

K i v o n a t

**IMPDH enzim inhibitorai, ezeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények és alkalmazások**

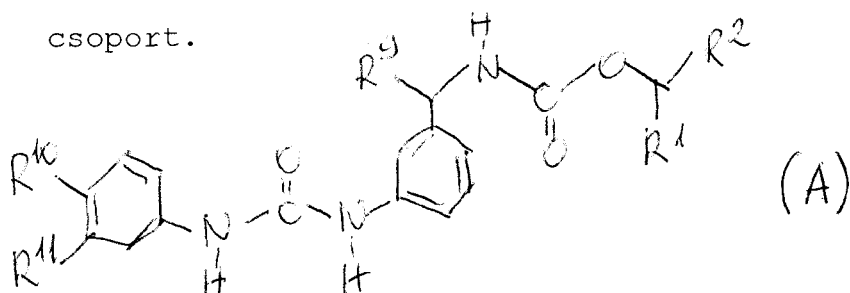
A találmány tárgyát az IMPDH enzim inhibitoraiként alkalmazható (A) általános képletű vegyületek, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és alkalmazásuk képezi. A képletben

R^1 és R^2 hidrogénatom, trifluor-metil-, alkil-, alkenil-, alkinilcsoport, heteromono- vagy -biciklusos gyűrűvel helyettesített alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, együtt adott esetben helyettesített tetrahydrofurilcsoport, és ezek a csoportok további számos helyettesítőt tartalmazhatnak különböző variációkban,

R^9 hidrogénatom, (R)- vagy (S)-metil-, etil- vagy hidroximetilcsoport,

R^{10} -CN vagy 5-oxazolil-csoport,

R^{11} halogénatom, alkoxi-, alkeniloxi- vagy alkiniloxi-csoport.



PK

IMPDH enzim inhibitorai ezeket

P0201214 *tubinozid gyógyszerkészítmények és alkalmazásaik*

A találmány tárgyát olyan vegyületek képezik, amelyek IMPDH-t képesek gátolni. A találmány tárgyát képezik ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények is. A találmány szerinti vegyületek és gyógyszerkészítmények különösen alkalmasak IMPDH-enzimaktivitás gátlására, és ennek következtében előnyösen alkalmazhatók terápiás ágensként IMPDH-mediált folyamatokban. Továbbá a találmány tárgyát képezik eljárások IMPDH-aktivitás gátlására, a találmány szerinti vegyületek és rokon szerkezetű vegyületek alkalmazásával.

Nukleotidok szintéziséhez organizmusokban olyan sejtekre van szükség, amelyek az adott organizmusokban osztódni és replikálódni képesek. Nukleotidszintézis emlősszervezetekben két folyamatsor egyikén érhető el: a de novo szintézis folyamatsorán vagy a mentési reakciósoron keresztül. Ezekben a folyamatsorokban különféle sejttípusok, különböző mértékben játszanak szerepet.

Az inozin-5'-monofoszfát dehidrogenáz (IMPDH; EC 1.1.1.205) guanin-nukleotidok de novo szintézisében szerepet játszó enzim. Az IMPDH inozin-5'-monofoszfát (IMP) NAD-függő oxidációját katalizálja xantozin-5'-monofoszfáttá (XMP) [Jackson, R. C. et al., Nature 256, 331-333 (1975)].

IMPDH eukariótákban, baktériumokban és protozoákban mindenütt előfordul (ubiquiter) [Y. Natsumeda és S. F. Carr, Ann. N.Y. Acad. 696, 88-93 (1993)]. A prokariótákban előforduló formák 30-40%-os szekvencia-azonosságot mutatnak a humán enzimmal. Humán IMPDH két izoformáját azonosították és szekvenálták, melyet I.

típusnak és II. típusnak jelöltek [F. R. Collart és E. Huberman, J. Biol. Chem. 263, 15769-15772 (1988); Y. Natsumeda et al., J. Biol. Chem. 265, 5292-5295 (1990)]. Mindkettő 514 aminosavból áll, és 84%-ban szekvencia-azonosak. Az I. típusú és II. típusú IMPDH egyaránt aktív tetramert képez oldatban, alegységük molekulatömege 56 kDa [Y. Yamada et al., Biochemistry 27, 2737-2745 (1988)].

Guanozin-nukleotidok de novo szintézise és így az IMPDH aktivitása különösen fontos B- és T-limfocitákban. Ezek a sejtek inkább a de novo szintézistől függenek, nem a mentési reakciósortól, abból a célból, hogy kielégítő mennyiségű, mitogénre vagy antigénre adott proliferatív válasz iniciálásához szükséges nukleotid termelődjön [A. C. Allison et al., Lancet II., 1179 (1975); és A. C. Allison et al., Ciba Found. Symp. 48, 207 (1977)]. Tehát az IMPDH vonzó célpont az immunrendszer szelektív gátlására anélkül, hogy más sejtek proliferációját is gátolnánk.

Immunszuppressziót különféle enzimek gátlásával lehet elérni, például foszfatáz-kalcineurin (ciklosporinnal és FK-506-al lehet gátolni); dihidro-orotát dehidrogenáz, amely pirimidinek bioszintézisében szerepet játszó enzim (leflunomiddal és brequinarral gátolható); FRAP kináz (rapamicinnel gátolható); és hsp70-jelű hősokk-fehérje (dezoxispergualinnal gátolható) gátlásával. [lásd B. D. Kahan, Immunological Reviews 136, 29-49 (1993); R. E. Morris, The Journal of Heart and Lung Transplantation 12, S275-S286 (1993)].

IMPDH-inhibitorok szintén ismeretesek. Az USP 5,380,879. és 5,444,072. valamint a PCT WO 94/01105. és WO 94/12184. számú

szabadalmi iratokban leírják a mikofenolsavat (MPA) és néhány származékát, mint humán, I. típusú ($K_i=33$ nM) és II. típusú ($K_i=9$ nM) IMPDH potenciális, nem-kompetitív, reverzibilis inhibitorát. Kimutatták, hogy az MPA képes blokkolni mitogénre vagy antigénre adott B-sejtes és T-sejtes választ [A. C. Allison et al., Ann. N.Y. Acad. Sci. 696, 63 (1993)].

Immunszuppresszánsokat, például MPA-t hasznos drogként lehet alkalmazni transzplantáció-kilökődés és autoimmun betegségek esetén [R. E. Morris, Kidney Intl. 49, Suppl. 53, S-26 (1996)]. Azonban az MPA-t nemkívánatos farmakológiai tulajdonságok jellemzik, például gasztrointesztinális toxicitás [L. M. Shaw et al., Therapeutic Drug Monitoring 17, 690-699 (1995)].

Nukleozid-analógok, például tiazofurin, ribavirin és mizoribin szintén IMPDH-inhibitorok [L. Hedstrom et al., Biochemistry 29, 849-854 (1990)]. Ezek a vegyületek azonban nem specifikusak IMPDH-ra.

Mikofenolát-mofetilt, MPA-t in vivo gyorsan felszabadítani képes prodrogot a közelmúltban engedélyezték vesetranszplantációt követő, akut vese-allograft-kilökődés megelőzésére [L. M. Shaw et al., Therapeutic Drug Monitoring 17, 690-699 (1995); H. W. Sollinger, Transplantation 60, 225-232 (1995)]. Azonban néhány klinikai megfigyelés alapján a drog terápiás alkalmazása korlátozott [L. M. Shaw et al., Therapeutic Drug Monitoring 17, 690-699 (1995)]. MPA gyorsan metabolizálódik in vivo inaktív glükuroniddá [A. C. Allison és E. M. Eugui, Immunological Reviews 136, 5-28 (1993)]. A glükuronid azután enterohepatikusan reciklizálódik, MPA felhalmozódását okozva a gasztrointesztinális

traktusban, ahol nem képes kifejteni IMPDH-inhibitor-aktivitását az immunrendszerre. Ez jelentősen csökkenti a drog in vivo hatékonyságát, miközben megnöveli a nem-kívánatos gasztrointesztinális mellékhatásokat.

A közelmúltban leírtak különböző IMPDH-inhibitor-osztályokat a PCT WO 97/40028. és WO 98/40381. számú szabadalmi iratokban.

Az is ismeretes, hogy az IMPDH más metabolikus folyamatokban is szerepet játszik. Fokozott IMPDH-aktivitást figyeltek meg gyorsan proliferáló, humán, leukémiás sejtvonalakban és más tumor-sejtvonalakban, ami azt mutatja, hogy az IMPDH célpontja lehet rákellenes valamint immunszuppresszív kemoterápiának [M. Nagai et al., Cancer Res. 51, 3886-3890 (1991)]. Azt is kimutatták, hogy az IMPDH szerepet játszik simaizom-sejtek proliferációjában, ami azt mutatja, hogy IMPDH-inhibitorok, például MPA vagy rapamicin hasznosan alkalmazható resztenózis vagy más, hiperproliferatív vaszkuláris betegség prevenciójára [C. R. Gregory et al., Transplantation 59, 655-61 (1995); WO 94/12184. és WO 94/01105. számú szabadalmi iratok].

Továbbá kimutatták, hogy az IMPDH vírusreplikációban is szerepet játszik néhány vírusfertőzött sejtvonalban [S. F. Carr, J. Biol. Chem. 268, 27286-27290 (1993)]. Limfocitákkal, és limfocitikus és tumor-sejtvonalakkal analóg módon, inkább a de novo szintézis, nem a mentési reakciósor játszik kritikus szerepet a vírusreplikációban.

Tehát megmaradt az igény javított farmakológiai tulajdonságokkal rendelkező, potenciális IMPDH-inhibitorokra. Ilyen inhibitorokat potenciálisan terápiás szerként, immunszuppresszáns-

ként, rákellenes ágensként, anti-vaszkuláris-hiperproliferatív ágensként, gyulladásgátló ágensként, gombaellenes ágensként, antipszoriázisos és antivirális ágensként lehetne alkalmazni.

A találmány tárgyát képezik olyan vegyületek és gyógyászati lag elfogadható származékaik, amelyek IMPDH-inhibitoroként alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületeket egymagukban vagy kombinációban más terápiás vagy profilaktikus ágensekkel, például antivirális, gyulladásgátló ágensekkel, antibiotikumokkal vagy immun-szuppresszánsokkal együtt lehet alkalmazni transzplantáció-kilökődés és autoimmun betegség kezelésére vagy profilaxisára.

Továbbá, ezeket a vegyületeket egymagukban vagy kombinációban más ágensekkel, terápiás vagy profilaktikus ágensként lehet alkalmazni mint antivirális, antitumorális, rákellenes, gyulladásgátló ágens, gombaellenes ágens, antipszoriázisos immun-szuppresszív kemoterápiában és resztenóvizist kezelő, terápiás kezelési rendben.

A találmány tárgyát képezik a találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények is, valamint több komponenst tartalmazó készítmények, amelyek további IMPDH-vegyületeket tartalmaznak immun-szuppresszánssal együtt. A találmány tárgyát képezik eljárások a találmány szerinti vegyületek, valamint rokon szerkezetű vegyületek alkalmazásával, IMPDH gátlására.

A találmány szerinti megoldás tökéletesebb megértéséhez az alábbi részletes leírás nyújt segítséget. A leírásban az alábbi rövidítéseket alkalmazzuk:

<u>Jelölés</u>	<u>Reagens vagy fragmentum</u>
Ac	acetil
Me	metil
Et	etil
Bn	benzil
CDI	karbonil-diimidazol
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0] undek-7-én
DIEA	diizopropil-etil-amin
DMAP	dimetil-amino-piridin
DMF	dimetil-formamid
DMSO	dimetil-szulfoxid
DPPA	difenil-foszforsav
EDC	1-[3-(dimetil-amino)-propil] -3-etil- -karbodiimid-hidroklorid
EtOAc	etil-acetát
IPA	izopropil-alkohol
MeCN	acetonitril
THF	tetrahidrofurán
TEA	triethyl-amin
t-bu	terc-butyl
BOC	butoxi-karbonil

A leírásban alábbi kifejezéseket alkalmazzuk:

Hacsak kifejezetten nem állítjuk az ellenkezőjét, a leírásban az „-SO₂-” és „-S(O)₂-” kifejezések jelentése szulfon vagy szulfonszármazék (azaz mindkét kapcsolódó csoport a kénatomhoz kapcsolódik), és nem szulfinát-észter.

A „halo” vagy „halogén” kifejezés jelentése fluor-, klór-,

bróm- vagy jód-gyök.

Az „immunszupresszáns” kifejezés jelentése olyan vegyület vagy hatóanyag, amely immunválaszt gátló aktivitással rendelkezik. Ilyen ágensek például ciklosporin-A, FK506, rapamicin, leflunomid, dezoxispergualin, prednizon, azatioprin, mikofenolat-mofetil, OKT3, ATAG, interferon és mizoribin.

Az „interferon” kifejezésen az interferonok valamennyi formáját értjük, például alfa, béta és gamma formákat.

IMPDH-mediált betegség lehet bármilyen beteg állapot, amelyben az IMPDH-enzim szabályzó szerepet játszik a betegség metabolikus folyamatában. IMPDH-mediált betegség lehet például transzplantátum kilökődése és autoimmun betegségek, például reumatoid artritisz, szklerózis multiplex, fiatalkori cukorbetegség, asztma és gyulladásos bélbetegség, valamint gyulladásos betegségek, rák, vírusreplikációs betegségek és vaszkuláris betegségek.

A vegyületeket, készítményeket és azokat alkalmazó eljárásokat a találmány szerinti megoldásban például az alábbiak kezelésére lehet alkalmazni: transzplantátum-kilökődés [például vese, máj, szív, tüdő, hasnyálmirigy (szigetsejtek), csontvelő, szaruhártya, vékonybél és bőr-allograftok és szívbillentyű xenograftok], reumatoid artritisz, szklerózis multiplex, fiatalkori cukorbetegség, asztma, gyulladásos bélbetegség (Crohn-féle betegség, fekélyesedő vastagbélgyulladás), lupusz, diabetes mellitus, izomgyengeség (miaszténia gravis), psoriasis (pikkelysömör), dermatitisz, ekcéma, seborrheoa (faggyútú尔特ermelés), tüdőgyulladás, szem-uveagyulladás, hepatitisz, Grave-féle betegség, Hashimoto-féle pajzsmirigy-gyulladás, Behcet- vagy Sjorgen-féle

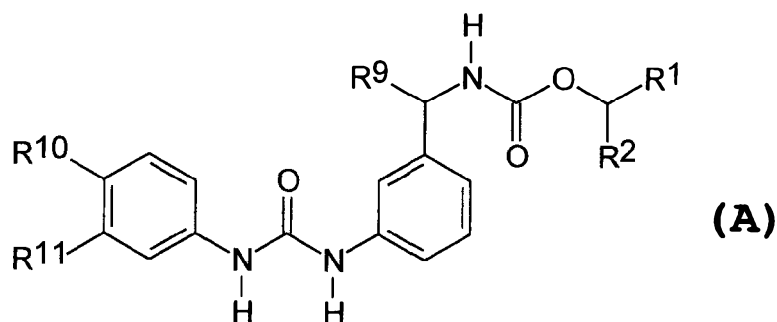
szindróma (száraz szemek/száj), vészes vagy immunohe-molitikus vérszegénység (anémia), idiopáti-kus adrenális elégtelenség, poliglanduláris autoimmun szindróma, glomerulonefrítisz, sclero-derma, lichen planus, viteligo (a bőr depigmentációja), auto-immun pajzsmirigy-gyulladás és alveolitisz (fogmedergyulladás), gyulladásos betegségek, például oszteoartrítisz, akut hasnyál-mirigy-gyulladás, krónikus hasnyálmirigy-gyulladás, asztma és felnőttkori respiratórikus disztressz szindróma, valamint rák és szilárd tumorok, limfómák és leukémia, vaszkuláris betegségek, például resztenózis, sztenózis atheroszklerózis, és DNS- és RNS-vírusreplikációs betegségek, például retrovirális betegségek és herpesz.

Továbbá ismeretes, hogy IMPDH-enzimek baktériumokban is jelen vannak, és így bakteriális növekedést szabályozhatnak. A talál-mány szerinti IMPDH-inhibitorvegyületek, készítmények és eljárá-sok alkalmasak lehetnek bakteriális fertőzés kezelésére vagy prevenciójára, egymagában vagy kombinációban beadva más antibio-tikummal.

A „kezelés” kifejezésen a leírásban arra utalunk, hogy egy páciensben, egy adott rendellenesség szimptómái csillapulnak, vagy egy adott rendellenességgel társult, ellenőrizhető mérés eredménye javul. A leírásban a „páciens” kifejezés emlősszerve-zetet, például embert jelent.

A „HBV”, „HCV” és „HGV” kifejezések hepatítisz-B-vírust, hepatítisz-C-vírust illetve hepatítisz-G-vírust jelentenek.

A találmány egy előnyös megvalósítási módja szerint, rendel-kezésre bocsátja az



általános képletű vegyületet - amely képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, trifluor-
-metil-csoport, egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos
alkil-, egyenes vagy elágazó láncú, 2-6 szénatomos alkenil-
vagy alkinil-csoport, egyenes vagy elágazó láncú, R^7 -(1-6
szénatomos alkil)-, R^7 -(2-6 szénatomos alkenil vagy alkinil)-
általános képletű csoport vagy az R^7 -nél megadott csoport;
ahol R^1 vagy R^2 legalább egyike R^7 -(1-6 szénatomos alkil)-,
 R^7 -(2-6 szénatomos alkenil vagy alkinil)- általános képletű
csoport vagy az R^7 -nél megadott csoport; és
ahol az alkil-, alkenil- vagy alkinil-csoportok legfeljebb 4
hidrogénatomját adott esetben és egymástól függetlenül R^3
csoportok helyettesíthetik; vagy alternatív módon

R^1 és R^2 együtt tetrahydrofuril-csoportot képezhetnek, ahol olyan
esetben, ha

R^9 jelentése hidrogénatom, (R)-metil-, (R)-etil- vagy (R)-
-hidroxi-metil-csoport, akkor a tetrahydrofuril-csoport egy
hidrogénatomját R^6O - vagy R^7 - általános képletű csoport he-
lyettesítheti; és ha

R^9 jelentése (S)-metil-, (S)-etil- vagy (S)-hidroxi-metil-
-csoport, akkor a tetrahydrofuril-csoport egy hidrogénatom-
ját adott esetben R^6O - vagy R^7 - általános képletű csoport
helyettesítheti; és ha



- R^9 jelentése hidrogénatom, (R)-metil-, (R)-etil- vagy (R)-hidroxi-metil-csoport, és R^1 és R^2 mindegyike egymástól függetlenül hidrogénatom, szubsztituálatlan, egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkil-, vagy szubsztituálatlan, egyenes vagy elágazó láncú, 2-6 szénatomos alkenil- vagy alkinil-csoport, akkor a vegyület $-\text{CH}(R^1)R^2$ általános képletű csoporttal jelzett része egy egyenes vagy elágazó láncú, 5-12 szénatomos alkil-, alkenil- vagy alkinil-csoport;
- R^3 jelentése egymástól függetlenül halogénatom, cianocsoport, $R^4\text{O}-$ vagy $(R^5)_2\text{N}-$ általános képletű csoport;
- R^4 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkil-, egyenes vagy elágazó láncú, 2-6 szénatomos alkenil- vagy alkinil-csoport, egyenes vagy elágazó láncú, $R^7-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$, egyenes vagy elágazó, $R^7-(2-6 \text{ szénatomos alkenil vagy alkinil})-$ általános képletű csoport, egyenes vagy elágazó láncú, $(1-6 \text{ szénatomos alkil})-(\text{O})\text{C}-$, egyenes vagy elágazó láncú, $(2-6 \text{ szénatomos alkenil vagy alkinil})-(\text{O})\text{C}-$ csoport, egyenes vagy elágazó láncú, $(R^8)_2\text{N}-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-(\text{O})\text{C}-$, egyenes vagy elágazó láncú, $(R^8)_2\text{N}-(2-6 \text{ szénatomos alkenil vagy alkinil})-(\text{O})\text{C}-$, $(R^8\text{O})_2(\text{O})\text{P}-$, $(R^8)(R^8\text{O})(\text{O})\text{P}-$, $R^7-(\text{O})\text{C}-$ általános képletű csoport, egyenes vagy elágazó láncú, $\text{CN}-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$ csoport, $(R^5)_2\text{N}(\text{O})_2\text{S}-$ általános képletű csoport, egyenes vagy elágazó láncú, $\text{CN}-(2-6 \text{ szénatomos alkenil vagy alkinil})-$ csoport;
- R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkil-, egyenes vagy elágazó lán-



cú, 2-6 szénatomos alkenil- vagy alkinil-csoport, egyenes vagy elágazó láncú, R^7 -(1-6 szénatomos alkil)-, egyenes vagy elágazó, R^7 -(2-6 szénatomos alkenil vagy alkinil)- általános képletű csoport, CN-(1-6 szénatomos alkil)-, egyenes vagy elágazó láncú, CN-(2-6 szénatomos alkenil vagy alkinil)-csoport, egyenes vagy elágazó láncú, R_4O -(1-6 szénatomos alkil)-, egyenes vagy elágazó láncú, R_4O -(2-6 szénatomos alkenil vagy alkinil)-csoport, egyenes vagy elágazó láncú, (1-6 szénatomos alkil)-(O)C-, egyenes vagy elágazó láncú, (2-6 szénatomos alkenil vagy alkinil)-(O)C-csoport, R_7 -(O)C-, $R_7-O(O)C$ - általános képletű csoport, egyenes vagy elágazó láncú, (1-6 szénatomos alkil)-O(O)C-, egyenes vagy elágazó láncú, (2-6 szénatomos alkenil vagy alkinil)-O(O)C-, egyenes vagy elágazó láncú, (1-6 szénatomos alkil)-S(O)₂-csoport vagy $R^7-S(O)_2$ - általános képletű csoport; vagy két R^5 , ha ugyanahhoz a nitrogénatomhoz kapcsolódik, együtt a nitrogénatomokkal 3-7-tagú heterociklusos gyűrűt képezhetnek, amely heterociklusos gyűrű adott esetben 1-3 további heteroatomként, egymástól függetlenül nitrogénatomot, oxigénatomot, kénatomot, =S(O) vagy =S(O)₂ csoportot tartalmaz;

R^6 jelentése $-C(O)-CH_3$, $-CH_2-C(O)-OH$, $-CH_2-C(O)-O-tBu$, $-CH_2-CN$ vagy $-CH_2-C\equiv CH$ csoport;

R^7 jelentése monociklusos vagy biciklusos gyűrűrendszer, amely gyűrűrendszerben:

- i.) az egyes gyűrűk 3-7 atomból állnak, amely lehet egymástól függetlenül szénatom, nitrogénatom, oxigénatom vagy kénatom;
- ii.) a gyűrűben lévő atomok közül 4-nél nem több nitrogénatom, oxigénatom vagy kénatom;



iii.) bármelyik $-CH_2$ csoport adott esetben helyettesítve lehet $-C(O)$ csoporttal;

iv.) bármelyik kénatom adott esetben helyettesítve lehet $-S(O)$ vagy $-S(O)_2$ csoporttal;

R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomos alkilcsoport;

ahol a vegyület bármelyik gyűrűrendszerében a gyűrűben lévő atomokhoz kapcsolódó, maximum 3 hidrogénatom adott esetben és egymástól függetlenül helyettesítve lehet halogénatommal, hidroxil-, nitro-, ciano-, amino-, egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomos alkil-, egyenes vagy elágazó láncú O-(1-4 szénatomos alkil), egyenes vagy elágazó láncú, 2-4 szénatomos alkenil- vagy alkinil-, egyenes vagy elágazó láncú O-(2-4 szénatomos alkenil vagy alkinil)-csoporttal; és

amelyben bármelyik gyűrű adott esetben benzo-kondenzált lehet;

R^9 jelentése hidrogénatom, (R)-metil-, (S)-metil-, (R)-etil-, (S)-etil-, (R)-hidroximetil- vagy (S)-hidroximetil-csoport;

R^{10} jelentése $-C\equiv N$ vagy 5-oxazoil-csoport; és

R^{11} jelentése halogénatom, egyenes vagy elágazó láncú O-(1-3 szénatomos alkil) vagy egyenes vagy elágazó láncú O-(2-3 szénatomos alkenil vagy alkinil)-csoport.

Az (A) általános képlettel definiált oltalmi körbe tartoznak prodrogok is, amelyek R^1 vagy R^2 vagy mindkettő észterezésével keletkeznek. Ilyen prodrogok például az 1. táblázatban, lentebb felsorolt 143-156. vegyületek.

A „monociklusos gyűrűrendszer” kifejezés a leírásban telített, részlegesen telítetlen és teljesen telítetlen gyűrűs struktúrákat jelent. A „biciklusos gyűrűrendszer” kifejezés a

leírásban olyan rendszereket jelent, amelyben az egyes gyűrűk egymástól függetlenül, telített, részlegesen telítetlen és teljesen telítetlen gyűrűs struktúrák. A találmány szerinti vegyületekben alkalmazható, monociklikus és biciklusos gyűrűrendszer lehet például ciklopentán, ciklopentén, indán, indén, ciklohexán, ciklohexén, ciklohexadién, benzol, tetrahidronaftalin, dekahidro-naftalin, naftalin, piridin, piperidin, piridazin, piridazin, pirimidin, pirazin, 1,2,3-tetrazin, 1,2,4-triazin, 1,3,5-triazin, 1,2,3,4-tetrazin, 1,2,4,5-tetrazin, 1,2,3,4-tetrahidro-kinolin, kinolin, 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin, izokinolin, cinnolin, ftalazin, kinazolin, kinoxalin, 1,5-naftiridin, 1,6-naftiridin, 1,7-naftiridin, 1,8-naftiridin, 2,6-naftiridin, 2,7-naftiridin, pteridin, akridin, fenazin, 1,10-fenatrolin, dibenzopiránok, 1-benzopiránok, fenotiazin, fenoxazin, tiantrén, dibenzo-p-dioxin, fenoxatiin, fenoxitionin, morfolin, tiomorfolin, tetrahidropirán, pirán, benzopirán, 1,4-dioxán, 1,3-dioxán, dihidro-piridin, dihidropirán, 1-pirindin, kinuklidin, triazolo-piridin, β -karbolin, indolizin, kinolizidin, tetrahidro-nafteridin, diazafenantrének, tiopirán, tetrahidro-tiopirán, benzodioxán, furán, benzofurán, tetrahidrofurán, pirrol, indol, tiofén, benzotiopén, karbazol, pirrolidin, pirazol, izoxazol, izotiazol, imidazol, oxazol, tiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol, tetrazol, benzotiazol, benzoxazol, benzotriazol, benzimidazol, benzopirazol, benzizotiazol, benzizoxazol vagy purin.

A fentebb felsoroltak közé tartozó, további monociklusos és

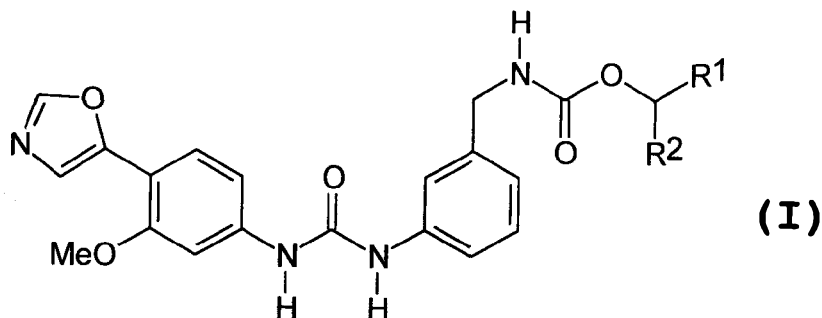
biciklusos struktúrákat találhatunk A. R. Katritzky és C. W. Rees (szerk.). „Comprehensive Heterocyclic Chemistry: Structure, Reactions, Synthesis and Use of Heterocyclic Compounds” című könyvben, 1-8. kötet, Pergamon Press, NY (1984), amelyet a kitartás részének tekintünk.

Nyilvánvaló, hogy heterociklusokat a heterociklus bármelyik atomjával a vegyület maradék részéhez lehet kapcsolni, amely stabil struktúra kialakulását eredményezi.

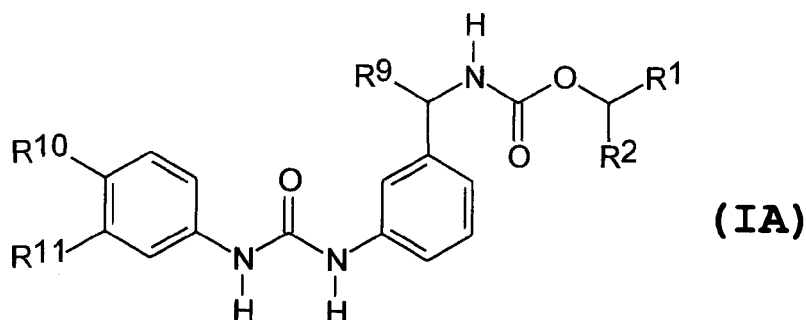
A „gyűrűs atom” kifejezés a gyűrűt felépítő vázszerkezetben lévő atomra utal. Ilyen gyűrűs atom például szén-, nitrogén-, oxigén vagy kénatom, és amely 2 vagy 3 másik ilyen gyűrűs atomhoz kapcsolódik (3 abban az esetben, ha bizonyos gyűrűs atomok biciklusos gyűrűrendszerben vannak). A „gyűrűs atom” kifejezés nem vonatkozik hidrogénatomra.

Az „[1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil]-X” és „[1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkenil vagy alkinil]-X” kifejezésekben, ahol X jelentése bármilyen atom vagy csoport, amely az alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoporthoz kapcsolódik, egy vagy több X-csoport kapcsolódhat az alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoporthoz, bármelyik terminálisnál.

A találmány előnyös megvalósítási módja szerint a vegyület az



általános képlettel rendelkezik, amelyben R^1 és R^2 jelentését lásd fentebb, vagy a



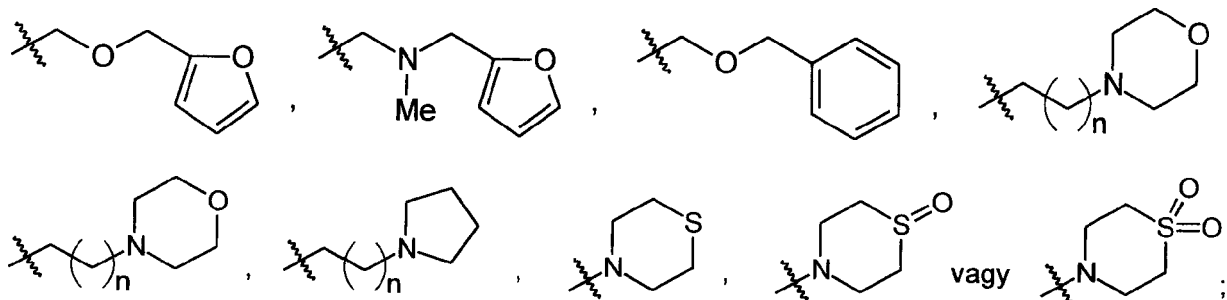
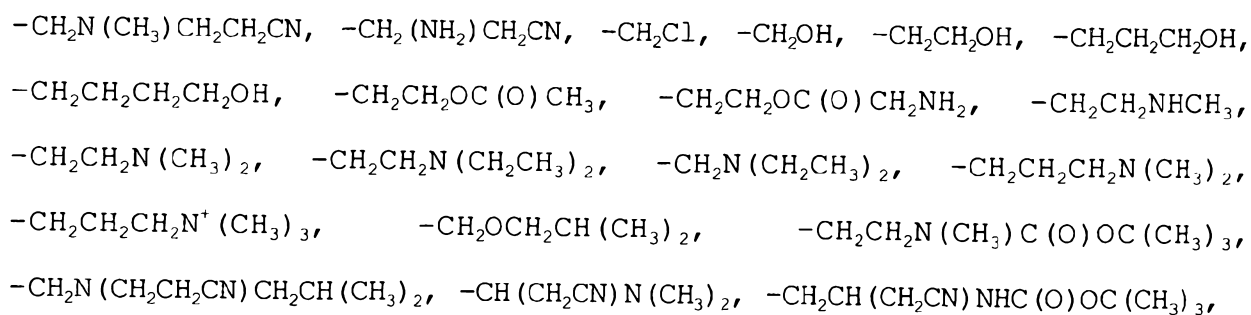
általános képlettel rendelkezik, amelyben

R^9 jelentése (R)-metil-, (S)-metil-, (R)-etil-, (S)-etil-, (R)-hidroxi-metil- vagy (S)-hidroxi-metil-csoport; és R^1 , R^2 , R^{10} és R^{11} jelentését lásd fentebb.

A találmány előnyös megvalósítási módja szerint, az (IA) általános képletű csoportban R^9 jelentése (S)-metil-, (S)-etil- vagy (S)-hidroxi-metil-csoport. A legelőnyösebben R^9 jelentése (S)-metilcsoport. Azok a vegyületek, amelyekben R^9 jelentése (S)-metil-, (S)-etil- vagy (S)-hidroxi-metil-csoport, és a vegyület $-CH(R^1)R^2$ általános képlettel jelölt része 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, vagy 2-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú, alkenil- vagy alkinilcsoport, a WO 97/40028 számú szabadalmi iratban leírt vegyületfajták közé tartozik. Azonban felismertük, hogy (S)-orientált R^9 jelenléte meglepő és váratlan módon, fokozott IMPDH inhibitoraktivitást határoz meg.

A találmány másik előnyös megvalósítási módja szerint, az (IA) általános képletben R^{11} jelentése O-metil-, O-etil- vagy O-izopropilcsoport.

A találmány előnyösebb megvalósítási módja szerint, az (I) és (IA) általános képletben legalább az egyik R^1 vagy R^2 jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butil-, pentil-, fenil-, piridil-, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2OCH_2CH_2CN$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2C(CH_2CH_3)_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2N(CH_2CH_2CN)_2$,



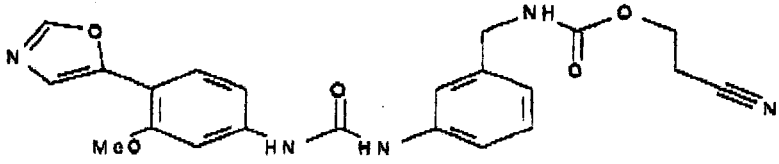
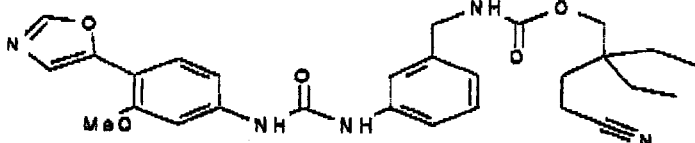
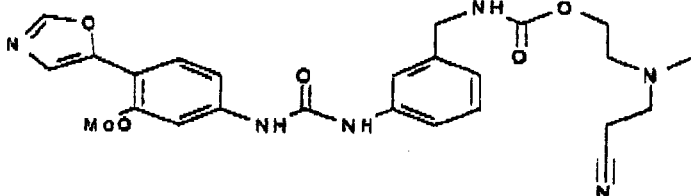
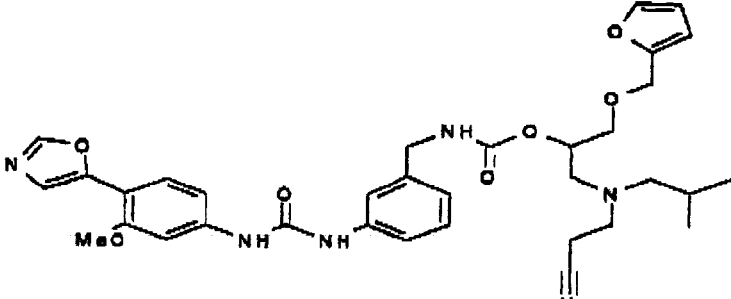
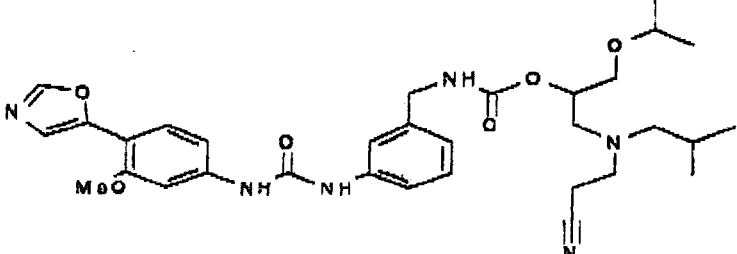
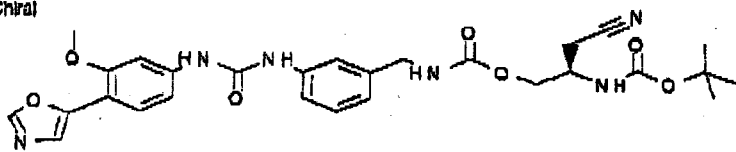
amelyben n jelentése 0 vagy 1.

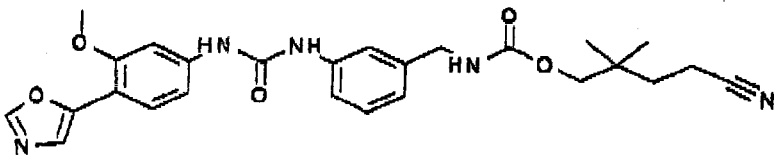
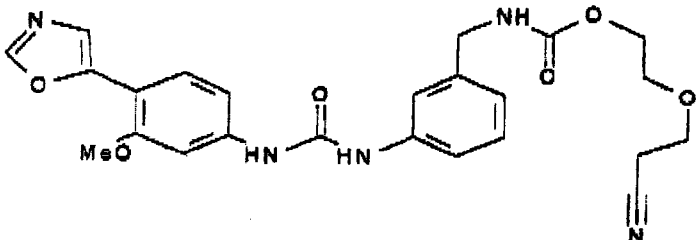
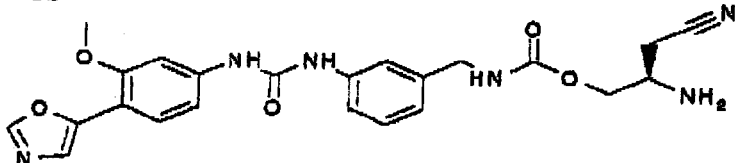
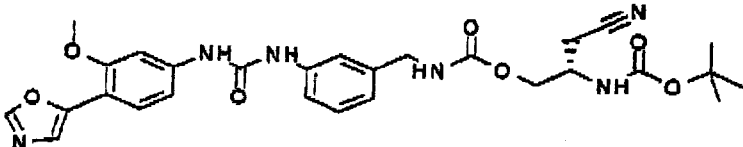
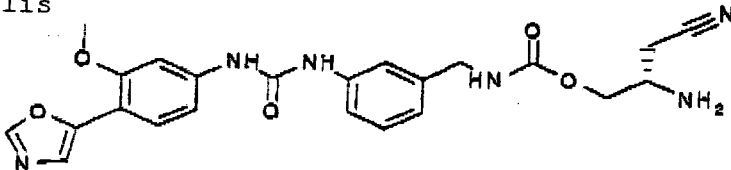
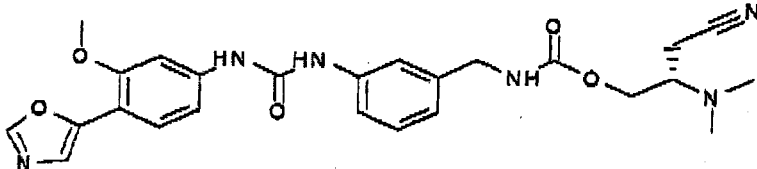
Sőt, a találmány még előnyösebb megvalósítási módja szerint, az (IA) általános képletben R^1 vagy R^2 közül az egyik jelentése hidrogénatom, etil- vagy fenil-csoport; és a másik jelentése $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, vagy $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; vagy R^1 és R^2 együtt 3-tetrahidrofuril-csoportot képez.

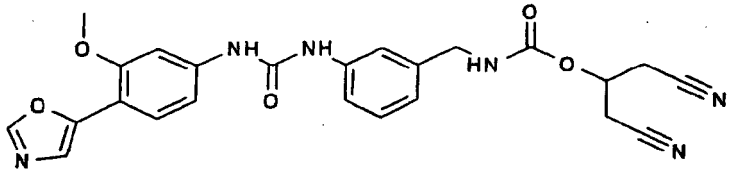
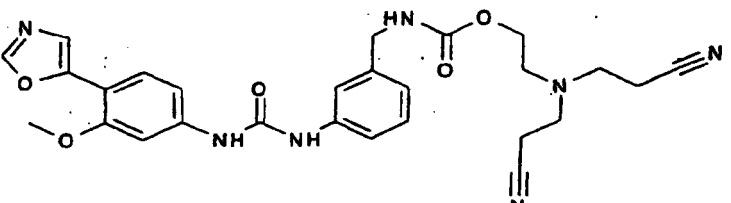
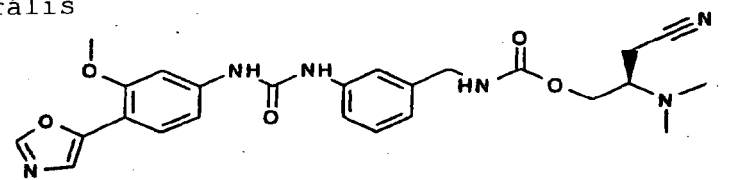
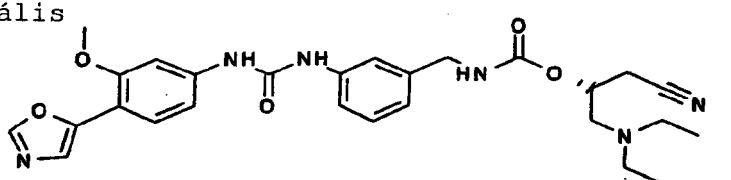
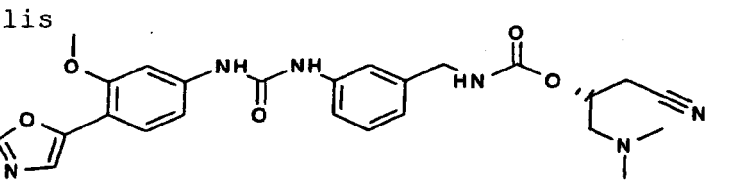
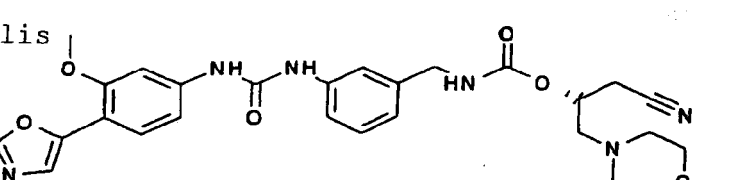
A találmány egy alternatív előnyös megvalósítási módja szerint, az (I) általános képletben R^1 vagy R^2 együtt olyan 3-tetrahidrofuril-csoportot képez, amely $-\text{OR}^6$ általános képletű csoporttal van szubsztituálva.

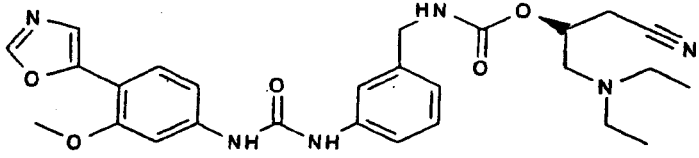
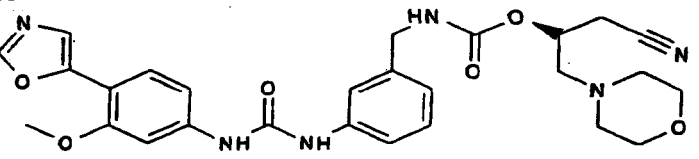
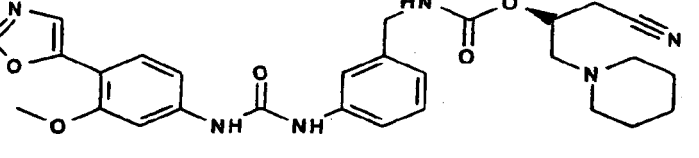
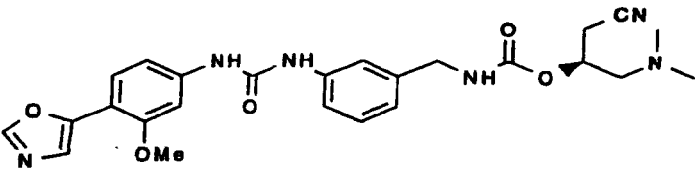
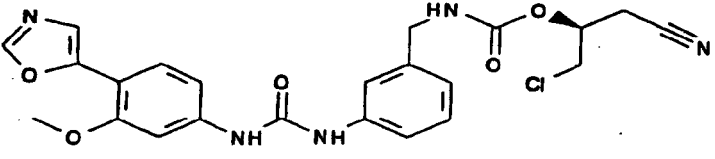
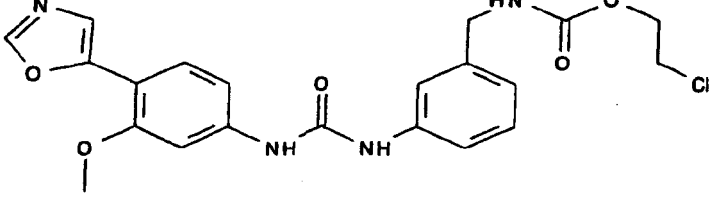
A találmány egy másik előnyös megvalósítási módja szerint, (A) általános képletű vegyületeket az alábbi, 1. táblázatban felsorolt vegyületek közül választunk.

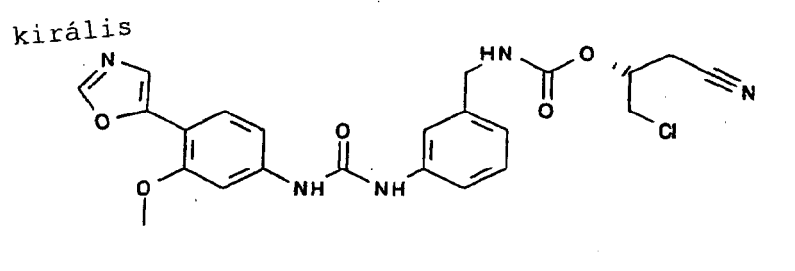
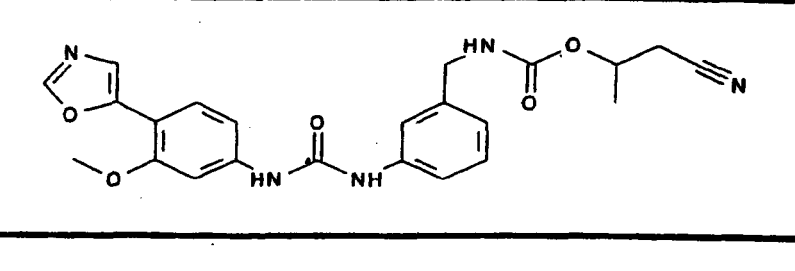
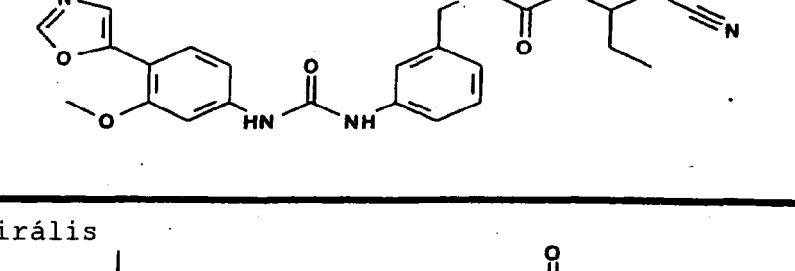
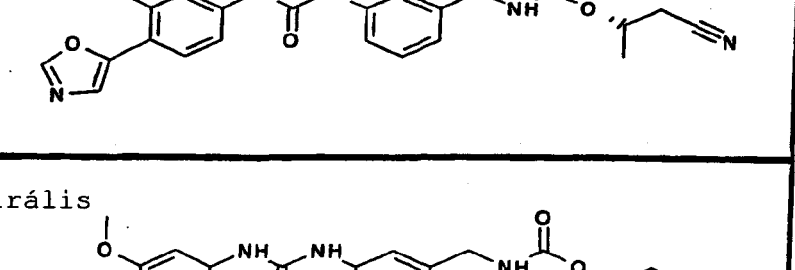
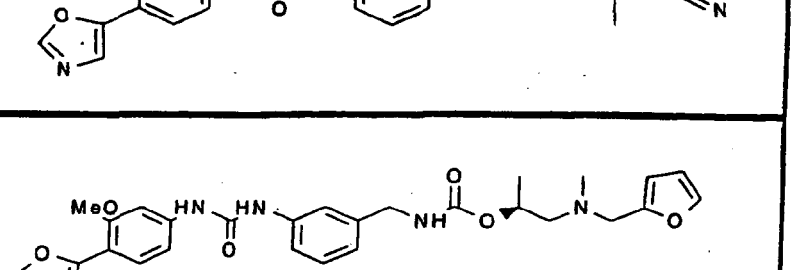
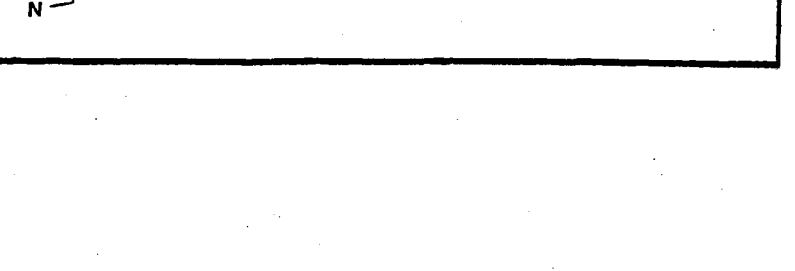
1. táblázat: Vegyületek

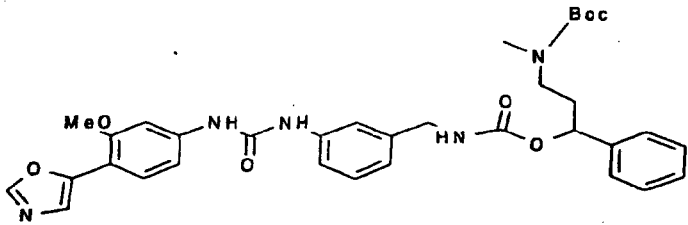
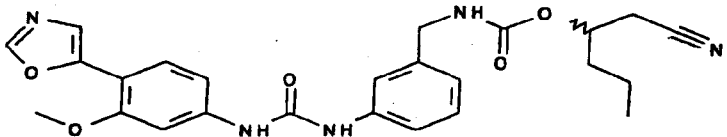
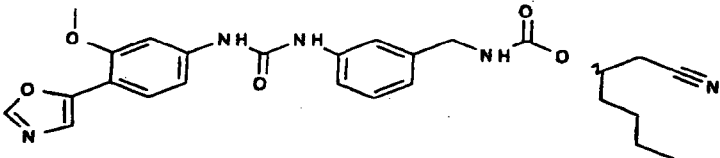
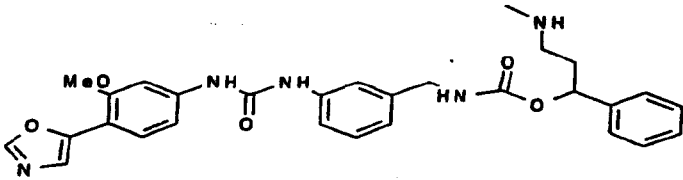
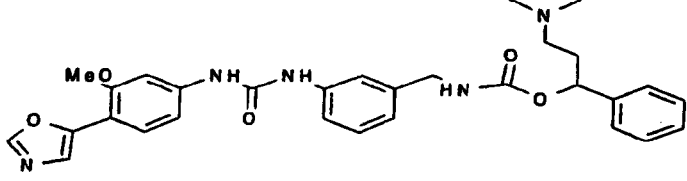
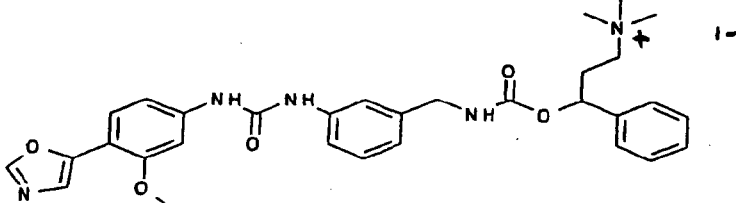
1	
2	
3	
4	
5	
6	Chiral 

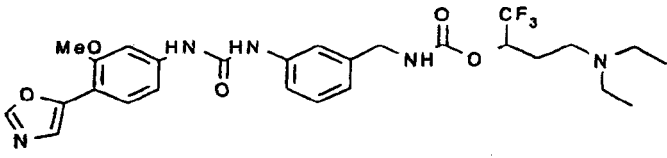
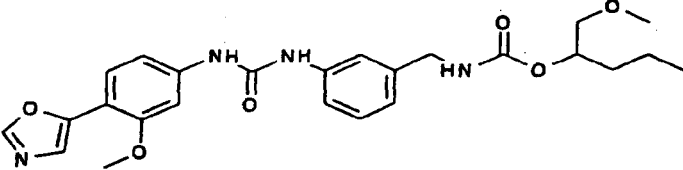
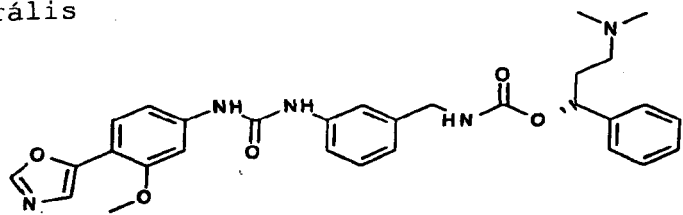
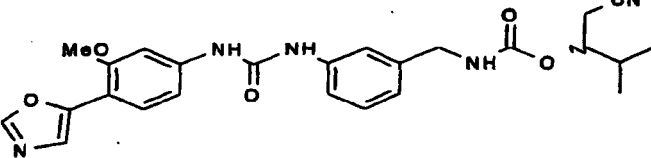
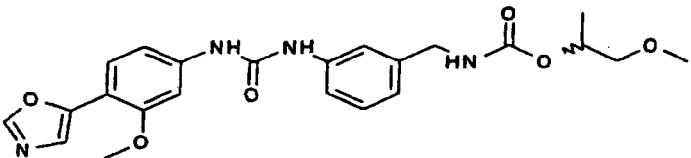
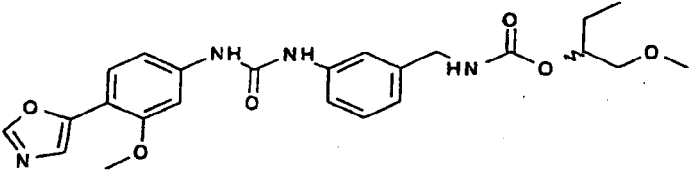
7	
8	
9	királis 
10	királis 
11	királis 
12	

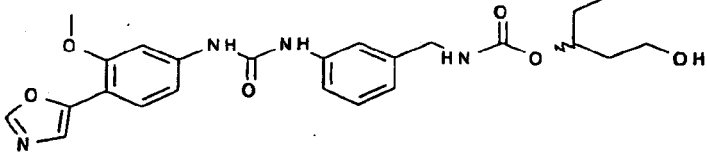
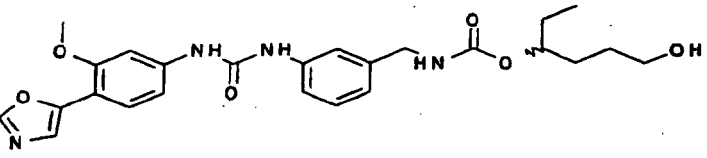
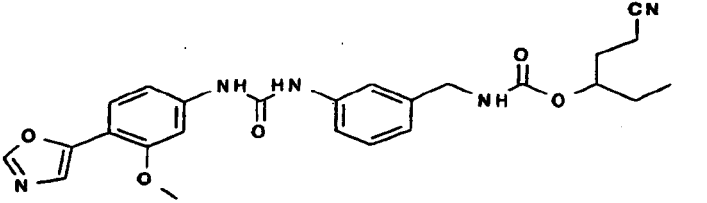
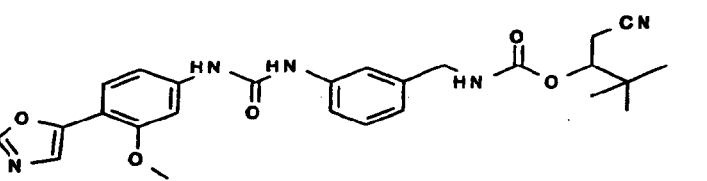
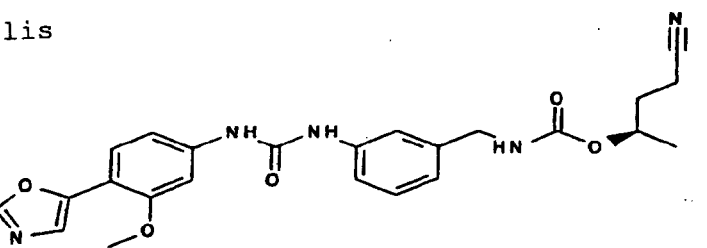
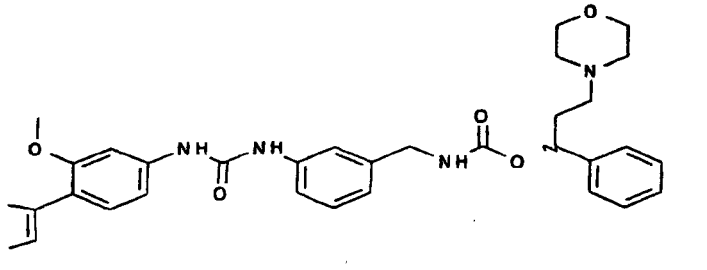
13	
14	
15	királis 
16	királis 
17	királis 
18	királis 

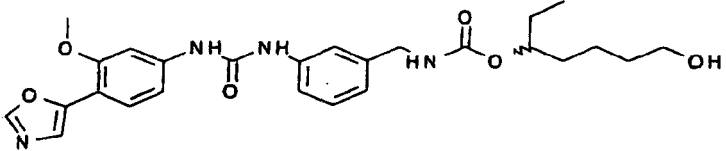
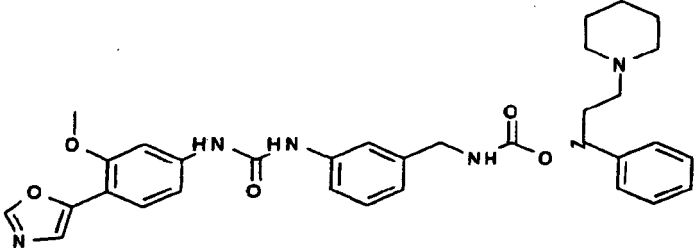
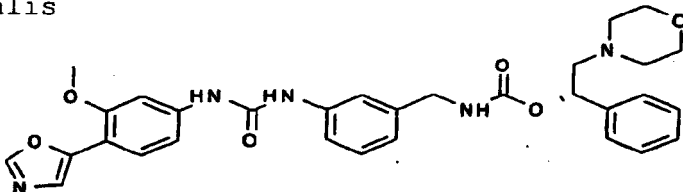
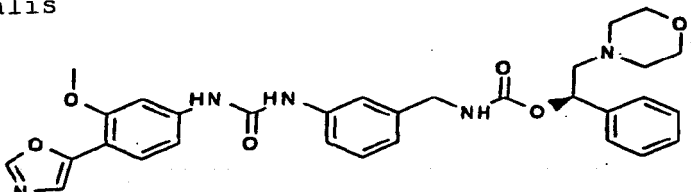
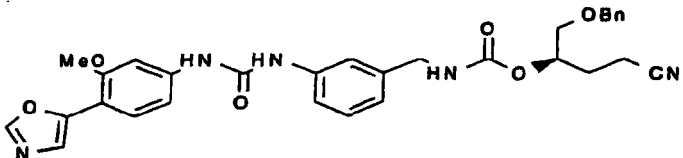
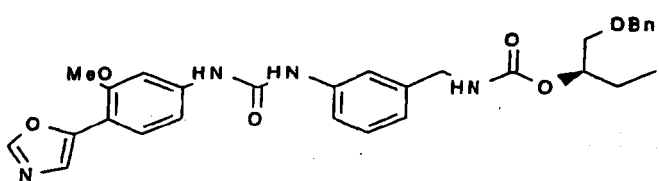
19	királis 
20	királis 
21	királis 
22	
23	királis 
24	

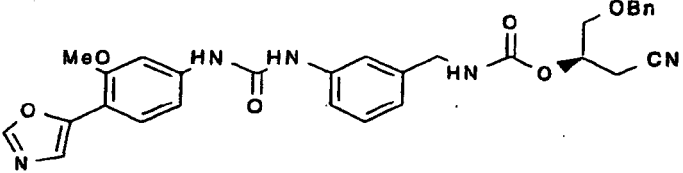
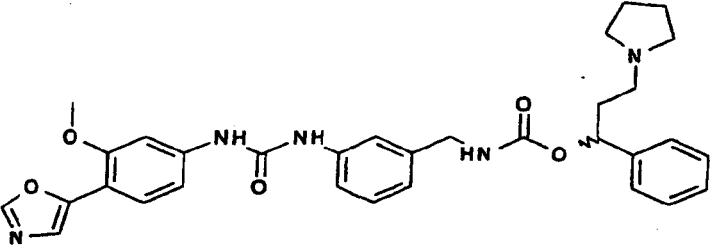
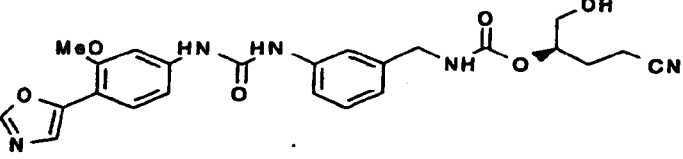
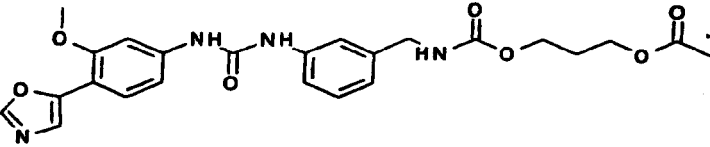
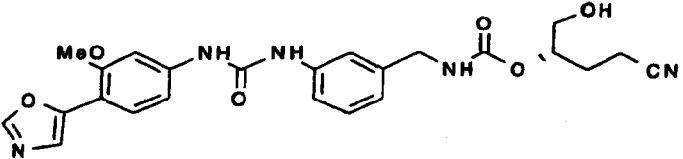
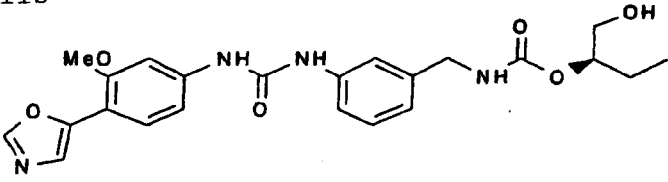
25	királis 
26	
27	
28	királis 
29	királis 
30	

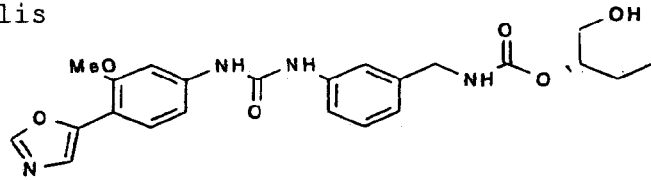
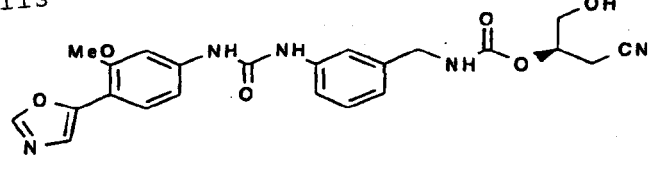
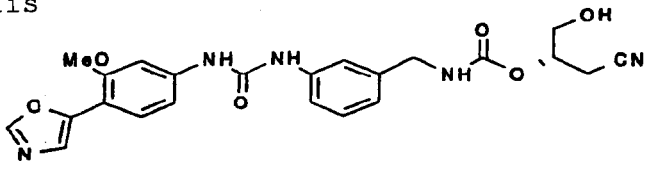
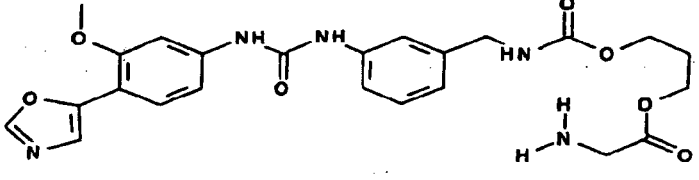
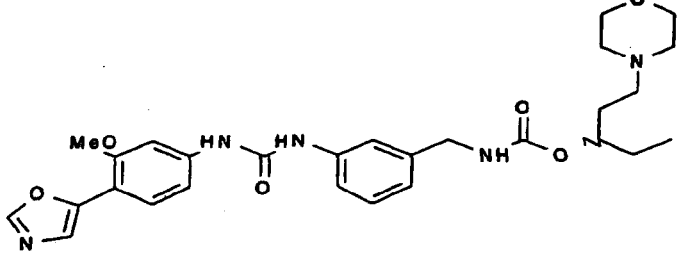
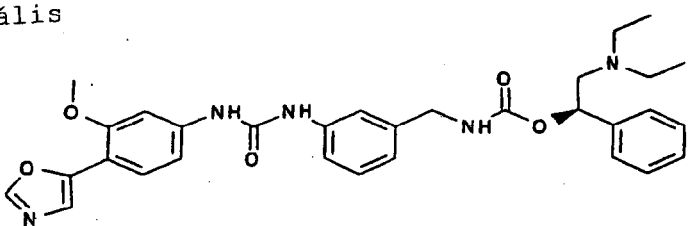
31	
32	
33	
34	
35	
36	

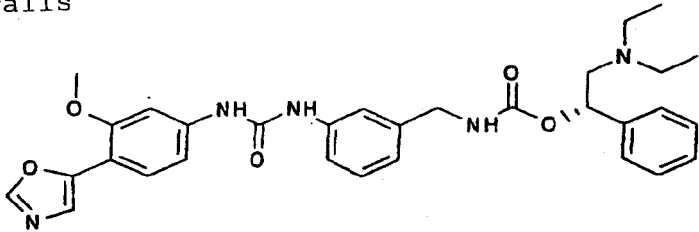
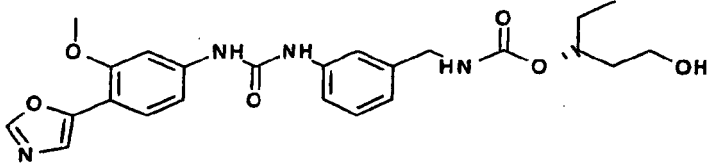
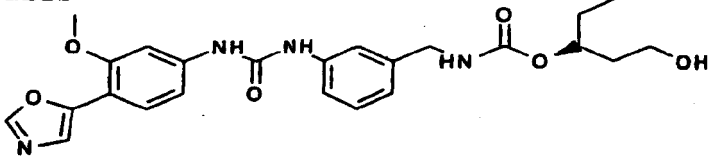
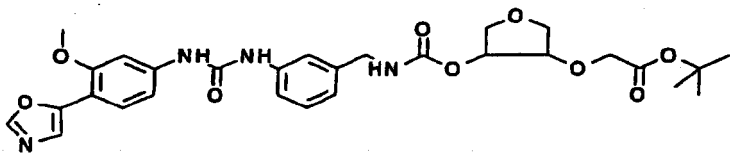
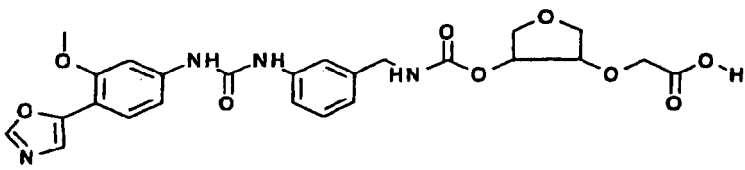
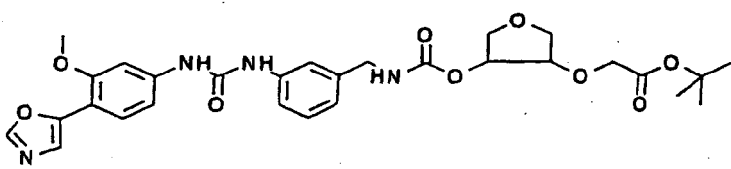
37	
38	
39	királis 
40	
41	
42	

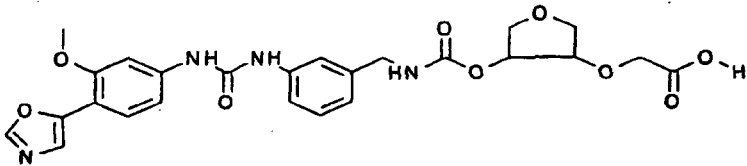
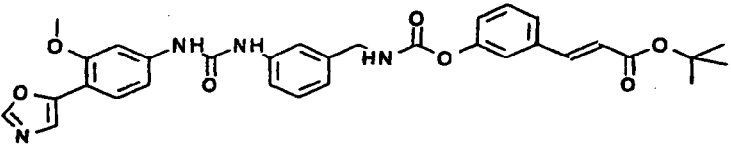
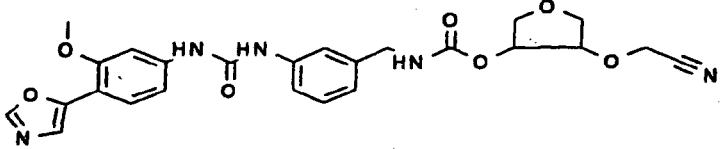
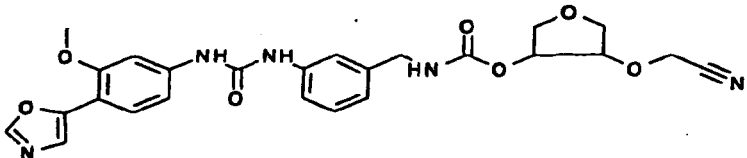
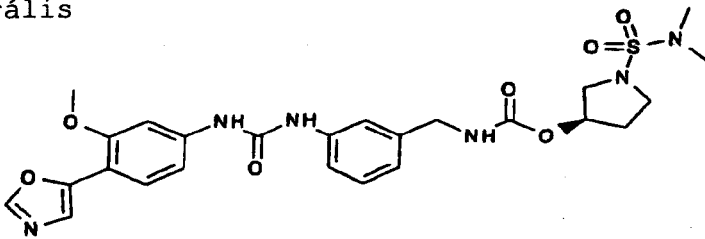
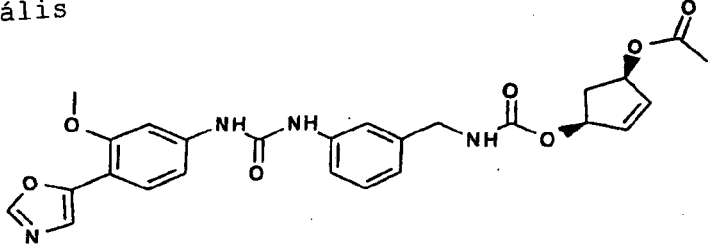
43	
44	
45	
46	
47	királis 
48	

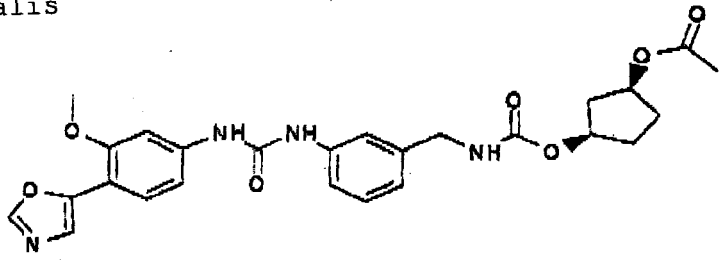
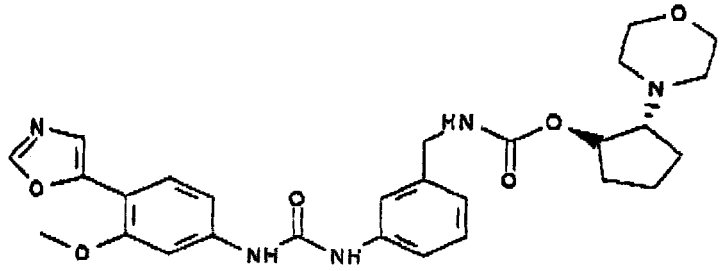
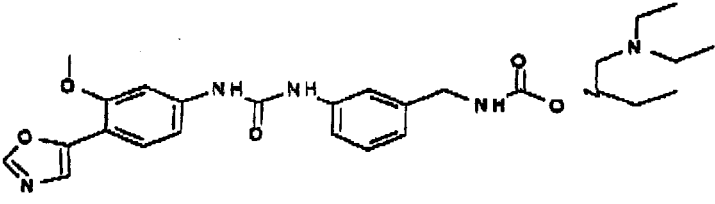
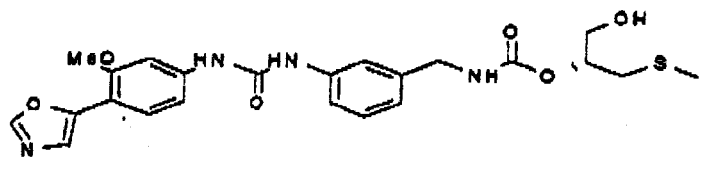
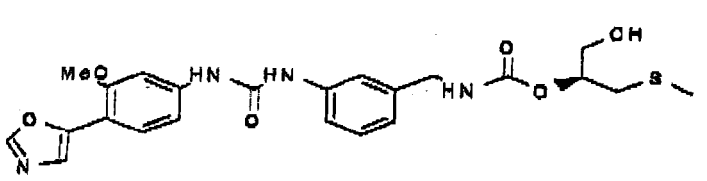
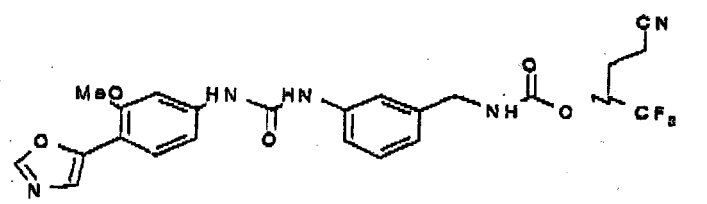
49	
50	
51	királis 
52	királis 
53	
54	

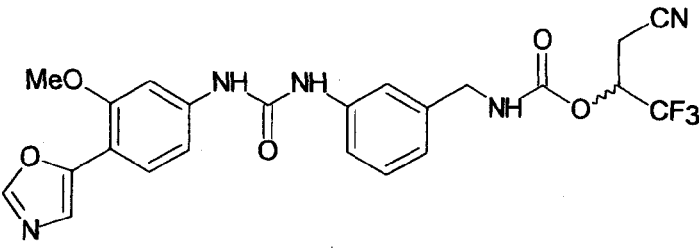
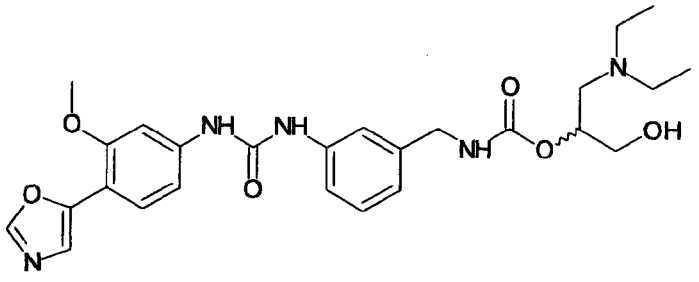
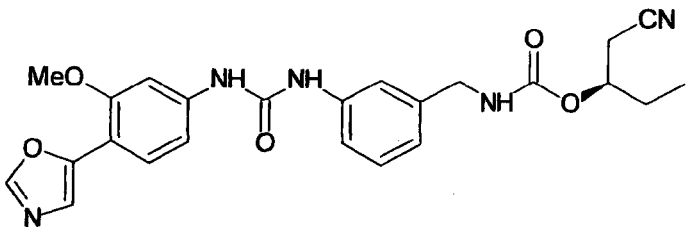
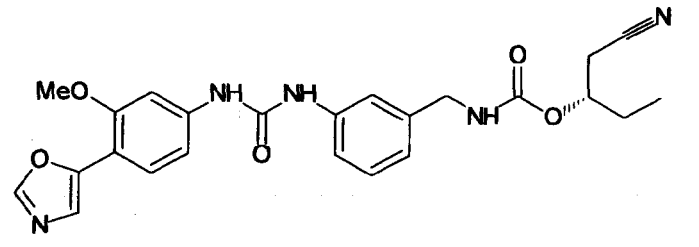
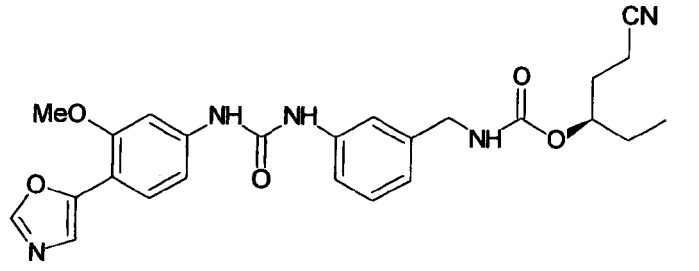
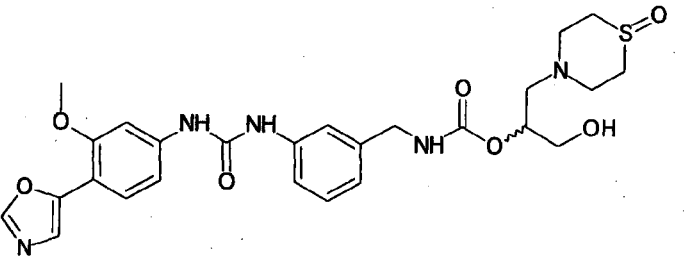
55	
56	
57	
58	
59	
60	királis 

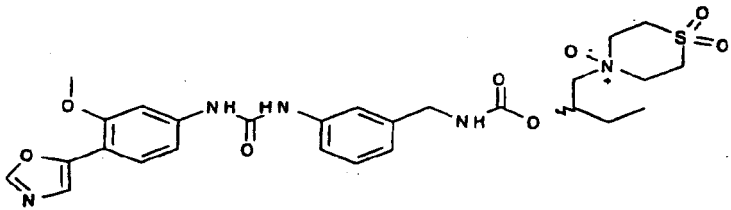
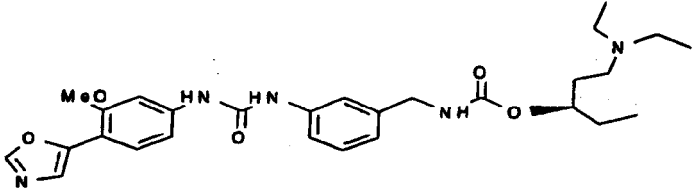
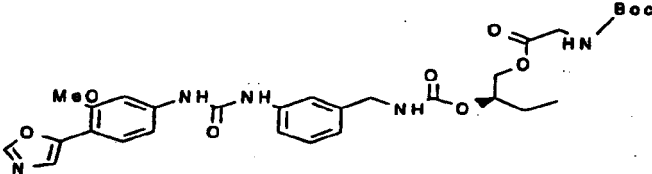
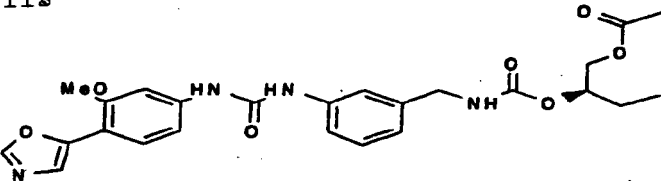
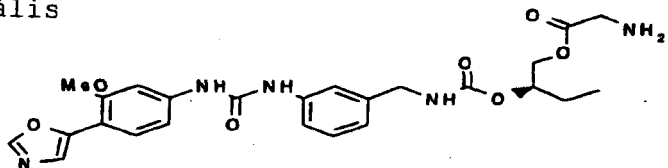
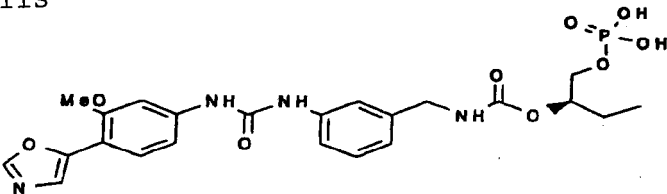
61	királis 
62	királis 
63	királis 
64	
65	
66	királis 

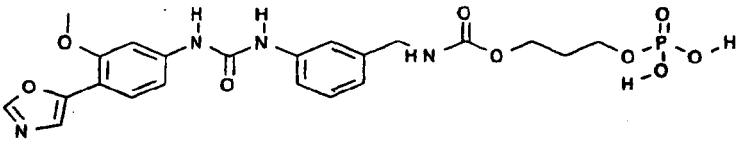
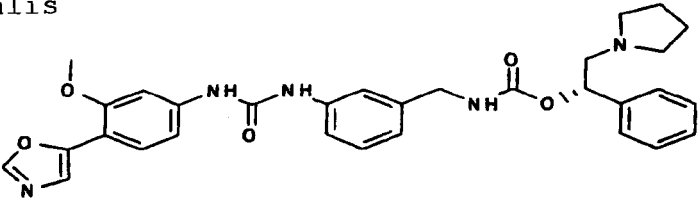
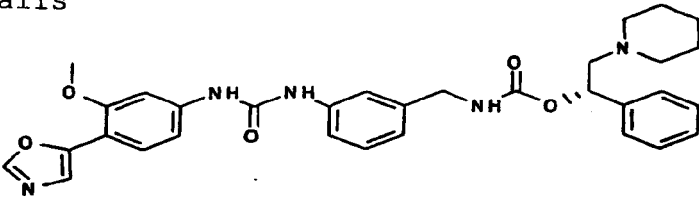
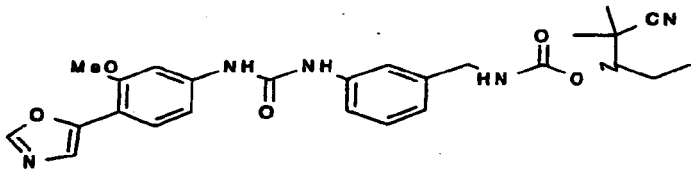
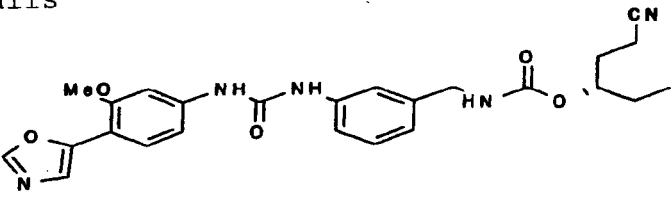
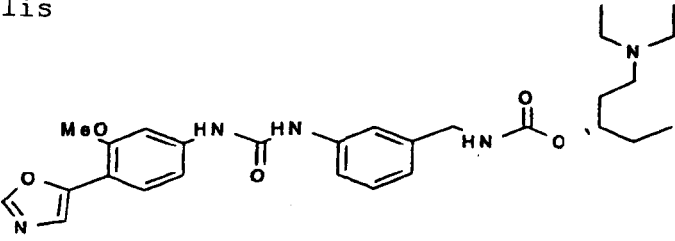
67	királis 
68	királis 
69	királis 
70	
71	
72	

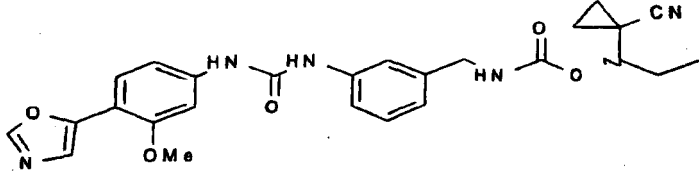
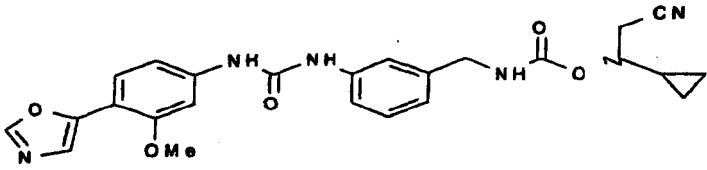
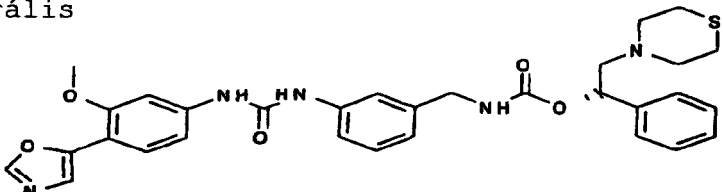
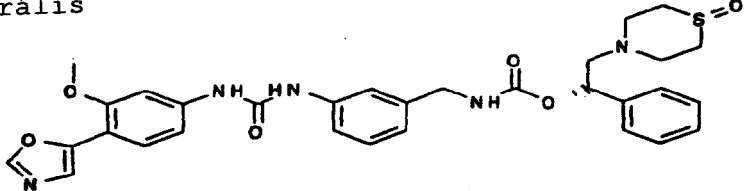
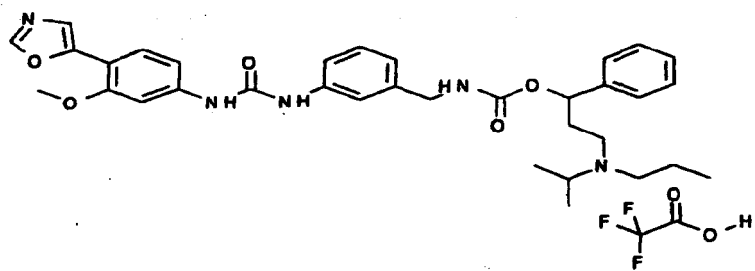
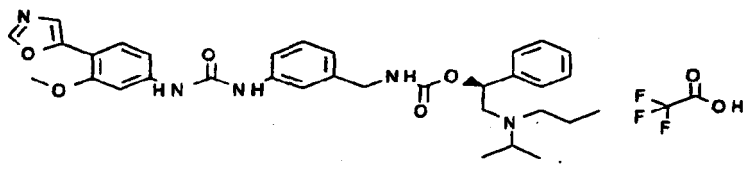
73	
74	
75	
76	
77	királis 
78	királis 

79	királis 
80	
81	
82	
83	
84	

85	 <chem>COc1ccc(cc1C2=CN=CO2)NC(=O)Nc3ccccc3CNC(=O)O[C@H](CC#N)C(F)(F)F</chem>
86	 <chem>COc1ccc(cc1C2=CN=CO2)NC(=O)Nc3ccccc3CNC(=O)O[C@H](CCN(CC)CC)CO</chem>
87	királis  <chem>COc1ccc(cc1C2=CN=CO2)NC(=O)Nc3ccccc3CNC(=O)O[C@H](CC#N)CC</chem>
88	 <chem>COc1ccc(cc1C2=CN=CO2)NC(=O)Nc3ccccc3CNC(=O)O[C@@H](CC#N)CC</chem>
89	királis  <chem>COc1ccc(cc1C2=CN=CO2)NC(=O)Nc3ccccc3CNC(=O)O[C@H](CC#N)CC</chem>
90	 <chem>COc1ccc(cc1C2=CN=CO2)NC(=O)Nc3ccccc3CNC(=O)O[C@H](CCN1CCSC1=O)CO</chem>

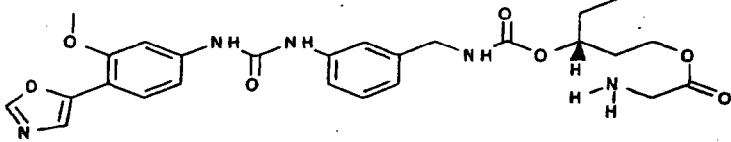
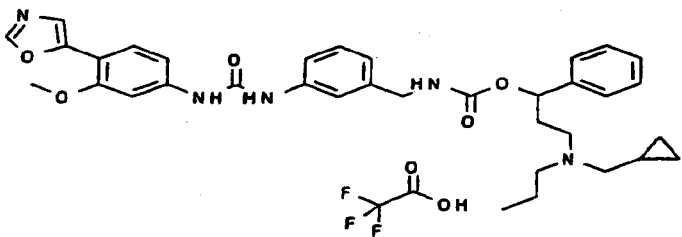
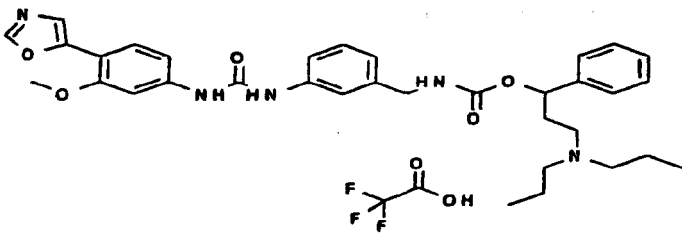
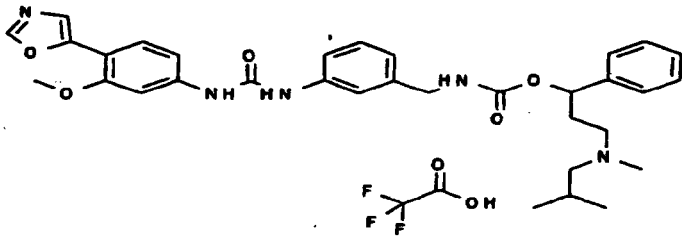
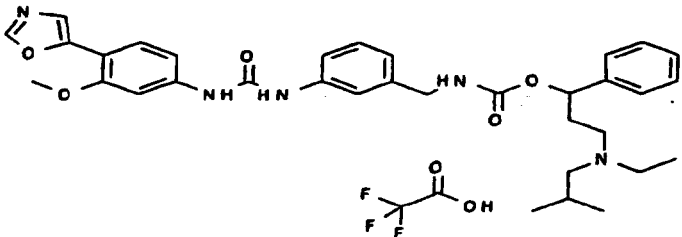
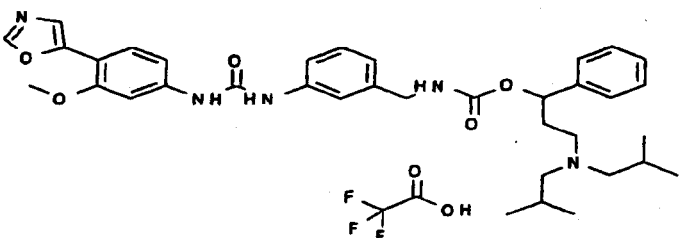
91	
92	
93	
94	királis 
95	királis 
96	királis 

97	
98	királis 
99	királis 
100	
101	királis 
102	királis 

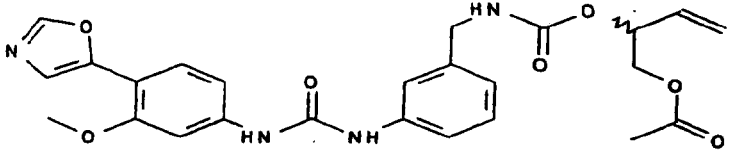
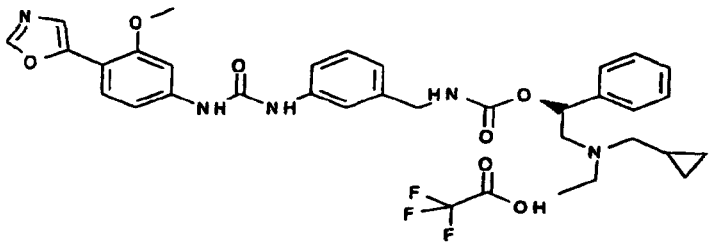
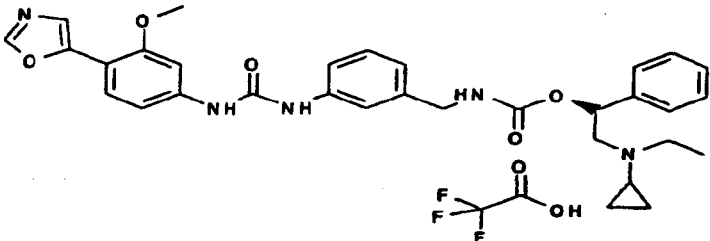
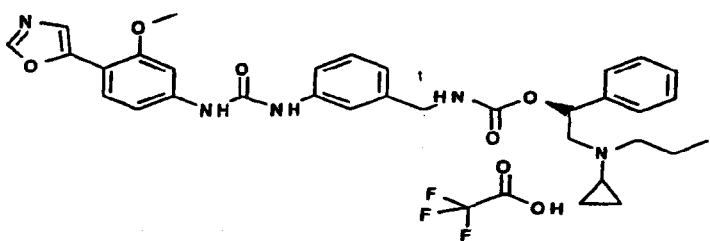
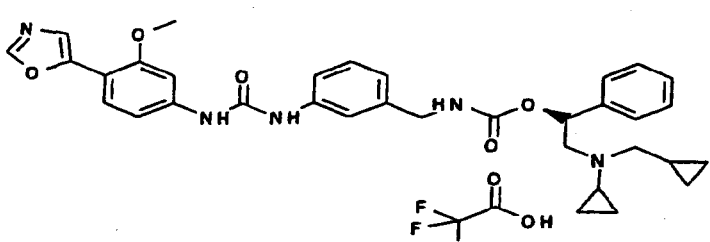
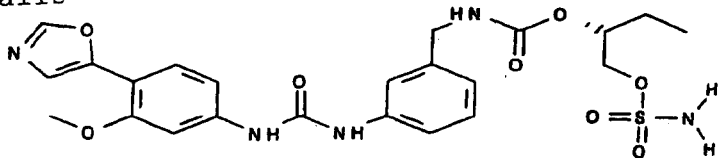
103	
104	
105	királis 
106	királis 
107	
108	

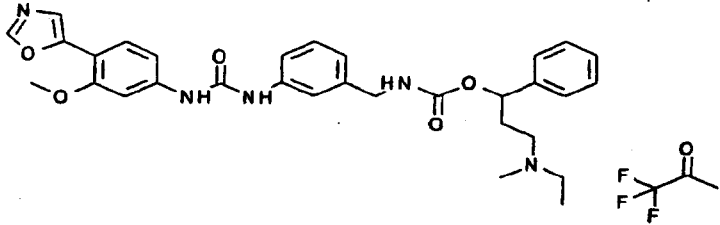
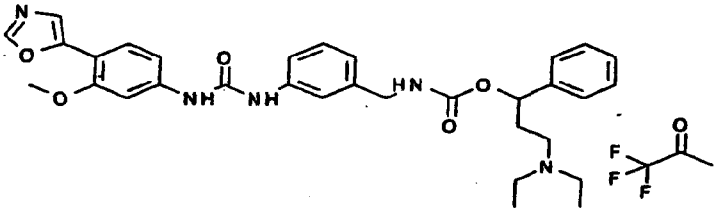
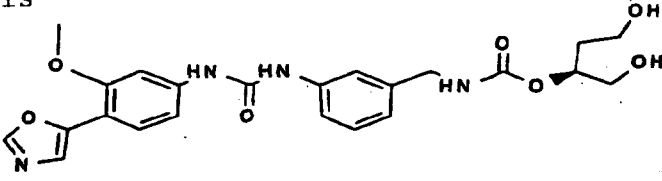
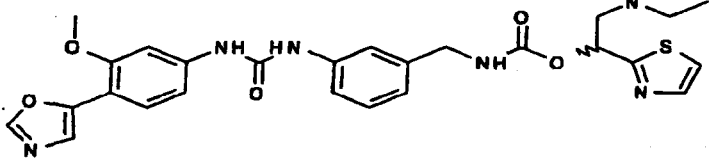
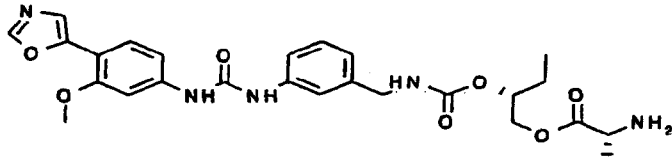
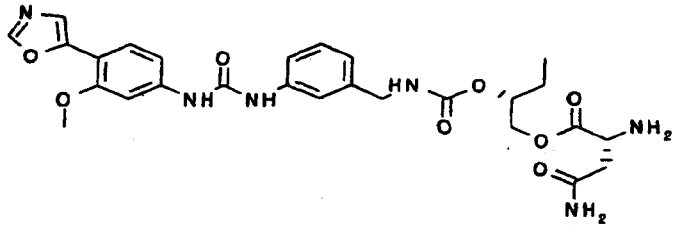
109	 <chem>COc1ccc(cc1C2=CN=CO2)NC(=O)Nc3ccc(cc3)CNC(=O)O[C@H](c4ccccc4)C(C)C</chem> <chem>CC(F)(F)C(=O)O</chem>
110	 <chem>COc1ccc(cc1C2=CN=CO2)NC(=O)Nc3ccc(cc3)CNC(=O)O[C@H](c4ccccc4)CNCC5CC5</chem> <chem>CC(F)(F)C(=O)O</chem>
111	 <chem>COc1ccc(cc1C2=CN=CO2)NC(=O)Nc3ccc(cc3)CNC(=O)O[C@H](c4ccccc4)CC</chem> <chem>CC(F)(F)C(=O)O</chem>
112	 <chem>COc1ccc(cc1C2=CN=CO2)NC(=O)Nc3ccc(cc3)CNC(=O)O[C@H](c4ccccc4)C(C)C</chem> <chem>CC(F)(F)C(=O)O</chem>
113	 <chem>COc1ccc(cc1C2=CN=CO2)NC(=O)Nc3ccc(cc3)CNC(=O)O[C@H](c4ccccc4)CC</chem> <chem>CC(F)(F)C(=O)O</chem>
114	 <chem>COc1ccc(cc1C2=CN=CO2)NC(=O)Nc3ccc(cc3)CNC(=O)O[C@H](c4ccccc4)CNCC5CC5</chem> <chem>CC(F)(F)C(=O)O</chem>

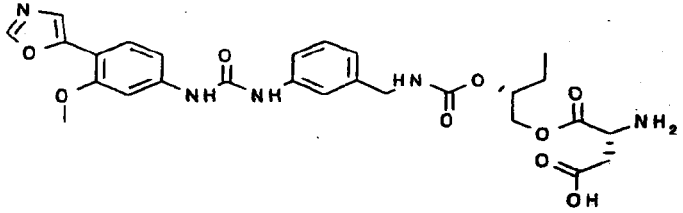
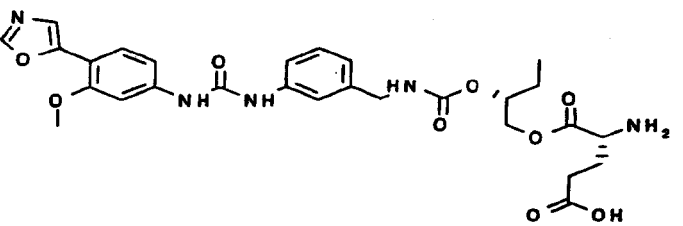
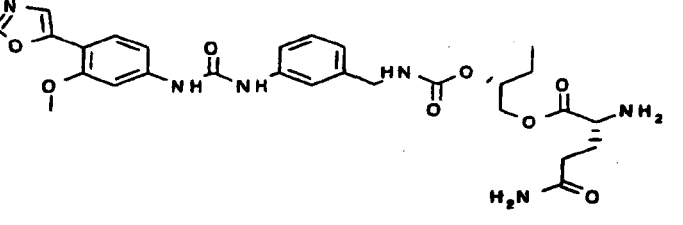
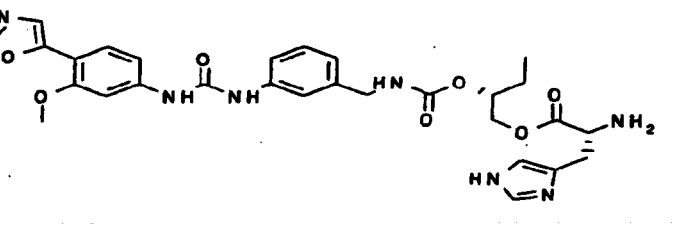
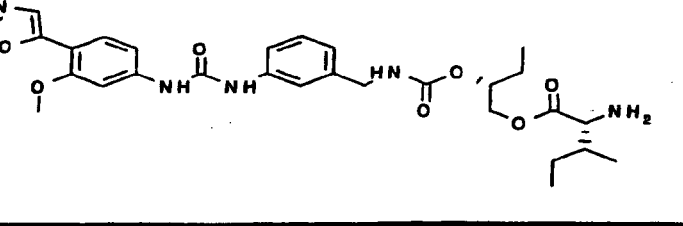
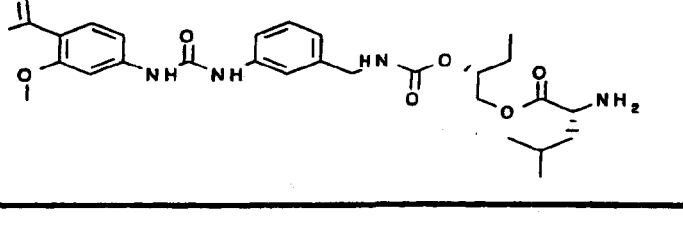
115	 <chem>COc1cc(ccc1c2oc[n+]2)NC(=O)Nc3ccc(cc3)NC(=O)OC[C@H](c4ccccc4)C[C@H](c5ccccc5)C[C@H](c6ccccc6)C</chem> <chem>FC(F)(F)C(=O)O</chem>
116	 <chem>COc1cc(ccc1c2oc[n+]2)NC(=O)Nc3ccc(cc3)NC(=O)OC[C@H](c4ccccc4)C[C@H](c5ccccc5)C(C)C</chem> <chem>FC(F)(F)C(=O)O</chem>
117	 <chem>COc1cc(ccc1c2oc[n+]2)NC(=O)Nc3ccc(cc3)NC(=O)OC[C@H](c4ccccc4)C[C@H](c5ccccc5)C1CC1</chem> <chem>FC(F)(F)C(=O)O</chem>
118	 <chem>COc1cc(ccc1c2oc[n+]2)NC(=O)Nc3ccc(cc3)NC(=O)OC[C@H](c4ccccc4)C[C@H](c5ccccc5)C(C)C</chem> <chem>FC(F)(F)C(=O)O</chem>
119	 <chem>COc1cc(ccc1c2oc[n+]2)NC(=O)Nc3ccc(cc3)NC(=O)OC[C@H](c4ccccc4)C[C@H](c5ccccc5)C(C)C</chem> <chem>FC(F)(F)C(=O)O</chem>
120	 <chem>COc1cc(ccc1c2oc[n+]2)NC(=O)Nc3ccc(cc3)NC(=O)OC[C@H](c4ccccc4)C[C@H](c5ccccc5)C(C)C</chem> <chem>FC(F)(F)C(=O)O</chem>

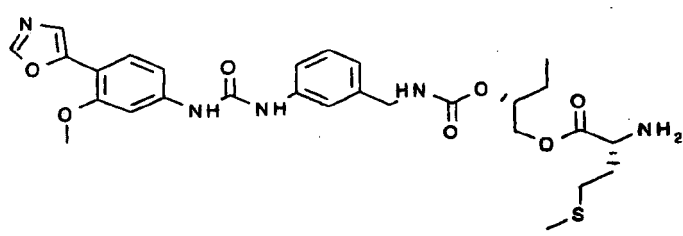
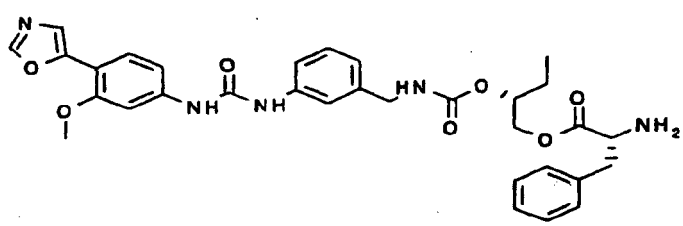
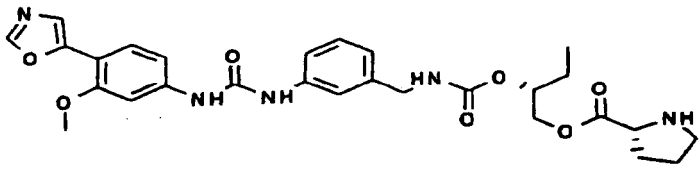
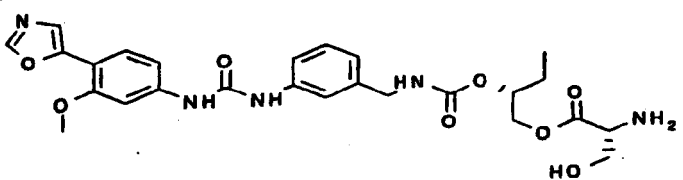
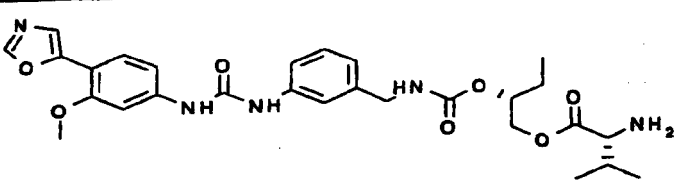
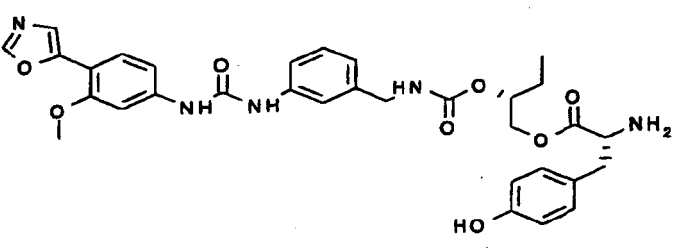
121	
122	
123	
124	
125	
126	

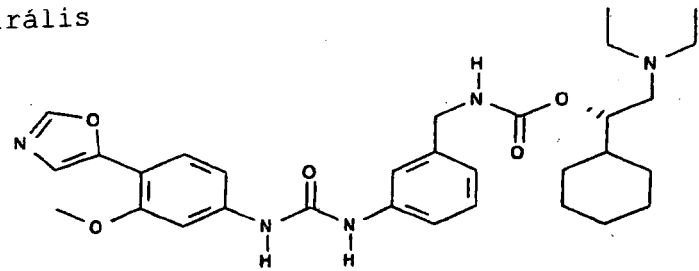
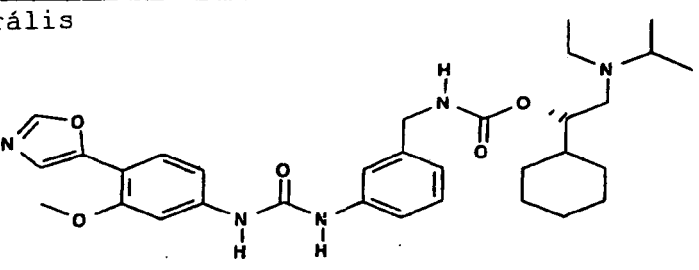
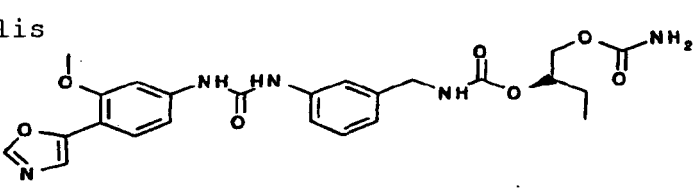
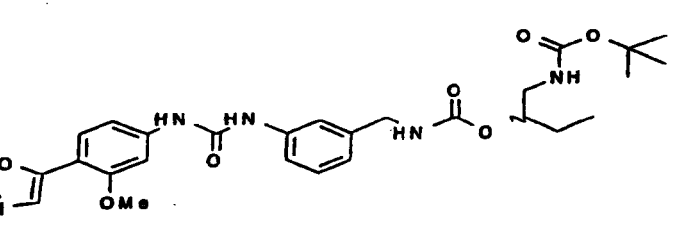
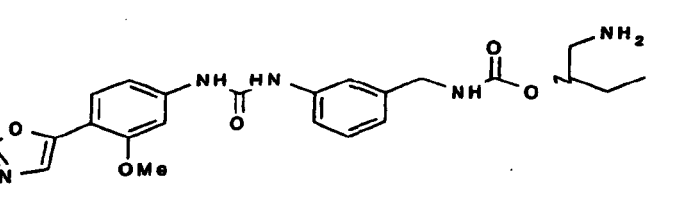
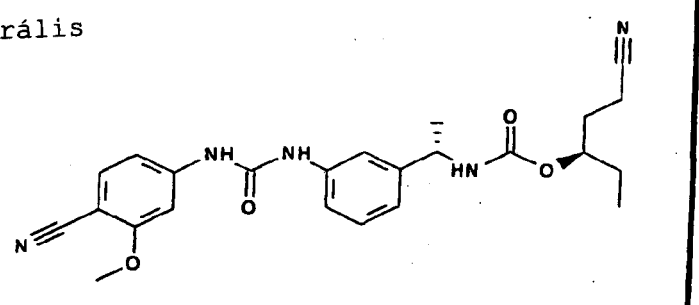
127	 <chem>COc1cc([N+](=O)[O-])ccc1NNC(=O)Nc1ccc(CNC(=O)OC2CCN(CC2)C3CC3)cc1.C(F)(F)C(=O)O</chem>
128	 <chem>COc1cc([N+](=O)[O-])ccc1NNC(=O)Nc1ccc(CNC(=O)OC2CCN(C)C2)cc1.C(F)(F)C(=O)O</chem>
129	 <chem>COc1cc([N+](=O)[O-])ccc1NNC(=O)Nc1ccc(CNC(=O)OC2CCN(CC)C2)cc1.C(F)(F)C(=O)O</chem>
130	 <chem>COc1cc([N+](=O)[O-])ccc1NNC(=O)Nc1ccc(CNC(=O)OC2CCN(CC(C)C)C2)cc1.C(F)(F)C(=O)O</chem>
131	 <chem>COc1cc([N+](=O)[O-])ccc1NNC(=O)Nc1ccc(CNC(=O)OC2CCN(CC2)C3CC3)cc1.C(F)(F)C(=O)O</chem>
132	 <chem>COc1cc([N+](=O)[O-])ccc1NNC(=O)Nc1ccc(CNC(=O)OC2CCN(CC(C)C)C2)cc1</chem>

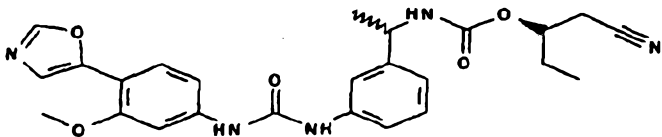
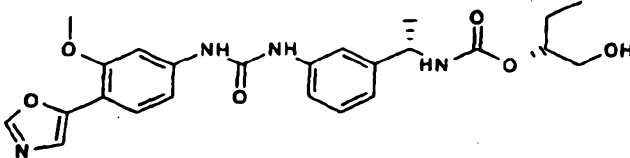
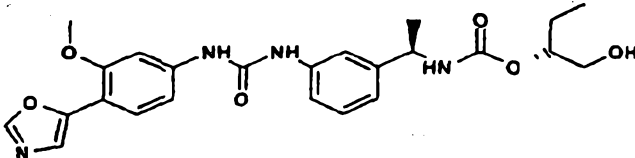
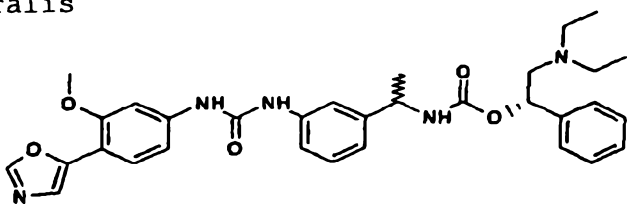
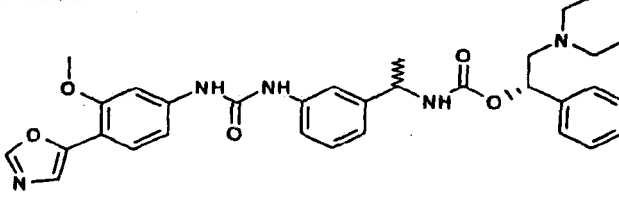
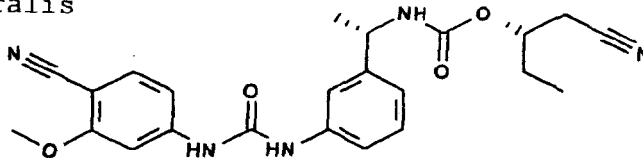
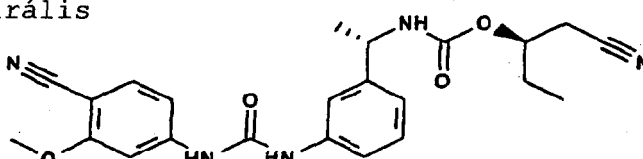
133	
134	
135	
136	
137	
138	királis 

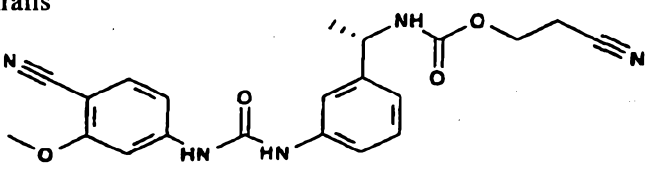
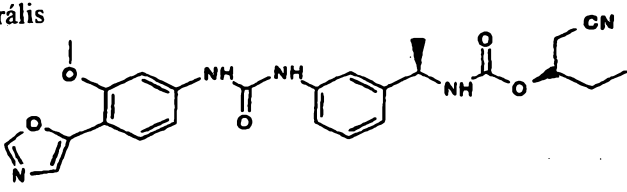
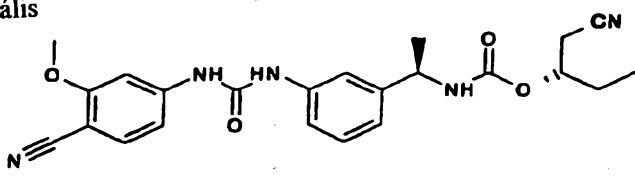
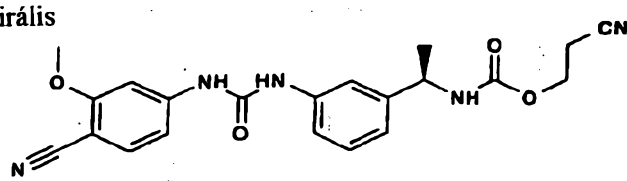
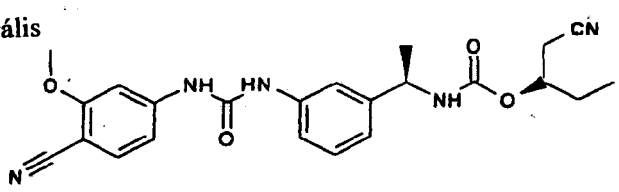
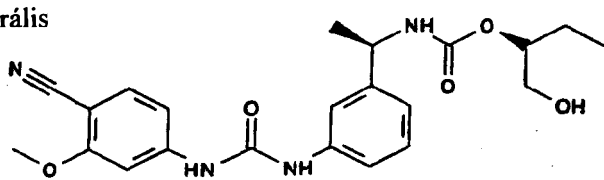
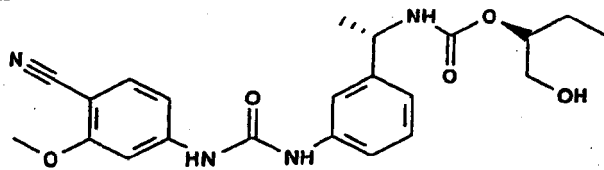
139	
140	
141	királis 
142	
143	
144	

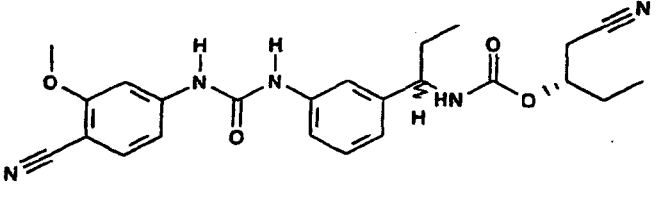
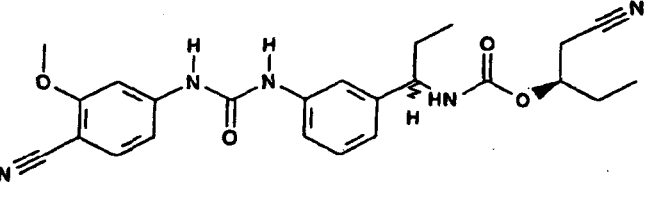
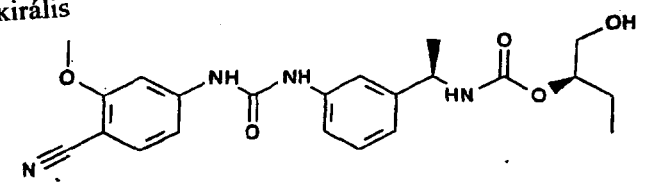
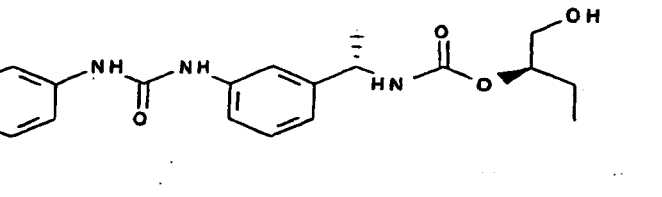
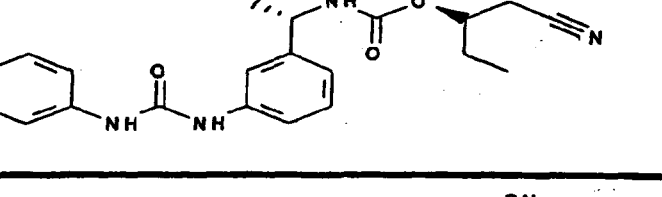
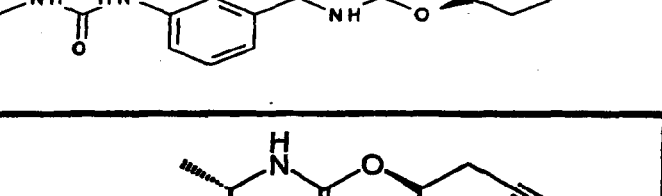
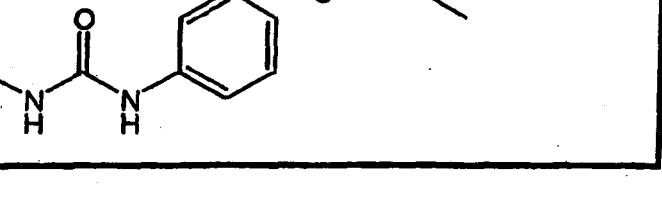
145	
146	
147	
148	
149	
150	

151	
152	
153	
154	
155	
156	

157	királis 
158	királis 
159	királis 
160	
161	
162	királis 

163	
164	
165	
166	királis 
167	királis 
168	királis 
169	királis 

170	királis 
171	királis 
172	királis 
173	királis 
174	királis 
175	királis 
176	királis 

177	
178	
179	királis 
180	királis 
181	királis 
182	
183	

184	királis <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc(cc2)C([C@H](C)NC(=O)O[C@H]3CCOC3)=O</chem>
185	királis <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc(cc2)C([C@@H](C)NC(=O)O[C@H]3CCOC3)=O</chem>
186	<chem>CCOc1cc(C#N)ccc1C(=O)Nc2ccc(cc2)C([C@H](C)NC(=O)O[C@H]3CCOC3)=O</chem>
187	<chem>Clc1cc(C#N)ccc1C(=O)Nc2ccc(cc2)C([C@H](C)NC(=O)O[C@H]3CCOC3)=O</chem>

A fenti táblázatban bizonyos vegyületeket sóként mutatunk be. Nyilvánvaló, hogy a táblázatba bármilyen formában felvett, oldalmi körbe tartozó vegyületek lefedik a vegyület valamennyi formáját, nemcsak az éppen a bemutatott só-formát.

Ha a sztereokémiát nem jelöljük meg pontosan, a találmány szerinti vegyület egy vagy több asszimetriás szénatomot tartalmazhat, és így előfordulhatnak racemátok és racém keverékek, az egyik enantiomer, diaszteromer keverékek és egyedi disztereome-rek. A vegyületek valamennyi ilyen izomer formája kifejezetten a találmány tárgyát képezi, hacsak másképpen nem jelöljük. Az egyes királis szénatomok lehetnek R- vagy S-konfigurációban.

Szubsztituensek és változók találmány szerinti kombinációi csak olyanok lehetnek, amelyek stabil vegyület kialakulását eredményezik. A "stabil" kifejezés jelentése a leírásban olyan vegyületekre utal, amelyek elegendő stabilitással rendelkeznek ahhoz, hogy lehetővé tegyék a gyártást és elegendő ideig fentartsák az integritást a leírásban részletesen ismertetett célokra történő alkalmazáshoz (például emlősszervezetnek való terápiás vagy profilaktikus beadásra, vagy affinitáskromatográfia alkalmazásra). Ilyen vegyületek tipikusan stabilak 40°C-on vagy alacsonyabb hőmérsékleten, nedvesség vagy más, kémiaailag reaktív környezettől mentes körülmények között, legalább egy hétig.

A leírásban, a találmány szerinti vegyületeket úgy definiáljuk, hogy abba beletartoznak gyógyászatilag elfogadható származékaik és prodrogjaik. A "gyógyászatilag elfogadható származék

és prodrog" kifejezés bármilyen gyógyászatilag elfogadható só, észtert, észter sóját vagy a találmány szerinti vegyület más származékát jelenti, amely egy recipiensnek való beadás esetén (közvetlenül vagy közvetve) képes biztosítani a találmány szerinti vegyületet. Különösen kedvező származékok és prodorogok azok, amelyek fokozzák a találmány szerinti vegyületek biológiai hozzáférhetőségét ilyen vegyület emlősszervezetnek való beadása esetén (például lehetővé teszi, hogy egy orálisan beadott vegyület könnyebben abszorbeálódjon a vérbe), vagy amelyek fokozzák az eredeti ("szülői") vegyület valamilyen biológiai kompartment-be (például agyba vagy nyirokrendszerbe) való szállíthatóságát a szülői vegyületfajtához képest. Előnyösen alkalmazott prodrogok közé tartoznak olyan származékok, amelyekben olyan csoport van kapcsolva a találmány szerinti vegyületszerkezethez, amely vízben való oldhatóságot vagy aktív transzportot fokoz a bél membránján keresztül.

A találmány szerinti gyógyászatilag elfogadható sók lehetnek olyanok, amelyek gyógyászatilag elfogadható szervetlen és szerves savakból vagy bázisokból származnak. Ilyen alkalmas savas só például acetát, adipát, alginát, aszpartát, benzoát, benzolszulfonát, hidrogén-szulfát, butirát, citrát, kámforát, kámfor-szulfonát, ciklopentán-propionát, diglükonát, dodecil-szulfát, etánszulfonát, hemiszulfát, heptanoát, hexanoát, hidroklorid, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, 2-hidroxi-etánszulfonát, laktát, maleát, metánszulfonát, 2-naftalin-szulfonát, nikotinát, oxalát, pamoát, pektinát, perszulfát, 3-fenil-propionát, pikrát, piválát, propionát, szukcinát, tartarát, tiocianát, tozilát és

undekanoát. Bázisos sók lehetnek például ammónium-sók, alkálifém-sók, például nátrium- és kálium-sók, alkáliföldfém-sók, például kalcium- és magnézium-sók, szerves bázisok sói, például diciklohexilamin-sók, N-metil-D-glükamin, és aminosavakkal, például argininnel, lizinnel képezett sók, stb.

A bázisos nitrogéntartalmú csoportok kvaternerizálva is lehetnek olyan ágensekkel, mint alacsony szénatomszámú alkil-halogenidekkel, például metil-, etil-, propil- és butil-kloriddal, -bromidokkal és -jodidokkal; dialkil-szulfátokkal, például dimetil-, dietil-, dibutil- és diamil-szulfátokkal, hosszú láncot tartalmazó halogenidekkel, például decil-, lauril-, mirisztil- és sztearil-kloridokkal, -bromidokkal és -jodidokkal, aralkil-halogenidekkel, például benzillel és fenil-etil-bromidokkal és másokkal. Ezáltal vízben vagy olajban oldható vagy diszpergálható termékekhez jutunk.

A találmány szerinti vegyületeket hagyományos technikák alkalmazásával lehet szintetizálni. Ezeket a vegyületeket előnyösen hagyományos módon, könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokból szintetizáljuk. Konkrétabban, a találmány szerinti vegyületeket az 1. és 2. példában bemutatott reakcióvázlatok szerint lehet szintetizálni olyan módosításokkal, amely szakember számára nyilvánvaló.

A találmány szerinti vegyületeket módosítani lehet úgy, hogy hozzájuk kapcsolunk megfelelő funkciós csoportokat, szelektív biológiai tulajdonságok fokozása céljából. Ilyen módosítások szakember számára ismertek, például ilyen lehetnek olyanok, amelyek biológiai penetrációt fokoznak egy adott biológiai

kompartmentbe (például vérbe, nyirokrendszerbe, központi idegrendszerbe), orális hozzáférhetőség mértékét növelik, oldhatóságot fokoznak, lehetővé téve injekcióval való beadást, megváltoztatnak metabolizmust és megváltoztatnak kiválasztási sebességet.

A találmány szerinti új vegyületek IMPDH kiváló ligandumai. Ennek megfelelően, ezek a vegyületek képesek IMPDH-enzimet célba venni és gátolni. A gátlást különböző módszerekkel lehet mérni, például IMP dehidrogenázt mérő, HPLC vizsgálati eljárásokkal (amely IMP-ből és NAD-ból kiinduló, XMP és NDH enzimes termelődését méri) és IMP dehidrogenázt mérő, spektrofotometriás vizsgálati eljárásokkal (NADH NAD-ból kiinduló enzimes termelődését méri) [lásd C. Montero et al., Clinica Chimica Acta 238, 169-178 (1995)].

A találmány szerinti készítmények a találmány szerinti vegyületet vagy sóit tartalmazzák; további ágensként immunszuppresszánt, rákellenes ágens, antivirális ágens, gyulladásgátló ágens, gombaellenes ágens, antibiotikumot vagy antivaszkuláris-hiperproliferatív vegyületet; és bármilyen gyógyászatilag elfogadható hordozót, adjuvánst vagy segédanyagot tartalmaznak. A találmány szerinti, alternatív készítmények tartalmazzák a találmány szerinti vegyületet vagy sóit; és gyógyászatilag elfogadható hordozót, adjuvánst vagy segédanyagot. Ilyen készítmény adott esetben további ágens tartalmaz, például immunszuppresszánt, rákellenes ágens, antivirális ágens, gyulladásgátló ágens, gombaellenes ágens, antibiotikumot vagy antivaszkuláris-hiperproliferatív vegyületet. A találmány szerinti készítmények előnyösen gyógyszerkészítmények.

A „gyógyászatilag elfogadható hordozó vagy adjuváns” kifeje-

zés olyan hordozót vagy adjuvánst jelent, amelyet be lehet adni egy páciensnek a találmány szerinti vegyülettel együtt, és amely nem károsítja annak farmakológiai aktivitását, és nem toxikus, ha akkora dózisokban adjuk be, amely elegendő a vegyület terápiás mennyiségének bevitelére.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményekben alkalmazott, gyógyászatilag elfogadható hordozók, adjuvánssok és segédanyagok lehetnek például ioncserélők, alumina, alumínium-sztearát, lecitin, önmulgeálódó drogot célba juttató rendszerek (SEDDS), például α -tokoferol polietilén-glikol-1000-szukcinát, gyógyszer-dózisformákban alkalmazott felületaktív anyagok, például Tween-ek vagy más, hasonló polimert célba juttató mátrixok, szérumfehérjék, például humán szérum albumin, pufferelő anyagok, például foszfátok, glicin, szorbinsav, kálium-szorbát, telített növényi zsírsavak részleges glicerid-keverékei, víz, sók vagy elektrolitok, például protamin-szulfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, kálium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, cinksók, kolloid szilikagél, magnézium-triszilikát, polivinil-pirrolidon, cellulóz-alapú anyagok, polietilén-glikol, nátrium-karboximetil-cellulóz, poliakrilátok, viaszok, polietilén-polioxipropilén-tömbpolimerek, polietilén-glikol vagy gyapjúzsír. Ciklodextrinek, például α -, β - és γ -ciklodextrin, vagy kémiaiilag módosított származékai, például hidroxialkil-ciklodextrinek, beleértve 2- és 3-hidroxi-propil- β -ciklodextrineket, vagy más szolubilizált származékaikat is előnyösen lehet alkalmazni abból a célból, hogy fokozzuk a találmány szerinti vegyületek célba juttatásának hatékonyságát.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket beadhatjuk orálisan, parenterálisan, inhalációs sprayvel, topikálisan, rektálisan, nazálisan, bukkálisan, vaginálisan vagy tároló implantátumon keresztül. Az orális vagy injekcióval történő beadást részesítjük előnyben. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények tartalmazhatnak hagyományos, nem toxikus, gyógyászatilag elfogadható hordozókat, adjuvánsokat vagy segédanyagokat. Bizonyos esetekben, a forma pH-ját gyógyászatilag elfogadható savakkal, bázisokkal vagy pufferekkel állítjuk be a kisserelt vegyület vagy célba juttatásra szolgáló forma stabilitásának fokozása céljából. A leírásban parenterális kifejezésen értünk szubkután, intrakután, intravénás, intramuszkuláris, intraartikuláris, intraarteriális, intraszinoviális, intrasternális, intratekális, sebbe történő és intrakraniális injekciót vagy infúziós technikákat.

A gyógyszerkészítmények lehetnek steril, injektálható preparátum formájában, például lehet steril, injektálható vizes vagy olajos szuszpenzió. Ez a szuszpenzió szakember által ismert technikák alkalmazásával, alkalmas diszpergáló vagy nedvesítő ágensek (például Tween 80) és szuszpendáló ágensek alkalmazásával lehet kisserelve. A steril injektálható preparátum lehet steril injektálható oldat vagy szuszpenzió nem toxikus, parenterálisan elfogadható hígítószerben vagy oldószerben, például 1,3-butándiolban. Az alkalmazható, elfogadható segédanyagok és oldószerek közé tartozik például a mannit, víz, Ringer-féle oldat és izotóniás nátrium-klorid-oldat. Továbbá, steril, fixált olajok hagyományos módon alkalmazhatók oldószerként vagy szuszpendáló közegként. Ebből a célból bármilyen nem irritáló, fixált olajat

lehet alkalmazni, például szintetikus mono- vagy diglicerideket. Zsírsavak, például olajsav és glicerid-származékai is alkalmasak az injektálható preparátumok elkészítésére, valamint természetes, gyógyászatilag elfogadható olajok, például olívaolaj vagy ricinusolaj, különösen polioxietilált változataik. Ezek az olajos oldatok vagy szuszpenziók tartalmazhatnak hosszú szénláncot tartalmazó alkoholos oldószert vagy diszpergálószeret, például olyanokat, amelyeket leírnak a „Pharmacopeia Helvetia”-ban (Ph. Helv.), vagy hasonló alkoholt, vagy karboximetil-cellulózt vagy hasonló diszpergáló ágenseket, amelyeket általánosan alkalmaznak gyógyászatilag elfogadható dózisegység-formákban, például emulziókban és szuszpenziókban. Más, általánosan alkalmazott felületaktív anyagokat, például Tween-eket vagy Span-okat és/vagy gyógyászatilag elfogadható szilárd anyag, folyadék vagy más dózisformák gyártásában általánosan alkalmazott, más, hasonló emulgeáló ágenseket vagy biológiai hozzáférhetőséget fokozó anyagokat is lehet alkalmazni kisserelés céljaira.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket be lehet adni orálisan, bármilyen orálisan elfogadható dózisegység-formában, például kapszulákban, tablettákban, emulziókban és vizes szuszpenziókban, diszperziókban és oldatokban. Orális alkalmazásra szolgáló tabletták esetén általánosan alkalmazott hordozó lehet például laktóz és kukoricakeményítő. Tipikusan síkosító ágenseket, például magnézium-sztearátot is hozzáadhatunk. Orális alkalmazásra szolgáló kapszula-formában alkalmazható hígítószer például laktóz és szárított kukoricakeményítő. Ha vizes szuszpenziókat és/vagy emulziókat orálisan adunk be, a hatóanyagot



olajos fázisban felszuszpendálhatjuk vagy feloldhatjuk, és emulgeáló és/vagy szuszpendáló ágensekkel keverhetjük. Kívánt esetben bizonyos édesítő és/vagy ízesítő és/vagy színező ágenseket is hozzáadhatunk.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket beadhatjuk kúpok formájában, rektálisan. Ilyen készítményeket úgy lehet preparálni, hogy a találmány szerinti vegyületet összekeverjük alkalmas, nem-irritáló segédanyaggal, amely szobahőmérsékleten szilárd, de rektális hőmérsékleten folyékony, és ezért a rektumba jutva megolvad, ennek eredményeként felszabadulnak a hatóanyagok. Ilyen anyag lehet például kakaóvaj, méhviasz vagy polietilén-glikol.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények topikális beadása különösen akkor hasznos, ha a kívánt kezelés topikális alkalmazásra könnyen hozzáférhető területeket vagy szerveket érint. A bőrre való topikális felvitelhez a találmány szerinti gyógyszerkészítményt alkalmas krémmel kell kiszerezni, amely a hatóanyagokat hordozóban szuszpendálva vagy oldva tartalmazza. A találmány szerinti vegyületek topikális beadásra szolgáló hordozó lehet például ásványi olaj, folyékony petróleum, fehér petróleum, propilén-glikol, polioxietilén-polioxipropilén-vegyület, emulgeáló viasz és víz. Más módszer szerint, a gyógyszerkészítményt alkalmas borogató oldattal vagy krémmel lehet kiszerezni, amely a hatóanyagot hordozóban szuszpendálva vagy oldva tartalmazza, alkalmas emulgeáló ágensekkel. Alkalmas hordozó lehet például ásványi olaj, szorbitán-monosztearát, poliszorbát-60, cetil-észtereket tartalmazó viasz, cetearil-alkohol, 2-oktil-dodekanol, benzil-alkohol és víz. A találmány szerinti készítményeket szintén beadhatjuk

topikálisan a végbél-traktusba rektális kúp-formában vagy alkalmas beöntés-formában. Topikális transz-dermális tapaszokat is alkalmazhatunk a találmány szerinti eljárásban.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket be lehet adni nazális aeroszollal vagy inhalálással. Ilyen készítményeket gyógyszerkiszerezésben jártas szakember által jól ismert technikák alkalmazásával lehet előállítani, és elő lehet állítani azokat nátrium-kloridos oldatként, tartósítószerként benzil-alkohol vagy más alkalmas tartósítószert, biológiai hozzáférhetőség fokozása céljából abszorpciós promótereket alkalmazva, továbbá fluorozott szénhidrogéneket és/vagy más, szakember által ismert szolubilizáló vagy diszpergáló ágenseket alkalmazva.

A találmány szerinti IMPDH-inhibitorvegyületek napi dózisainak mennyisége körülbelül 0,01 és körülbelül 100 mg/testtömeg-kg között, előnyösen naponta körülbelül 0,5 és körülbelül 75 mg/testtömeg-kg között alkalmazva megfelelő monoterápiában és/vagy kombinációs terápiában, IMPDH-mediált betegség prevenciójára és kezelésére. A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket tipikusan körülbelül 1 és körülbelül 5 közötti alkalommal adjuk be, vagy más módszerben folyamatos infúzióval. Ilyen beadást krónikus vagy akut terápiában lehet alkalmazni. Egyetlen dózisforma preparálására alkalmazott, hordozóanyaggal kevert hatóanyag mennyisége függ a kezelt gazdaszervezettől és a konkrét beadási módtól. Egy tipikus preparátum körülbelül 5 tömeg% és körülbelül 95 tömeg% közötti hatóanyagot tartalmaz. Ilyen preparátumok előnyösen körülbelül 20 tömeg% és körülbelül 80 tömeg% közötti hatóanyagot tartalmaznak.



Ha a találmány szerinti készítmények találmány szerinti IMPDH-inhibitort és egy vagy több, további terápiás vagy profilaktikus hatású ágens kombinációját tartalmazzák, az IMPDH-inhibitornak és a további ágensnek egyaránt körülbelül 10 és 100% közötti dózismennyiségben kell jelen lennie, és monoterápiás kezelési rendben előnyösebben a normálisan beadott dózis mennyisége körülbelül 10 és 100% között van. A további ágenseket be lehet adni a találmány szerinti vegyületektől külön, több dózisos kezelési rend részeként. Más módszer szerint, az említett ágensek jelen lehet egyetlen dózisforma részeként a találmány szerinti vegyületekkel összekeverve, egyetlen készítményben.

A találmány egy előnyös megvalósítási módja szerint, a találmány szerinti gyógyszerkészítmények további immunszuppresszáns ágenszt tartalmaznak. További immunszuppresszáns ágens például ciklosporin-A, FK506, rapamicin, leflunomid, dezoxispergualin, prednizon, azatioprin, mikofenolát-mofetil, OKT3, ATAG, interferon és mizoribin.

A találmány egy alternatív előnyös megvalósítási módja szerint, a találmány szerinti gyógyszerkészítmények továbbá rákellenes ágenszt tartalmaznak. Rákellenes ágens például ciszplatin, aktinomicin-D, doxorubicin, vinkrisztin, vinblasztin, etopozid, amszakrin, mitoxantron, tenipazid, taxol, kolchicin, ciklosporin-A, fenotiazinok, interferon és tioxanterek.

A találmány egy alternatív előnyös megvalósítási módja szerint, a találmány szerinti gyógyszerkészítmények továbbá antivirális ágenszt tartalmaznak. Antivirális ágens például Cytovene, Ganciclovir, trinátrium-foszfonoformiát, Ribavirin, d4T, ddI,

AZT és aciklovir.

A találmány egy alternatív előnyös megvalósítási módja szerint, a találmány szerinti gyógyszerkészítmények továbbá anti-vaszkuláris-hiperproliferatív ágenszt tartalmaznak. Anti-vaszkuláris-hiperproliferatív ágens például HMG-CoA reduktáz inhibitorok, például lovasztatin, tromboxán-A₂ szintetáz inhibitorok, eikozapentánsav, ciprosztén, trapidil, ACE-inhibitorok, alacsony molekulatömegű heparin, mikofenolsav, rapamicin és 5-(3'-piridil-metil)-benzofurán-2-karboxilát.

Ha egy páciens állapota javul, a találmány szerinti vegyületből, készítményből vagy kombinációból szükséges esetben egy fenntartó dózist adhatunk. Ezt követően a dózist vagy a beadási gyakoriságot vagy mindkettőt csökkenthetjük a szimptómák függvényében addig, amíg fennmarad a javított állapot, ha a szimptómák a kívánt szintre mérséklődtek, a kezelést abba kell hagyni. A pácienseknek azonban időszakos kezelésre is szükségük lehet hosszú távon, ha a betegség szimptómái kiújulnak.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy a fentebb leírtaknál alacsonyabb vagy magasabb dózisokra is szükség lehet. A konkrét dózisadagolási és kezelési rendek sokféle faktortól függnének egy adott páciens esetén, például az alkalmazott, konkrét vegyület aktivitásától, a kortól, testtölegetől, általános egészségi állapottól, nemtől, étrendtől, a beadás idejétől, a kiválasztás sebességétől, drogekombinációtól, a betegség súlyosságától és lefolyásától, a páciens betegségre való hajlamától és a kezelő orvos megítélésétől.

A találmány egy alternatív előnyös megvalósítási módja sze-

rint, a találmány tárgyát képezik eljárások IMPDH-mediált betegség kezelésére vagy prevenciójára emlősszervezetben, amelyben az emlősszervezetnek beadunk fentebb leírt, bármilyen gyógyszerkészítményt és kombinációt. Ha a gyógyszerkészítmény hatóanyagként csak találmány szerinti IMPDH-inhibitort tartalmaz, ilyen eljárásokban az emlősszervezetnek beadhatunk egy további ágenszt, amely például gyulladásgátló ágenszt, immunszuppresszáns, rákellenes ágenszt, antivirális ágenszt vagy anti-vaszkuláris-hiperproliferatív vegyület. Ilyen további ágenszt az emlősszervezetnek beadhatunk az IMPDH-inhibitort tartalmazó készítmény beadása előtt, azzal egyidejűleg, vagy azt követően.

A találmány előnyös megvalósítási módja szerint, ezek az eljárások immunválasz szuppresszáálására alkalmasak egy emlősszervezetben. Ilyen eljárások például az alábbi betegségek kezelésére vagy prevenciójára alkalmasak: transzplantátum-kilökődés [például vese, máj, szív, tüdő, hasnyálmirigy (szigetsejtek), csontvelő, szaruhártya, vékonybél és bőr-allograftok és szívbíllentyű xenograftok], graft-versus-host betegség, és autoimmun betegségek, például reumatoid artritisz, szklerózis multiplex, fiatalkori cukorbetegség, asztma, gyulladásos bélbetegség (Crohn-féle betegség, fekélyesedő vastagbélgyulladás), lupusz, diabetes mellitus, izomgyengeség (miaszténia gravis), psoriasis (pikkelysömör), dermatitisz, ekcéma, seborrhoea (faggyútúlermelés), tüdőgyulladás, szem-uveagyulladás, hepatitisz, Grave-féle betegség, Hashimoto-féle pajzsmirigy-gyulladás, Behcet- vagy Sjörgeren-féle szindróma (száraz szemek/száj), vészes vagy immunohe-molitikus vérszegénység (anémia), idiopátikus adrenális elégtelenség, poliglanduláris

autoimmun szindróma, glomerulonefritisz, scleroderma, lichen planus, viteligo (a bőr depigmentációja), autoimmun pajzsmirigy-gyulladás és alveolitisz (fogmedergyul-ladás).

Ezekben az eljárásokban az emlősszervezetnek beadunk találmány szerinti vegyületet és gyógyászatiilag elfogadható adjuvánst tartalmazó készítményt. A találmány előnyös megvalósítási módja szerint, ebben a konkrét eljárásban, egy további lépésként beadunk az emlősszervezetnek egy további immunszupresszánt és gyógyászatiilag elfogadható adjuvánst tartalmazó készítményt.

Más módszer szerint, ebben az eljárásban beadunk az emlősszervezetnek találmány szerinti vegyületet; egy további immunszupresszáns ágens és gyógyászatiilag elfogadható adjuvánst tartalmazó készítményt.

A találmány egy alternatív előnyös megvalósítási módja szerint, ezek az eljárások alkalmasak vírusreplikáció gátlására emlősszervezetben. Ilyen eljárások DNS- és RNS-vírusbetegségek kezelésére és prevenciójára alkalmasak, melyeket például az alábbi fertőzések okoznak: ortomixovírusok (A- és B-típusú influenzavírusok), paramixovírusok (respirációs syncytial vírus, RSV; szubakut szklerotizáló panenkefalitisz vírusa, SSPE-vírus; kanyaró és 3. típusú parainfluenza), herpeszvírusok (HSV-1; HSV-2; HHV-6; HHV-7; HHV-8; Epstein-Barr-vírus, EBV; citomegalovírus, HCMV; és varicella zoster vírus, VZV), retrovírusok (HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2), flavi- és pestivírusok (sárgaláz vírusa, YFV), hepatitisz-C-vírus (HCV), dengue-láz vírusa, marhában előforduló hasmenés vírusa (BVDV), hepatotrofikus vírusok (hepatitisz-A-vírus, HCA; hepatitisz-B-vírus, HCB; hepatitisz-D-vírus,

HCD; hepatitisz-E-vírus, HCE; hepatitisz-G-vírus, HCG), Crimean-Congo vérzések láz vírusa (CCHF), bunyavírusok (Punta Toro vírus; Rift Valley láz vírusa, RVFV; és pappadáci láz szicíliai vírusa), hantavírus, Caraparu-vírus, humán papilloma-vírusok, encefalitisz-vírusok (La Crosse vírus), arenavírusok (Junin- és Tacaribe-vírus), reovírus, vezikuláris sztomatitisz vírusa, rhinovírus, enterovírus (polio-vírus; Cocksackie-vírusok; encefalomiokarditisz-vírus, EMC), Lassa-láz vírusa, togavírusok (Sindbis és Semlike forest vírusok), poxvírusok (tehénhimlő-vírus), adenovírusok, rubiola és rubella.

Ezekben az eljárásokban beadunk az emlősszervezetnek találmány szerinti vegyületet és gyógyászati lag elfogadható adjuvánst tartalmazó készítményt. A találmány előnyös megvalósítási módja szerint, ebben a konkrét eljárásban, egy további lépésként beadunk az emlősszervezetnek antivirális ágens t és gyógyászati lag elfogadható adjuvánst tartalmazó készítményt.

Más módszer szerint, ebben az eljárásban beadunk az emlősszervezetnek találmány szerinti vegyületet; egy további antivirális ágens t és gyógyászati lag elfogadható adjuvánst tartalmazó készítményt.

A találmány egy másik alternatív előnyös megvalósítási módja szerint, ezek az eljárások alkalmasak vaszkuláris celluláris hiperproliferáció gátlására emlősszervezetben. Ilyen eljárások betegségek, például reszthenózis, szthenózis, atheroszklerózis és más hiperproliferatív vaszkuláris betegségek kezelésére és prevenciójára alkalmasak.

Ezekben az eljárásokban beadunk az emlősszervezetnek találmány szerinti vegyületet és gyógyászati lag elfogadható adjuvánst tartalmazó készítményt.

mány szerinti vegyületet és gyógyászatiilag elfogadható adjuvánst tartalmazó készítményt. A találmány előnyös megvalósítási módja szerint, ebben a konkrét eljárásban, egy további lépésként beadunk az emlősszervezetnek anti-vaszkuláris-hiperproliferatív ágenst és gyógyászatiilag elfogadható adjuvánst tartalmazó készítményt.

Más módszer szerint, ebben az eljárásban beadunk az emlősszervezetnek találmány szerinti vegyületet; egy további anti-vaszkuláris-hiperproliferatív ágenst és gyógyászatiilag elfogadható adjuvánst tartalmazó készítményt.

A találmány egy másik alternatív előnyös megvalósítási módja szerint, ezek az eljárások alkalmasak tumorok és rákbetegségek gátlására emlősszervezetben. Ilyen eljárások betegségek, például tumorok és malignitások, például limfóma, leukémia és rák más formáinak kezelésére és prevenciójára alkalmasak.

Ezekben az eljárásokban beadunk az emlősszervezetnek találmány szerinti vegyületet és gyógyászatiilag elfogadható adjuvánst tartalmazó készítményt. A találmány előnyös megvalósítási módja szerint, ebben a konkrét eljárásban, egy további lépésként beadunk az emlősszervezetnek további antitumor vagy rákellenes ágenst és gyógyászatiilag elfogadható adjuvánst tartalmazó készítményt.

Más módszer szerint, ebben az eljárásban beadunk az emlősszervezetnek találmány szerinti vegyületet; egy további antitumor vagy rákellenes ágenst és gyógyászatiilag elfogadható adjuvánst tartalmazó készítményt.

A találmány egy másik alternatív előnyös megvalósítási módja szerint, ezek az eljárások alkalmasak gyulladás és gyulladást

okozó betegségek gátlására emlősszervezetben. Ilyen eljárások betegségek, például oszteoartritisz, akut hasnyálmirigy-gyulladás, krónikus hasnyálmirigy-gyulladás, asztma és felnőttkori respiratórikus disztressz szindróma kezelésére és prevenciójára alkalmasak.

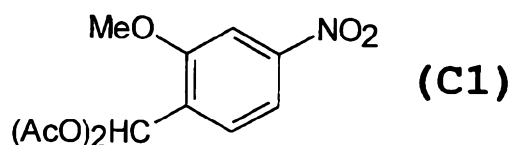
Ezekben az eljárásokban beadunk az emlősszervezetnek találmány szerinti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható adjuvánst tartalmazó készítményt. A találmány előnyös megvalósítási módja szerint, ebben a konkrét eljárásban, egy további lépésként beadunk az emlősszervezetnek gyulladásgátló ágenst és gyógyászatilag elfogadható adjuvánst tartalmazó készítményt.

A találmány szerinti megoldás tökéletesebb megértése céljából ismertetjük az alábbi példákat. Ezek a példák csak szemléltetés célját szolgálják, amelyekkel nem kívánjuk korlátozni a találmány által igényelt oltalmi kört.

1. példa

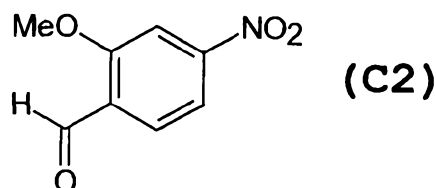
(41) képletű vegyület szintézise

A. (C4) képletű vegyület szintézise

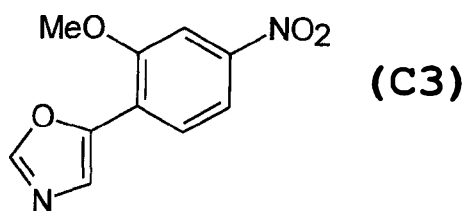


46 ml ecetsavat, 46 ml (485 mmol) ecetsavanhidridet és 10,0 g (60 mmol) 2-metil-5-nitro-anizolt tartalmazó oldathoz 0°C-on cseppenként hozzáadunk 6,9 ml tömény kénsavat. Az adagolás befejezése után hozzáadunk 8,08 g (80,8 mmol) króm-trioxidot részletekben, 60 perc alatt. Az adagolás befejezése után további 15 percig kevertetjük 0°C-on, azután a reakciókeveréket jégre öntjük, és a kivált csapadékot szűrővel izoláljuk, és hideg vízzel

mossuk. Flash-kromatográfiával tisztítva, eluensként hexánban 15-50%-os etil-acetát-gradienst alkalmazva 8,14 g (24%, 51% a visszanyert kiindulási anyagra vonatkoztatva) (C1) képletű vegyülethez jutunk, fehér szilárd anyag formájában. A ^1H -NMR eredményei összhangban vannak a kívánt szerkezettel.

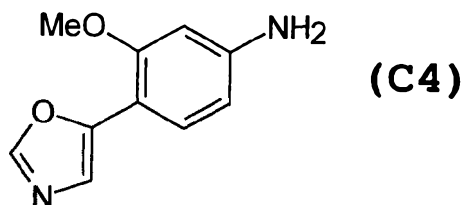


81,94 (307 mmol) (C1) képletű vegyületet 100 ml dioxánban 20 ml tömény sósavoldattal, elegyítünk, és visszafolyató hűtő alatt melegítünk egy éjszakán át. Szobahőmérsékletre lehűtve a (C2) képletű termék kicsapódik világossárga kristályos anyag formájában. Kitermelés 40,65 g (73,1%). A szűrletet körülbelül 80 ml térfogatra betöményítjük, és a termék egy második részletét is kinyerjük az oldatból hexán hozzáadásával, így 8,91 g (16,0%) termékhez jutunk. Mindkét részletet azonosnak találjuk ^1H -NMR- és TLC-analízissel, és összhangban levőnek a kívánt anyag szerkezetével. A (C2) képletű vegyület összkitermelése 49,56 g (89,1%).



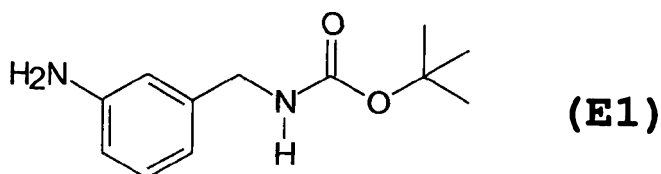
456 mg (2,51 mmol) (C2) képletű terméket, 490 mg (2,51 mmol) tozil-metil-izocianidot és 347 mg (251 mmol) kálium-karbonátot feloldunk metanolban, és visszafolyató hűtő alatt melegítjük 1,5 óra hosszáig. A termékkeveréket azután vákuumban betöményítjük, metilén-dikloridban feloldjuk, vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és újra töményítjük vákuum-

ban. A tisztított (C3) képletű termékhez ismételt átkristályosítással (dietyl-éter/hexán-ban) jutunk, kitermelése 375 mg (68%). A ^1H -NMR eredményei összhangban vannak a kívánt szerkezettel.



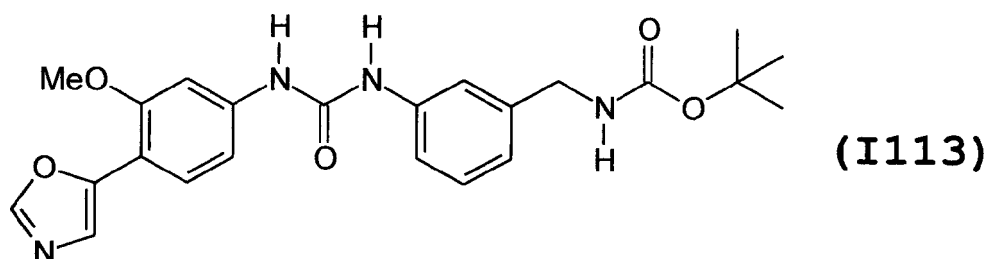
4,21 g (19,1 mmol) (C3) képletű vegyület 150 ml etil-acetátos oldatához 1,05 g (a C3 képletű vegyület 25 tömeg%-a) 10% Pd/C-t adunk, és 275,6 kPa (40 psi) nyomáson Parr hidrogénező készülékben hidrogénezzük egy éjszakán át. A reakciókeveréket leszűrjük, és vákuumban töményítjük. A tiszta (C4) képletű termékhez flash-kromatográfiával jutunk, eluensként hexánban 30-40%-os etil-acetát-gradienst alkalmazva, kitermelés 3,4 g (93%). A ^1H -NMR eredményei összhangban vannak a kívánt szerkezettel.

B. (I113) képletű vegyület szintézise



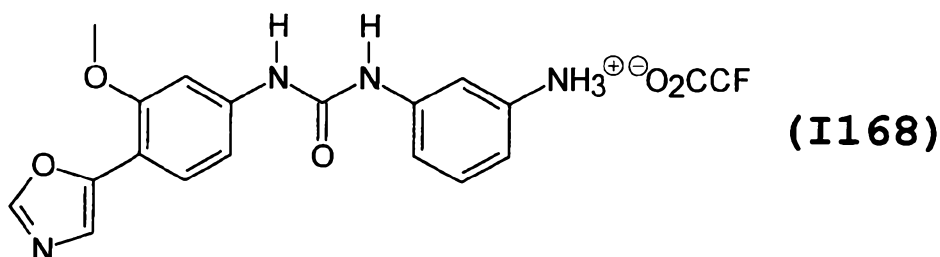
826 mg (6,87 mmol) 3-amino-benzil-amint és 2,39 ml (17,18 mmol) trietyl-amint tartalmazó oldatot 1,50 g (6,87 mmol) di-terc-butyl-dikarbonáttal elegyítünk, és a keveréket szobahőmérsékleten kevertetjük 2 óra hosszáig. Azután a reakciókeveréket metilén-dikloriddal hígítjuk, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban töményítjük. Tiszta (E1) képletű termékhez flash-kromatográfiával jutunk, eluensként hexánban 25%-os etil-acetátot alkalmazva, kitermelés 200 mg (46%). A

^1H -NMR eredményei összhangban vannak a kívánt szerkezettel.



150 mg (0,789 mmol) (C4) képletű vegyületet és 160 mg (0,986 mmol) karbonil-diimidazolt összekeverünk 5 ml THF-el, és 6 óra hosszáig kevertetjük szobahőmérsékleten. Imidazol kicsapódását észleljük. Ehhez az oldathoz hozzáadunk 351 mg (1,58 mmol) (E1) képletű vegyületet és 97 mg (0,789 mmol) 4-(dimetil-amino)-piridint, és a keveréket visszafolyató hűtő alatt melegítjük egy éjszakán át, így homogén oldathoz jutunk. Szobahőmérsékletre lehűtjük, majd a reakciókeveréket 20 ml etil-acetáttal hígítjuk, vizes kálium-hidrogén-szulfát-oldattal, vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és töményítjük. A tiszta (I113) képletű termékhez flash-kromatográfiával jutunk, eluensként hexánban 20-30-35%-os etil-aceton-gradienst alkalmazva, kitermelés 164 mg (47%). ^1H -NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,90 (s), 8,75 (s), 8,38 (s), 7,60 (d), 7,51 (s), 7,3-7,46 (m), 7,21-7,27 (t), 7,05 (dd), 6,87 (d), 4,12 (d), 3,93 (s), 1,44 (s). R_f 0,21 (5% metanol/metilén-diklorid).

C. (I168) képletű vegyület szintézise



250 mg (5,7 mmol) (I113) képletű vegyület 1 ml metilén-

dikloriddal készített szuszpenziójához szobahőmérsékleten, cseppenként hozzáadunk néhány ekvivalens trifluor-ecetsavat, és 90 percig kevertetjük. A kapott oldatot vákuumban bepároljuk, és metilén-dikloriddal és metanollal titráljuk. Az (I168) képletű, tiszta terméket szűréssel izoláljuk, a kitermelés 258 mg (99%). A ^1H -NMR eredményei összhangban vannak a kívánt szerkezettel.

D. (41) képletű vegyület szintézise

75 mg (832 μg) 1-metoxi-2-propanol 1,0 ml THF-os, szobahőmérsékletű oldatához hozzáadunk szilárd, 121 mg (749 μmol) karbonil-diimidazolt egy részletben. A kapott keveréket szobahőmérsékleten kevertetjük egy éjszakán át, azután az alábbi anyagokkal elegyítjük egymás után: 174 μl (1,25 mmol) TEA, szilárd, 376 mg (832 μmol) (I168) képletű vegyület és 1,0 ml DMF. A kapott oldatot szobahőmérsékleten kevertetjük egy napig, azután etil-acetáttal hígítjuk, egymás után mossuk vízzel és nátrium-klorid-oldattal, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban töményítjük. A nyers terméket azután flash-kromatográfiával (szilikagél, 97,5/1,5 metilén-diklorid) tisztítjuk. A kromatografált terméket azután 9/1-arányú dietil-éter/etil-acetát-keverékkel trituráljuk, így jutunk 65 mg (56%-os kitermelés) (45) képletű vegyülethez, fehér, porszerű szilárd anyag formájában.

^1H NMR (50 MHz, aceton- d_6): 8,34 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,65 (dd, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,25 (dd, 1H); 7,10 (dd, 1H); 6,97 (d, 1H); 6,68 (m, 1H); 4,92 (m, 1H); 4,32 (d, 2H); 4,01 (s, 3H); 3,43 (dd, 1H); 3,33 (dd, 1H); 3,31 (s, 3H); 1,18 (d, 3H).

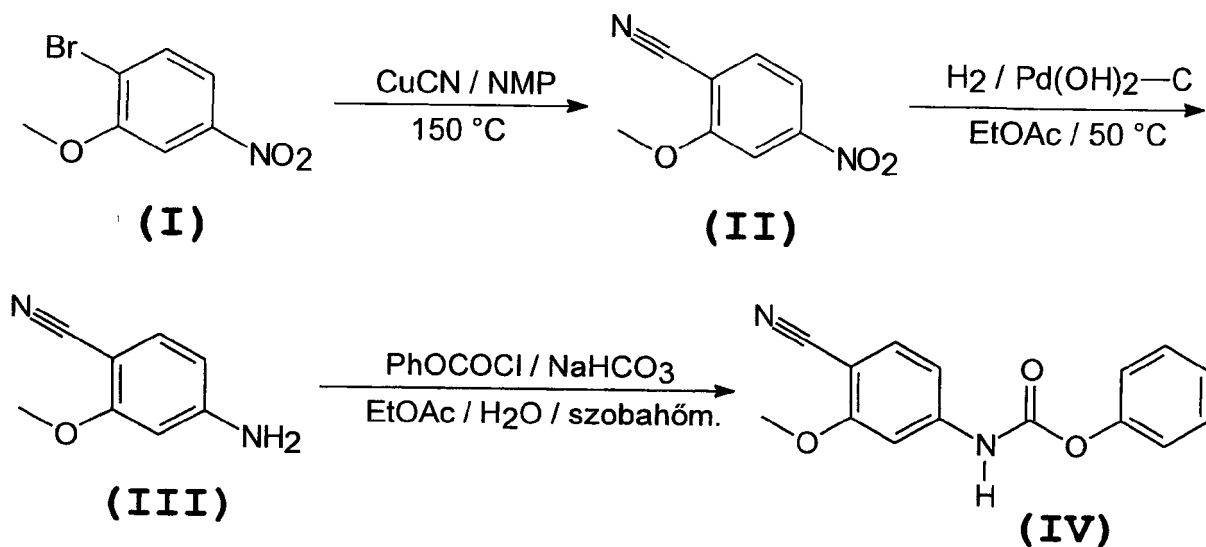
A találmány szerinti más vegyületeket hasonló módon lehet előállítani, a megfelelő alkohol 1-metoxi-2-propanolra való cse-

réjével [azaz $\text{HO-CH(R}^1\text{)(R}^2\text{)}$] a C-lépésben leírtak szerint.

2. példa

(169) képletű vegyület előállítása

A. A bal oldali kapcsoló intermedier (R_{10} = cianocsoport) előállítása



7,2 g (80,8 mmol) réz(I)-cianidot összekeverünk 15 g (64,6 mmol) (I) képletű 2-bróm-5-nitro-anizollal 70 ml NMP-ben, és 150°C -on melegítjük egy éjszakán át nitrogénatmoszféra alatt. A keveréket Celite-tel keverjük, lehűtjük szobahőmérsékletre, azután etil-acetáttal és 1,0 M NaOH-val hígítjuk, és hagyjuk kevertetni 15 percig. A heterogén keveréket Celite-szűrőágyon átszűrjük etil-acetáttal, a fázisokat elválasztjuk, és a vizes fázist háromszor mossuk etil-acetáttal. Az egyesített szerves fázisokat egymás után mossuk 1,0 M nátrium-hidroxid-oldattal, vízzel és nátrium-klorid-oldattal, azután nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban töményítjük. A nyers terméket metilén-dikloridban feloldjuk, egy rövid szilkagél-szűrőágyon átszűrjük a szilárd anyagok és a színes szennyeződések többségének eltávolítása céljából, azután vákuumban töményítjük, így 10,41 g (80%)

(II) képletű vegyülethez jutunk, barnásnarancs-színű szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7,90 (d, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,77 (d, 1H); 4,07 (s, 3H).

7,2 g (40,4 mmol) (II) képletű anyag, szobahőmérsékletű, etil-acetát-etanolos (220-15 ml) oldatához hozzáadunk 1,8 g 10% Pd/szenet, amely heterogén, fekete keveréket eredményez. A reakciókeveréket 1 atmoszféra (ballon) hidrogéngázba helyezzük, felmelegítjük 50°C -ra, és egy éjszakán át kevertetjük. A reakcióelegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, és a katalizátort szűrővel eltávolítjuk, és a szűrletet vákuumban betöményítjük, így 5,56 g (93%) (III) képletű anyaghoz jutunk, kristályos, szilárd anyag formájában.

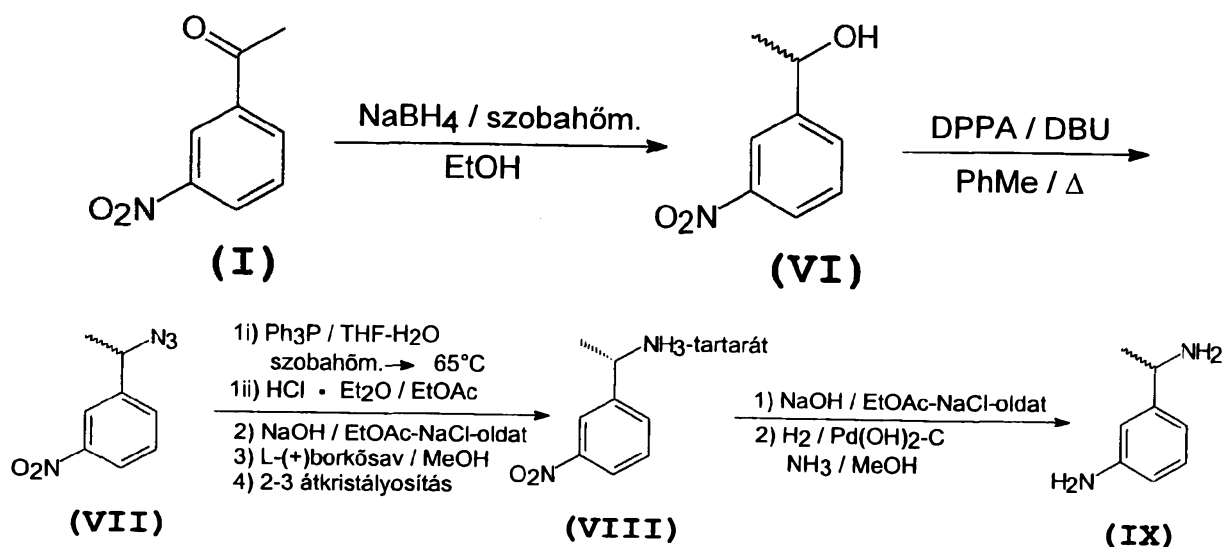
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7,29 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 6,17 (s, 1H); 4,20 (széles s, 2H); 3,85 (s, 3H).

20 ml etil-acetátban és 16 ml telített (körülbelül 1 M) nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban oldott, 1,6 ml (12,82 mmol) fenil-(klór-formiát) kétfázisú keverékéhez szobahőmérsékleten hozzáadunk 10 ml etil-acetátban oldott, 950 mg (6,41 mmol) (III) képletű vegyületet, 10 perc alatt. Az eredményül kapott heterogén keveréket szobahőmérsékleten kevertetjük, és azután a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szilikagél-szűrőágyon átszűrjük etil-acetáttal, és vákuumban töményítjük, így sűrű olajhoz jutunk. Az eredményül kapott olajat 30 ml toluollal hígítjuk, és 30 ml hexánnal kezeljük, amely sűrű csapadékot eredményez. Ezt a keveréket 30 percig kevertetjük, leszűrjük, a szilárd anyagot

toluol:hexán 1:1-arányú keverékével, azután hexánnal egymagában mossuk, és addig szárítjuk vákuumban, amíg tömege nem csökken tovább, így 1,65 g (96%) (IV) képletű vegyülethez jutunk fehér por formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, dmsO-d_6): 10,76 (s, 1H); 7,69 (d, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,26 (m, 3H); 7,15 (d, 1H); 3,85 (s, 3H).

B. A jobb oldali kapcsoló intermedier előállítása



2 liter etanolban oldott, 200 g (1,21 mol) (V) képletű vegyülethez 30 perc alatt részletekben hozzáadunk 50,3 g (1,33 mol) nátrium-[tetrahidrido-borát] (-1)-ot úgy, hogy a belső hőmérsékletet nem hagyjuk 40°C fölé menni. A reakciókeveréket 4 óra hosszáig hagyjuk szobahőmérsékleten kevertetni. Azután körülbelül 100 ml vízzel leállítjuk a reakciót, etil-acetáttal hígítjuk, kétszer mossuk vízzel, egyszer telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük és vákuumban töményítjük, így 191,7 g (95%) (VI) képletű vegyülethez jutunk, sárgás por formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 8,21 (s, 1H); 8,09 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,49 (dd, 1H); 5,01 (dd, 1H); 2,45 (s, 1H); 1,52 (d, 3H).

181 g (1,08 mol) (VI) képletű vegyület szobahőmérsékletű oldatához hozzáadunk 250 ml (1,16 mol) DPPA-t elegendően lassú sebességgel ahhoz, hogy a reakció hőmérséklete 45°C alatt maradjon. Amikor a DPPA hozzáadása befejeződött, a keveréket 177 ml (1,18 mol) DBU-val kezeljük elegendően lassú sebességgel ahhoz, hogy a reakció hőmérséklete 45°C alatt maradjon. Amikor az adagolás befejeződött, a reakciókeveréket felmelegítjük 60°C-ra, és ezen a hőmérsékleten tartjuk egy éjszakán át. A kapott kétfázisú keveréket lehűtjük szobahőmérsékletre, vízzel mossuk, azután 0,5 M HCl-el. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük és vákuumban töményítjük, így sárgászöld olajhoz jutunk, amit nem tisztítunk tovább.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,21 (s, 1H); 8,18 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,56 (q, 1H); 4,76 (dd, 1H); 1,59 (d, 3H).

8,17 g (42,51 mmol) (VII) képletű vegyület 80 ml THF-et és 10 ml vizet tartalmazó, szobahőmérsékletű oldatához hozzáadjuk 12,3 g (46,76 mmol) trifenil-foszfin 20 ml THF-es oldatát 10 perc alatt. A nitrogénfejlődés azonnal beindul, és folyamatos marad az adagolás alatt. A reakciókeveréket azután 65°C-on melegítjük egy éjszakán át, azután lehűtjük szobahőmérsékletre. A nyers keveréket vákuumban töményítjük, etil-acetáttal hígítjuk, nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és szűrjük. Az így kapott szűrletet 1 M dietil-éteres sósavoldattal reagáltatjuk szobahőmérsékleten 10 percig, ami csapadékképződést eredményez. A keveréket szobahőmérsékleten kevertetjük 15 percig, azután leszűrjük. A szilárd anyagokat dietil-éterrel mossuk, így sárgás porhoz jutunk. A nyers amin-hidrogén-klorid-sót felszusz-

pendáljuk nátrium-klorid/etil-acetátban, és 5 ml (50 mmol) 10 M nátrium-hidroxid-oldattal elegyítjük szobahőmérsékleten. Az eredményül kapott keveréket szobahőmérsékleten kevertetjük, amíg az összes szilárd anyag fel nem oldódik. A fázisokat elválasztjuk, és a vizes fázist mossuk kétszer etil-acetáttal, és az egyesített szerves fázisokat mossuk nátrium-klorid-oldattal, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban töményítjük. A nyers amint 50 ml metanollal hígítjuk, és hozzáadjuk 5,33 g (35,33 mmol) (L)-(+)-borkősav 450 ml metanollal készült oldatához visszafolyató hűtő alatt való forralás közben. Közvetlenül ezután csapadék képződik, amely azután feloldódik a metanolos keverékben 15 perces, visszafolyató hűtő alatt való forralás után. A belső hőmérsékletet levisszük 50°C-ra, és így tartjuk egy éjszakán át. A belső hőmérsékletet azután levisszük 30°C-ra, és további 24 óra hosszáig fenntartjuk, ezt követően újabb 24 óra hosszáig szobahőmérsékleten tartjuk. A eredményül kapott kristályokat (tűket) leszűrjük, metanollal és dietil-éterrel mossuk, és anyalúgot kidobjuk. Az eredményül kapott kristályokat feloldjuk 200 ml metanolban visszafolyató hűtő alatt melegítve, lassan lehűtjük a fentebb leírtak szerint, leszűrjük, és metanollal, azután dietil-éterrel mossuk, így 2,21 g (20%) (VIII) általános képletű végtermék első adagjához jutunk fehér szilárd anyag formájában. Az anyalúgot vákuumban töményítjük, a szilárd anyagokat feloldjuk 50 ml metanolban visszafolyató hűtő alatt melegítve, lassan lehűtjük a fentebb leírtak szerint, leszűrjük, és metanollal és dietil-éterrel mossuk, így jutunk 1,50 g (13%) (VIII) általános képletű végtermék második adagjához, fehér szilárd

anyag formájában. Az optikai tisztaság az egyes adagoknak megfelelő fenil-karbamátra meghatározva >97% ee.

Az enantiomer-felesleget a Daicel Chemical Industries cég által gyártott és Chiral Technologies cég által forgalmazott, Chiralcel CD oszlop (0,46 cm x 25 cm) alkalmazásával határozzuk meg. Mobil fázisként 70:30-arányú hexán:IPA-keveréket alkalmazunk 65 perces izokratikus futtatásban, 0,8 ml/perc áramlási sebességgel, 3-4 µl fenil-karbamát-oldatot injektálunk, amely a fentebb említett hexán:IPA-keverékben van feloldva. A kívánt S-metil-enantiomer először körülbelül 47,2 percnél eluálódik, míg a nem-kívánt R-metil-enantiomer körülbelül 51,7 percnél jön le az oszlopról 214, 254, 280 nm hullámhosszaknál követve.

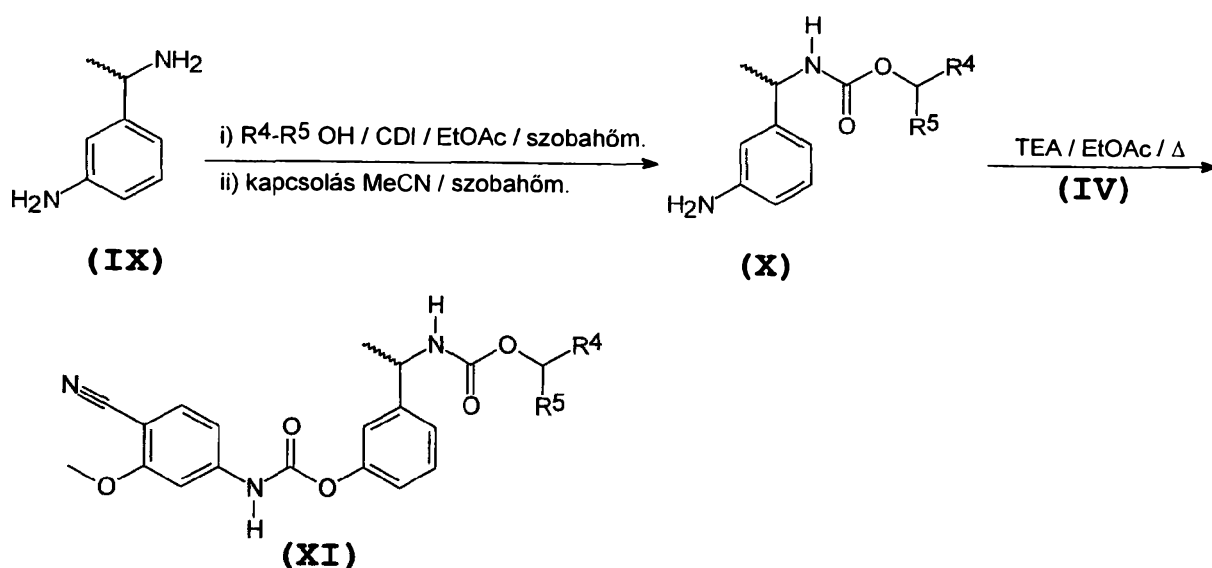
Valamennyi mintát diódasoros detektorral felszerelt, Hewlett Packard Series 1050 HPLC-n futtattunk.

1,11 g (3,51 mmol) (VIII) képletű anyag 20 ml etil-acetátban és 20 ml nátrium-klorid-oldatban felvett, heterogén szuszpenziójához hozzáadunk 0,77 ml (7,72 mmol) 10 M nátrium-hidroxid-oldatot szobahőmérsékleten. A kapott keveréket szobahőmérsékleten kevertetjük, amíg az összes só feloldódik. A fázisokat azután elválasztjuk, a vizes fázist etil-acetáttal mossuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban töményítjük. A nyers nitro-benzil-amint 20 ml 7 M ammóniával (metilalkoholban oldott) hígítjuk, hozzáadunk 20% Pd(OH)₂-C-et, és 310,5 kPa (45 psi) nyomású hidrogéngázba helyezzük 5 óra hosszáig. Az eredményül kapott keveréket leszűrjük a katalizátor eltávolítása céljából, vákuumban töményítjük, egyszer azeotróp desztillációnak vetjük

alá metilén-dikloriddal, azután nagy vákuumba helyezzük, így 455 mg (95%) (IX) képletű vegyülethez jutunk viasszerű fehér, szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, dmsO-d_6): 6,91 (d, 1H); 6,56 (s, 1H); 6,50 (d, 1H); 6,38 (d, 1H); 4,90 (széles s, 2H); 3,82 (q, 1H); 3,31 (széles s, 2H); 1,18 (d, 3H).

C. (169) képletű vegyület előállítása



212 mg (2,14 mmol) 3-(R)-hidroxipentanitril szobahőmérsékletű oldatához hozzáadunk 521 mg (3,21 mmol) CDI-t egy részletben. Az eredményül kapott keveréket szobahőmérsékleten kevertetjük 1 óra hosszáig, azután szilárd szilikagéllel keverjük. A heterogén keveréket élénken kevertetjük 10 percig, egy rövid szilikagél-ágyon át leszűrjük 4:1 arányú etil-acetát:IPA-keverékkel, vákuumban töményítjük, kétszer azeotrop desztillációnak vetjük alá acetonitrillel, azután összekeverjük 2 ml acetonitrilben oldott, 350 mg (2,57 mmol) (IX) képletű vegyülettel, és szobahőmérsékleten kevertetjük 1 napig. Az eredményül kapott keveréket etil-acetáttal hígítjuk, vízzel és azután nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton mossuk, szűrjük, töményítjük, és

flash-kromatográfiával (szilikagél, 1/2-1/3-0/1 hexán/etil-acetát; 4/1 etil-acetát/IPA) 472 mg (84%) (X) képletű anyaghoz jutunk, tiszta, sűrű olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, dmso- d_6): 7,73 (d, 1H); 6,94 (dd, 1H); 6,51 (s, 1H); 6,47 (d, 1H); 6,38 (d, 1H); 4,98 (széles s, 2H); 4,67 (m, 1H); 4,49 (m, 1H); 2,82 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 1,27 (d, 3H); 0,89 (dd, 2H).

5 ml etil-acetátban oldott, 470 mg (1,80 mmol) (X) képletű vegyület szobahőmérsékletű oldatához hozzáadunk 440 mg (1,63 mmol) (IV) általános képletű vegyületet és 0,23 ml (1,63 mmol) TEA-t. Az eredményül kapott keveréket visszafolyatós hűtő alatt melegítjük, és ezen a hőmérsékleten 6 óra hosszáig kevertetjük. Az eredményül kapott nyers keveréket lehűtjük szobahőmérsékletre, etil-acetáttal hígítjuk, nátrium-klorid/1 M hidrogén-klorid-keverékkel, azt követően nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, vákuumban töményítjük, és flash-kromatográfiával (szilikagél, 1/2-1/3-0/1 hexán/etil-acetát; 4/1 etil-acetát/IPA) 740 mg (100%) (169) képletű anyaghoz jutunk, szivacsos szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, dmso- d_6): 9,21 (s, 1H); 8,84 (s, 1H); 7,93 (d, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,23 (dd, 1H); 7,01 (d, 1H); 6,92 (d, 1H); 4,69 (m, 1H); 4,63 (m, 1H); 3,89 (s, 3H); 2,82 (m, 2H); 2,62 (m, 2H); 1,31 (d, 3H); 0,90 (t, 3H).

3. példa

IMPDH-aktivitás gátlását vizsgáló eljárás

IMP dehidrogenáz-aktivitást annak az eljárásnak az adaptálásával vizsgáljuk, amit először Magasanik írt le [B. Magasanik et al., J. Biol. Chem. 226, 339 (1957)], melyet a kitanítás részének

tekintünk]. Az enzimaktivitást spektrofotometriásan mérjük, az abszorbancia 340 nm-en mért növekedését követve, amely NADH keletkezésének tulajdonítható (az abszorpciós koefficiens 340 nm-en $6220 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). A reakciókeverék 0,1 M kálium-foszfátot (pH 8,0), 0,5 mM EDTA-t, 2 mM DTT-t, 200 μM IMP-t és enzimet (II. típusú humán IMPDH-t), 15 és 50 nM közötti koncentrációban. Ezt az oldatot 37°C-on inkubáljuk 10 percig. A reakciót NAD hozzáadásával indítjuk, és a kezdeti sebességet úgy mérjük, hogy követjük a 340 nm-en mért abszorbancia lineáris növekedését 10 percig. Standard spektrofotométerben (fényút 1 cm) a végtérfogat a küvettában 1,0 ml. A vizsgálati eljárást 96 mérőhelyes mikrotiter-tálca-formára is adaptáltuk; ebben az esetben valamennyi reagens koncentrációja ugyanaz marad, és a végtérfogat 200 l-re csökken.

Inhibitorok analíziséhez a kérdéses vegyületet feloldjuk DMSO-ben, 20 nM végtérfogatban, és hozzáadjuk a vizsgálati eljárásban alkalmazott, kezdeti reakciókeverékhez 2-5 térf. %-ban, az enzimmel való előinkubációra. A reakciót NAD hozzáadásával indítjuk, és a kezdeti sebességet a fentebb leírtak szerint mérjük. A K_i -értékeket úgy határozzuk meg, hogy mérjük a kezdeti sebességeket különböző mennyiségű inhibitor jelenlétében, és az adatokat „tight binding” közelítéses Henderson-egyenlet [Henderson, P. J. F., Biochem. J. 127, 321 (1972)] alkalmazásával illesztjük.

Ezek az eredményeket a 2. táblázatban mutatjuk be. Az „A” kategória azt jelenti, hogy a K_i 10 nM vagy kevesebb, a „B” kategória azt jelenti, hogy a K_i 10 nM-nál nagyobb és 50 nM-nál kevesebb, a „C”-kategória azt jelenti, hogy a K_i 50 nM vagy nagyobb, az „ND” azt jelenti, hogy az inhibitor-aktivitást nem határoztuk meg.

2. táblázat. IMPDH-inhibitor-aktivitások

Vegyület	K _i (nM)	Vegyület	K _i (nM)	Vegyület	K _i (nM)	Vegyület	K _i (nM)
1	A	25	A	49	A	73	A
2	A	26	A	50	A	74	A
3	A	27	A	51	A	75	A
4	A	28	A	52	A	76	A
5	A	29	A	53	A	77	A
6	A	30	A	54	A	78	A
7	A	31	A	55	A	79	A
8	A	32	A	56	A	80	A
9	A	33	A	57	A	81	B
10	A	34	A	58	A	82	C
11	A	35	A	59	A	83	B
12	A	36	A	60	A	84	B
13	A	37	A	61	A	85	C
14	A	38	A	62	A	86	B
15	A	39	A	63	A	87	A
16	A	40	A	64	ND	88	A
17	A	41	A	65	A	89	A
18	A	42	A	66	A	90	A
19	A	43	A	67	A	91	A
20	A	44	A	68	A	92	A
21	A	45	A	69	A	93	B
22	A	46	A	70	A	94	A
23	A	47	A	71	A	95	A
24	A	48	A	72	A	96	B

Vegyület	Ki (nM)	Vegyület	Ki (nM)	Vegyület	Ki (nM)	Vegyület	Ki (nM)
97	B	120	C	143	ND	166	C
98	B	121	ND	144	ND	167	C
99	B	122	C	145	ND	168	B
100	B	123	C	146	ND	169	A
101	A	124	C	147	ND	170	A
102	A	125	C	148	ND	171	C
103	C	126	C	149	ND	172	C
104	B	127	C	150	ND	173	C
105	A	128	C	151	ND	174	C
106	C	129	C	152	ND	175	C
107	C	130	C	153	ND	176	C
108	C	131	C	154	ND	177	C
109	C	132	C	155	ND	178	C
110	C	133	B	156	ND	179	C
111	C	134	B	157	B	180	B
112	C	135	C	158	B	181	A
113	C	136	C	159	A	182	C
114	C	137	C	160	C	183	B
115	C	138	A	161	A	184	B
116	C	139	C	162	B	185	B
117	C	140	C	163	B	186	C
118	C	141	B	164	B	187	B
119	C	142	B	165	C		

A találmány szerinti más vegyületek is rendelkezhetnek IMPDH-inhibitor-aktivitással.

4. példa

Celluláris vizsgálati eljárások

A. Perifériás vérből származó, mononukleáris sejtek (PBMC) izolálása

Humán vénás vért veszünk normál, egészséges önkéntesektől, antikoagulánsként heparint alkalmazunk. A vérből PBMC-ket izolálunk centrifugálással, „Ficoll-plaque”-gradiensben vagy CPT-csővekben (Becton-Dickinson), standard körülmények között. A PBMC-ket elkülönítjük, mossuk és újra felfuszpendáljuk teljes RPMI-ben, megszámoljuk és 1×10^6 sejt/ml-re hígítjuk.

B. PBMC- és szplenocita-proliferációs vizsgálati eljárás

5×10^4 sejtet (humán PBMC-T-sejtek esetén) vagy 1×10^5 sejtet (humán PBMC-B-sejtek esetén) hozzáadunk 96 mérőhelyet tartalmazó tenyésztőtálcák egyes mérőhelyeire. T-sejteket vizsgáló eljárások esetén a sejtekhez hozzáadunk fito-hemagglutininint (PHA) tenyésztőhelyenként 10-20 $\mu\text{g/ml}$ végkoncentrációban. B-sejteket vizsgáló eljárások esetén hozzáadunk Staphylococcusból származó protein-A-t (SPAS) tenyésztőhelyenként 2 $\mu\text{g/ml}$ végkoncentrációban.

Negyedelő sorozathígítást készítünk inhibitor-törzsoldatokból teljes RPMI-ben, és hozzáadunk a sejtekhez úgy, hogy a vegyületek végkoncentrációja 20 μM és 20 nM között legyen, miközben a DMSO végkoncentrációját 0,1%-on tartjuk. Azután a sejteket 3 napig inkubáljuk. Valamennyi minta esetén három párhuzamost futtatunk. A vizsgálati eljárás utolsó 24 órájára hozzáadunk tritiált timidint (0,4 $\mu\text{Ci/mérőhely}$). A sejteket Betaplate-szűrőkön elkülönítjük, és szcintillációs számlálóban megszámoljuk. A sejtproliferáció 50%-os gátlásához szükséges vegyület-koncentrációkat (IC₅₀-értékek) Softmax Pro™ (Molecular Devices) számítógépes

szoftvercsomag alkalmazásával számítjuk ki.

A vizsgálati eljárások eredményeit bemutatjuk a 3. táblázatban. Az „A”-kategória azt jelenti, hogy az IC_{50} 100 nM vagy kevesebb, a „B”-kategória azt jelenti, hogy az IC_{50} 100 nM-nál nagyobb és 1000 nM-nál kevesebb, a „C”-kategória azt jelenti, hogy az IC_{50} 1000 nM vagy nagyobb, az „ND” azt jelenti, hogy az inhibitor-aktivitást nem határoztuk meg a jelölt celluláris vizsgálati eljárásban.

3. táblázat. Celluláris aktivitás

Vgy. T-sejt B-sejt (IC ₅₀) (IC ₅₀)			Vgy. T-sejt B-sejt (IC ₅₀) (IC ₅₀)			Vgy. T-sejt B-sejt (IC ₅₀) (IC ₅₀)		
1	B	A	23	A	A	45	B	B
2	B	B	24	C	C	46	B	B
3	B	B	25	B	B	47	B	B
4	C	C	26	A	A	48	B	B
5	C	C	27	A	A	49	B	B
6	B	B	28	B	B	50	C	C
7	B	B	29	A	A	51	B	B
8	B	B	30	C	B	52	C	C
9	B	B	31	ND	ND	53	ND	ND
10	B	C	32	B	A	54	ND	ND
11	C	B	33	B	B	55	ND	ND
12	B	B	34	C	B	56	ND	B
13	B	B	35	B	B	57	B	B
14	C	B	36	C	C	58	B	B
15	B	B	37	B	B	59	C	B
16	C	C	38	B	B	60	B	B
17	C	C	39	B	B	61	B	B
18	C	C	40	C	B	62	B	B
19	B	B	41	B	B	63	B	B
20	B	B	42	B	B	64	ND	ND
21	B	C	43	B	B	65	B	B
22	B	B	44	B	B	66	C	C

Vgy. T-sejt B-sejt			Vgy. T-sejt B-sejt			Vgy. T-sejt B-sejt		
(IC ₅₀) (IC ₅₀)			(IC ₅₀) (IC ₅₀)			(IC ₅₀) (IC ₅₀)		
67	B	B	89	A	A	111	B	B
68	B	B	90	B	B	112	C	C
69	B	B	91	C	C	113	C	C
70	C	C	92	B	B	114	C	C
71	C	C	93	ND	ND	115	C	C
72	B	B	94	ND	ND	116	C	C
73	C	C	95	ND	ND	117	C	C
74	C	C	96	ND	ND	118	B	B
75	B	B	97	ND	ND	119	B	B
76	A	A	98	A	A	120	C	C
77	B	B	99	B	B	121	ND	ND
78	B	B	100	B	B	122	C	C
79	B	B	101	A	A	123	C	C
80	B	A	102	B	B	124		
81	B	B	103	B	A	125	B	B
82	B	B	104	A	A	126	C	C
83	B	B	105	B	B	127	C	C
84	B	B	106	A	A	128	B	B
85	ND	ND	107	B	B	129	B	B
86	C	C	108	B	A	130	B	B
87	A	A	109	B	B	131	B	B
88	B	B	110	B	A	132	B	B

Vgy. T-sejt B-sejt			Vgy. T-sejt B-sejt			Vgy. T-sejt B-sejt		
(IC ₅₀) (IC ₅₀)			(IC ₅₀) (IC ₅₀)			(IC ₅₀) (IC ₅₀)		
133	ND	ND	152	ND	ND	171	B	A
134	B	B	153	ND	ND	172	C	C
135	ND	ND	154	ND	ND	173	C	B
136	ND	ND	155	ND	ND	174	C	B
137	ND	ND	156	ND	ND	175	C	C
138	ND	ND	157	A	A	176	C	C
139	ND	ND	158	C	B	177	ND	ND
140	ND	ND	159	B	B	178	ND	ND
141	ND	ND	160	ND	ND	179	C	C
142	ND	ND	161	ND	ND	180	B	C
143	ND	ND	162	B	B	181	A	A
144	ND	ND	163	A	A	182	C	B
145	ND	ND	164	B	B	183	B	B
146	ND	ND	165	ND	ND	184	B	B
147	ND	ND	166	B	B	185	B	A
148	ND	ND	167	ND	ND	186	ND	ND
149	ND	ND	168	B	B	187	B	A
150	ND	ND	169	A	A			
151	ND	ND	170	B	B			

5. példa

Antivirális vizsgálati eljárások

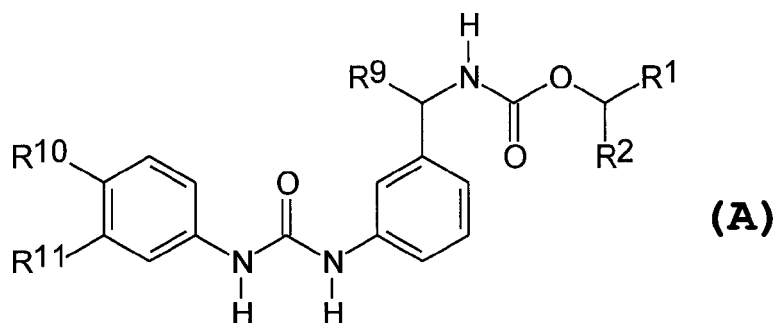
A vegyületek antivirális hatékonyságát különböző in vitro és in vivo vizsgálati eljárásokban lehet kiértékelni. A vegyületeket például in vitro vírusreplikációs vizsgálati eljárásokban

lehet tesztelni. In vitro vizsgálati eljárásokban egész sejteket vagy izolált celluláris komponenseket lehet alkalmazni. In vivo vizsgálati eljárásokban vírusbetegségekre felállított állatmodelleket alkalmaznak. Ilyen állatmodellek lehetnek például HBV-vagy HCV-fertőzés rágcsálóban felállított modellje, HBV-fertőzés Woodchuck-modellje és HCV-fertőzés csimpánzban felállított modellje.

Míg fentebb leírtuk a találmány számos előnyös megvalósítási módját, nyilvánvaló, hogy alapkonstrukciónkat meg lehet változtatni a találmány más előnyös megvalósítási módjai szerint, amelyben a találmány szerinti eljárásokat alkalmazzuk. Ezért szakember számára nyilvánvaló, hogy a találmány igényelt oltalmi köre a csatolt szabadalmi igénypontokkal van definiálva, nem a példákban bemutatott, konkrét előnyös megvalósítási módok által.

Szabadalmi igénypontok

1. Az



általános képletű vegyületek — amely képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, trifluor-metil-csoport, egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkil-, egyenes vagy elágazó láncú, 2-6 szénatomos alkenil- vagy alkinil-csoport, egyenes vagy elágazó láncú, R^7 -(1-6 szénatomos alkil)-, R^7 -(2-6 szénatomos alkenil vagy alkinil)- általános képletű csoport vagy az R^7 -nél megadott csoport; ahol R^1 vagy R^2 legalább egyike R^7 -(1-6 szénatomos alkil)-, R^7 -(2-6 szénatomos alkenil vagy alkinil)- általános képletű csoport vagy az R^7 -nél megadott csoport; és

ahol az alkil-, alkenil- vagy alkinil-csoportok legfeljebb 4 hidrogénatomját adott esetben és egymástól függetlenül R^3 csoportok helyettesíthetik; vagy alternatív módon

R^1 és R^2 együtt tetrahidrofuril-csoportot képezhetnek, ahol olyan esetben, ha

R^9 jelentése hidrogénatom, (R)-metil-, (R)-etil- vagy (R)--(hidroxi-metil)-csoport, akkor a tetrahidrofuril-csoport egy hidrogénatomját R^6O - vagy R^7 - általános képletű csoport helyettesítheti; és ha

R^9 jelentése (S)-metil-, (S)-etil- vagy (S)-(hidroxi-metil)-csoport, akkor a tetrahidrofuril-csoport egy hidrogénatomját adott esetben R^6O - vagy R^7 - általános képletű csoport helyettesítheti; és ha

R^9 jelentése hidrogénatom, (R)-metil-, (R)-etil- vagy (R)-(hidroxi-metil)-csoport, és R^1 és R^2 mindegyike egymástól függetlenül hidrogénatom, szubsztituálatlan, egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkil-, vagy szubsztituálatlan, egyenes vagy elágazó láncú, 2-6 szénatomos alkenil- vagy alkinil-csoport, akkor a vegyület $-CH(R^1)R^2$ általános képletű csoporttal jelzett része egy egyenes vagy elágazó láncú, 5-12 szénatomos alkil-, alkenil- vagy alkinil-csoport;

R^3 jelentése egymástól függetlenül halogénatom, cianocsoport, R^4O - vagy $(R^5)_2N$ - általános képletű csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkil-, egyenes vagy elágazó láncú, 2-6 szénatomos alkenil- vagy alkinil-csoport, egyenes vagy elágazó láncú, R^7 -(1-6 szénatomos alkil)-, egyenes vagy elágazó, R^7 -(2-6 szénatomos alkenil vagy alkinil)- általános képletű csoport, egyenes vagy elágazó láncú, (1-6 szénatomos alkil)-(O)C-, egyenes vagy elágazó láncú, (2-6 szénatomos alkenil vagy alkinil)-(O)C-csoport, egyenes vagy elágazó láncú, $(R^8)_2N$ -(1-6 szénatomos alkil)-(O)C-, egyenes vagy elágazó láncú, $(R^6)_2N$ -(2-6 szénatomos alkenil vagy alkinil)-(O)C-, $(R^6O)_2(O)P$ -, $(R^8)(R^8O)(O)P$ -, R^7 -(O)C- általános képletű csoport, egyenes vagy elágazó láncú, CN-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, $(R^5)_2N(O)_2S$ - általános képletű csoport, egyenes vagy

R^7 jelentése monociklusos vagy biciklusos gyűrűrendszer, amely

gyűrűrendszerben:

i.) az egyes gyűrűk 3-7 atomból állnak, amely egymástól függetlenül lehet szénatom, nitrogénatom, oxigénatom vagy kénatom;

ii.) a gyűrűs atomok közül 4-nél nem több nitrogénatom, oxigénatom vagy kénatom;

iii.) bármelyik $-\text{CH}_2$ csoport adott esetben helyettesítve lehet $-\text{C}(\text{O})$ csoporttal;

iv.) bármelyik kénatom adott esetben helyettesítve lehet $-\text{S}(\text{O})$ vagy $-\text{S}(\text{O})_2$ csoporttal;

R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomos alkilcsoport;

ahol a vegyület bármelyik gyűrűrendszerében a gyűrűben lévő atomokhoz kapcsolódó, maximum 3 hidrogénatom adott esetben és egymástól függetlenül helyettesítve lehet halogénatommal, hidroxil-, nitro-, ciano-, amino-, egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomos alkil-, egyenes vagy elágazó láncú O -(1-4 szénatomos alkil), egyenes vagy elágazó láncú, 2-4 szénatomos alkenil- vagy alkinil-, egyenes vagy elágazó láncú O -(2-4 szénatomos alkenil vagy alkinil)-csoporttal; és amelyben bármelyik gyűrű adott esetben benzo-kondenzált lehet;

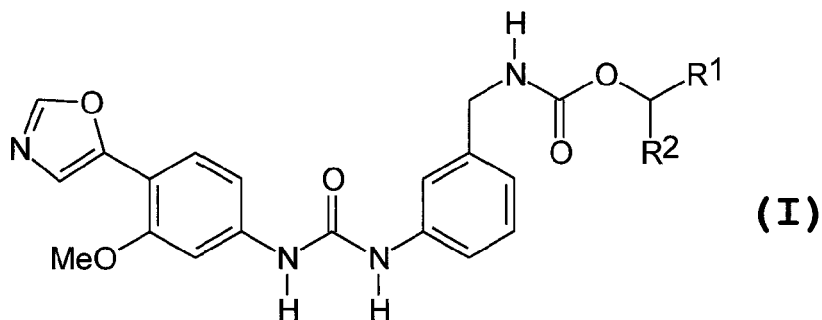
R^9 jelentése hidrogénatom, (R)-metil-, (S)-metil-, (R)-etil-, (S)-etil-, (R)-(hidroxil-metil)- vagy (S)-(hidroxil-metil)-csoport;

R^{10} jelentése $-\text{C}\equiv\text{N}$ vagy 5-oxazoil-csoport; és

R^{11} jelentése halogénatom, egyenes vagy elágazó láncú O -(1-3

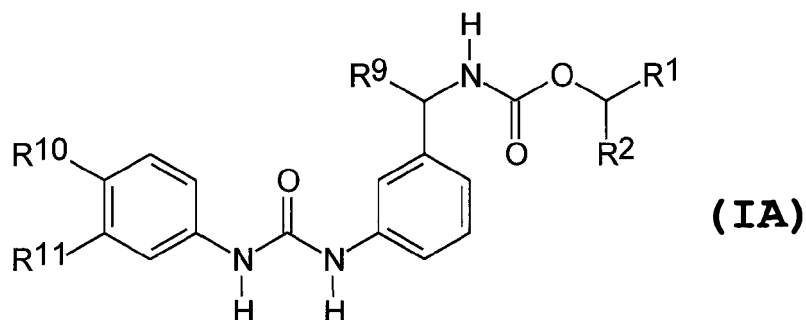
szénatomos alkil) vagy egyenes vagy elágazó láncú O-(2-3 szénatomos alkenil vagy alkinil)-csoport.

2. Az 1. igénypont szerinti



általános képletű vegyületek —amelyekben R^1 és R^2 jelentése az 1. igénypontban megadott.

3. Az 1. igénypont szerinti



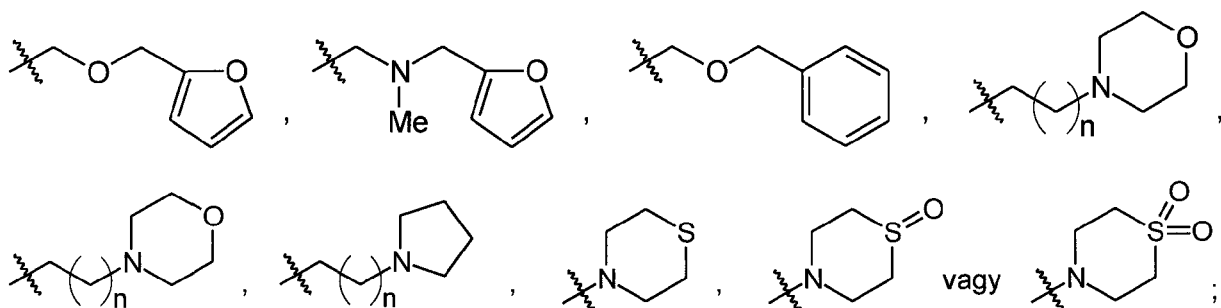
általános képletű vegyületek, amelyekben R^9 jelentése (R)-metil-, (S)-metil-, (R)-etil-, (S)-etil-, (R)-(hidroxi-metil)- vagy (S)-(hidroxi-metil)-csoport, és R^1 és R^2 jelentése az 1. igénypontban megadott.

4. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^9 jelentése (S)-metil-, (S)-etil- vagy (S)-(hidroxi-metil)-csoport.

5. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^9 jelentése (S)-metilcsoport.

6. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^{11} jelentése O-metil-, O-etil- vagy O-izopropil-csoport.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben legalább az egyik R^1 vagy R^2 jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butil-, pentil-, fenil-, piridil-, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN})_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CN})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CN})\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$,



ahol n jelentése 0 vagy 1.

8. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 és R^2 együtt 3-tetrahidrofuril-csoportot képezhetnek, amely 5- helyzetben $R^6\text{O}-$ általános képletű csoporttal van szubsztituálva.

9. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 vagy R^2 közül az egyik jelentése hidrogénatom, etil- vagy fenil-csoport; a másik R^1 vagy R^2 jelentése $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ vagy $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ csoport; vagy R^1 és R^2 együtt 3-tetrahidrofuril-csoportot képez.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek az 1. táblázatban 1-187. számon felsorolt vegyületek.

11. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyek az 1. táblázatban 1-187. számon felsorolt vegyületek.

lázatban az 1., 23., 26., 27., 29., 32., 76., 80., 87., 89., 98., 101., 103., 104., 106., 108., 110., 157., 163., 169., 171., 181., 185., 186. vagy 187. számon felsorolt vegyületek.

12. Készítmény, amely IMPDH gátlására hatásos mennyiségben egy 1. igénypont szerinti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozót, adjuvánst vagy segédanyagot tartalmaz.

13. A 12. igénypont szerinti készítmény, amely további ágensként immunszuppresszánt, rákellenes ágens, antivirális ágens, gyulladásgátló ágens, gombaellenes ágens, antibiotikumot vagy anti-vaszkuláris-hiperproliferatív vegyületet tartalmaz.

14. Eljárás IMPDH-mediált betegség vagy állapot kezelésére vagy prevenciójára egy emlősszervezetben, *azzal jellemezve*, hogy egy 12. vagy 13. igénypont szerinti készítményt beadunk az emlősszervezetnek.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az IMPDH-mediált betegség vagy állapot transzplantátum-kilökődés, graft-versus-host betegség vagy autoimmun betegség.

16. A 14. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az emlősszervezetnek beadunk egy további immunszuppresszánt egy külön dózisformában vagy a készítmény részeként.

17. Eljárás vírusreplikáció gátlására egy emlősszervezetben, *azzal jellemezve*, hogy egy 12. vagy 13. igénypont szerinti készítményt adunk be az emlős szervezetnek.

18. A 17. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az alábbi vírusfertőzések bármelyike által okozott betegségben szenvedő emlősszervezetben gátlunk vírusreplikációt:

ortomixovírus, paramixovírus, herpeszvírus, retrovírus, flavivírus, pestivírus, hepatotrofikus vírus, bunyavírus, hantavírus, Caraparu-vírus, humán papilloma-vírus, encefalitisz-vírus, arenavírus, reovírus, vezikuláris sztomatitisz vírusa, rhinovírus, enterovírus, Lassa-láz vírusa, togavírus, poxvírus, adenovírus, rubiola és rubella.

19. A 17. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az emlősszervezetnek egy további antivirális ágenszt egy külön dózisformában vagy a készítmény részeként adunk be.

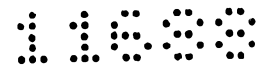
20. Eljárás vaszkuláris celluláris hiperproliferáció gátlására egy emlősszervezetben, *azzal jellemezve*, hogy egy 12. vagy 13. igénypont szerinti készítményt adunk be az emlős szervezetnek.

21. A 20. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az eljárásban resztenóvizist, sztenóvizist, atheroszkleróvizist vagy más hiperproliferatív vaszkuláris betegséget kezelünk vagy előzzük meg.

22. A 20. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az emlősszervezetnek egy további anti-vaszkuláris-hiperproliferatív ágenszt egy külön dózisformában vagy a készítmény részeként adunk be.

23. Eljárás tumorok és rákbetegség gátlására egy emlősszervezetben, *azzal jellemezve*, hogy egy 12. vagy 13. igénypont szerinti készítményt adunk be az emlősszervezetnek.

24. A 23. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az eljárásban limfómát, leukémiát és rák más formáit kezeljük vagy előzzük meg.



25. A 24. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az emlősszervezetnek egy további tumorelles vagy rákellenes ágenst adunk be egy külön dózisformában vagy a készítmény részeként.

26. Eljárás gyulladás vagy gyulladást okozó betegség gátlására egy emlősszervezetben, azzal jellemezve, hogy egy 12. vagy 13. igénypont szerinti készítményt adunk be az emlős szervezetnek.

27. A 26. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az eljárásban oszteoartrítist, akut hasnyálmirigy-gyulladást, krónikus hasnyálmirigy-gyulladást, asztmát és felnőttkori respiratórikus disztressz szindrómát kezelünk vagy előzünk meg.

28. A 27. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az emlősszervezetnek egy további gyulladásgátló ágenst adunk be egy külön dózisformában vagy a készítmény részeként.

rajz nélkül

2002. 05. 21

PK

A meghatalmazott:

Beliczay László

szabadalmi ügyvivő

az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda

tagja

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.

Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099