5H, OCH_3, H_4, $H_{4'}$).

LC/MS számított molekulatömeg: 553,66, m/z = 554,2 (M+H).

1305-1332. példák - (P1305/1332) általános képletű vegyületek

A következő vegyületeket az 1304. példában ismertetett eljárás analógiájára állítjuk elő a megfelelő kiindulási anyagokat használva, amelyek kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy szakember számára ismert eljárással előállíthatók a leírásban adott kitanítások alapján. Az R^4 és R^5 helyettesítők 2. ábrán megadott összes kombinációja alapján a példák száma: [R^4 (9 helyettesítő)]x[R^5 (3 helyettesítő)]=27.

β-Karbolinek

E vegyületek 3. reakcióvázlaton bemutatott általános előállítási eljárása szerint a (c) általános képletű tetrahidro-β-karbolint a megfelelő teljesen aromás β-karbolinekké oxidáljuk, ehhez használható palládium/szén katalizlátor vagy DDQ aprotikus oldószerben, így toluolban vagy xilolban, krómsav protikus oldószerben, $KMnO_4$ THF-ben vagy mangán-dioxid aprotikus oldószerben, előnyösen kloroformban 20-80 °C hőmérsékleten 2-48 óra időtartamig.

1333. példa

1-Butil-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-9H-pirido[3,4-b]indol - (P1333) képletű vegyület

100 mg (1 ekvivalens) 1,2,3,4-tetrahidro-1-butil-3(R)-(4--fenil-1H-imidazol-2-il)-9H-pirido[3,4-b]indol és 600 mg man-

gán-dioxid 7 ml kloroformban lévő elegyét 3 órán át 40 °C névleges hőmérsékletre melegítjük. Az elegyet ezután 20 °C hőmérsékletre hűtjük, majd CELITE betéten keresztül szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson betöményítve 97 mg teljesen aromás β-karbolint kapunk (kitermelés: kvantitatív).

NMR (^{1}H, 400 MHz, $CDCl_3$): 10,8 (s, 1H, NH), 8,77-7,25 (m, 11H, aromás, H, NH), 3,07 (t, 2H, ^3J = 8Hz, CH_2), 1,85 (m, 2H, CH_2), 2,42 (m, 2H, CH_2), 0,91 (t, 3H, ^3J = 8Hz, CH_3).

LC/MS: számított molekulatömeg: 366,46, m/z = 367,19 (M+H), m/z = 479,15 (M+TFA).

1334-1336. példák - (P1334), (P1335) és (P1336) képletű vegyületek

A következő vegyületeket az 1333. példában ismertetett eljárás analógiájára állítjuk elő a megfelelő kiindulási anyagokat használva, amelyek kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy szakember számára ismert eljárással előállíthatók a leírásban adott kitanítások alapján.

1337-1493. példák - (P1337/1493) általános képletű vegyületek

A következő vegyületeket az 1333. példában ismertetett eljárás analógiájára állítjuk elő a megfelelő kiindulási anyagokat használva, amelyek kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy szakember számára ismert eljárással előállíthatók a leírásban adott kitanítások alapján. Az R^4 és R^5 helyettesítők 3. ábrán megadott összes kombinációja alapján a példák száma: [R^2 (4 helyettesítő)]x[R^5 (39 helyettesítő)]=156.

1494. példa

(1R)-1-(4,5-Dimetil-1,3-oxazol-2-il)-2-(1H-indol-3-il)-1-

etán-amin-hidroklorid - (P1494a) képletű vegyület

3 g (8,4 mmol) *terc*-butil-(1R)-1-(4,5-dimetil-1,3-oxazol-2--il)-2-(1H-indol-3-il)etilkarbamátnak sósav etil-acetátban lévő 80 ml 1 mol/l koncentrációjú oldatában készített oldatát 2,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet csökkentett nyomáson betöményítjük, 100 ml dietil-étert adunk hozzá, és a fehér csapadékot szűrve és dietil-éterrel mosva a kívánt termék 2,4 g hidrokloridsóját kapjuk.

Olvadáspont: 172-174°C.

(3R)-1,1-Dibutil-3-(4,5-dimetil-1,3-oxazol-2-il)-2,3,4,9--tetrahidro-1H-β-karbolin-hidroklorid - a (P1494b) képletű vegyület

1,2 g (3,6 mmol) (1R)-1-(4,5-dimetil-1,3-oxazol-2-il)-2-(1H--indol-3-il)-1-etán-amin-hidroklorid 20 ml izopropanolban készített oldatához 3,1 ml (20 mmol) 5-nonánont adunk, és az elegyet 24 órán át visszacsepegő hűtő alatt forraljuk. Az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A maradékhoz 20 ml vizet, majd semleges pH-érték eléréséig (10 tömeg%-os) $NaHCO_3$--oldatot adunk, amit 3x15 ml etil-acetát hozzáadása követ. Dekantálás és extrahálás után az egyesített szerves extraktumot 20 ml vízzel mossuk, majd vízmentes $MgSO_4$ felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva olajat kapunk, amelyet szilikagélen lefolytatott oszlopkromatográfiás eljárással tisztítunk, ennek során eluálószerként etil-acetát és heptán 7:3 térfogatarányú elegyét használjuk. A kapott olajat 15 ml etil-acetátban oldjuk, majd etil-acetátban lévő 1 mol/l koncentrációjú sósavoldat 20 °C hőmérsékleten végzett hozzáadása után csapadékot kapunk. A kapott szuszpenziót né-

hány percen át keverjük, a csapadékot szűrjük, dietil-éterrel mossuk, majd szárítás után hidrokloridsóként 0,14 g kívánt terméket kapunk.

Olvadáspont: 128-134°C.

1495. példa

(3R)-3-(4-Fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1'-benzoil-spiro(1H-β-karbolin-1,4'-piperidin)-hidroklorid - (P1495) képletű vegyület

1 g (2,65 mmol) (1R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1-etán-amin-hidroklorid 15 ml izopropanolban készített oldatához 2,64 g (13 mmol) N-benzoil-4-piperidont adunk. Az oldatot 1 órán át visszacsepegő hűtő alatt forraljuk, majd 20 °C hőmérsékletre hűtjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot 30 ml metilén-dikloriddal kezeljük, és az elegyet 30 percen át 20 °C hőmérsékleten keverjük. A kapott csapadékot szűrjük, metilén-dikloriddal és dietil-éterrel mossuk, ezt követő szárítással hidrokloridsóként 1,2 g cím szerinti terméket kapunk.

Olvadáspont: 240-244 °C.

1496. példa

(3R)-3-(4-Fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1'--(*terc*-butoxikarbonil)spiro[1H-β-karbolin-1,4'-piperidin] - (P1496) képletű vegyület

14 g (35 mmol) (1R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1-etán-amin-hidroklorid 210 ml izopropanolban készített oldatához 35 g (170 mmol) 1-*terc*-butoxikarbonil-4-piperidont adunk, és az elegyet 2 órán át visszacsepegő hűtő alatt forraljuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A ma-

radékhoz 150 ml vizet, majd semleges pH-érték eléréséig 10 tömeg%-os $NaHCO_3$-oldatot adunk, és az elegyet 4x50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot 2x50 ml vízzel mossuk, majd vízmentes $MgSO_4$ felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva olajat kapunk, amely 150 ml diizopropil-éter hozzáadása után megszilárdul. A csapadékot szűrjük, diizopropil-éterrel mossuk, ezt követő szárítással 13,5 g kívánt terméket kapunk.

Olvadáspont: 118-120°C.

1497. példa

(3R)-3-(4-Fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-spiro[1H-β-karbolin-1,4'-piperidin] - (P1497) képletű vegyület

13,5 g (28 mmol) (3R)-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3,4,9--tetrahidro-1'-(*terc*-butoxikarbonil)-spiro[1H-β-karbolin-1,4'-piperidin] 400 ml etil-acetátban készített oldatát jeges fürdőben 0 °C hőmérsékletre hűtjük, majd 2 órán át vízmentes HCl-gáz áramával kezeljük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva félszilárd anyagot kapunk. Acetonnal végzet eldörzsöléssel fehér színű szilárd anyagot kapunk, amelyet szűrünk, majd acetonnal és dietil-éterrel mosunk. A hidrokloridsót 10 tömeg%-os $NaHCO_3$ oldattal a szabad bázissá alakítjuk, és a vizes fázist 3x50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot 2x50 ml vízzel mossuk, vízmentes $MgSO_4$ felett szárítjuk, ezt követő szűréssel és betöményítéssel 10 g kívánt terméket kapunk.

Olvadáspont: >250°C.

1498. példa

(1R)-2-(1-Benzotiofen-3-il)-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1-

-etán-amin-hidroklorid - (P1498a) képletű vegyület

4 g (9,5 mmol) *terc*-butil-(1R)-2-(1-benzotiofen-3-il)-1-(4--fenil-1H-imidazol-2-il)etilkarbamátot 70 ml 1 mol/l koncentrációjú HCl/AcOEt oldatban 1 órán át 50 °C hőmérsékletre melegítünk. Az elegyet betöményítjük, majd 50 ml dietil-étert adunk hozzá. A kapott fehér csapadékot szűrjük, majd dietil-éterrel mosva a kívánt termék 3 g hidrokloridsóját kapjuk.

Olvadáspont: 190-192°C.

(3R)-3-(4-Fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1'-[N--β-piridil)karbotioamid]spiro[1H-β-karbolin-1,4'-piperidin] - (P1498b) képletű vegyület

0,38 g (10 mmol) (3R)-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3,4,9--tetrahidro-spiro[1H-β-karbolin-1,4'-piperidin] 5 ml metilén-dikloridban készített oldatához 0,136 g (10 mmol) 3-piridil-izotiocianátot adunk. Az elegyet 20 °C hőmérsékleten 30 percen át keverjük, a kapott csapadékot szűrjük, majd metilén-dikloriddal és dietil-éterrel végzett mosás után 0,38 g kívánt terméket kapunk.

Olvadáspont: 234-236°C.

1499. példa

(3R)-1,1-Dibutil-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-c]piridin - (P1499) képletű vegyület

1 g (2,5 mmol) (1R)-2-(1-benzotiofen-3-il)-1-(4-fenil-1H--imidazol-2-il)-1-etán-amin 20 ml n-butanolban lévő oldatához 2,2 ml (13 mmol) 5-nonánont adunk, és az elegyet éjszakán át visszacsepegő hűtő alatt forraljuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékhoz 15 ml vizet, majd semleges pH-érték eléréséig 10 tömeg%-os $NaHCO_3$-oldatot adunk,

és az elegyet $3X^20$ ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot 2x10 ml vízzel mossuk, vízmentes $MgSO_4$ felett szárítjuk, majd szűrjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva olajat kapunk, amelyet szilikagélen lefolytatott oszlopkromatográfiás eljárással tisztítunk, ennek során eluálószerként etil-acetát és heptán 1:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Az oldószer eltávolítása után a maradékhoz diizopropil-étert adunk. A kapott fehér csapadékot szűrjük, majd diizopropil-éterrel mosva 0,1 g cím szerinti terméket kapunk.

Olvadáspont: 198-200°C.

1500. példa

(3R)-1,1-Dibutil-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-karbolin-fumarát - (P1500) képletű vegyület

10 g (33 mmol) (1R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1-etán-amin-hidroklorid, 150 ml n-butanol és 23,44 g (165 mmol) 5-nonánon elegyét 4 órán át visszacsepegő hűtő alatt forraljuk, majd Dean-Stark berendezést használva 10 ml n-butanolt eltávolítunk. Az elegyet további 2 órán át visszacsepegő hűtő alatt forraljuk, majd éjszakán át 100 °C névleges hőmérsékleten tartjuk. Az oldószert elpárologtatjuk, és a kapott maradékot 100 ml etil-acetát és 50 ml 10 tömeg%-os $NaHCO_3$-oldat között megosztjuk. Dekantálást követően a szerves fázist 50 ml 10 tömeg%-os $NaHCO_3$-oldattal és vízzel mossuk, majd vízmentes $MgSO_4$ felett szárítjuk. Az oldószer elpárologtatása útján barna színű maradékot kapunk, amelyet szilikagélen lefolytatott elárasztásos kromatográfiás eljárással tisztítunk, ennek során eluálószerként metilén-diklorid és etil-acetát 9:1 térfogatarányú elegyét használjuk. A tiszta fázisokat össze-

gyűjtve és betöményítve - diizopropil-éterrel végzett mosás után - szabad bázisként 3,6 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 160-162 °C.

1,3 g (3 mmol) szabad bázist 5 ml acetonban oldunk. Az oldathoz 448 mg (3 mmol) fumársavat adunk. Az elegyet 50 °C hőmérsékletre melegítve oldatot kapunk, amelyből éjszakán át állás közben fehér kristályok képződnek. 20 ml dietil-éter hozzáadása után végzett szűréssel 1,05 g kívánt vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 168-170°C.

1501. példa

(3R)-3-(4-Fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-spiro[1H-β-karbolin-1,1-cikloheptil] - (P1501) képletű vegyület

0,75 g (2,5 mmol) (1R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1-etán-aminhoz 20 ml 1,2-diklóretánt, 2 ml (25 mmol) tifluorecetsavat és 560 mg (5 mmol) cikloheptanont adunk. Az elegyet 4 órán át visszacsepegő hűtő alatt forraljuk. További 1 ml trifluorecetsav és 560 mg cikloheptanon hozzáadása után az elegyet további 4 órán át visszacsepegő hűtő alatt forraljuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékhoz 20 ml etil-acetátot és 10 tömeg%-os $NaHCO_3$-oldatot adunk. Dekantálás után a szerves fázist vízzel mossuk, majd vízmentes $MgSO_4$ felett szárítjuk. Az oldószer eltávolítása útján kapott csapadékot szilikagélen lefolytatott elárasztásos kromatográfiás eljárással tisztítjuk, ennek során eluálószerként heptán és etil-acetát 3:7 térfogatarányú elegyét használjuk. A tiszta frakciókat összegyűjtve és betöményítve 80 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 208-210°C.

1502. példa

(3R)-3-(4-Fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1'-[3--(4-metilfenil)-1-propionil]spiro[1H-β-karbolin-1,4'-piperidin] - (1502) képletű vegyület

20 ml vízmentes tetrahidrofuránhoz 192 mg (1 mmol) 1-(3--dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid-hidrokloridot és 0,14 ml (1 mmol) trietil-amint adunk. Az elegyet 15 percen át keverjük, majd 383 mg (1 mmol) (3R)-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3,4,9--tetrahidro-spiro[1H-β-karbolin-1,4'-piperidin]-t és 164 mg (1 mmol) 3-(4-metilfenil)propionsavat adunk. A reakcióelegyet 40 °C hőmérsékletre melegítjük, majd éjszakán át ezen a hőmérsékleten keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot 20 ml etil-acetát és 10 ml víz között megosztjuk. Dekantálás után a szerves fázist 10 tömeg%-os $NaHCO_3$-oldattal és vízzel mossuk, majd vízmentes $MgSO_4$ felett szárítjuk. Az oldószer elpárologtatása útján kapott maradékot szilikagélen lefolytatott elárasztásos kromatográfiás eljárással tisztítjuk, ennek során eluálószerként etil-acetát és metilén-diklorid 1:1 térfogatarányú elegyét használjuk. A tiszta frakciókat összegyűjtjük és betöményítjük. A kapott fehér színű szilárd anyagot dietil-éterrel mossuk, ezt követő szűréssel 100 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 180-182°C.

1503. példa

(3R)-3-(4-Fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1'-[N--(4-trifluorometilfenil)karboxamid]spiro[1H-β-karbolin-1,4'--piperidin] - (P1503) képletű vegyület

383 mg (1 mmol) (3R)-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3,4,9--tetrahidro-spiro[1H-β-karbolin-1,4'-piperidin] metilén-dikloridban lévő oldatához 187 mg (1 mmol) 4-trifluormetilfenil-izocianátot adunk. Az elegyet 1 órán át keverjük, majd 20 ml dietil-éterrel hígítjuk. A világos krémszínű csapadékot szűrjük és dietil-éterrel mossuk, ily módon 140 mg cím szerinti terméket kapunk.

Olvadáspont: 222-224°C.

1504. példa

terc-Butil-(1R)-2-amino-1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-oxoetil-karbamát - (P1504a) képletű vegyület

1,38 MPa nyomású reaktorba 6,2 g (22 mmol) metil-(2R)-2--[(*terc*-butoxikarbonil)amino]-3-(1H-indol-3-il)propanoátot és ammóniával telített 120 ml metanolt viszünk be. Az oldatot 85 °C hőmérsékleten 24 órán át keverjük. Lehűlés után az oldatot bepároljuk, és a maradékot diizopropil-éter hozzáadásával kicsapjuk. Szűrés útján fehér színű porként 5,4 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 142-143°C.

***terc*-Butil-(1R)-2-amino-1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tiooxo-etilkarbamát - (1504b) képletű vegyület**

5 g (160 mmol) *terc*-butil-(1R)-2-amino-1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-oxoetilkarbamát 85 ml 1,2-dimetoxietánban lévő oldatához 5,2 g (62 mmol) $NaHCO_3$-ot, majd 7,3 g (32 mmol) P_2S_5-ot adunk 45 perc alatt. Az elegyet éjszakán át keverjük, majd az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot etil-acetátban szuszpendáljuk, majd vízzel, 10 tömeg%-os $NaHCO_3$-oldattal és vízzel mossuk. Vízmentes $MgSO_4$ felett végzett szárítás után a

szerves fázist betöményítjük, és a nyers terméket izopentán/diizopropil-éter 1:1 térfogatarányú elegyének hozzáadásával kicsapjuk. Szűréssel krémszínű porként 4,3 g cím szerinti terméket kapunk.

MS: 320,2 (MH^+), TLC: R_f= 0,7 (CH_2Cl_2/MeOH 90:10).

***terc*-Butil-(1R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)--etilkarbamát - (P1504c) képletű vegyület**

2,24 g (7 mmol) *terc*-butil-(1R)-2-amino-1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tiooxoetilkarbamát és 1,4 g (7 mmol) α-brómacetofenon elegyét teljes megolvadásig (90 °C hőmérsékletre) melegítjük. A hőmérsékletet 10 percen át 90 °C névleges értéken tartjuk, majd az elegy lehűlése után 50 ml etil-acetátot és 25 ml vizet adunk hozzá. A szerves fázist dekantáljuk, 10 tömeg%-os $NaHCO_3$-oldattal és vízzel mossuk, majd vízmentes $MgSO_4$ felett szárítjuk. Az oldószer elpárologtatása útján kapott maradékot szilikagélen lefolytatott elárasztásos kromatográfiás eljárással tisztítjuk, ennek során eluálószerként metilén-diklorid és etil-acetát 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. A tiszta frakciókat összegyűjtve és betöményítve krémszínű porként 1,1 g kívánt terméket kapunk.

MS: 420,2 (MH^+), TLC: R_f= 0,7 (SiO_2; CH_2Cl_2/EtOAc 95:5).

(1R)-2-(1H-Indol-3-il)-1-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-1-etán-amin-hidroklorid - (P1504d) képletű vegyület

1,2 g (2,85 mmol) *terc*-butil-(1R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)etilkarbamáthoz 10 ml etil-acetátot és etil-acetátban készített 20 ml 1 mol/l koncentrációjú sósavoldatot adunk. Az oldatot 2 órán át 20 °C hőmérsékleten, majd 2 órán át 50 °C hőmérsékleten keverjük. A képződő kristályokat a reak-

cióelegy lehűlése után szűrve és dietil-éterrel mosva narancssárga porként 1 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 170-172°C.

(3R)-1,1-Dibutil-3-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-karbolin - (P1504e) képletű vegyület

210 mg (0,59 mmol) (1R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-1-etánamin-hidroklorid 15 ml n-butanolban lévő oldatához 0,45 ml (2,5 mmol) 5-nonanont adunk. A reakcióelegyet 2 órán át visszacsepegő hűtő alatt forraljuk, majd Dean-Stark feltéttel 5 ml n-butanolt eltávolítunk. A visszacsepegő hűtő alatt végzett forralást 3 órán át folytatjuk. Az elegyet csökkentett nyomáson betöményítjük, és a maradékot 15 ml etil-acetát és 15 ml 10 tömeg%-os $NaHCO_3$-oldat között megosztjuk. Dekantálás után a szerves fázist vízzel mossuk és vízmentes $MgSO_4$ felett szárítjuk. Az oldószer elpárologtatása útján maradékot kapunk, amelyet szilikagélen lefolytatott elárasztásos kromatográfiás eljárással tisztítunk (eluálószerként metilén-diklorid/etil-acetát 97:3 térfogatarányú elegyét használjuk). A tiszta frakciókat összegyűjtjük és betöményítjük. A maradékot dietil-éterben oldjuk, és az oldathoz etil-acetátban készített 1 mol/l koncentrációjú sósavoldatot adunk. A hidrokloridot szűrve és dietil-éterrel mosva narancsszínű porként 85 mg cím szerinti terméket kapunk.

Olvadáspont: 134-136°C.

1. előállítási példa

***Terc*-butil-(1R)-2-(1-benzotiofen-3-il)-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etilkarbamát - (E1) képletű vegyület**

5 g (15 mmol) Boc-D-3-benzotienilalanin 60 ml abszolút

etanol és 20 ml víz elegyében lévő oldatához 2,4 g (7,5 mmol) cézium-karbonátot adunk, és az elegyet 20 °C hőmérsékleten 2 órán át keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva fehér port kapunk, amelyet 100 ml dimetil-formamidban oldunk, majd 3 g (15 mmol) 2-brómacetofenonnal kezelünk. Az elegyet éjszakán át 20 °C hőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot 100 ml etil-acetáttal kezeljük, és az így kapott (CsBr) csapadékot szűrjük, etil-acetáttal mossuk, majd a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítve világosbarna színű szilárd anyagot kapunk. E szilárd anyagot 100 ml xilolban oldjuk, 23 g (300 mmol) ammónium-acetátot adunk hozzá, és az elegyet 2 órán át visszacsepegő hűtő alatt forraljuk. Az elegyet 20 °C hőmérsékletre hűtjük, majd 50 ml vizet és 100 ml etil-acetátot adunk hozzá. A szerves fázist dekantáljuk, 50 ml vízzel, 2x50 ml 10 tömeg%-os $NaHCO_3$-oldattal és 50 ml sóoldattal mossuk, majd vízmentes $MgSO_4$ felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékhoz 60 ml izopentánt adunk, majd az elegyet szűrve fehér színű porként 4 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 116-120°C.

2. előállítási példa

***Terc*-butil-(1R)-1-(4,5-dimetil-1,3-oxazol-2-il)-2-(1H-indol-3-il)etilkarbamát - (E2) képletű vegyület**

15 g (34 mmol) Boc-D-TRP-OH 80 ml abszolút etanolban lévő oldatához 5,5 g (17 mmol) cézium-karbonátot adunk. Az elegyet 1 órán át 20 °C hőmérsékleten keverjük, majd csökkentett nyomáson betöményítve fehér színű port kapunk,

amelyet 100 ml dimetil-formamidban oldunk, majd 3,56 ml (34 mmol) 3-bróm-2-butanonnal kezelünk. 20 °C hőmérsékleten végzett 2 óra időtartamú keverés után az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva szuszpenziót kapunk, amelyet etil-acetáttal kezelünk. A (CsBr) csapadékot szűrjük, és a szűrletet betöményítve olajat kapunk, amelyet 400 ml xilolban oldunk. Az oldatot 52 g (680 mmol) ammónium-acetát hozzáadása után 45 percen át visszacsepegő hűtő alatt forraljuk. Az elegyet 20 °C hőmérsékletre hűtjük, majd 150 ml vizet és 100 ml etil-acetátot adunk hozzá. Dekantálás után a szerves fázist 100 ml vízzel, 2x100 ml 10 tömeg%-os $NaHCO_3$-oldattal és 100 ml sóoldattal mossuk, vízmentes $MgSO_4$ felett szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A maradékot szilikagélen lefolytatott oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, ennek során eluálószerként etil-acetát és heptán 1:1 térfogatarányú elegyét használva fehér színű porként 3 g kívánt terméket kapunk.

Olvadáspont: 138-140°C.

A következő táblázatok találmány szerinti vegyületeket szemléltetnek HPLC retenciós idő (perc) és tömegspektrumra vonatkozó mérési eredmények megadásával.

A tömegspektrumot 0,8 tömegegység felbontású Micromass gyártmányú, Platform típusú, egy kvadrupólusú elektronporlasztásos tömegspektrométerrel határozzuk meg. Kalibrálást havonta végzünk a 80 és 1000 közötti molekulatömeg-tartományban izopropanol és víz 1:1 térfogatarányú elegyében készített nátrium- és rubídium-jodidoldattal.

HPLC retenciós időt Hewlett-Packard gyártmányú HP1100 típusú, fotodiódás UV-detektorral felszerelt HPLC-rendszerrel határozunk meg.

Az alábbiakban megadjuk a HPLC-vizsgálatok körülményeit, és a vegyületeket felsoroló következő táblázatok fejlécében feltüntetjük az alkalmazott körülményeket.

A vizsgálati körülmények

Oldószer: A: víz + 0,02 tömeg% trifluorecetsav

B: acetonitril

T (min)	A (térfogat%)	B (térfogat%)
0	100	0
1	100	0
8	30	70
10	30	70

Áramlási sebesség: 1,1 ml/min

Injektált térfogat: 5 μl

Oszlop: Uptisphere ODS típusú oszlop, 3 μm szemcseméret, 33x4,6 mm (belső átmérő)

Hőmérséklet: 40 °C

Hullámhosszúság: 220 nm.

A táblázatokban megadott (2), (3) és (4) általános képletű vegyületek HPLC-vizsgálatához az A körülményeket alkalmazzuk.

B vizsgálati körülmények

Oldószer: A: víz + 0,04 tömeg% trifluorecetsav

B: acetonitril

T (min)	A (térfogat%)	B (térfogat%)
0	100	0
1	100	0
8	30	70
10	30	70

Áramlási sebesség: 1,1 ml/min

Injektált térfogat: 5 µl

Oszlop: Uptisphere ODS típusú oszlop, 3 µm szemcseméret, 33x4,6 mm (belső átmérő)

Hőmérséklet: 40 °C

Hullámhosszúság: 220 nm.

A táblázatokban megadott (1) általános képletű vegyületek HPLC-vizsgálatához a B körülményeket alkalmazzuk.

C vizsgálati körülmények

Oldószer: A: víz + 0,04 tömeg% trifluorecetsav

B: acetonitril

T (min)	A (térfogat%)	B (térfogat%)
0	90	10
1	90	10
8	0	100
10	0	100

Áramlási sebesség: 1,1 ml/min

Injektált térfogat: 5 µl

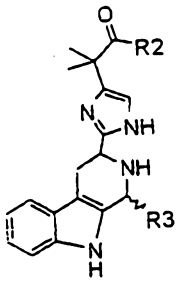
Oszlop: Uptisphere ODS típusú oszlop, 3 µm szemcseméret, 33x4,6 mm (belső átmérő)

Hőmérséklet: 40 °C

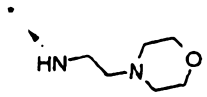
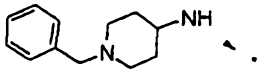
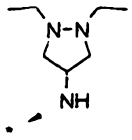
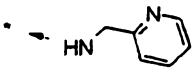
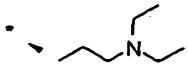
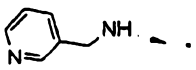
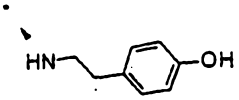
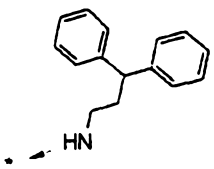
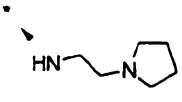
Hullámhosszúság: 250 nm.

A táblázatokban megadott (5) általános képletű vegyületek HPLC-vizsgálatához a C körülményeket alkalmazzuk.

1. táblázat

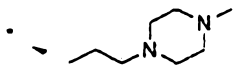
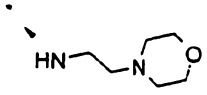
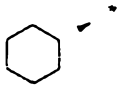
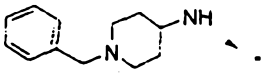
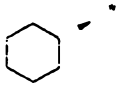
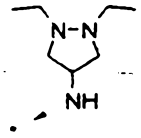
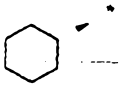
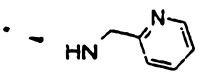
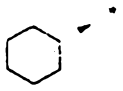
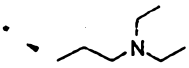
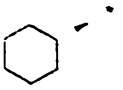
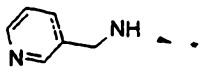
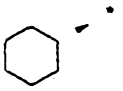
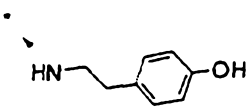
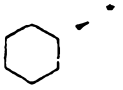
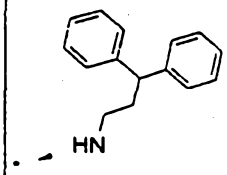
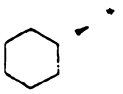


(1)

	R2	R3	Rt (min)	(M+H)+
1			4,6	493,3
2			5,1	553,3
3			4,9	506,4
4			5,0	471,3
5			4,7	493,4
6			4,7	471,3
7			5,8	500,3
8			7,2	574,3
9			4,7	477,4

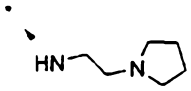
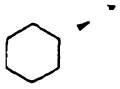
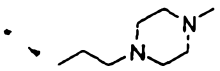
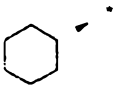
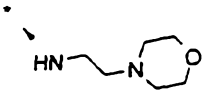
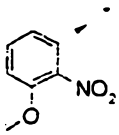
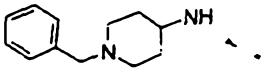
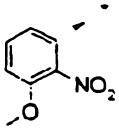
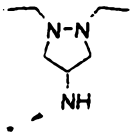
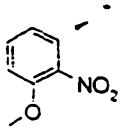
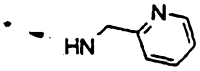
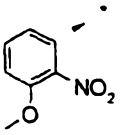
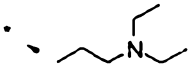
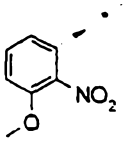
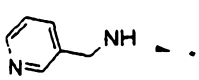
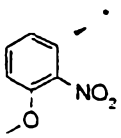
1. táblázat

(folytatás)

	R2	R3	Rt (min)	(M+H)+
10			4,4	520,4
11			4,8	519,3
12			5,3	579,4
13			5,1	532,4
14			5,2	497,3
15			4,9	519,4
16			4,9	497,3
17			6,0	526,3
18			7,4	600,4

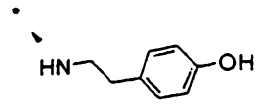
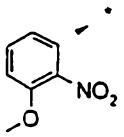
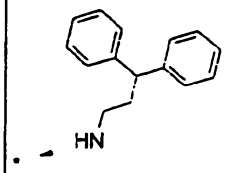
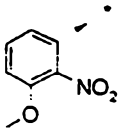
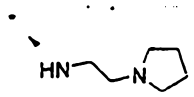
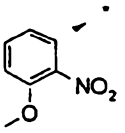
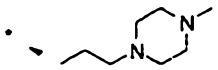
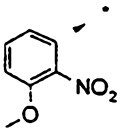
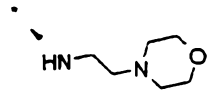
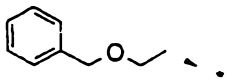
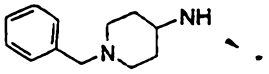
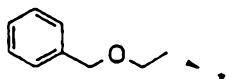
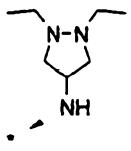
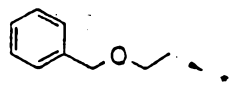
1. táblázat

(folytatás)

	R2	R3	Rt (min)	(M+H)+
19			4,9	503,4
20			4,6	546,4
21			5,0 : 4,9	588,3
22			5,4 : 5,3	648,3
23			5,2 : 5,1	601,3
24			5,4 : 5,3	566,2
25			5,05 : 4,97	588,3
26			5,1 : 5,0	566,2

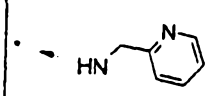
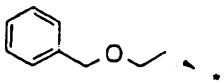
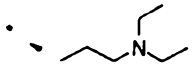
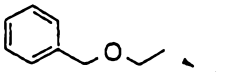
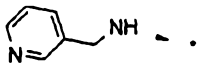
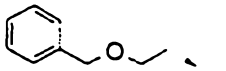
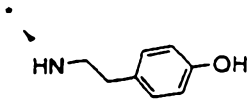
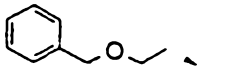
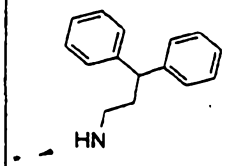
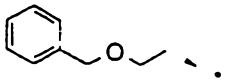
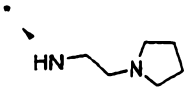
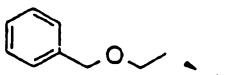
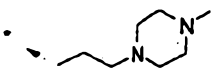
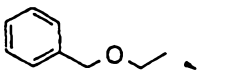
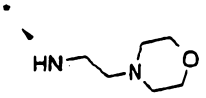
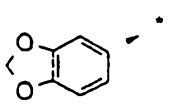
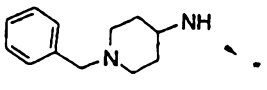
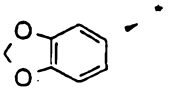
1. táblázat

(folytatás)

	R2	R3	Rt (min)	(M+H)+
27			6,2 ; 6,1	595,3
28			7,4	669,3
29			5,05 ; 4,95	572,3
30			4,7	615,3
31			5,0	557,3
32			5,4	617,4
33			5,2	570,3

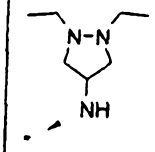
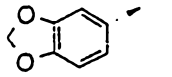
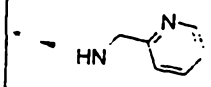
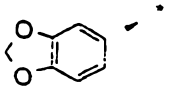
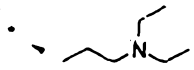
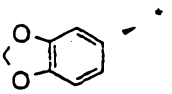
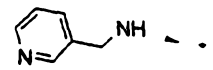
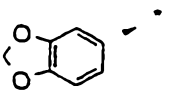
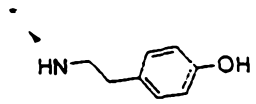
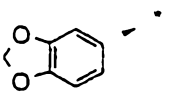
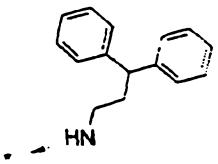
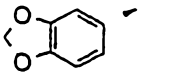
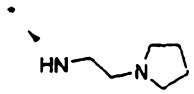
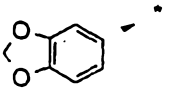
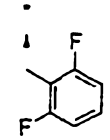
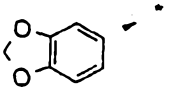
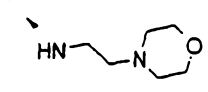
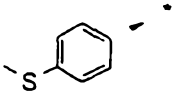
1. táblázat

(folytatás)

	R2	R3	Rt (min)	(M+H)+
34			5,4	535,3
35			5,1	557,4
36			5,1	535,3
37			6,2	564,3
38			7,5	638,4
39			5,1	541,3
40			4,8	584,4
41			4,7	557,3
42			5,1	617,3

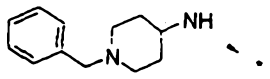
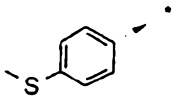
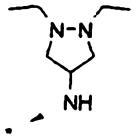
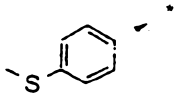
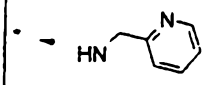
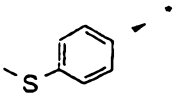
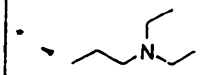
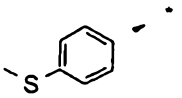
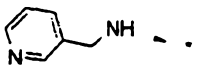
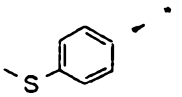
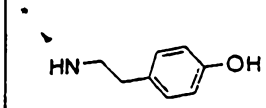
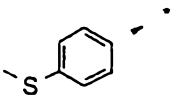
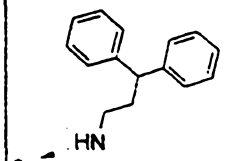
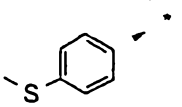
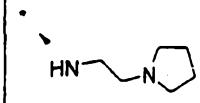
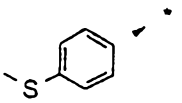
1. táblázat

(folytatás)

	R2	R3	Rt (min)	(M+H)+
43			4,9	570,3
44			5,0	535,3
45			4,8	557,3
46			4,8	535,2
47			5,8	564,3
48			7,2	638,3
49			4,7	541,3
50			6,3	570,2
51			5,0	559,3

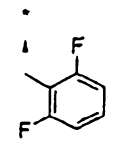
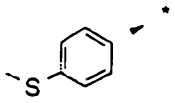
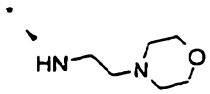
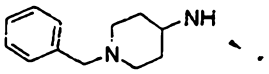
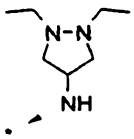
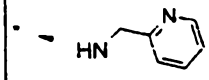
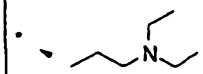
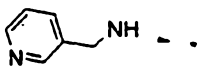
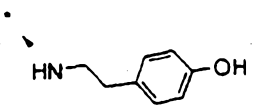
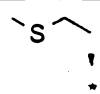
1. táblázat

(folytatás)

	R2	R3	Rt (min)	(M+H)+
52			5,4	619,3
53			5,2	572,3
54			5,4	537,3
55			5,1	559,3
56			5,1	537,3
57			6,1	566,3
58			7,5	640,3
59			5,0	543,3

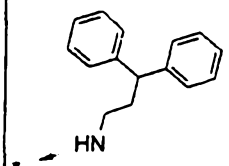
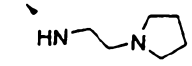
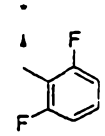
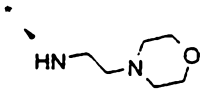
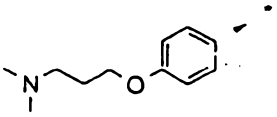
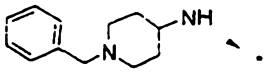
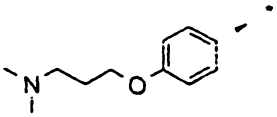
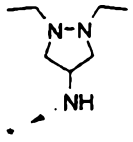
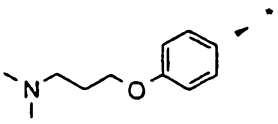
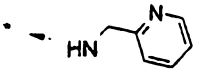
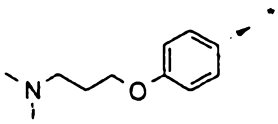
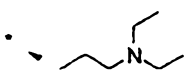
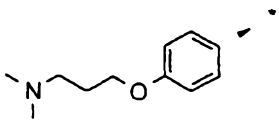
1. táblázat

(folytatás)

	R2	R3	Rt (min)	(M+H)+
60			6,6	572,2
61			4,5	511,3
62			5,0	571,3
63			4,7	524,3
64			4,9	489,3
65			4,6	511,3
66			4,6	489,3
67			5,7	518,3

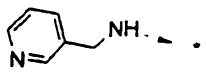
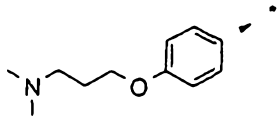
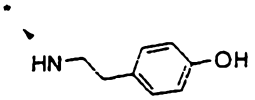
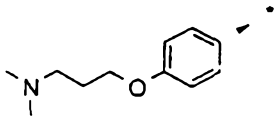
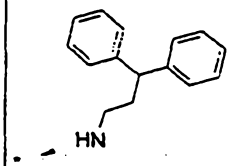
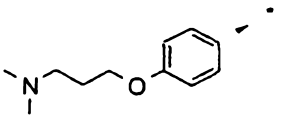
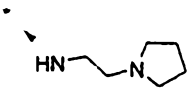
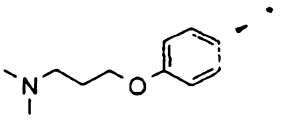
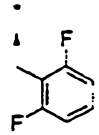
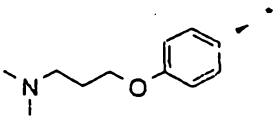
1. táblázat

(folytatás)

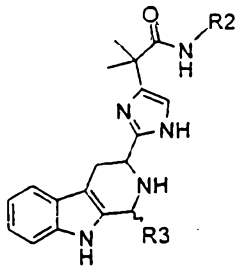
	R2	R3	Rt (min)	(M+H)+
68			7,1	592,3
69			4,6	495,3
70			6,2	524,3
71			4,1	614,4
72			4,5	674,4
73			4,3	627,4
74			4,4	592,3
75			4,2	614,4

1. táblázat

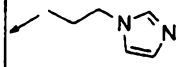
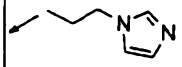
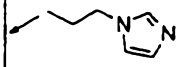
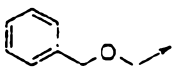
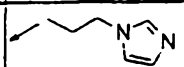
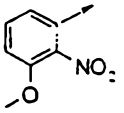
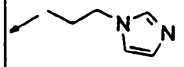
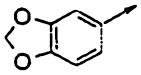
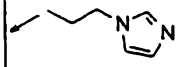
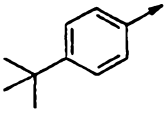
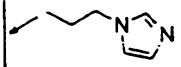
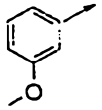
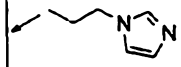
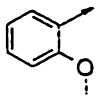
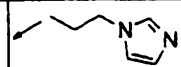
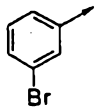
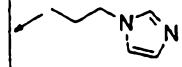
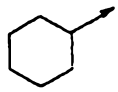
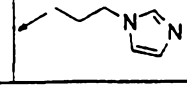
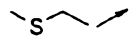
(folytatás)

	R2	R3	Rt (min)	(M+H)+
76			4,2	592,3
77			4,9	621,4
78			6,1	695,4
79			4,2	598,4
80			5,3	627,3

2. táblázat

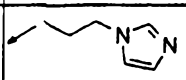
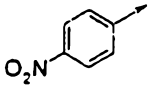
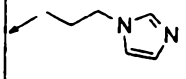
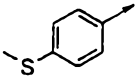
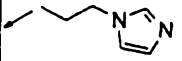
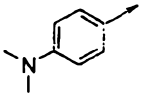
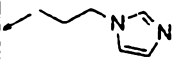
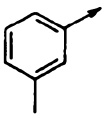
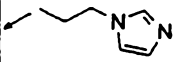
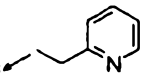
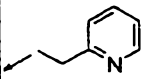
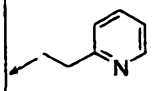
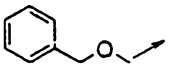
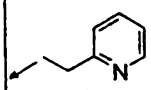
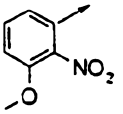
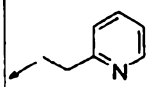
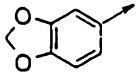
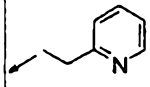
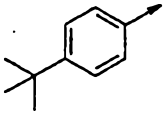


(2)

	R2	R3	Rt (min)	(M+H)+
1			4,8	488,4
2			4,6	474,4
3			5,2	552,4
4			5,2 : 5,1	583,3
5			4,8	552,3
6			5,7	564,4
7			4,9	538,4
8			4,9	538,4
9			5,3	586,2
10			5,0	514,4
11			4,7	506,4

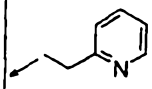
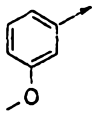
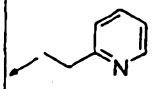
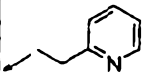
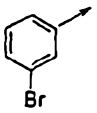
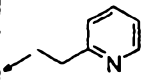
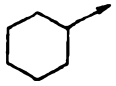
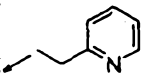
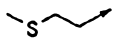
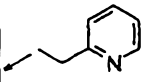
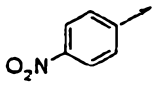
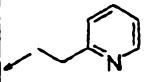
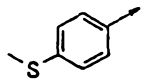
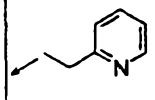
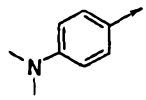
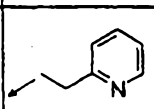
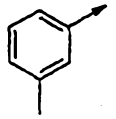
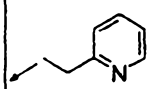
2. táblázat

(folytatás)

	R2	R3	Rt (min)	(M+H)+
12			5,1	553,3
13			5,2	554,3
14			4,5	551,4
15			5,0	522,4
16			5,1	502,4
17			4,9	485,4
18			4,6	471,4
19			5,3	549,4
20			5,3 : 5,2	580,3
21			4,9	549,3
22			5,8	561,4

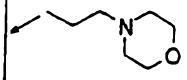
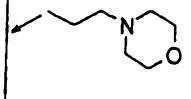
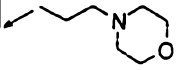
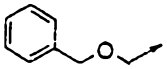
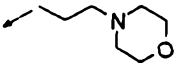
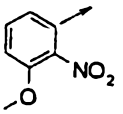
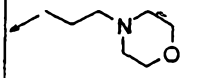
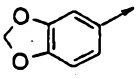
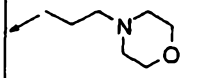
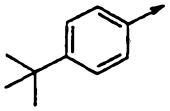
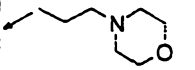
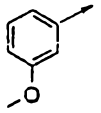
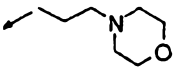
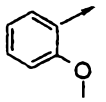
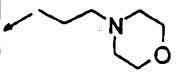
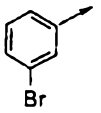
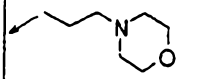
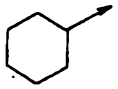
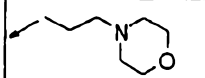
2. táblázat

(folytatás)

	R2	R3	Rt (min)	(M+H)+
23			4,9	535,4
24			4,9	535,4
25			5,3	583,2
26			5,1	511,4
27			4,8	503,4
28			5,1	550,3
29			5,2	551,3
30			4,6	548,4
31			5,1	519,4
32			5,1	499,4

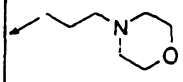
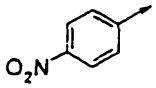
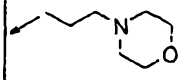
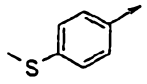
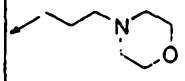
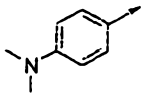
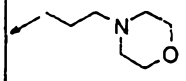
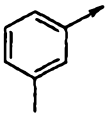
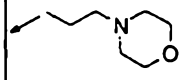
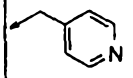
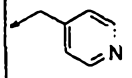
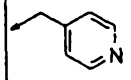
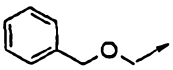
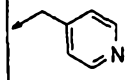
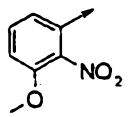
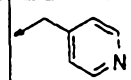
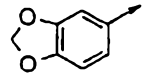
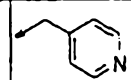
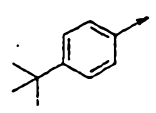
2. táblázat

(folytatás)

	R2	R3	Rt (min)	(M+H)+
33			4,8	507,4
34			4,6	493,4
35			5,2	571,4
36			5,2 : 5,1	602,4
37			4,9	571,4
38			5,7	583,4
39			4,9	557,4
40			4,9	557,4
41			5,3	605,3
42			5,0	533,4
43			4,7	525,4

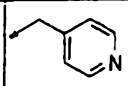
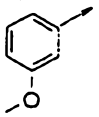
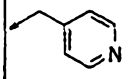
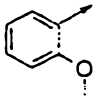
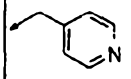
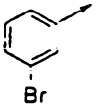
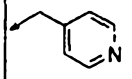
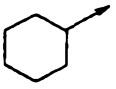
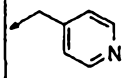
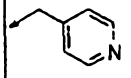
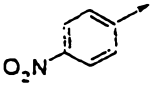
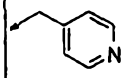
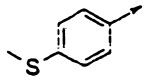
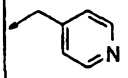
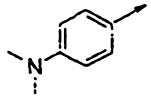
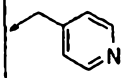
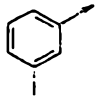
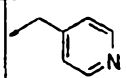
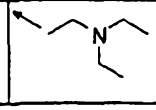
2. táblázat

(folytatás)

	R2	R3	Rt (min)	(M+H)+
44			5,1	572,4
45			5,2	573,4
46			4,6	570,4
47			5,0	541,4
48			5,1	521,4
49			4,8	471,4
50			4,6	457,4
51			5,2	535,4
52			5,2 : 5,1	566,3
53			4,8	535,3
54			5,7	547,4

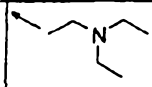
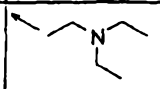
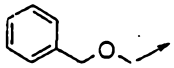
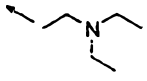
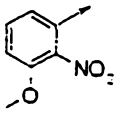
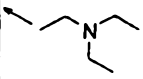
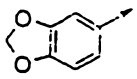
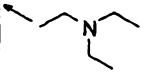
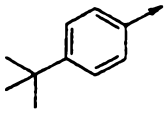
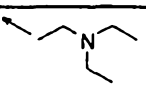
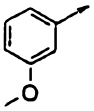
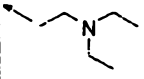
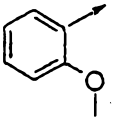
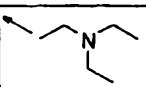
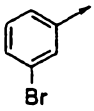
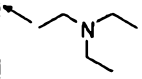
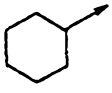
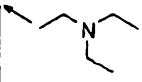
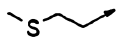
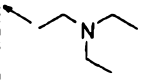
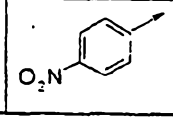
2. táblázat

(folytatás)

	R2	R3	Rt (min)	(M+H)+
55			4,9	521,3
56			4,9	521,4
57			5,2	569,2
58			5,0	497,4
59			4,7	489,3
60			5,1	536,3
61			5,2	537,3
62			4,6	534,4
63			5,0	505,4
64			5,1	485,4
65			4,9	479,5

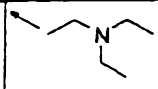
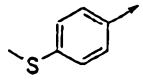
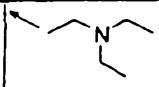
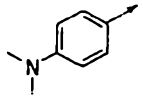
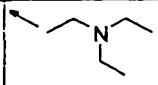
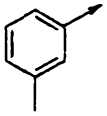
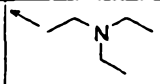
2. táblázat

(folytatás)

	R2	R3	Rt (min)	(M+H)+
66			4,7	465,4
67			5,3	543,4
68			5,2 : 5,3	574,4
69			4,9	543,4
70			5,8	555,5
71			5,0	529,5
72			5,0	529,4
73			5,3	577,3
74			5,1	505,6
75			4,8	497,4
76			5,2	544,4

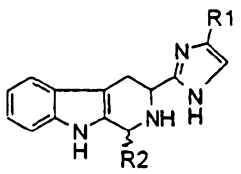
2. táblázat

(folytatás)

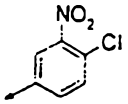
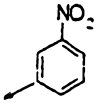
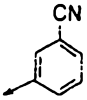
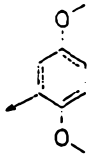
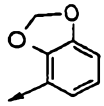
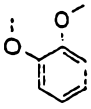
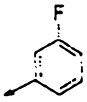
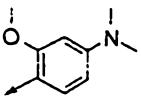
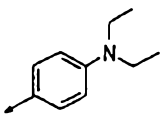
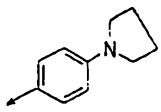
	R2	R3	Rt (min)	(M+H)+
77			5,3	545,4
78			4,7	542,5
79			5,1	513,5
80			5,2	493,5

16651

3. táblázat

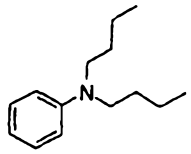
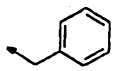
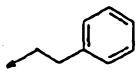
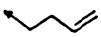
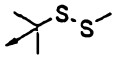
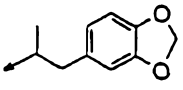
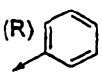
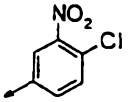
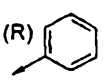
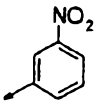


(3)

	R1	R2	Rt (min)	[M+H]+
1			6,7	470,1
2			6,4	436,1
3			6,2	416,1
4			6,4	451,2
5			6,3	435,1
6			6,4	451,2
7			6,3	409,1
8			6,4	464,2
9			5,5 : 5,3	462,2
10			6,9	460,2

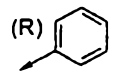
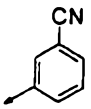
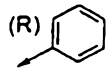
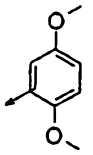
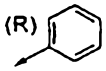
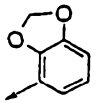
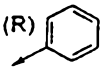
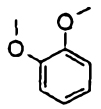
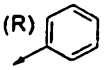
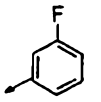
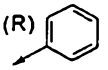
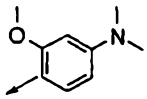
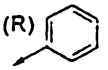
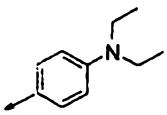
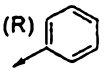
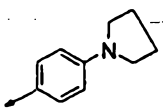
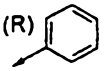
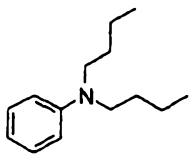
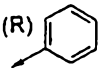
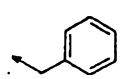
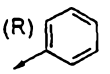
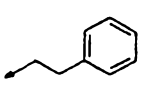
3. táblázat

(folytatás)

	R1	R2	Rt (min)	[M+H]+
11			7,4 ; 7,2	518,3
12			6,4	405,2
13			6,7 ; 6,6	419,2
14			6,5 ; 6,4	395,2
15			6,6	385,2
16			6,9	399,2
17			6,2	369,2
18			6,5 ; 6,4	385,2
19			6,9	435,1
20			6,9	477,2
21			6,7	470,1
22			6,3	436,1

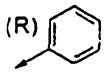
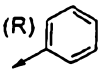
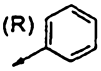
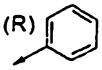
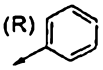
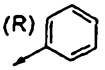
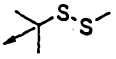
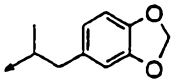
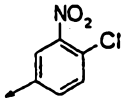
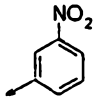
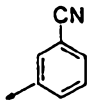
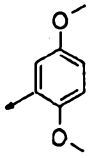
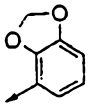
3. táblázat

(folytatás)

	R1	R2	Rt (min)	[M+H]+
23			6,2	416,2
24			6,4	451,2
25			6,2	435,2
26			6,4	451,2
27			6,3	409,2
28			6,4	464,2
29			5,5 ; 5,3	462,2
30			6,9	460,2
31			7,4 ; 7,2	518,3
32			6,4	405,2
33			6,7 ; 6,6	419,2

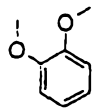
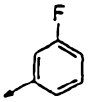
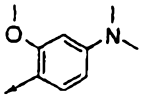
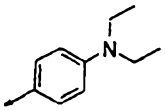
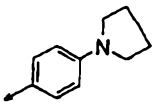
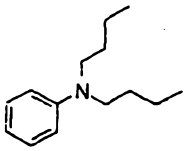
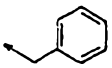
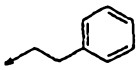
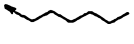
3. táblázat

(folytatás)

	R1	R2	Rt (min)	[M+H]+
34			6,5 : 6,4	395,2
35			6,6	385,2
36			6,9	399,2
37			6,2	369,2
38			6,5 : 6,4	385,2
39			6,9	435,1
40			6,9	477,2
41			6,6	450,1
42			6,3	416,2
43			6,1 : 6,0	396,2
44			6,1	431,2
45			6,1	415,2

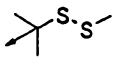
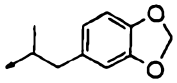
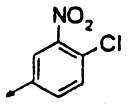
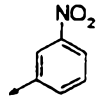
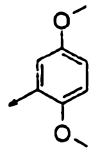
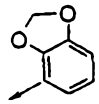
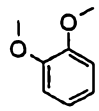
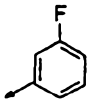
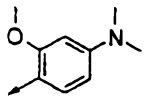
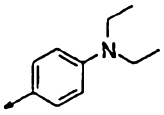
3. táblázat

(folytatás)

	R1	R2	Rt (min)	[M+H]+
46			6,1	431,2
47			6,24 : 6,17	389,2
48			5,6	444,2
49			5,1 : 5,0	442,3
50			6,4	440,2
51			6,8	498,3
52			6,1	385,2
53			6,5	399,2
54			6,2 : 6,3	375,2
55			6,2	365,3
56			6,6	379,3
57			5,8	349,2

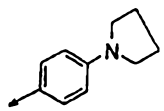
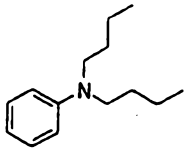
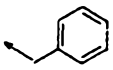
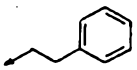
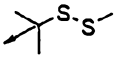
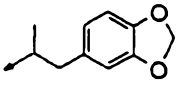
3. táblázat

(folytatás)

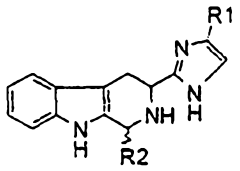
	R1	R2	Rt (min)	[M+H]+
58			6,2	365,3
59			6,8	415,1
60			6,8	457,2
61			6,6	450,1
62			6,3	416,2
63			6,0 : 6,1	396,2
64			6,1	431,2
65			6,1	415,2
66			6,1	431,2
67			6,23 ; 6,17	389,2
68			5,7	444,3
69			5,0 : 5,1	442,3

3. táblázat

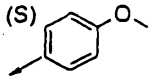
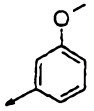
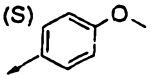
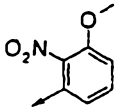
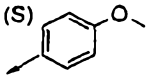
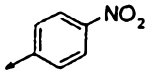
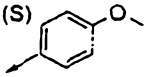
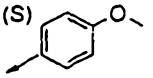
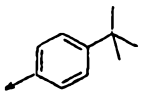
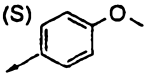
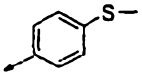
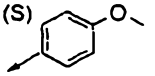
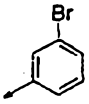
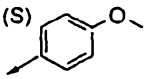
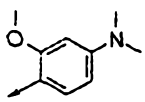
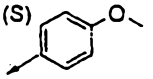
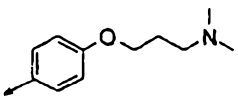
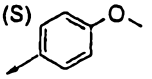
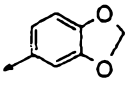
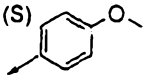
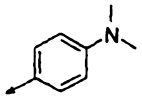
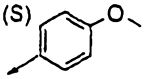
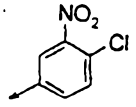
(folytatás)

	R1	R2	Rt (min)	[M+H]+
70			6,4	440,2
71			6,8	498,3
72			6,1	385,2
73			6,5	399,2
74			6,2	365,3
75			6,6	379,3
76			5,8	349,2
77			6,2	365,3
78			6,8	415,1
79			6,8	457,2

4. táblázat

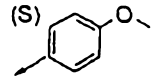
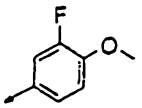
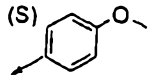
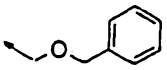
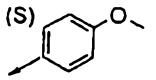
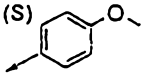
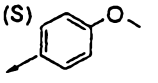
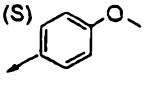
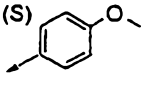
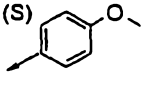
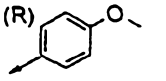
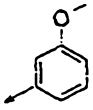
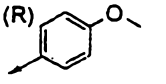
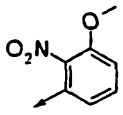
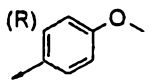
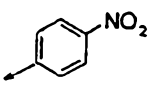
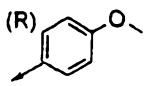
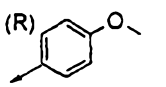
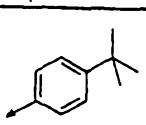


(4)

	R1	R2	Rt (min)	[M+H]+
1			6,2	451,2
2			6,4	496,3
3			6,3	466,3
4			6,1	421,3
5			7,0	477,4
6			6,5	467,3
7			6,5	499,2
8			6,1	494,4
9			5,2	522,4
10			6,1	465,3
11			5,8	464,4
12			6,6	500,3

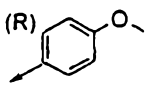
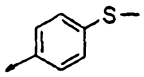
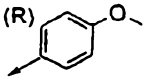
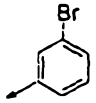
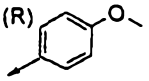
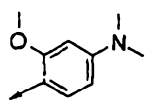
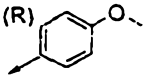
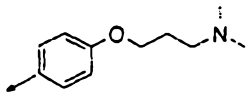
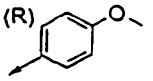
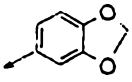
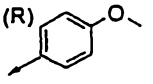
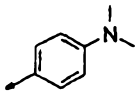
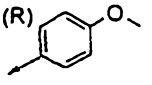
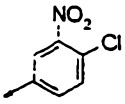
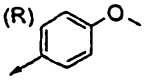
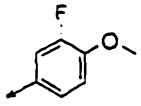
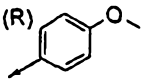
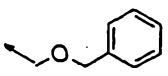
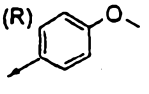
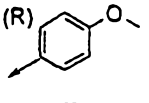
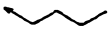
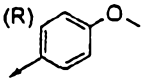
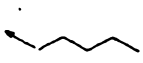
4. táblázat

(folytatás)

	R1	R2	Rt (min)	[M+H]+
13			6,3	469,3
14			6,5	465,3
15			6,1	401,4
16			6,2	401,3
17			6,5	415,4
18			6,7	429,4
19			6,4 : 5,9	427,4
20			6,0	419,3
21			6,2	451,3
22			6,4	496,3
23			6,3	466,3
24			6,1	421,3
25			7,0	477,4

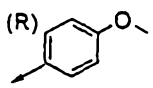
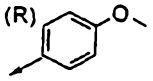
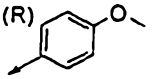
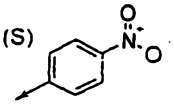
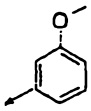
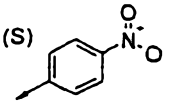
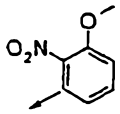
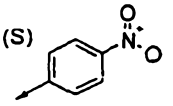
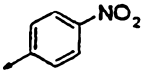
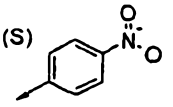
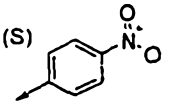
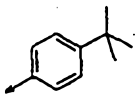
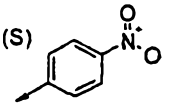
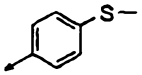
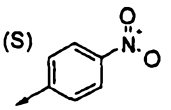
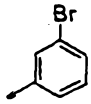
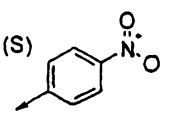
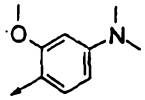
4. táblázat

(folytatás)

	R1	R2	Rt (min)	[M+H]+
26			6,5	467,3
27			6,5	499,2
28			6,2	494,4
29			5,2	522,4
30			6,1	465,3
31			5,8	464,4
32			6,6	500,3
33			6,3	469,3
34			6,5	465,3
35			6,1	401,3
36			6,2	401,3
37			6,5	415,3

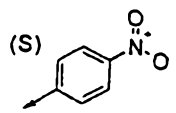
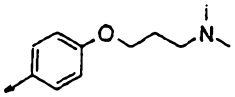
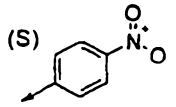
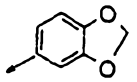
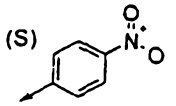
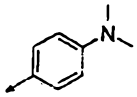
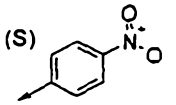
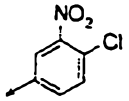
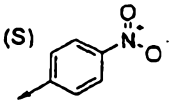
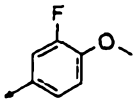
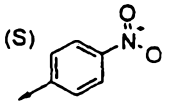
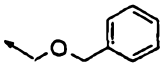
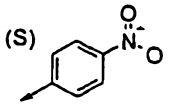
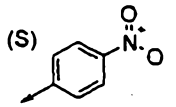
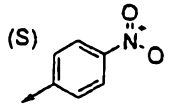
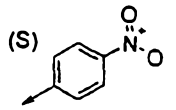
4. táblázat

(folytatás)

	R1	R2	Rt (min)	[M+H]+
38			6,7	429,4
39			6,4 : 5,9	427,4
40			6,1	419,3
41			6,4	466,3
42			6,8	511,3
43			6,5	481,3
44			6,3	436,3
45			7,1	492,4
46			6,6	482,3
47			6,7	514,2
48			6,6	509,3

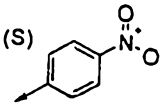
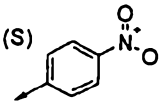
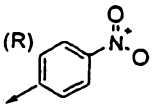
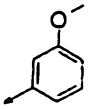
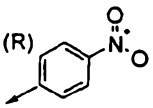
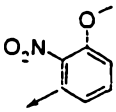
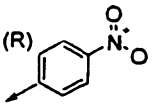
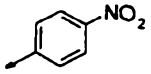
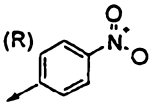
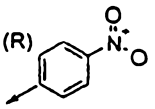
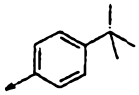
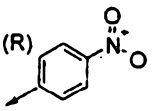
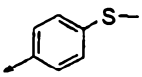
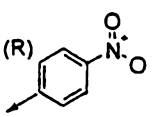
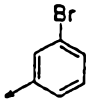
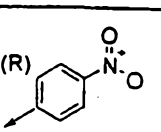
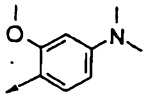
4. táblázat

(folytatás)

	R1	R2	Rt (min)	[M+H]+
49			5,4	537,4
50			6,3	480,3
51			6,4	479,3
52			6,9	515,2
53			6,5	484,3
54			6,7	480,3
55			6,3	416,3
56			6,4	416,3
57			6,7	430,3
58			6,9	444,4

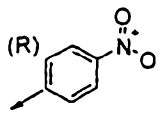
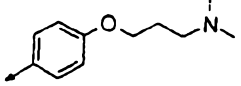
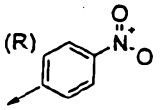
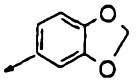
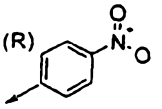
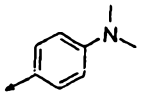
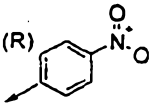
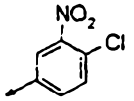
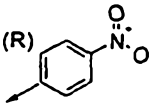
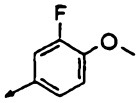
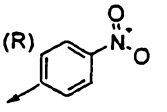
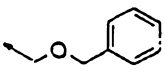
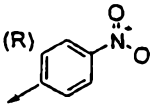
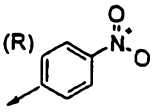
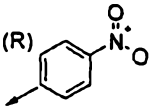
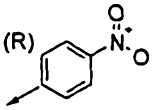
4. táblázat

(folytatás)

	R1	R2	Rt (min)	[M+H]+
59			6,6 ; 6,4	442,3
60			6,3	434,3
61			6,4	466,3
62			6,8	511,3
63			6,5	481,3
64			6,3	436,3
65			7,1	492,4
66			6,6	482,3
67			6,7	514,2
68			6,6	509,3

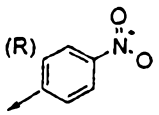
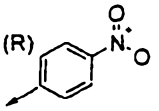
4. táblázat

(folytatás)

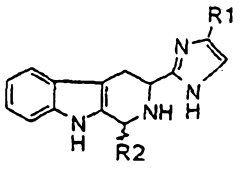
	R1	R2	Rt (min)	[M+H]+
69			5,4	537,4
70			6,3	480,3
71			6,4	479,3
72			6,9	515,2
73			6,5	484,3
74			6,7	480,3
75			6,3	416,3
76			6,4	416,3
77			6,7	430,4
78			6,9	444,4

4. táblázat

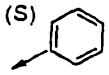
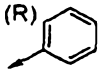
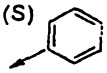
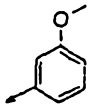
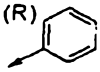
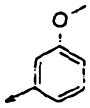
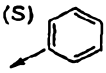
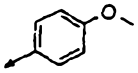
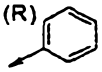
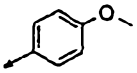
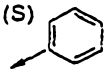
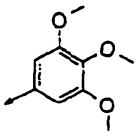
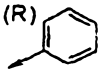
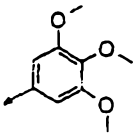
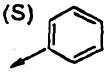
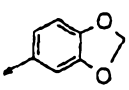
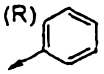
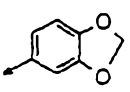
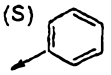
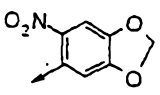
(folytatás)

	R1	R2	Rt (min)	[M+H]+
79			6,6 ; 6,3	442,3
80			6,3	434,3

5. táblázat

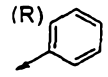
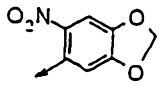
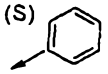
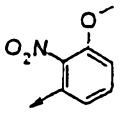
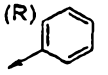
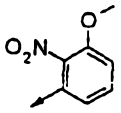
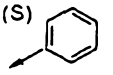
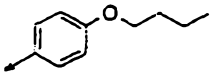
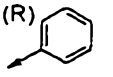
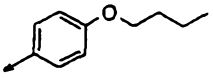
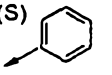
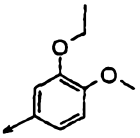
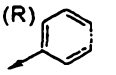
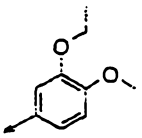
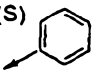
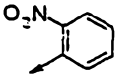
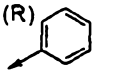
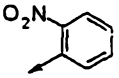
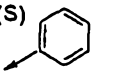
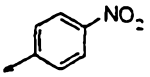
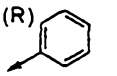
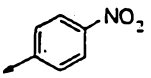


(5)

	R1	R2	Rt (min)	[M+H]+
1			5,4	421,1
2			5,4	421,1
3			5,4	421,1
4			5,4	421,1
5			5,4	421,1
6			5,4	421,1
7			5,3	481,1
8			5,3	481,1
9			5,3	435,1
10			5,4	435,1
11			5,4	480,1

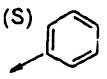
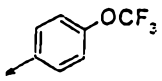
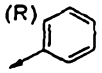
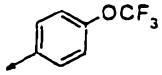
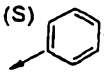
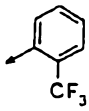
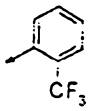
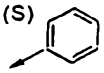
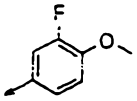
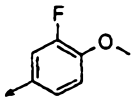
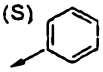
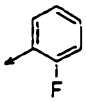
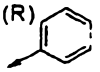
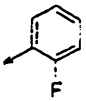
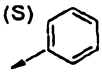
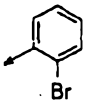
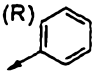
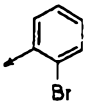
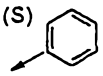
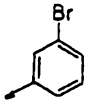
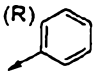
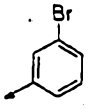
5. táblázat

(folytatás)

	R1	R2	Rt (min)	[M+H]+
12			5,4	480,1
13			5,5	466,1
14			5,5	466,1
15			5,7	463,2
16			5,7	463,2
17			5,4	465,1
18			5,4	465,1
19			5,4	436,1
20			5,4	436,1
21			5,4	436,1
22			5,4	436,1

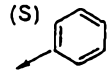
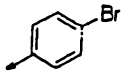
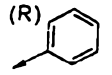
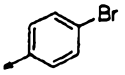
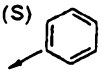
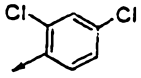
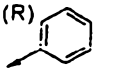
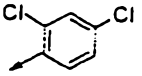
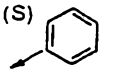
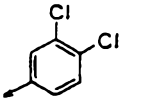
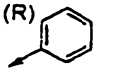
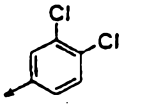
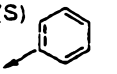
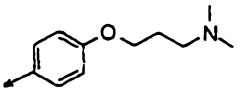
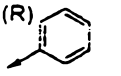
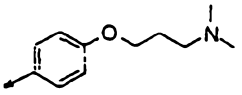
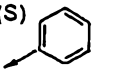
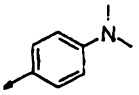
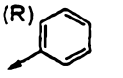
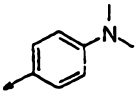
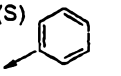
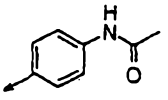
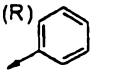
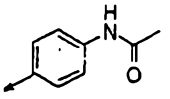
5. táblázat

(folytatás)

	R1	R2	Rt (min)	[M+H]+
23			5,6	475,1
24			5,6	475,1
25			5,5	459,1
26			5,5	459,1
27			5,4	439,1
28			5,4	439,1
29			5,4	409,1
30			5,4	409,1
31			5,5	469,0
32			5,5	469,0
33			5,5	469,0
34			5,5	469,0

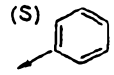
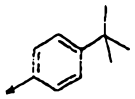
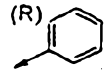
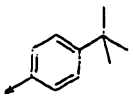
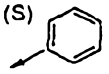
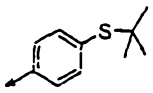
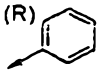
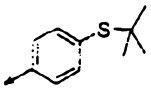
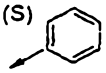
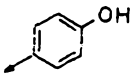
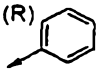
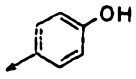
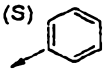
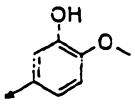
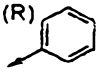
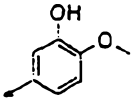
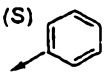
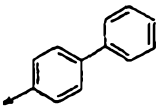
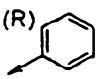
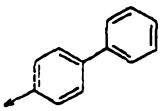
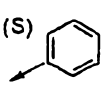
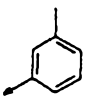
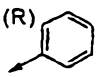
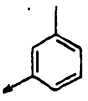
5. táblázat

(folytatás)

	R1	R2	Rt (min)	[M+H]+
35			5,5	469,0
36			5,5	469,0
37			5,6	459,0
38			5,6	459,0
39			5,6	459,0
40			5,6	459,0
41			4,9	492,2
42			4,6	492,2
43			5,3	434,1
44			5,3	434,1
45			5,1	448,1
46			5,1	448,1

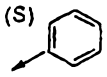
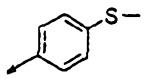
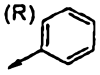
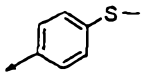
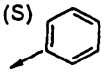
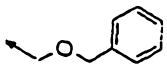
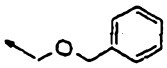
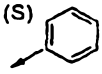
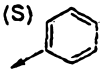
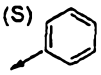
5. táblázat

(folytatás)

	R1	R2	Rt (min)	[M+H]+
47			5,7	447,2
48			5,7	447,2
49			5,6	479,1
50			5,6	479,1
51			5,2	407,1
52			5,2	407,1
53			5,2	437,1
54			5,2	437,1
55			5,6	467,1
56			5,6	467,1
57			5,4	405,2
58			5,4	405,2

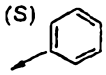
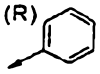
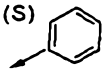
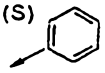
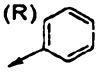
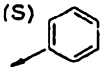
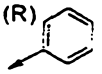
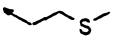
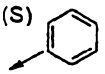
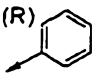
5. táblázat

(folytatás)

	R1	R2	Rt (min)	[M+H]+
59			5,5	437,1
60			5,5	437,1
61			5,3	391,1
62			5,3	391,1
63			5,5	435,1
64			5,5	435,1
65			5,5	397,2
66			5,4	397,2
67			5,1	355,2
68			5,1	355,2
69			5,2	357,2
70			5,2	357,2

5. táblázat

(folytatás)

	R1	R2	Rt (min)	[M+H]+
71			5,3	371,2
72			5,3	371,2
73			5,3	385,2
74			5,3	385,2
75			5,3	371,2
76			5,3	371,2
77			5,3	389,1
78			5,3	389,1
79			5,6	413,2
80			5,7	413,2

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, racém-diasztereomer elegyeik és optikai izomerjeik, gyógyászatilag elfogadható sóik vagy elővegyületeik vagy az elővegyületek gyógyászatilag elfogadható sói, amely képletben

---- jelentése adott esetben jelen lévő kovalens kötés;

X jelentése N-atom vagy N-R^4 általános képletű csoport, ahol X jelentése N-atom, ha mindkét adott esetben jelen lévő kovalens kötés jelen van, és X jelentése N-R^4 általános képletű csoport, ha az adott esetben jelen lévő kovalens kötések nincsenek jelen;

R^1 jelentése H-atom, -$(CH_2)_m$-C(O)-$(CH_2)_m$-Z^1, -$(CH_2)_m$-Z^1, -$(CH_2)_m$-O-Z^1 vagy -(0-6 szénatomos)alkil-C(O)-NH-$(CH_2)_m$--Z^3 általános képletű csoport, ahol

Z^1 jelentése 1-12 szénatomos alkilcsoport, benzo[b]tiofén-, fenil-, naftil-, benzo[b]furanil-, tiofén-, izoxazolil- és indolilcsoport, (a), (b) és (c) képletű csoport közül választott, adott esetben helyettesített csoport;

R^2 jelentése 1-12 szénatomos alkilcsoport, (0-6 szénatomos)alkil-C(O)-O-Z^5 vagy (0-6 szénatomos)alkil-C(O)-NH--$(CH_2)_m$-Z^3 általános képletű csoport vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport, ahol

Z^5 jelentése H-atom, 1-12 szénatomos alkilcsoport vagy $(CH_2)_m$-arilcsoport,

Z^3 jelentése aminocsoport, 1-12 szénatomos alkilaminocsoport, N,N-di(1-12 szénatomos)alkilaminocsoport, -NH-C(O)-O-$(CH_2)_m$-fenilcsoport, -NH-C(O)-O-$(CH_2)_m$-

-(1-6 szénatomos)alkilcsoport vagy imidazolil-, piridil-, morfolinil-, piperidinil-, piperazinil-, pirazolidinil-, furanil- és tienilcsoport közül választott, adott esetben helyettesített csoport;

R^3 jelentése H-atom;

R^4 jelentése H-atom, $-C(=Y)-N(X^1X^2)$ vagy $-C(=O)X^2$ általános képletű csoport vagy X^2, ahol

Y jelentése O- vagy S-atom,

X^2 jelentése $-(CH_2)_m-Y^1-X^3$ általános képletű csoport,

X^3 jelentése H-atom vagy 1-12 szénatomos alkilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, 1-12 szénatomos alkoxicsoport, ariloxicsoport, 1-12 szénatomos alkilaminocsoport, N,N-di(1-12 szénatomos)alkilaminocsoport, -CH-di(1-12 szénatomos)alkoxicsoport vagy fenilcsoport közül választott, adott esetben helyettesített csoport;

R^5 jelentése 1-12 szénatomos alkilcsoport, $-(CH_2)_m-Y^1-(CH_2)_m-$-fenil-$(X^1)_n$ általános képletű csoport, 3-12 szénatomos cikloalkilcsoport, $-(CH_2)_m$-S-(1-12 szénatomos)alkilcsoport, (1-12 szénatomos)alkil-S-S-(1-12 szénatomos)alkilcsoport, $-(CH_2)_m$-(1-12 szénatomos)alkenilcsoport vagy fenil-, furanil-, tiofén-, pirrolil- és piridilcsoport és (b) képletű csoport közül választott, adott esetben helyettesített csoport, ahol

Y^1 jelentése O- vagy S-atom, NH képletű csoport vagy kovalens kötés;

R^6 jelentése H-atom vagy SO_2-fenilcsoport;

R^7 jelentése H-atom vagy adott esetben alkoxicsoporttal vagy dialkilaminocsoporttal helyettesített alkilcsoport;

ahol az adott esetben helyettesített csoportok vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport a következők közül egymástól függetlenül választott helyettesítőkkel egy- vagy többszörösen helyettesített(ek): fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OH$, $-SO_2NH_2$, $-CN$, $-N_3$ vagy $-OCF_3$ képletű csoport, 1-12 szénatomos alkoxicsoport, $-(CH_2)_m$-fenil-$(X^1)_n$, -NH-CO-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, -S-fenil-$(X^1)_n$, -O-$(CH_2)_m$-fenil-$(X^1)_n$, $-(CH_2)_m$-C(O)-O-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, $-(CH_2)_m$-C(O)-(1--6 szénatomos)alkilcsoport, -O-$(CH_2)_m$-NH_2, -O-$(CH_2)_m$-NH-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, -O-$(CH_2)_m$-N-di[(1-6 szénatomos)-alkilcsoport] és -(0-12 szénatomos)alkil-$(X^1)_n$ általános képletű csoport, ahol

X^1 jelentése az egyes előfordulásokban egymástól függetlenül hidrogén-, klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom, $-NO_2$, $-OH$, $-CF_3$ vagy $-OCF_3$ képletű csoport, 1-12 szénatomos alkilcsoport, 1-12 szénatomos alkoxicsoport, -S-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, $-(CH_2)_m$-aminocsoport, $-(CH_2)_m$-NH-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, $-(CH_2)_m$-N-di[(1-6 szénatomos)-alkilcsoport], $-(CH_2)_m$-fenilcsoport vagy $-(CH_2)_m$-NH-(3-6 szénatomos)cikloalkilcsoport;

m értéke az egyes előfordulásokban egymástól függetlenül 0 vagy 1-től 6-ig terjedő egész szám;

n értéke az egyes előfordulásokban egymástól függetlenül 1--től 5-ig terjedő egész szám.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

X jelentése NH képletű csoport;

R^1 jelentése hidrogénatom; R^2 jelentése -$CH(CH_3)_2$-CO-NH-$(CH_2)_m$-Z^3 általános képletű csoport, ahol m értéke R^2 jelentésében 1, 2 vagy 3;

Z^3 jelentése imidazolil-, piridil-, morfolino- vagy N,N-dietilaminocsoport;

R^5 jelentése propil-, n-butil-, n-pentil-, -(CH_2)-O-(CH_2)-fenil-, 2-nitro-3-OMe-fenil-, p-terc-butilfenil-, m-OMe-fenil-, o-OMe-fenil-, p-nitrofenil-, -$(CH_2)_2$-S-Me-, ciklohexil-, m-brómfenil-, p-S-Me-fenil-, p-N,N-dimetilaminofenil- vagy m-metilfenilcsoport vagy (b) képletű csoport;

R^6 jelentése hidrogénatom; és

R^7 jelentése hidrogénatom.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

X jelentése NH képletű csoport;

R^1 jelentése hidrogénatom;

R^2 jelentése fenilcsoport;

R^5 jelentése propil-, n-butil-, n-pentil-, n-heptil-, izobutil-, neopentil-, ciklopropil-, ciklohexil-, -$(CH_2)_2$-S-metil-, fenil-, -(CH_2)-O-(CH_2)-fenil-, 2-nitro-3-OMe-fenil-, p-terc-butilfenil-, o-OMe-fenil-, m-OMe-fenil-, p-OMe-fenil-, 3,4,5-tri-OMe-fenil-, p-butoxifenil-, 3-etoxi-4-metoxifenil-, o-nitrofenil-, p-nitrofenil-, p-OCF_3-fenil-, o-CF_3-fenil-, 3-F-4-OMe-fenil-, o-F-fenil-, o-Br-fenil-, m-Br-fenil-, p-Br-fenil-, 2,4-diklórfenil-, 3,4-diklórfenil-, p-[3-(N,N-dimetilamino)propoxi]fenil-, -$(CH_2)_2$-S-metil-, p-(metil-CO-NH-)fenil-, p-terc-butilfenil-, p-hidroxifenil-, p-(-S-metil)fenil-, p(-S-terc-butil)fenil-, p-N,N-dimetilaminofenil-, m-metilfenil-, 3-hidroxi-

-4-OMe-fenil- vagy p-fenilfenilcsoport, (b) vagy (d) képletű csoport;

R^6 jelentése hidrogénatom, és

R^7 jelentése hidrogénatom.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

X jelentése NH képletű csoport;

R^1 jelentése hidrogénatom;

R^2 jelentése p-OMe-fenil- vagy p-nitrofenilcsoport;

R^5 jelentése n-butil-, n-pentil-, n-hexil-, izobutil-, ciklohexil-, $-(CH_2)_2$-S-metil-, fenil-, m-OMe-fenil-, 2-nitro-3-OMe-fenil-, p-nitrofenil-, p-terc-butilfenil-, p-tiometilfenil-, m-Br-fenil-, 2-OMe-4-dimetilaminofenil-, p-[3-(N,N-dimetilamino)propoxi]fenil, p-dimetilaminofenil, 3-nitro-4-Cl-fenil-, $-(CH_2)$-O-$-(CH_2)$-fenilcsoport vagy (b) képletű csoport;

R^6 jelentése hidrogénatom, és

R^7 jelentése hidrogénatom.

5. Gyógyászati készítmény, amely egy 1. igénypont szerinti vegyületet vagy abból képzett gyógyászatilag elfogadható sót és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása egy vagy több szomatosztatin receptor altípusból agonista hatást kiváltó gyógyászati készítmény előállítására.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása egy vagy több szomatosztatin receptor altípusból antagonista hatást kiváltó gyógyászati készítmény előállítására.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása egy vagy több szomatosztatin receptor altípus kötődését kiváltó gyógyászati készítmény előállítására.

9. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása akromegália, resztenózis, Crohn-féle betegség, szisztémás szklerózis, külső és belső hasnyálmirigy-álciszták és hasvízkór, VIPoma, neszidoblasztózis, fokozott inzulintermelés, gasztrinóma, Zollinger-Ellison-szindróma, hasmenés, AIDS okozta hasmenés, kemoterápia okozta hasmenés, progresszív bőrkeményedés, túlérzékeny bél szindróma, hasnyálmirigy-gyulladás, vékonybél-elzáródás, gyomor/nyelőcső reflux, nyombél/gyomor reflux, Cushing-féle szindróma, ivarmirigy-tropinoma, mellékpajzsmirigy-túlműködés, Graves-betegség, cukorbaj okozta idegbetegség, Paget-betegség, policisztás petefészek-betegség, rák, rák okozta leromlás, alacsony vérnyomás, étkezés utáni alacsony vérnyomás, fokozott félelemérzet, GH- vagy TSH-kiválasztó mirigy daganata kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása diabetes mellitus, vér fokozott zsírtartalma, inzulinérzéketlenség, X-szindróma, érbetegség, burjánzásos recehártya-betegség, általános állapotromlás, vesebaj, emésztőrendszeri fekélyek, bél- és hasnyálmirigy-sipoly, Dumping-szindróma, vízszerű hasmenés, akut vagy krónikus hasnyálmirigy-gyulladás, gyomor/bélrendszeri hormonkiválasztó mirigyek daganatai, ereződés, gyulladásos rendellenességek, nem emberi eredetű átültetett anyag krónikus

kilökődése, érplasztikai beavatkozások, átültetett véredények vérzése vagy gyomor/bél vérzés kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása *helicobacter pylori* szaporodását gátló gyógyászati készítmény előállítására.

12. (II) általános képletű vegyületek, racém-diasztereomer elegyeik és optikai izomerjeik, gyógyászatilag elfogadható sóik vagy elővegyületeik vagy az elővegyületek gyógyászatilag elfogadható sói, amely képletben

---- jelentése adott esetben jelen lévő kovalens kötés;

J^1 jelentése N-R^6 általános képletű csoport vagy S-atom;

J^2 jelentése N-R^1 általános képletű csoport vagy O- vagy S--atom;

X jelentése N-atom vagy N-R^4 általános képletű csoport, ahol X jelentése N-atom, ha mindkét adott esetben jelen lévő kovalens kötés jelen van, és X jelentése N-R^4 általános képletű csoport, ha az adott esetben jelen lévő kovalens kötések nincsenek jelen;

R^1 jelentése H-atom, -$(CH_2)_m$-C(O)-$(CH_2)_m$-Z^1, -$(CH_2)_m$-Z^1, -$(CH_2)_m$-O-Z^1 vagy -(0-6 szénatomos)alkil-C(O)-NH-$(CH_2)_m$--Z^3 általános képletű csoport, ahol

Z^1 jelentése 1-12 szénatomos alkilcsoport, benzo[b]tiofén-, fenil-, naftil-, benzo[b]furanil-, tiofén-, izoxazolil- és indolilcsoport, (a), (b) és (c) képletű csoport közül választott, adott esetben helyettesített csoport;

R^2 jelentése 1-12 szénatomos alkilcsoport, (0-6 szénatomos)alkil-C(O)-O-Z^5 vagy (0-6 szénatomos)alkil-C(O)-NH-

$-(CH_2)_m-Z^3$ általános képletű csoport vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport, ahol

Z^5 jelentése H-atom, 1-12 szénatomos alkilcsoport vagy $(CH_2)_m$-arilcsoport,

Z^3 jelentése aminocsoport, 1-12 szénatomos alkilaminocsoport, N,N-di(1-12 szénatomos)alkilaminocsoport, $-NH-C(O)-O-(CH_2)_m$-fenilcsoport, $-NH-C(O)-O-(CH_2)_m$--(1-6 szénatomos)alkilcsoport vagy fenilcsoport, imidazolil-, piridil-, morfolinil-, piperidinil-, piperazinil-, pirazolidinil-, furanil- és tienilcsoport közül választott, adott esetben helyettesített csoport;

R^3 jelentése H-atom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport;

R^4 jelentése H-atom, $-C(=Y)-N(X^1X^2)$ vagy $-C(=O)X^2$ általános képletű csoport vagy X^2, ahol

Y jelentése O- vagy S-atom,

X^2 jelentése H-atom vagy $-(CH_2)_m-Y^1-X^3$ általános képletű csoport,

X^3 jelentése H-atom vagy 1-12 szénatomos alkilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, 1-12 szénatomos alkoxicsoport, ariloxicsoport, 1-12 szénatomos alkilaminocsoport, N,N-di(1-12 szénatomos)alkilaminocsoport, -CH-di(1-12 szénatomos)alkoxicsoport vagy fenilcsoport közül választott, adott esetben helyettesített csoport;

R^5 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H-atom, 1-12 szénatomos alkilcsoport, $-(CH_2)_m-Y^1-(CH_2)_m$-fenil-$(X^1)_n$ általános képletű csoport, 3-12 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-12

szénatomos cikloalkenilcsoport, $-(CH_2)_m$-S-(1-12 szénatomos)alkilcsoport, (1-12 szénatomos)alkil-S-S-(1-12 szénatomos)alkilcsoport, $-(CH_2)_m$-(1-12 szénatomos)alkenilcsoport vagy fenil-, furanil-, tiofén-, pirrolil- és piridilcsoport és (e) általános képletű csoport közül választott, adott esetben helyettesített csoport, azzal a megkötéssel, hogy R^5 és R^8 közül az egyik helyettesítő jelentése H-atomtól eltérő;

vagy R^5 és R^8 azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, (f) általános képletű csoportot, spiro(4-12 szénatomos)-cikloalkilcsoportot, (g) vagy (h) képletű csoportot alkotnak, ahol

Y^1 jelentése O- vagy S-atom, NH képletű csoport vagy kovalens kötés,

A jelentése kovalens kötés, -CO-, -C(O)O-, -C(O)NH-, -C(S)NH- vagy $-SO_2$- képletű csoport;

B jelentése kovalens kötés vagy $-(CH_2)_q$- általános képletű csoport, ahol q értéke 1-től 6-ig terjedő egész szám;

J^3 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben helyettesített fenilcsoport, adott esetben helyettesített heteroarilcsoport vagy $N(R^9R^{10})$ általános képletű csoport, ahol R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport, vagy R^9 és R^{10} azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, a nitrogénatomot beleértve 5-8-tagú gyűrűt képeznek, ahol a gyűrűatomok egyike adott esetben oxigénatom vagy NR^{11} általános képletű csoport lehet, ahol R^{11} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, -C(O)-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, adott esetben helyet-

tesített fenil(0-6 szénatomos)alkilcsoport, -C(O)-N(V^1V^2) vagy -C(S)-N(V^1V^2) általános képletű csoport, ahol V^1 és V^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben helyettesített fenil(0-6 szénatomos)alkilcsoport;

R^6 jelentése H-atom vagy SO_2-fenilcsoport;

R^7 jelentése hidrogén-, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, $-CF_3$, $-NO_2$, -OH, $-SO_2NH_2$, -CN, $-N_3$ vagy $-OCF_3$ képletű csoport, 1-12 szénatomos alkoxicsoport, $-(CH_2)_m$-fenil-$-(X^1)_n$, -NH-CO-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, -S-(1-12 szénatomos)alkilcsoport, -S-fenil-$(X^1)_n$, -O-$(CH_2)_m$-fenil-$-(X^1)_n$, $-(CH_2)_m$-C(O)-O-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, $-(CH_2)_m$-C(O)-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, -O-$(CH_2)_m$-$-NH_2$, -O-$(CH_2)_m$-NH-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, -O-$-(CH_2)_m$-N-di[(1-6 szénatomos)alkilcsoport] és -(0-12 szénatomos)alkil-$(X^1)_n$ általános képletű csoport;

ahol az adott esetben helyettesített csoportok vagy adott esetben helyettesített fenilcsoport a következők közül egymástól függetlenül választott helyettesítőkkel egy- vagy többszörösen helyettesített(ek): fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, $-CF_3$, $-NO_2$, -OH, $-SO_2NH_2$, -CN, $-N_3$ vagy $-OCF_3$ képletű csoport, 1-12 szénatomos alkoxicsoport, $-(CH_2)_m$-fenil-$(X^1)_n$, -NH-CO-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, -S-(1-12 szénatomos)alkilcsoport, -S-fenil-$(X^1)_n$, -O-$(CH_2)_m$-fenil-$(X^1)_n$, $-(CH_2)_m$-C(O)-O-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, $-(CH_2)_m$-C(O)-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, -O-$(CH_2)_m$-NH_2, -O-$(CH_2)_m$-NH-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, -O-$(CH_2)_m$-N-di[(1-6 szénatomos)alkilcsoport] és -(0-12 szénatomos)alkil-$(X^1)_n$ általános képletű csoport, ahol

X^1 jelentése az egyes előfordulásokban egymástól függetlenül hidrogén-, klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom, $-NO_2$, -OH, $-CF_3$ vagy $-OCF_3$ képletű csoport, 1-12 szénatomos alkilcsoport, 1-12 szénatomos alkoxicsoport, -S-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, $-(CH_2)_m$-aminocsoport, $-(CH_2)_m$-NH-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, $-(CH_2)_m$-N-di[(1-6 szénatomos)-alkilcsoport], $-(CH_2)_m$-fenilcsoport vagy $-(CH_2)_m$-NH-(3-6 szénatomos)cikloalkilcsoport;

m értéke az egyes előfordulásokban egymástól függetlenül 0 vagy 1-től 6-ig terjedő egész szám; és

n értéke az egyes előfordulásokban egymástól függetlenül 1--től 5-ig terjedő egész szám.

13. A 12. igénypont szerinti vegyületek szűkebb körét alkotó (IIa) általános képletű vegyületek, amely képletben

R^3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R^5 jelentése hidrogénatom vagy metil-, etil-, butil-, pentil- vagy hexilcsoport;

R^8 jelentése etil-, butil-, pentil-, hexil- vagy ciklohexilcsoport;

vagy R^5 és R^8 együtt azzal a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak, spirociklohexil-, spirocikloheptil- vagy spiroadamantilcsoportot, (g) vagy (h) képletű csoportot vagy (f) általános képletű csoportot alkotnak, ahol

A jelentése kovalens kötés vagy -C(O)O- képletű csoport;

B jelentése kovalens kötés, $-(CH_2)$- vagy $-(CH_2)_2$- képletű csoport;

J^3 jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport; és

R^7 jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom vagy metil-, hidroxil-, -O-metil- vagy -O-CH_2-fenilcsoport.

14. A 13. igénypont szerinti vegyületek, ahol

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 együtt (i) képletű csoportot alkotnak, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 együtt (g) képletű csoportot alkotnak, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 együtt (j) képletű csoportot alkotnak, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 együtt (h) képletű csoportot alkotnak, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú, vagy e vegyület hidrokloridja;

R^3 jelentése metilcsoport, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport R konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 együtt (k) képletű csoportot alkotnak, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú, vagy e vegyület hidrokloridja;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-O-CH_2-fenilcsoport, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 együtt (l) képletű csoportot alkotnak, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú, vagy e vegyület hidrokloridja;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 együtt (m) képletű csoportot alkotnak, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^4 jelentése metilcsoport, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport R--konfigurációjú;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 7-fluoratom, R^5 és R^8 jelentése n-pentilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 jelentése n--hexilcsoport, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 jelentése hidrogénatom, és R^8 jelentése S-konfigurációjú hexilcsoport, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú, vagy a vegyület fumarátja;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú, vagy a vegyület fumarátja;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 együtt (n) képletű csoportot alkotnak, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 jelentése n--butilcsoport, és az imidazolilcsoport S-konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 jelentése etilcsoport, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 jelentése n--pentilcsoport, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 jelentése metilcsoport, és R^8 jelentése ciklohexilcsoport, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-metilcsoport, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 7-fluoratom, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-metoxicsoport, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-hidroxilcsoport, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-fluoratom, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye, vagy a vegyület hidrokloridja;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 8-metilcsoport, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-metilcsoport, R^5 és R^8 jelentése n-pentilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye; vagy

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-klóratom, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye.

15. A 14. igénypont szerinti vegyületek, ahol

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 jelentése hidrogénatom, és R^8 jelentése S-konfigurációjú hexilcsoport, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú, vagy a vegyület fumarátja;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 jelentése n--butilcsoport, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú, vagy a vegyület fumarátja;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 együtt (n) képletű csoportot alkotnak, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 jelentése n--butilcsoport, és az imidazolilcsoport S-konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 jelentése etilcsoport, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 és R^8 jelentése n--pentilcsoport, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3, R^4 és R^7 jelentése hidrogénatom, R^5 jelentése metilcsoport, és R^8 jelentése ciklohexilcsoport, és az imidazolilcsoport R-konfigurációjú;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-metilcsoport, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 7-fluoratom, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-metoxicsoport, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-hidroxilcsoport, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-fluoratom, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye, vagy a vegyület hidrokloridja;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 8-metilcsoport, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-metilcsoport, R^5 és R^8 jelentése n-pentilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye; vagy

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, R^7 jelentése 6-klóratom, R^5 és R^8 jelentése n-butilcsoport, és az imidazolilcsoport az S- és R-konfigurációk racém elegye.

16. Gyógyászati készítmény, amely egy 12. igénypont szerinti vegyületet vagy abból képzett gyógyászatilag elfogadható sót és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

17. A 12. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása egy vagy több szomatosztatin receptor altípusból agonista hatást kiváltó gyógyászati készítmény előállítására.

18. A 12. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása egy vagy több szomatosztatin receptor altípusból antagonista hatást kiváltó gyógyászati készítmény előállítására.

19. A 12. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása egy vagy több szomatosztatin receptor altípus kötődését kiváltó gyógyászati készítmény előállítására.

20. A 12. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása akromegália, resztenózis, Crohn-féle betegség, szisztémás szklerózis, külső és belső hasnyálmirigy-álciszták és hasvízkór, VIPoma, neszidoblasztózis, fokozott inzulintermelés, gasztrinóma, Zollinger-Ellison-szindróma, hasmenés, AIDS okozta hasmenés, kemoterápia okozta hasmenés, progresszív bőrkeményedés, túlérzékeny bél szindróma, hasnyálmirigy-gyulladás, vékonybél-elzáródás, gyomor/nyelőcső reflux, nyombél/gyomor reflux, Cushing-féle szindróma, ivarmirigy-tropinoma, mellékpajzsmirigy-túlműködés, Graves-betegség, cukorbaj okozta idegbetegség, Paget-betegség, policisztás petefészek-betegség, rák, rák okozta leromlás, alacsony vérnyomás, étkezés utáni alacsony vérnyomás, fokozott félelemérzet, GH- vagy TSH-kiválasztó mirigydaganat kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

21. A 12. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása diabetes mellitus, vér fokozott zsírtartalma, inzulinérzéketlenség, X-szindróma, érbeteg-

ség, burjánzásos recehártya-betegség, általános állapotromlás, vesebaj, emésztőrendszeri fekélyek, bél- és hasnyálmirigy--sipoly, Dumping-szindróma, vízszerű hasmenés, akut vagy krónikus hasnyálmirigy-gyulladás, gyomor/bélrendszeri hormonkiválasztó mirigyek daganatai, ereződés, gyulladásos rendellenességek, nem emberi eredetű átültetett anyag krónikus kilökődése, érplasztikai beavatkozások, átültetett véredények vérzése vagy gyomor/bél vérzés kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

22. A 12. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása *helicobacter pylori* szaporodását gátló gyógyászati készítmény előállítására.

23. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása nátriumcsatornát blokkoló gyógyászati készítmény előállítására.

24. A 12. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása nátriumcsatornát blokkoló gyógyászati készítmény előállítására.

25. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása neurotikus fájdalmat csillapító gyógyászati készítmény előállítására.

26. A 12. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása neurotikus fájdalmat csillapító gyógyászati készítmény előállítására.

27. Gyógyászati készítmény helyi fájdalomcsillapításra, amely egy 1. igénypont szerinti vegyületet vagy abból képzett

gyógyászatilag elfogadható sót és adott esetben gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

28. Gyógyászati készítmény helyi fájdalomcsillapításra, amely egy 12. igénypont szerinti vegyületet vagy abból képzett gyógyászatilag elfogadható sót és adott esetben gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

29. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása kóroktanában glutamátleadással kapcsolatos bármilyen kór, rendellenesség vagy klinikai állapot kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

30. A 12. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása kóroktanában glutamátleadással kapcsolatos bármilyen kór, rendellenesség vagy klinikai állapot kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

31. A 29. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a kór, rendellenesség vagy klinikai állapot pszichiátriai rendellenességek, hormonális állapotok, anyagcsere okozta agysérülés, szulfitoxidáz-hiány, májelégtelenséggel járó agyi betegség, hányás, izommerevség, fülzúgás, fájdalmak, gyógyszerrel való visszaélés és megvonási tünetek közül van választva.

32. A 30. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a kór, rendellenesség vagy klinikai állapot pszichiátriai rendellenességek, hormonális állapotok, anyagcsere okozta agysérülés, szulfitoxidáz-hiány, májelégtelenséggel járó agyi betegség, hányás,

izommerevség, fülzúgás, fájdalmak, gyógyszerrel való visszaélés és megvonási tünetek közül van választva.

33. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása idegsérüléssel kapcsolatos bármilyen kóros állapot kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

34. A 12. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása idegsérüléssel kapcsolatos bármilyen kóros állapot kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

35. A 33. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a kóros állapot Alzheimer-kór, Huntington-kór, Parkinson-kór, vírus (közöttük HIV) okozta idegdegeneráció, izomsorvadásos laterális szklerózis (ALS), törzsön kívüli bénulás, olivoponto-kisagyi sorvadás (OPCA) és környezeti, exogén idegmérgek hatásai közül van választva.

36. A 34. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a kóros állapot Alzheimer-kór, Huntington-kór, Parkinson-kór, vírus (közöttük HIV) okozta idegdegeneráció, izomsorvadásos laterális szklerózis (ALS), törzsön kívüli bénulás, olivoponto-kisagyi sorvadás (OPCA) és környezeti, exogén idegmérgek hatásai közül van választva.

37. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

38. A 12. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

39. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása epilepszia kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

40. A 12. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása epilepszia kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

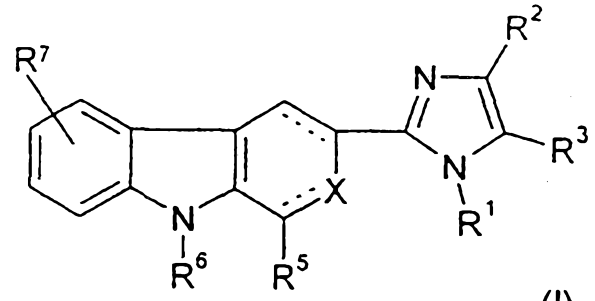
SOCIETE DE CONSEILS DE
RECHERCHES ET D'APPLICATIONS
SCIENTIFIQUES S.A.S.
helyett a meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

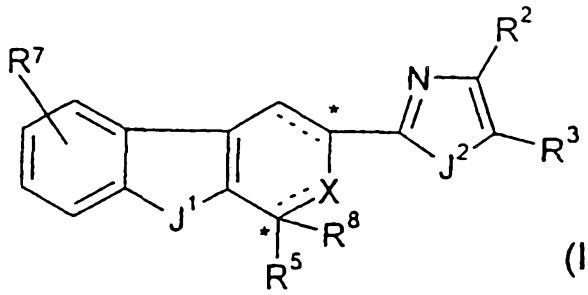
dr. Vitális László
szabadalmi ügyvivő

13 oldal napjai
2003.10.09. JK

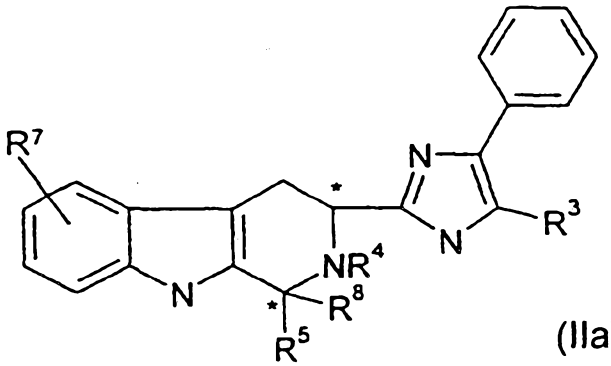
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



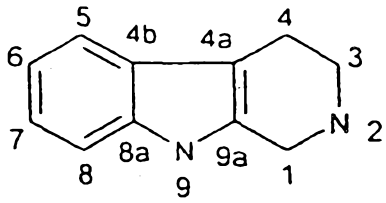
(I)



(II)

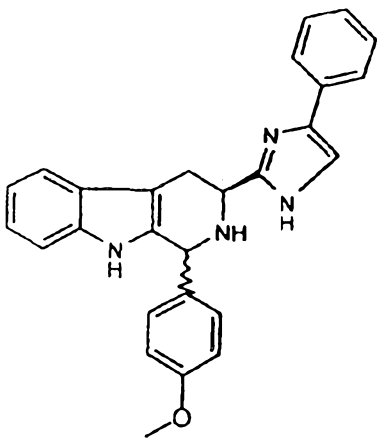


(IIa)

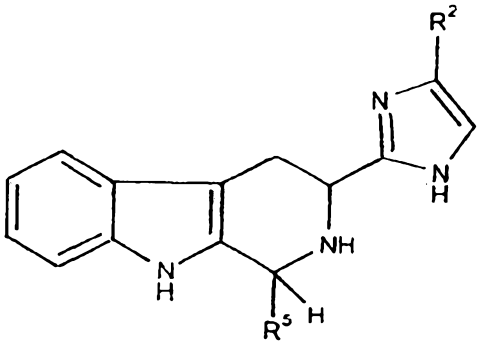


(A)

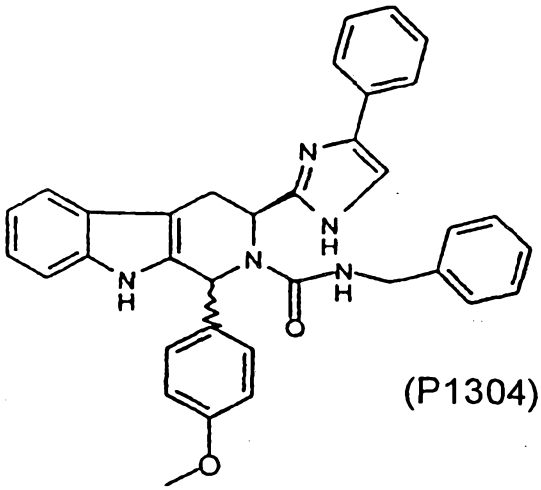
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



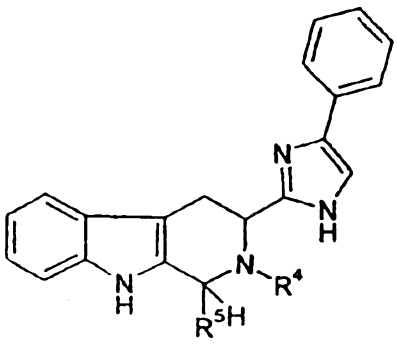
(P1)



(P2/1303)

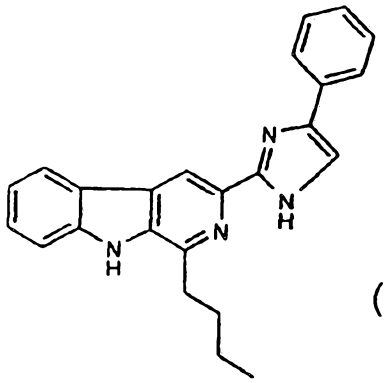


(P1304)

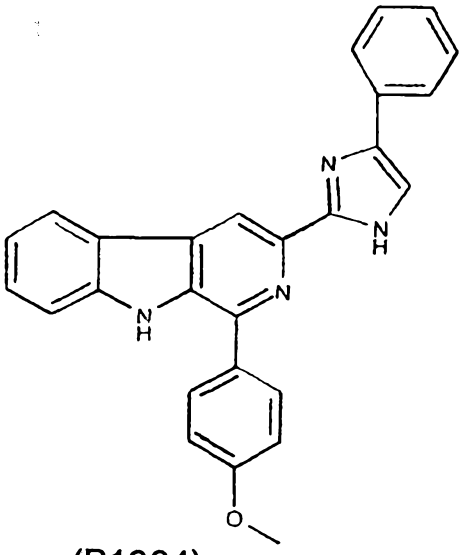


(P1305/1332)

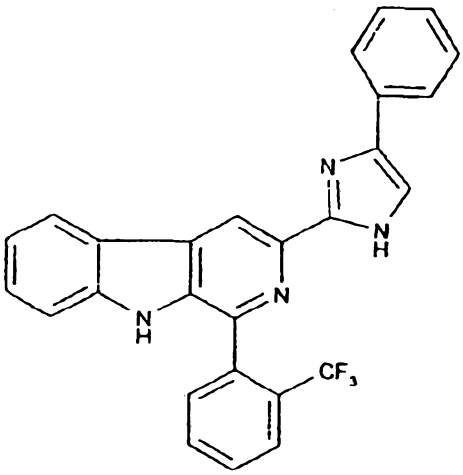
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



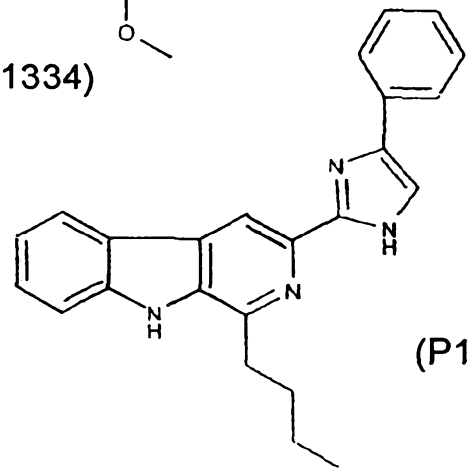
(P1333)



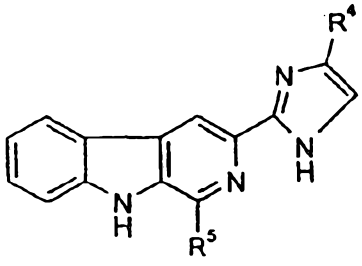
(P1334)



(P1335)

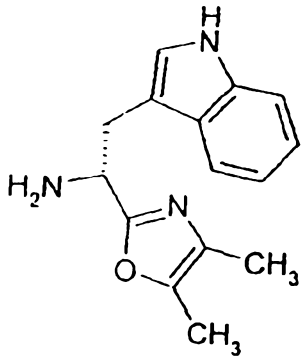


(P1336)



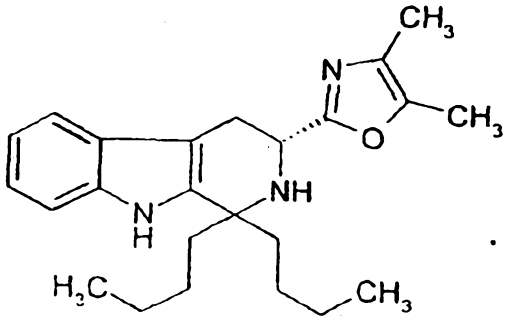
(P1337/1493)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



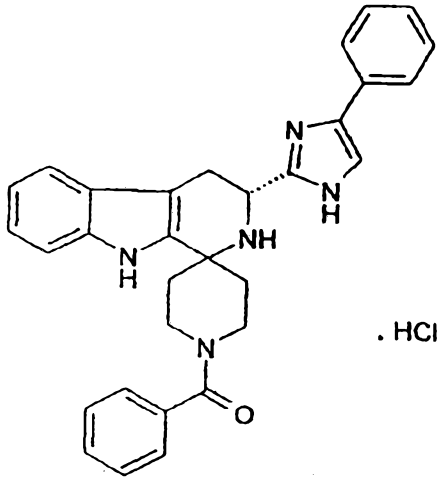
. HCl

(P1494a)



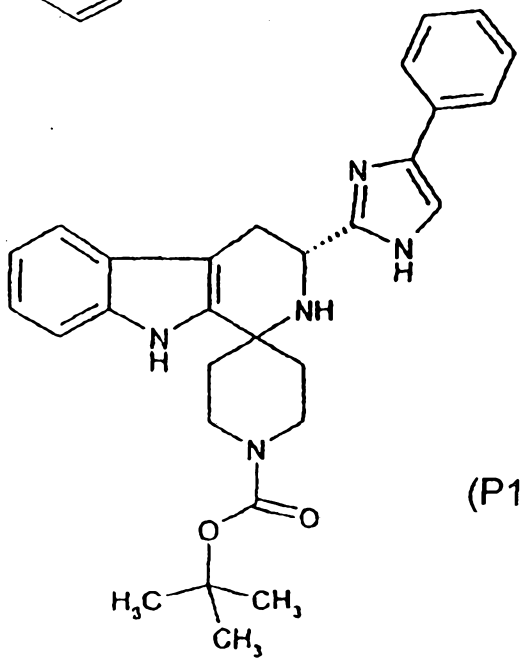
· HCl

(P1494b)



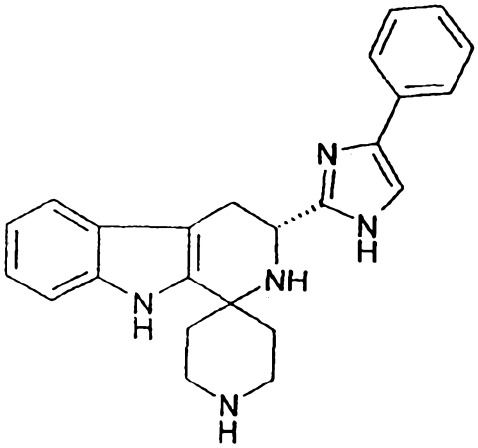
. HCl

(P1495)

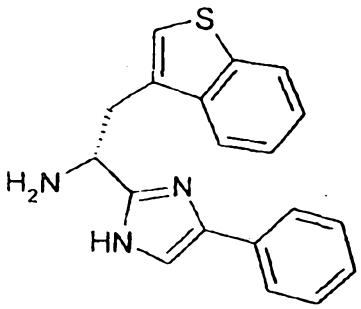


(P1496)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

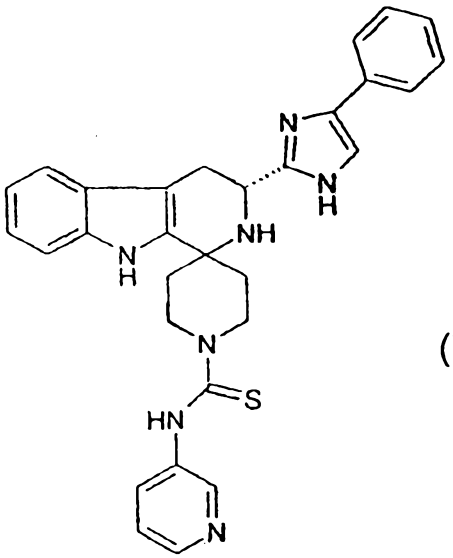


(P1497)

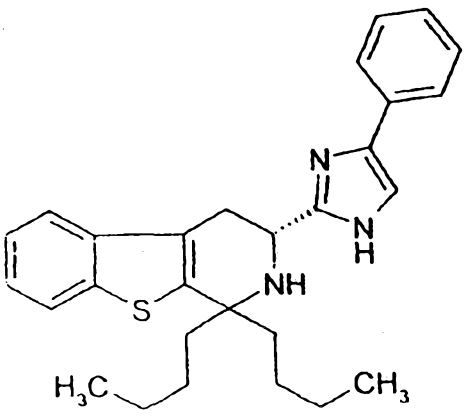


. HCl

(P1498a)

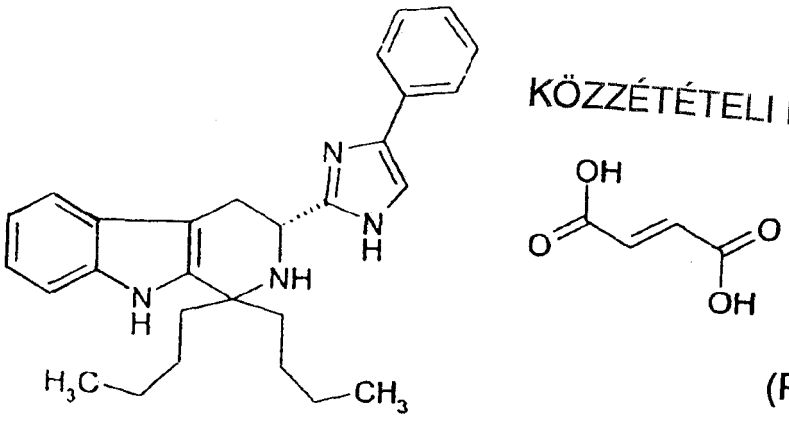


(P1498b)

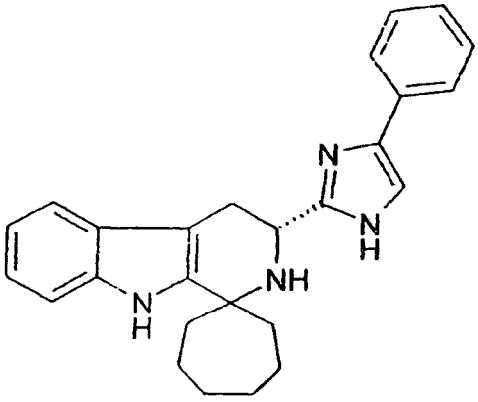


(P1499)

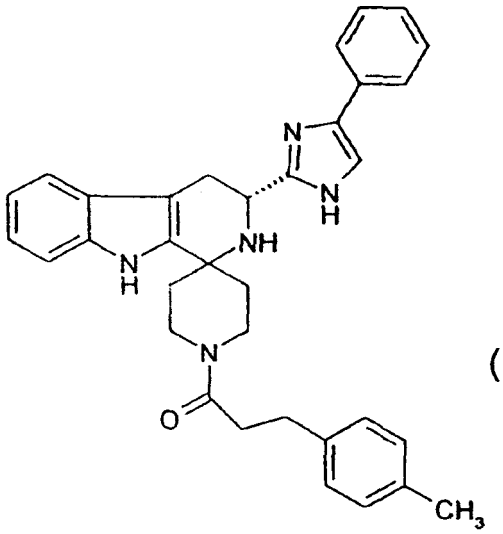
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



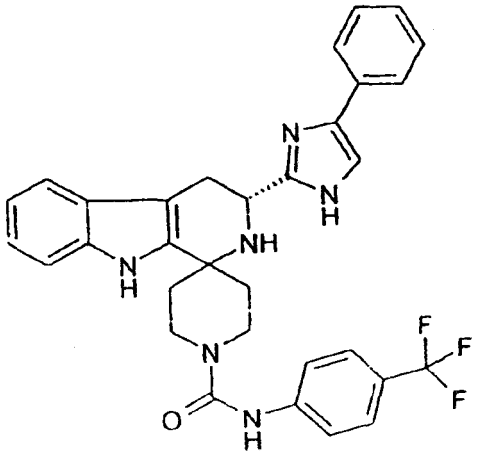
(P1500)



(P1501)

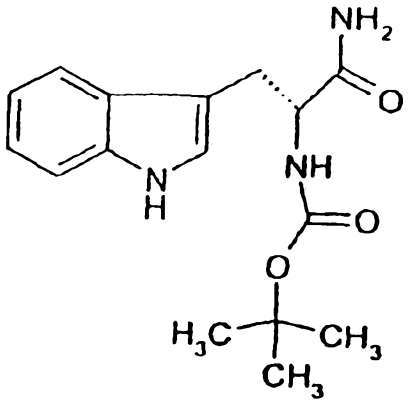


(P1502)

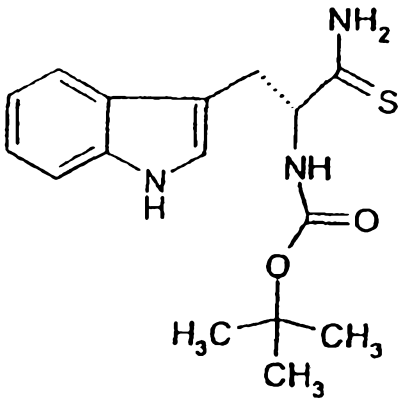


(P1503)

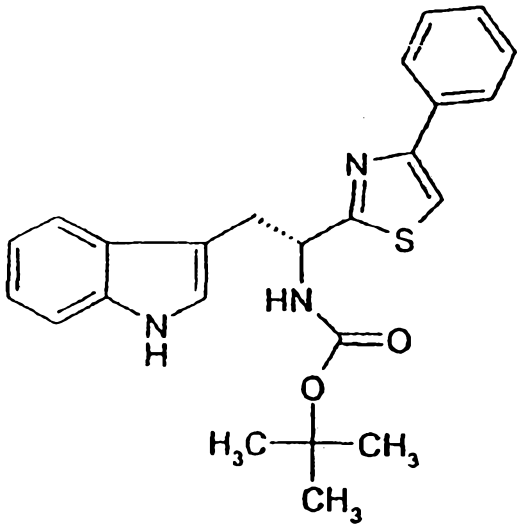
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



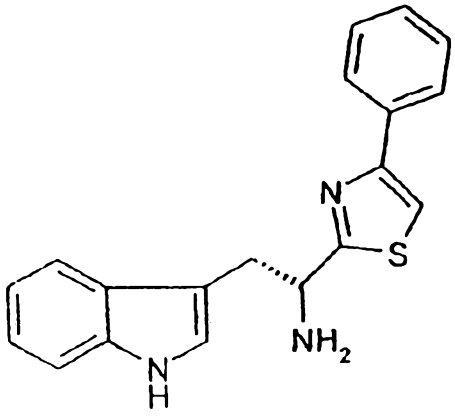
(P1504a)



(P1504b)

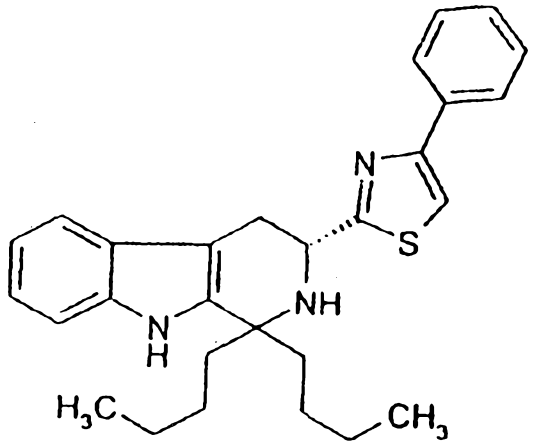


(P1504c)

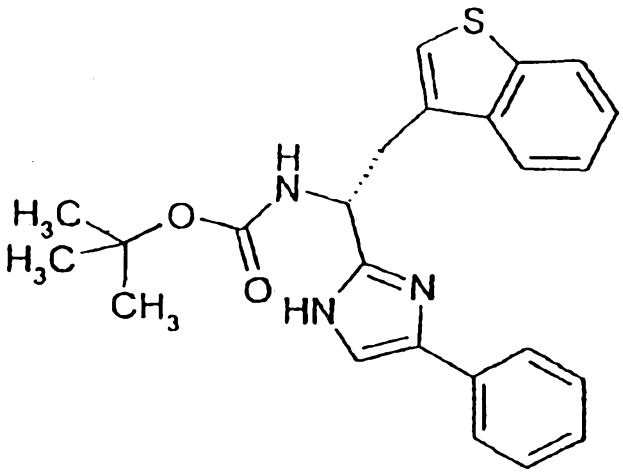


. HCl (P1504d)

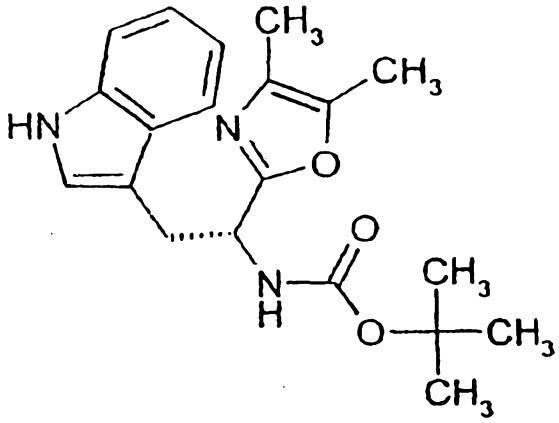
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(P1504e)

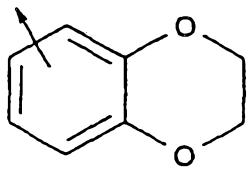


(E1)

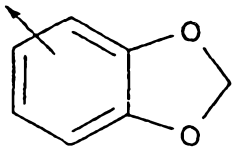


(E2)

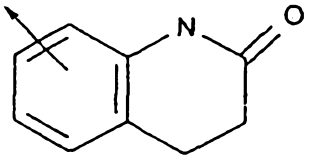
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



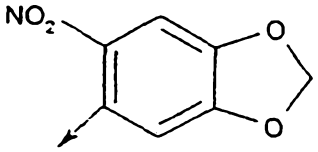
(a)



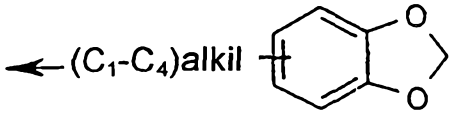
(b)



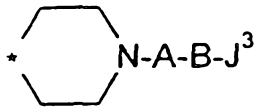
(c)



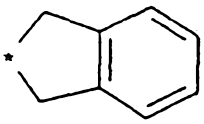
(d)



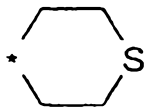
(e)



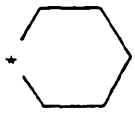
(f)



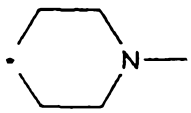
(g)



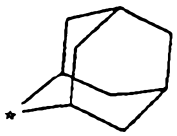
(h)



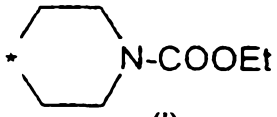
(i)



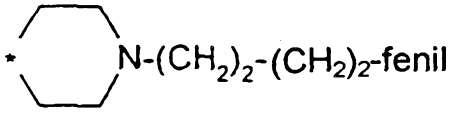
(j)



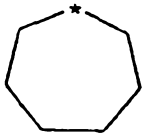
(k)



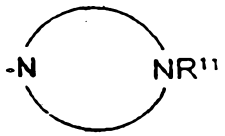
(l)



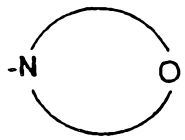
(m)



(n)

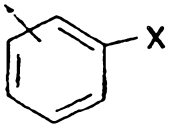


(o)

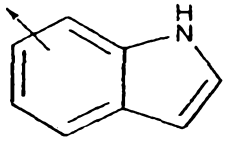


(p)

(q)



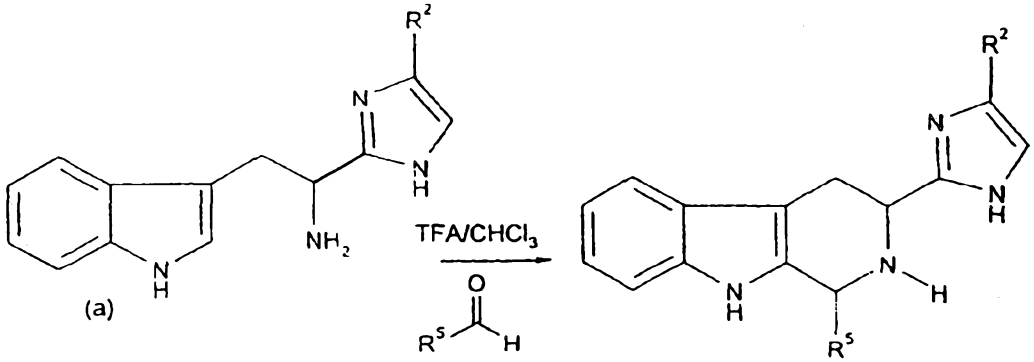
(r)



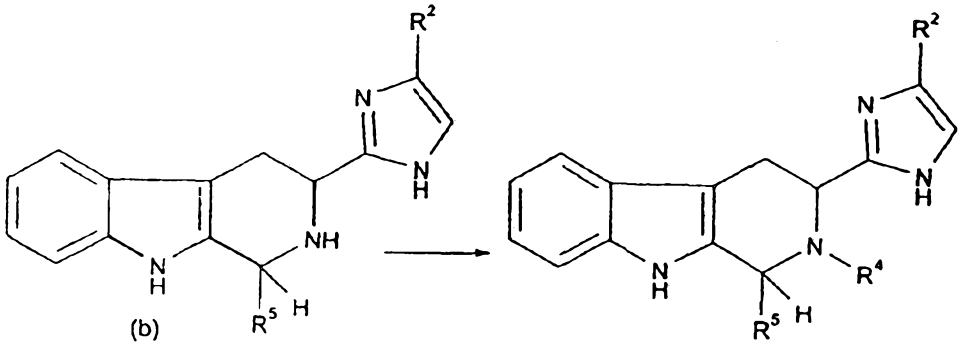
(s)

1. reakcióvázlat

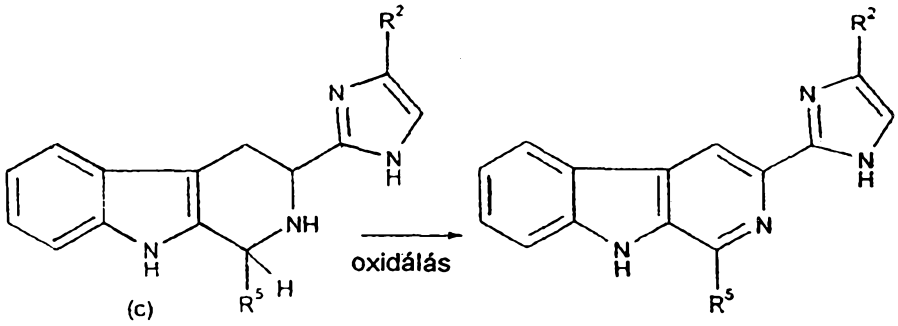
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



2. reakcióvázlat

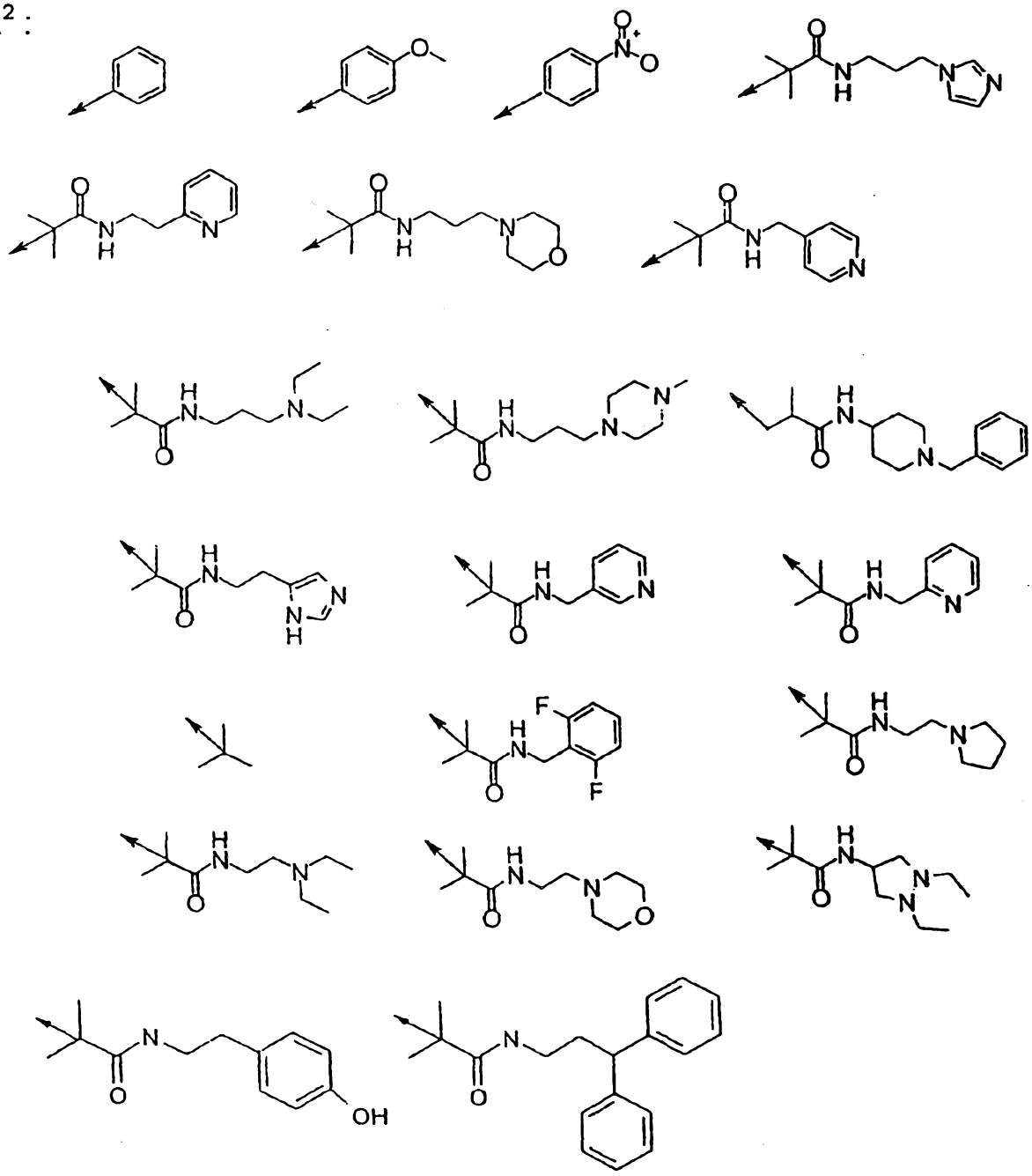


3. reakcióvázlat



1. ábra KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

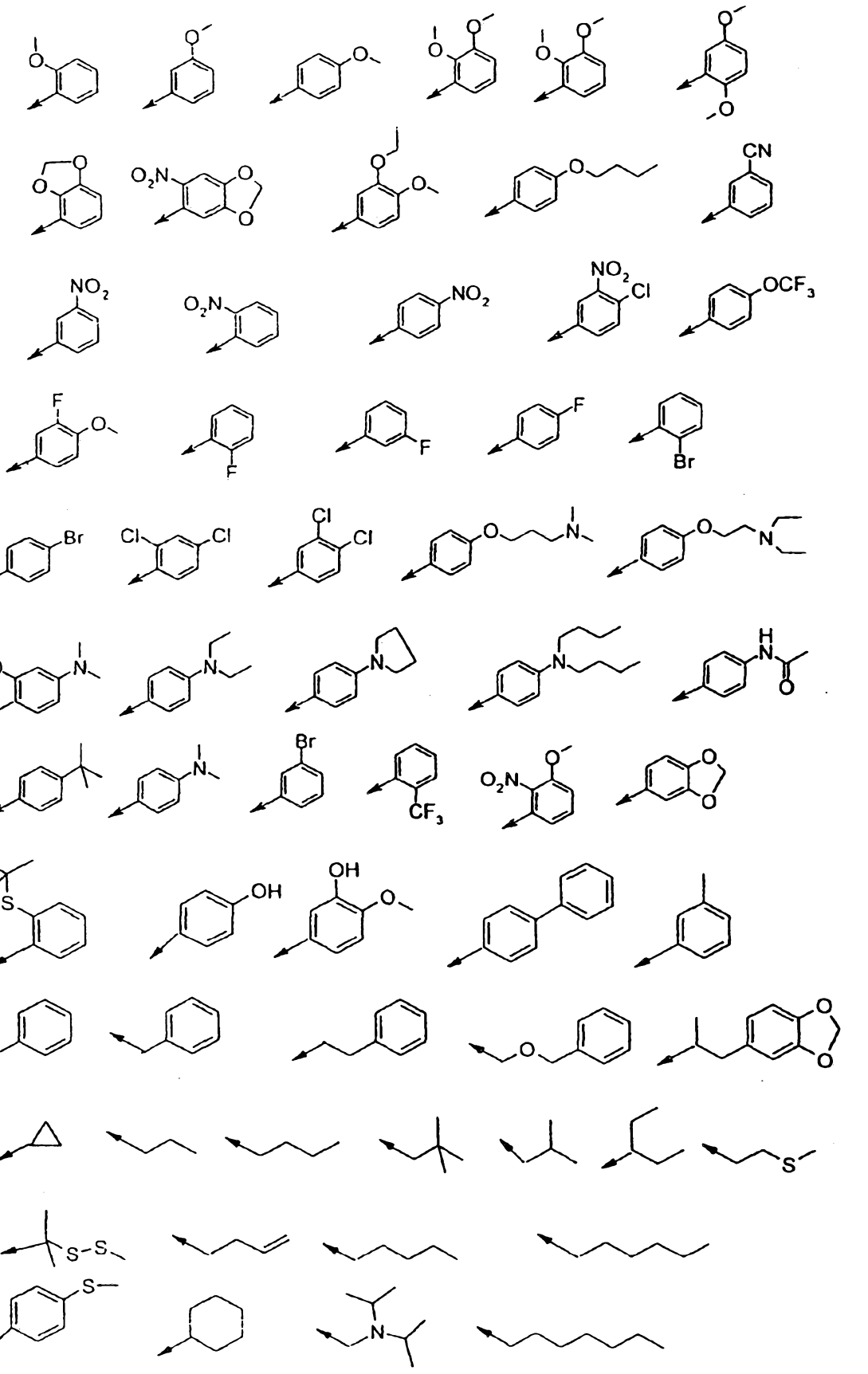
R^2 :



1. ábra folytatása

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

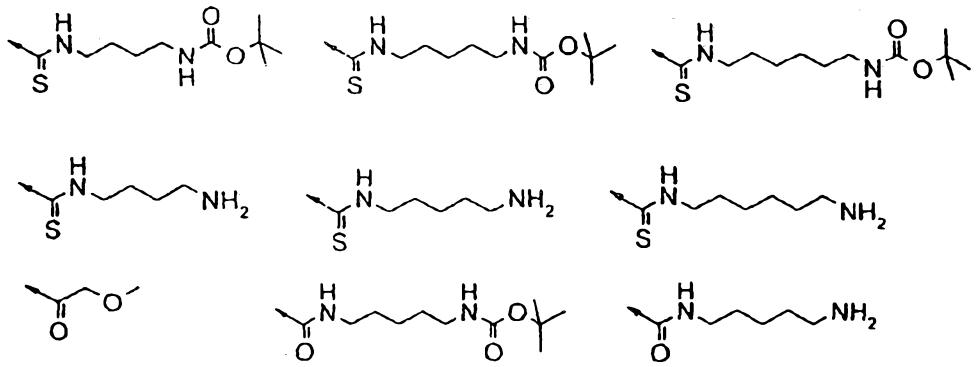
R^5:



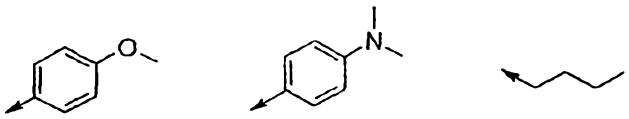
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2. ábra

R^4:

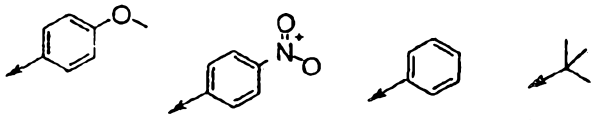


R^5:



3. ábra

R^2:



R^5: