

Érképződésgátló hatású szubsztituált piridin- és piridazin-származékok, valamint ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények

és alkalmazásuk.

KIVONAT KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát az (I) általános képletű vegyületek, valamint ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik; az (I) általános képletű szubsztituált piridin- és piridazin-származékok kedvező érképződést (angiogenezis) gátló hatással rendelkeznek, így eredményesen alkalmazhatók olyan állapotok és betegségek kezelésére, ahol abnormális angiogenezis vagy hiperpermeabilitási folyamatok lépnek fel.

Az (I) általános képletben a szubsztituensek jelentése igen sokféle, így például

R^1 és R^2 együttes jelentése két T^2 és egy T^3 csoportot tartalmazó híd, amely híd a gyűrűvel együtt, amelyhez kapcsolódik, (T-1), (T-2) vagy (T-3) általános képletű biciklusos gyűrűs rendszert képez,

G^1 jelentése igen sokféle, például $N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; halogénatom, alkil-, cikloalkil-, adott esetben szubsztituált alkilcsoport, cikloalkenilcsoport, stb.,

R^3 jelentése H vagy alkilcsoport;

R^6 jelentése például hidrogénatom, alkilcsoport, cikloalkilcsoport, adott esetben szubsztituált arilcsoport,

R^4 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy alkilcsoport;

p értéke 0, 1 vagy 2;

X jelentése O, S vagy NR^3 ;

Y jelentése szénláncú alkilén-csoport; $-CH_2-O-$; $-CH_2-S-$ vagy $-CH_2-NH-$ -csoport;

Z jelentése CR^4 vagy N;

q értéke 0, 1 vagy 2;

G^3 jelentése egy- vagy kétértékű csoport, például lkilcsoport, $-NR^3COR^6$ vagy $-OR^6$;

az oldalmi körből több megkötéssel számos vegyület ki van zárva.

PK

A2

Érképződésgátló hatású szubsztituált piridin- és piridazin-származékok, valamint ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények
és alkalmazásuk **KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány tárgyát kis molekulájú heterociklusos vegyületek képezik, közelebbről a találmány tárgyát szubsztituált piridin- és piridazin-származékok és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik, amelyek érképződést (angiogenezist) gátló hatásúak.

Az érképződés a belhámsejt prekursorokból vagy angioblasztokból kiinduló új véredények képződését jelenti. Az embrió esetében az első ér szerkezetek vaszkulogenezis révén keletkeznek. Az angiogenézis a már meglévő vérerekből új kapillárisok kifejlődését jelenti, ez képezi azon elsődleges mechanizmust, amely révén a szervek, mint az agy és a vese érhalózzal vannak ellátva. A vaszkulogenezis kifejezést az embrióknál jelentkező fejlődésre korlátozzuk, az angiogenézis felnőtteknél is jelentkezik, így például terhesség alatt, a női ciklus során vagy a sebgyógyulásnál.

Az angiogenézisnél és a vaszkulogenezisnél egyaránt fő szabályozóként mind az embrionális fejlődésnél, mind pedig némely angiogenézistől függő betegségnél a vaszkuláris belhámsejt növekedési faktort tekintjük (VEGF; amit vaszkuláris permeabilitás faktorként is (VPF) neveznek). A VEGF a mitogének izoform családjából áll, ami az mRNS felszakadása révén képződik, és homodimer alakban jelenik meg. A VEGF KDR receptor nagy mértékben specifikus az ér belhámsejtekre nézve [lásd a vonatkozó közleményeket: Farrara és munkatársai: Endocr. Rev., 13, 18 (1992); Neufeld és munkatársai: FASEB J., 13, 9 (1999)].

A VEGF expresszálasát hipoxia váltja ki [Schweiki és munkatársai, Nature, 359, 843 (1992)]. Hasonlóképpen VEGF expresszálaszt idéznek elő különböző citokinek és növekedési faktorok, mint az interleukin-1,

interleukin-6, az epidermális növekedési faktor, valamint az α és β transzformáló növekedési faktor.

Beszámoltak arról, hogy a VEGF és a VEGF család tagjai az alábbi három transzmembrán receptor tirozin kináz közül egyikhez vagy többhöz kötődnek [Mustonen és munkatársai, J. Cell. Biol., 129, 895 (1995)], a transzmembrán receptor tirozin kinázok közül figyelembe jön a VEGF receptor-1 (ezt flt-1-ként is ismerik, fms-szerű tirozin kináz-1; a VEGFR-2 (KDR receptort tartalmazó kináz domén, a KDR egér analóg, amit embrió máj kináz-1-ként is ismernek (flk-1)); továbbá a VEGFR-3 (amit flt-4-ként is ismernek). A KDR-ről és az flt-1-ről ismeretes az, hogy egymástól eltérő szignál átviteli tulajdonságokkal rendelkeznek [Waltenberger és munkatársai, J. Biol. Chem., 269, 26988 (1994); Park és munkatársai, Oncogene, 10, 135 (1995)]. Eszerint az intakt sejtekben a KDR ligandumtól függő erélyes tirozin foszforilezésen megy keresztül, ezzel szemben az flt-1 gyengébb választ mutat. Eszerint a KDR-hez történő kötődés döntő követelmény a VEGF által mediált biológiai válaszok teljes spektrumának elindításánál.

In vivo körülmények között a VEGF központi szerepet játszik a vaszkulogenezisben, ezen kívül angiogenezist és a vérerek permeabilitásának fokozódását indítja el. A szabályozatlanná váló VEGF expresszálas nagy mértékben hozzájárul számos betegség kifejlődéséhez, amelyekre jellemzők az abnormális angiogenezis és/vagy a hiperpermeabilitási folyamatok. Ezért a VEGF által mediált jelátvitel szabályozásával eredményesen befolyásolhatók az abnormális angiogenezis és/vagy a hiperpermeabilitási folyamatok.

Úgy tekintik, hogy a mintegy 1-2 mm-nél nagyobb méretű daganatok növekedéséhez abszolút előfeltételt képez az angiogenezis. Az ennél kisebb méretű daganatokhoz az oxigén és a tápanyag diffúzió útján jut el.

Azonban minden daganat esetében, amikor az elér egy bizonyos méretet, a növekedés folytatásához elengedhetetlen az angiogenezis. A daganat hipoxiás régiójában lévő daganatos sejtek a VEGF termelés stimulálásával válaszolnak, ami a nyugalomban lévő belhámsejteket aktiválja, és stimulálja az új vérerek képződését [Schweiki és munkatársai: Proc. Nat'l. Acad. Sci., **92**, 768 (1995)]. Ezen túlmenően azon tumor régiókban, ahol nincs angiogenezis, a VEGF termelés a ras jelátviteli útvonalon történik [Grugel és munkatársai: J. Biol. Chem., **270**, 25915 (1995); Rak és munkatársai: Cancer Res., **55**, 4575 (1995)]. Az in situ hibridációra vonatkozó tanulmányok azt mutatták, hogy a VEGF mRNS nagy mértékben felfokozott működést fejt ki igen sokféle humán tumor esetében, így például a tüdő daganatoknál ([Mattern és munkatársai: Br. J. Cancer., **73**, 931 (1996)], a tiroid daganatoknál [Viglietto és munkatársai: Oncogene, **11**, 1569 (1995)], a melldaganatoknál [Brown és munkatársai: Human Pathol., **26**, 86 (1995)], a gasztrointesztinális traktusban fellépő daganatoknál [Brown és munkatársai: Cancer Res., **53**, 4727 (1993); Suzuki és munkatársai: Cancer Res., **56**, 3004 (1996)], a vese és húgyhólyag daganatoknál [Brown és munkatársai: Am. J. Pathol., **1431**, 1255 (1993)], a petefészek karcinómáknál [Olson és munkatársai: Cancer Res., **54**, 1255 (1994)] és a nyaki karcinómáknál [Guidi és munkatársai: J. Nat'l Cancer Inst., **87**, 12137 (1995)], mint az angiosarkómánál [Hashimoto és munkatársai: Lab. Invest., **73**, 859 (1995)]; továbbá különböző agy tumoroknál [Plate és munkatársai: Nature, **359**, 845 (1992); Phillips és munkatársai: Int. J. Oncol., **2**, 913 (1993); Berkman és munkatársai: J. Clin. Invest., **91**, 153 (1993)]. A KDR-vel szembeni monoklonális antitesteket neutralizálva eredményesen gátolni lehetett a daganatok angiogenezisét [Kim és munkatársai:

Nature, **362**, 841 (1993); Rockwell és munkatársai: Mol. Cell. Differ., **3**, 315 (1995)].

A VEGF túlzott mértékű expresszállása például az extrém hipoxia körülményei között intraokuláris angiogenezishez vezethet, aminek következtében a vérerek túlzott mértékű szaporodása lép fel, adott esetben vaksághoz vezetve. Számos retinopátia esetében az események ezen kaszkádja figyelhető meg, így például a diabétikus eredetű recehártya bántalomnál, az iszkémiás eredetű retina ér elzáródásnál, a koraszülöttek recehártya bántalmánál [Aiello és munkatársai: New Engl. J. med., **331**, 1480 (1994); Peer és munkatársai: Lab. Invest. **72**, 638 (1995)], a korral járó makula degenerációnál (AMD; lásd: Lopez és munkatársai, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., **37**, 855 (1996)].

A reumás ízületi gyulladásnál (RA), a vaszkuláris pannus benövése esetén e jelenséget az angiogén faktorok termelése mediálhatja. Az immunoreaktív VEGF szintje magasnak mutatkozik az RA betegek ízületi nedveiben, ugyanakkor a VEGF szintek alacsonyak azon betegek ízületi nedveiben, akiknél a degeneratív ízületi betegség egyéb formái jelentkeznek [Koch és munkatársai: J. Immunol., **152**, 4149 (1994)]. Az AGM-170 jelzésű angiogenezis inhibitor gátolja az új ér képződést az ízületben a patkányoknál a kollagénnel előidézett ízületi gyulladás modellnél [Peacock és munkatársai: J. Exper. Med., **175**, 1135 (1992)].

Fokozott VEGF expresszállás volt megfigyelhető a pszoriázisos bőrben is, valamint a felhám alatti hólyagképződéssel járó hólyagos rendellenességeknél, mint a hólyagos pemphigusnál, a különböző bőrpírrosságoknál, a sömörszerű dermatitisznél [Brown és munkatársai: J. Invest. Dermatol., **104**, 744 (1995)].

Minthogy a KDR jelátvitel gátlása a VEGF által mediált angiogenezist és permeabilitást is egyidejűleg gátolja, a KDR inhibitorok

eredményesen alkalmazhatók olyan betegségek kezelésére, amelyekre jellemző az abnormális angiogenezis és/vagy hiperpermeabilitási folyamat, ideértve a fentiekben felsorolt betegségeket.

A találmány szerinti vegyületekhez hasonló szerkezetű ftalizin származékokat és egyéb kondenzált piridazin-vegyületeket mutatnak be példaként a WO 9835958 számú (Novartis) nemzetközi közrebecsátási iratban, az 5 849 741, 3 753 988, 3 478 028 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban, valamint a JP 03106875 számú japán szabadalmi leírásban. Ftalazin-származékokat ismertetnek egyéb szakirodalmi közlemények is, így például El-Feky, S. A., Bayoumy, B.E., és Abd El-Sami, Z.K., Egypt. J. Chem. **33**(2), 189-197 (1990); Duhault J., Gonnard, P. és Fenard, S., Bull. Soc. Chim. Biol., **49**(2), 177-190 (1967); és Holava, H. M. és Jr. Partyka, R.A., J. Med. Chem., **12**, 555-556 (1969). A találmány szerinti vegyületek eltérnek a fenti közleményekben bemutatott vegyületektől, ezen túlmenően egyedül a Novartis közleményében történik említés angiogenezist gátló hatású vegyületekről.

Mint a fentiekben már említettük, azok a vegyületek, amelyek gátolják az angiogenezist, eredményesen alkalmazhatók különböző betegségek és állapotok kezelésére, ezért ezen vegyületek kedvezőek. Ilyen vegyületek képezik a találmány tárgyát.

Összefoglalás

A találmány legtágabb értelemben három vegyületcsoportra, valamint ezek gyógyászatilag megfelelő sóira és prekursorjaira vonatkozik, ahol mindegyik csoport átfedi a másik csoportot. A három vegyületcsoportot azonos általános képlettel írhatjuk le, azonban a szubsztituensek jelentése az egyes csoportokban egymástól némileg eltérő. Így a kémiai csoportok egymástól eltérőek, azonban az oltalmi körök egymást fedik.

Az első vegyületcsoport az (I) általános képlettel írható le, ahol a képletben

R^1 és R^2 együttes jelentése két T^2 és egy T^3 csoportot tartalmazó híd, amely híd a gyűrűvel együtt, amelyhez kapcsolódik, (T-1), (T-2) vagy (T-3) általános képletű biciklusos gyűrűs rendszert képez, ahol a képletekben

mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy CG^1 és T^3 jelentése S, O, CR^4G^1 , $C(R^4)_2$ vagy NR^3 .

A fenti képletekben G^1 jelentése egymástól függetlenül $N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; halogénatom, alkil-, cikloalkil-, rövid szénláncú alkenilcsoport, rövid szénláncú cikloalkenilcsoport, halogénnel szubsztituált alkilcsoport, aminocsoporttal szubsztituált alkilcsoport, N-(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, N-(rövid szénláncú alkanoil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport; hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport; cianocsoporttal szubsztituált alkilcsoport; karboxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport; rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport; fenil(rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport; halogénnel szubsztituált alkilaminocsoport, aminocsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport; N-(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, N-(rövid szénláncú alkanoil)amino-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, cianocsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, karboxilcsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, (rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, fenil-(rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, $-OR^6$; $-SR^6$;

-S(O)R⁶; -S(O)₂R⁶, halogénezett rövid szénláncú alkoxicsoport, halogénezett rövid szénláncú alkiltiocsoport, halogénezett rövid szénláncú alkilszulfonil-csoport; -OCOR⁶; -COR⁶; -CO₂R⁶; -CON(R⁶)₂; -CH₂OR³; -NO₂; -CN; amidinocsoport, guanidinocsoport, szulfocsoport, -B(OH)₂; adott esetben szubsztituált arilcsoport; adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport; adott esetben szubsztituált telített heterociklilcsoport; adott esetben szubsztituált telített heterociklilalkil-csoport; adott esetben szubsztituált részben telítetlen heterociklilcsoport; adott esetben szubsztituált részben telítetlen heterociklilalkil-csoport; -OCO₂R³; adott esetben szubsztituált heteroarilalkil-csoport; adott esetben szubsztituált heteroariloxi-csoport; -S(O)_p-(adott esetben szubsztituált heteroaril)-csoport; adott esetben szubsztituált heteroarilalkiloxi-csoport; -S(O)_p-(adott esetben szubsztituált heteroarilalkil)-csoport; -CHO, -OCON(R⁶)₂; -NR³CO₂R⁶; vagy -NR³CON(R⁶)₂.

Az R³ csoport jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport.

R⁶ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkilcsoport, adott esetben szubsztituált arilcsoport, adott esetben szubsztituált aril-(rövid szénláncú alkil)-csoport; (rövid szénláncú alkil)-N(R³)₂; vagy rövid szénláncú alkil-OH csoport.

Az (I) általános képletben R⁴ jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

p értéke 0, 1 vagy 2;

X jelentése O, S vagy NR³.

Az Y kapcsoló csoport jelentése rövid szénláncú alkilén-csoport; -CH₂-O-; -CH₂-S-; -CH₂-NH-; -O-; -S-; -NH-; -O-CH₂-; -S(O)-; -S(O)₂-; -SCH₂-; -S(O)CH₂-; -S(O)₂CH₂-; -CH₂S(O)-; -CH₂S(O)₂-; -(CR⁴)_n-S(O)_p-(5-tagú heteroaril)-(CR⁴)_s-; vagy -(CR⁴)_n-C(G²)(R⁴)-

$-(CR^4)_s$ -csoport. A két utolsó csoportban n és s értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2. G^2 jelentése $-CN$, $-CO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$ vagy $-CH_2N(R^6)_2$.

Z jelentése CR^4 vagy N .

Az A , B , D , E és L tagokból álló gyűrűn a G^3 szubsztituensek lehetséges számát q jelöli, ennek értéke 0, 1 vagy 2.

G^3 jelentése egy- vagy kétértékű csoport az alábbiak közül választva: rövid szénláncú alkilcsoport; $-NR^3COR^6$; karboxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport; rövid szénláncú alkoxikarbonilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CH_2OR^3$; $-CON(R^6)_2$; $-S(O)_2N(R^6)_2$; $-NO_2$; $-CN$; adott esetben szubsztituált arilcsoport, adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport; adott esetben szubsztituált telített heterociklilcsoport, adott esetben szubsztituált részben telítetlen heterociklilcsoport, adott esetben szubsztituált heteroarilalkilcsoport, adott esetben szubsztituált heteroariloxics csoport; $-S(O)_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroaril)-csoport; adott esetben szubsztituált heteroarilalkiloxi-csoport; $-S(O)_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroarilalkil)-csoport; $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; $-NR^3CON(R^6)_2$; vagy kétértékű $T^2=T^2-T^3$ képletű híd szerkezet, amelyben mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N , CH vagy $CG^{3'}$; és T^3

jelentése S , O , $CR^4G^{3'}$, $(C(R^4)_2)$ vagy NR^3 ; ahol $G^{3'}$ jelentése bármely fentiekben G^3 jelentéseként megadott egyértékű csoport, és a vég helyzetben lévő T^2 L -hez kötődik, T^3 D -hez kötődik, így 5-tagú kondenzált gyűrűt képezve.

Az (I) általános képletben a bal oldalon A és D jelentése egymástól függetlenül N vagy CH ; B és E jelentése egymástól függetlenül N vagy CH ; továbbá L jelentése N vagy CH ; azzal a feltétellel, hogy a) az A , B , D , E és L tagokból álló gyűrűben a nitrogénatomok össz száma 0, 1,

2 vagy 3; és b) amennyiben L jelentése CH és a G^3 szubsztituensek közül bármelyik jelentése egyértékű csoport, úgy A és D közül legalább az egyik nitrogénatomot jelent; és c) amennyiben L jelentése CH és az egyik G^3 szubsztituens jelentése $T^2=T^2-T^3$ képletű kétértékű hídszerkezet, úgy A, B, D és E jelentése szintén CH-csoport.

J jelentése arilcsoport, piridilcsoport vagy cikloalkilcsoport.

q' index jelöli J gyűrűn lévő G^4 szubsztituensek számát, q' értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5.

A J gyűrűn elhelyezkedő G^4 szubsztituensek egyértékű vagy kétértékű csoportot képezhetnek, G^4 szubsztituensként jelen lehet: $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; halogénatom, alkilcsoport, cikloalkilcsoport, rövid szénláncú alkenilcsoport, rövid szénláncú cikloalkenilcsoport, halogénatommal szubsztituált alkilcsoport, aminocsoporttal szubsztituált alkilcsoport, N-(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, N-(rövid szénláncú alkanoil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport, cianocsoporttal szubsztituált alkilcsoport, karboxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxikarbonil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, fenil-(rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, halogénatommal szubsztituált alkilaminocsoport, aminocsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, N-(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, N-(rövid szénláncú alkanoil)amino-csoporttal szubsztituált alkilamino-csoport, hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, cianocsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, karboxilcsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, rövid szénláncú alkoxikarbonil-csoporttal szubsztituált alkil-aminocso-

port, fenil-(rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, $-OR^6$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$; halogénezett rövid szénláncú alkoxics csoport, halogénezett rövid szénláncú alkiltiocsoport, halogénezett rövid szénláncú alkilszulfonil-csoport; $-OCOR^6$, $-COR^6$, $-CO_2R^6$, $-CON(R^6)_2$, $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; amidinocsoport, guanidinocsoport, szulfocsoport, $-B(OH)_2$, adott esetben szubsztituált arilcsoport; adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport; adott esetben szubsztituált telített heterociklilcsoport; adott esetben szubsztituált részben telítetlen heterociklilcsoport; $-OCO_2R$; adott esetben szubsztituált heteroarilalkil-csoport; adott esetben szubsztituált heteroariloxi-csoport; $-S(O)_p$ (adott esetben szubsztituált heteroaril)-csoport; adott esetben szubsztituált heteroarilalkiloxi-csoport; $-S(O)_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroarilalkil)-csoport; $-CHO$, $-OCON(R^6)_2$, $-NR^3CO_2R^6$, $-NR^3CON(R^6)_2$ vagy kondenzált gyűrűt képző kétértékű hidak, amelyek a J gyűrű szomszédos helyzeteihez kapcsolódnak, amely hidak képezhetnek

- a) (T-4) általános képletű csoportot, amelyben
mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy $CG^{4'}$;
 T^3 jelentése S, O, $CR^4G^{4'}$, $C(R^4)_2$ vagy NR^3 , ahol
 $G^{4'}$ jelentése fentiekben G^4 -re megadott bármely egyértékű csoport, ahol
a J gyűrűhöz való kötődés a véghelyzetű T^2 és T^3 atomokon keresztül történik;
- b) (T-5) általános képletű csoportot, amelyben
mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy $CG^{4'}$;
ahol
 $G^{4'}$ jelentése fentiekben G^4 jelentéseként megadott bármely egyértékű csoport,

azzal a feltétellel, hogy a hídképző T^2 atomok közül legfeljebb kettő képezhet nitrogénatomot, és a J gyűrűhöz való kötődés a véghelyzetű T^2 atomokon keresztül történik, vagy

c) (T-6), (T-7), (T-8), (T-9) vagy (T-10) általános képletű csoportot, ahol

mindegyik T^4 , T^5 és T^6 jelentése egymástól függetlenül O, S, CR^4G^4 , $C(R^4)_2$ vagy NR^3 ; ahol

G^4 jelentése fentiekben G^4 jelentéseként megadott bármely egyértékű csoport; ahol

a J gyűrűhöz való kötődés a véghelyzetű T^4 vagy T^5 atomokon keresztül történik; azzal a feltétellel, hogy

- i) amennyiben az egyik T^4 jelentése O, S vagy NR^3 , úgy a másik T^4 jelentése CR^4G^4 vagy $C(R^4)_2$;
- ii) a T^5 és T^6 atomokból álló híd legfeljebb két O, S vagy N heteroatomot tartalmazhat és
- iii) a T^5 és T^6 atomokból álló hídban amennyiben az egyik T^5 és az egyik T^6 tag jelentése oxigénatom, vagy két T^6 tag jelentése oxigénatom, úgy az oxigénatomok legalább egy szénatommal vannak egymástól elválasztva.

Amennyiben G^4 jelentése alkilcsoport, ami a J gyűrűn a $-(CR^4)_p$ -csoporthoz képest szomszédos helyzetben van jelen, és X jelentése NR^3 , ahol R^3 jelentése alkilcsoport, úgy G^4 és az X helyében álló R^3 -ként jelenlévő alkil szubsztituens együttesen $-(CH_2)_p$ képletű hidat képezhetnek, amelyben p' értéke 2, 3 vagy 4, azzal a feltétellel, hogy p és p' összege 2, 3 vagy 4, ami 5, 6 vagy 7-tagú, nitrogéntartalmú gyűrű képződését eredményezi.

Azzal a további feltétellel, hogy

- 1) G^1 , G^2 , G^3 és G^4 esetében amennyiben két R^3 vagy R^6 csoport mindegyike alkilcsoportot képez, és azonos nitrogénatomhoz kapcsolódik, úgy G^1 , G^2 , G^3 és G^4 egy vegyértékkötés, O, S vagy NR^3 csoport révén kapcsolódhat, így 5-7 tagból álló, nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűt képezve; és
- 2) amennyiben az aril-, heteroaril- vagy heterociklusos gyűrűk adott esetben szubsztituálva vannak, úgy a gyűrű 1-5 szubsztituenst hordozhat, ahol szubsztituensként jelen lehet amino-, mono(rövid szénláncú alkil)-csoporttal szubsztituált amino-, di(rövid szénláncú alkil)-csoporttal szubsztituált amino-, rövid szénláncú alkanoilamino-csoport, halogénatom, rövid szénláncú alkil-, halogénezett rövid szénláncú alkil-, hidroxil-, rövid szénláncú alkoxi-, rövid szénláncú alkiltio-, halogénezett rövid szénláncú alkoxi-, halogénezett rövid szénláncú alkiltio-, rövid szénláncú alkanoiloxi-, $-CO_2R^3$, $-CHO$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCON(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$ -, nitro-, amidino-, guanidino-, merkpto-, szulfo- vagy cianocsoport és
- 3) amennyiben bármely alkilcsoport O, S vagy N atomhoz kapcsolódik, és hidroxil szubsztituenst hordoz, úgy a hidroxil szubsztituenst legalább két szénatom választja el azon O, S vagy nitrogénatomtól, amelyhez az alkilcsoport kapcsolódik.

A találmány szerinti vegyületek második csoportját szintén az (I) általános képlettel írhatjuk le, a képletben

R^1 és R^2 jelentése

- i) egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport,

- ii) együttesen (T-11) általános képletű híd szerkezetet képeznek, ahol a kötődés a véghelyzetű szénatomokon keresztül történik;
- iii) együttesen (T-12) általános képletű híd szerkezetet képeznek, ahol a kötődés a véghelyzetű szénatomokon keresztül történik;
- iv) együttesen (T-13) általános képletű híd szerkezetet képeznek, ahol a T^1 gyűrűtagok közül egy vagy kettő nitrogénatomot képez, míg a többi gyűrűtag CH vagy CG^1 , és ahol a kötődés a véghelyzetű atomokon keresztül történik; vagy
- v) együttesen két T^2 és egy T^3 csoportot tartalmazó hidat képeznek, amely híd a gyűrűvel együtt, amelyhez kapcsolódik, (T-1), (T-2) vagy (T-3) általános képletű biciklusos gyűrűs rendszert képez, ahol a képletben

mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy CG^1 és T^3 jelentése S, O, CR^4G^1 , $C(R^4)_2$ vagy NR^3 .

A fenti hídszerkezetekben m értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; m index jelzi, hogy a kondenzált gyűrűk adott esetben 0-4 G^1 szubsztituenszt hordozhatnak.

A G^1 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül $N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; halogénatom, alkil-, cikloalkil-, rövid szénláncú alkenilcsoport, rövid szénláncú cikloalkenilcsoport, halogénnel szubsztituált alkilcsoport, aminocsoporttal szubsztituált alkilcsoport, N-(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, N-(rövid szénláncú alkanoil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport; hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport; cianocsoporttal szubsztituált alkilcsoport; karboxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport; rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport; fenil(rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport; halogénnel szubsztitu-

tuált alkilaminocsoport, aminocsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport; N-(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, N-(rövid szénláncú alkanoil)amino-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, cianocsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, karboxilcsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, (rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, fenil-(rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$, halogénezett rövid szénláncú alkoxics csoport, halogénezett rövid szénláncú alkiltiocsoport, halogénezett rövid szénláncú alkilszulfonil-csoport; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; amidinocsoport, guanidinocsoport, szulfocsoport, $-B(OH)_2$; adott esetben szubsztituált arilcsoport; adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport; adott esetben szubsztituált telített heterociklilcsoport; adott esetben szubsztituált telített heterociklilalkil-csoport; adott esetben szubsztituált részben telítetlen heterociklilcsoport; adott esetben szubsztituált részben telítetlen heterociklilalkil-csoport; $-OCO_2R^3$; adott esetben szubsztituált heteroarilalkil-csoport; adott esetben szubsztituált heteroariloxi-csoport; $-S(O)_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroaril)-csoport; adott esetben szubsztituált heteroarilalkiloxi-csoport; $-S(O)_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroarilalkil)-csoport; $-CHO$, $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; vagy $-NR^3CON(R^6)_2$.

R^3 jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport. R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport, cikloalkilcsoport, adott esetben szubsztituált arilcsoport, adott esetben szubsztituált aril-(rövid szénláncú alkil)-csoport; (rövid szénláncú alkil)- $-N(R^3)_2$; vagy rövid szénláncú alkil-OH csoport.

Az (I) általános képletben R^4 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport; p értéke 0, 1 vagy 2; X jelentése O, S vagy NR^3 .

Az Y kapcsolócsoport jelentése rövid szénláncú alkilénecsopott; $-CH_2-O-$; $-CH_2-S-$; $-CH_2-NH-$; $-O-S-$; $-NH-$; $-O-CH_2-$; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; $-SCH_2-$; $-S(O)CH_2-$; $-S(O)_2CH_2-$; $-CH_2S(O)-$; $-CH_2S(O)_2$; $-(CR^4)_n-S(O)_p-(5\text{-tagú heteroaril})-(CR^4)_s-$; vagy $-(CR^4)_n-C(G^2)(R^4)-(CR^4)_s$. A két utóbbi csoportban n és s értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2; továbbá G^2 jelentése $-CN$, $-CO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$ vagy $-CH_2N(R^6)_2$.

Z jelentése N vagy CR^4 .

Az A, B, D, E és L tagokból álló gyűrűn a G^3 szubsztituensek lehetséges számát q jelöli, ennek értéke 1 vagy 2.

G^3 egyértékű vagy kétértékű csoportot képez az alábbiak közül választva: rövid szénláncú alkil-, $-NR^3COR^6$; karboxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport; rövid szénláncú alkoxikarbonilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CH_2OR^3$; $-CON(R^6)_2$; $-S(O)_2N(R^6)_2$; $-NO_2$; $-CN$; adott esetben szubsztituált arilcsoport, adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport; adott esetben szubsztituált telített heterociklilcsoport, adott esetben szubsztituált részben telítetlen heterociklilcsoport, adott esetben szubsztituált heteroarilalkilcsoport, adott esetben szubsztituált heteroariloxicsopott; $-S(O)_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroaril)-csoport; adott esetben szubsztituált heteroarilalkiloxi-csoport; $-S(O)_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroarilalkil)-csoport; $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; $-NR^3CON(R^6)_2$; vagy kétértékű $T^2=T^2-T^3$ képletű hídszerkezet, amelyben mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy $CG^{3'}$; és

T^3 jelentése S, O, $CR^4G^{3'}$, $C(R^4)_2$ vagy NR^3 ; ahol

G^3 jelentése bármely fentiekben G^3 jelentéseként megadott egyértékű csoport, és

a véghelyzetben lévő T^2 L-hez kötődik és T^3 D-hez kötődik, így 5-tagú kondenzált gyűrűt képezve.

Az (I) általános képletben a bal oldalon A és D jelentése egymástól függetlenül CH-csoport; B és E jelentése egymástól függetlenül CH-csoport; továbbá L jelentése CH-csoport; azzal a feltétellel, hogy a képződött fenilgyűrű G^3 szubsztituensként $T^2=T^2-T^3$ képletű kétértékű híd-szerkezetet hordoz.

A J gyűrű jelentése aril-, piridil- vagy cikloalkilcsoport. A J gyűrűn lévő G^4 szubsztituensek számát q' jelöli, q' értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5.

G^4 egyértékű vagy kétértékű csoportot képez az alábbiak közül választva: $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; halogénatom, alkilcsoport, cikloalkilcsoport, rövid szénláncú alkenilcsoport, rövid szénláncú cikloalkenilcsoport, halogénatommal szubsztituált alkilcsoport, aminocsoporttal szubsztituált alkilcsoport, N-(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, N-(rövid szénláncú alkanoil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport, cianocsoporttal szubsztituált alkilcsoport, karboxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxikarbonil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, fenil-(rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, halogénatommal szubsztituált alkilaminocsoport, aminocsoporttal szubsztituált alkilamino-csoport, N-(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilamino-csoport, N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilamino-csoport, N-(rövid szénláncú alkanoil)amino-csoporttal szubsztituált alkilamino-csoport, hidroxilcsoporttal szubsztituált al-

kilaminocsoport, cianocsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, karboxilcsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, rövid szénláncú alkoxikarbonil-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, fenil-(rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, $-OR^6$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$; halogénezett rövid szénláncú alkoxics csoport, halogénezett rövid szénláncú alkiltiocsoport, halogénezett rövid szénláncú alkilszulfonil-csoport; $-OCOR^6$, $-COR^6$, $-CO_2R^6$, $-CON(R^6)_2$, $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; amidinocsoport, guanidinocsoport, szulfocsoport, $-B(OH)_2$, adott esetben szubsztituált arilcsoport; adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport; adott esetben szubsztituált telített heterociklilcsoport; adott esetben szubsztituált részben telítetlen heterociklilcsoport; $-OCO_2R$; adott esetben szubsztituált heteroarilalkil-csoport; adott esetben szubsztituált heteroariloxi-csoport; $-S(O)_p$ (adott esetben szubsztituált heteroaril)-csoport; adott esetben szubsztituált heteroarilalkiloxi-csoport; $-S(O)_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroarilalkil)-csoport; $-CHO$, $-OCON(R^6)_2$, $-NR^3CO_2R^6$, $-NR^3CON(R^6)_2$ vagy kondenzált gyűrűt képző kétértékű hidak, amelyek a J gyűrű szomszédos helyzeihez kapcsolódnak, amely hidak képezhetnek

a) (T-4) általános képletű csoportot, amelyben

mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy $CG^{4'}$;

T^3 jelentése S, O, $CR^4G^{4'}$, $C(R^4)_2$ vagy NR^3 , ahol

$G^{4'}$ jelentése fentiekben G^4 jelentéseként megadott bármely egyértékű csoport, ahol

a J gyűrűhöz való kötődés a véghelyzetű T^2 és T^3 atomokon keresztül történik;

b) (T-5) általános képletű csoportot, amelyben

mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy $CG^{4'}$; ahol

$G^{4'}$ jelentése fentiekben G^4 jelentéseként megadott bármely egyértékű csoport,

azzal a feltétellel, hogy a hídképző T^2 atomok közül legfeljebb kettő képezhet nitrogénatomot, és a J gyűrűhöz való kötődés a véghelyzetű T^2 atomokon keresztül történik, vagy

c) (T-6), (T-7), (T-8), (T-9) vagy (T-10) általános képletű csoportot, ahol

mindegyik T^4 , T^5 és T^6 jelentése egymástól függetlenül O, S, $CR^4G^{4'}$, $C(R^4)_2$ vagy NR^3 ; ahol

$G^{4'}$ jelentése fentiekben G^4 jelentéseként megadott bármely egyértékű csoport; ahol

a J gyűrűhöz való kötődés a véghelyzetű T^4 vagy T^5 atomokon keresztül történik; azzal a feltétellel, hogy

i) amennyiben az egyik T^4 jelentése O, S vagy NR^3 , úgy a másik T^4 jelentése $CR^4G^{4'}$ vagy $C(R^4)_2$;

ii) a T^5 és T^6 atomokból álló híd legfeljebb két O, S vagy N heteroatomot tartalmazhat és

iii) a T^5 és T^6 atomokból álló hídban amennyiben az egyik T^5 és az egyik T^6 tag jelentése oxigénatom, vagy két T^6 tag jelentése oxigénatom, úgy az oxigénatomok legalább egy szénatommal vannak egymástól elválasztva.

Amennyiben G^4 jelentése alkilcsoport, ami a J gyűrűn a $-(CR^4)_p$ -csoporthoz képest szomszédos helyzetben van jelen, és X jelentése NR^3 , ahol R^3 jelentése alkilcsoport, úgy G^4 és az X helyében R^3 -ként jelenlévő

alkil szubsztituens együttesen $-(CH_2)_{p'}$ - képletű hidat képezhetnek, amelyben p' értéke 2, 3 vagy 4, azzal a feltétellel, hogy p és p' összege 2, 3 vagy 4, ami 5, 6 vagy 7-tagból álló, nitrogéntartalmú gyűrű képződését eredményezi.

További feltételek:

1) G^1 , G^2 , G^3 és G^4 esetében amennyiben két R^3 vagy R^6 csoport mindegyike alkilcsoportot képez, és azonos nitrogénatomhoz kapcsolódik, úgy G^1 , G^2 , G^3 és G^4 egy vegyértékkötés, O, S vagy NR^3 csoport révén kapcsolódhat össze, így 5-7 tagból álló, nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűt képezve;

2) amennyiben az aril-, heteroaril- vagy heterociklusos gyűrűk adott esetben szubsztituálva vannak, úgy a gyűrű 1-5 szubsztituenst hordozhat, ahol szubsztituensként jelen lehet amino-, mono(rövid szénláncú alkil)-csoporttal szubsztituált amino-, di(rövid szénláncú alkil)-csoporttal szubsztituált amino-, rövid szénláncú alkanoil-amino-csoport, halogénatom, rövid szénláncú alkil-, halogénezett rövid szénláncú alkil-, hidroxil-, rövid szénláncú alkoxi-, rövid szénláncú alkiltio-, halogénezett rövid szénláncú alkoxi-, halogénezett rövid szénláncú alkiltio-, rövid szénláncú alkanoiloxi-, $-CO_2R^3$, $-CHO$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCON(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$ -, nitro-, amidino-, guanidino-, merkaptó-, szulfo- vagy cianocsoport és

3) amennyiben bármely alkilcsoport O, S vagy N atomhoz kapcsolódik, és hidroxil szubsztituenst hordoz, úgy a hidroxil szubsztituenst legalább két szénatom választja el azon O, S vagy nitrogénatomtól, amelyhez az alkilcsoport kapcsolódik.

A találmány szerinti vegyületek harmadik csoportját szintén az (I) általános képlettel jelöljük, ahol a képletben

R^1 és R^2 jelentése

- i) egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport,
- ii) együttesen (T-11) általános képletű híd szerkezetet képeznek, ahol a kötődés a véghelyzetű szénatomokon keresztül történik;
- iii) együttesen (T-12) általános képletű híd szerkezetet képeznek, ahol a kötődés a véghelyzetű szénatomokon keresztül történik;
- iv) együttesen (T-13) általános képletű híd szerkezetet képeznek, ahol a T^1 gyűrűtagok közül egy vagy kettő nitrogénatomot képez, és a többi gyűrűtag CH vagy CG^1 , és ahol a kötődés a véghelyzetű atomokon keresztül történik; vagy
- v) együttesen két T^2 és egy T^3 csoportot tartalmazó hidat képeznek,

amely híd a gyűrűvel együtt, amelyhez kapcsolódik, (T-1), (T-2) vagy (T-3) általános képletű biciklusos gyűrűs rendszert képez, ahol a képletben

mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy CG^1 és

T^3 jelentése S, O, CR^4G^1 , $C(R^4)_2$ vagy NR^3 .

A fenti gyűrűs szerkezetekben m értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; m jelzi, hogy a képződött kondenzált gyűrűk adott esetben 1-4 G^1 szubsztituenszt hordozhatnak.

Mindegyik G^1 jelentése egymástól függetlenül $N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; halogénatom, alkil-, cikloalkil-, rövid szénláncú alkenilcsoport, rövid szénláncú cikloalkenilcsoport, halogénnel szubsztituált alkilcsoport, aminocsoporttal szubsztituált alkilcsoport, N-(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, N-(rövid szénláncú alkanoil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport; hidroxilcsoporttal

szubsztituált alkilcsoport; cianocsoporttal szubsztituált alkilcsoport; karboxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport; rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport; fenil(rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport; halogénnel szubsztituált alkilaminocsoport, aminocsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport; N-(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, N-(rövid szénláncú alkanoil)amino-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, cianocsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, karboxilcsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, (rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, fenil-(rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$, halogénezett rövid szénláncú alkoxics csoport, halogénezett rövid szénláncú alkiltiocsoport, halogénezett rövid szénláncú alkilszulfonil-csoport; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; amidinocsoport, guanidinocsoport, szulfocsoport, $-B(OH)_2$; adott esetben szubsztituált arilcsoport; adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport; adott esetben szubsztituált telített heterociklilcsoport; adott esetben szubsztituált telített heterociklilalkil-csoport; adott esetben szubsztituált részben telítetlen heterociklilcsoport; adott esetben szubsztituált részben telítetlen heterociklilalkil-csoport; $-OCO_2R^3$; adott esetben szubsztituált heteroarilalkil-csoport; adott esetben szubsztituált heteroariloxi-csoport; $-S(O)_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroaril)-csoport; adott esetben szubsztituált heteroarilalkiloxi-csoport; $-S(O)_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroaril)alkil-csoport; $-CHO$, $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; vagy $-NR^3CON(R^6)_2$.

R^3 jelentése H vagy rövid szénláncú alkilcsoport.

R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport, cikloalkilcsoport, adott esetben szubsztituált arilcsoport adott esetben szubsztituált aril(rövid szénláncú alkil)-csoport; (rövid szénláncú alkil)- $N(R^3)_2$; vagy rövid szénláncú alkil-OH csoport.

Az (I) általános képletű vegyületben

R^4 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

p értéke 0, 1 vagy 2; X jelentése O, S vagy NR^3 .

Az Y kapcsoló csoport jelentése: rövid szénláncú alkilén-csoport; $-CH_2-O-$; $-CH_2-S-$; $-CH_2-NH-$; $-O-S-$; $-NH-$; $-O-CH_2-$; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; $-SCH_2-$; $-S(O)CH_2-$; $-S(O)_2CH_2-$; $-CH_2S(O)-$; $-CH_2S(O)_2$; $-(CR^4)_n-$; $-S(O)_p-(5\text{-tagú heteroaril})-(CR^4)_s-$ vagy $-(CR^4)_n-C(G^2)(R^4)-(CR^4)_s-$. A két utolsó csoportban

n és s értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2,

G^2 jelentése $-CN$, $-CO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$ vagy $-CH_2N(R^6)_2$.

Z jelentése CR^4 .

Az A, B, D, E és L tagokból álló gyűrűn a G^3 szubsztituensek számát q jelzi, q értéke 1 vagy 2.

G^3 jelentése egyértékű vagy kétértékű csoport az alábbiak közül választva: $-NR^3COR^6$; karboxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport; rövid szénláncú alkoxikarbonilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CH_2OR^3$; $-CON(R^6)_2$; $-S(O)_2N(R^6)_2$; $-NO_2$; $-CN$; adott esetben szubsztituált arilcsoport, adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport; adott esetben szubsztituált telített heterociklilcsoport, adott esetben szubsztituált részben telítetlen heterociklilcsoport, adott esetben szubsztituált heteroarilalkilcsoport, adott esetben szubsztituált heteroariloxics csoport; $-S(O)_p-$ -(adott esetben szubsztituált heteroaril)-csoport; adott esetben szubsztituált

tuált heteroarilalkiloxi-csoport; $-S(O)_p-$ (adott esetben szubsztituált heteroarilalkil)-csoport; $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; $-NR^3CON(R^6)_2$; vagy kétértékű $T^2=T^2-T^3$ képletű híd szerkezet, amelyben mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy $CG^{3'}$; és

T^3 jelentése S, O, $CR^4G^{3'}$, $(C(R^4)_2$ vagy NR^3 ; ahol

$G^{3'}$ jelentése bármely fentiekben G^3 jelentéseként megadott egyértékű csoport, és

a véghelyzetben lévő T^2 L-hez kötődik, és T^3 D-hez kötődik, így 5-tagú kondenzált gyűrűt képezve.

Az (I) általános képletben a gyűrű bal oldalán A és D jelentése egymástól függetlenül N vagy CH; B és E jelentése egymástól függetlenül N vagy CH; továbbá L jelentése N vagy CH; azzal a feltétellel, hogy

a) az A, B, D, E és L tagokból álló gyűrűben a nitrogénatomok össz száma 0, 1, 2 vagy 3; és b) amennyiben L jelentése CH és a G^3 szubsztituensek közül bármelyik csoport jelentése egyértékű csoport, úgy A és D közül legalább az egyik nitrogénatomot jelent, és c) amennyiben L jelentése CH és G^3 jelentése $T^2=T^2-T^3$ képletű kétértékű híd szerkezet, úgy A, B, D és E jelentése szintén CH-csoport.

J jelentése aril-, piridil- vagy cikloalkilcsoport. A J gyűrűn lévő G^4 szubsztituensek számát q' jelöli, q' értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5.

G^4 jelentése egyértékű vagy kétértékű csoport az alábbiak közül választva: $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; halogénatom, alkilcsoport, cikloalkilcsoport, rövid szénláncú alkenilcsoport, rövid szénláncú cikloalkenilcsoport, halogénatommal szubsztituált alkilcsoport, aminocsoporttal szubsztituált alkilcsoport, N-(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, N-(rövid szénláncú alkanoil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, hidroxilcsoporttal szubsztituált

alkilcsoport, cianocsoporttal szubsztituált alkilcsoport, karboxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxikarbonil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, fenil-(rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport, halogénatommal szubsztituált alkilamino-csoport, aminocsoporttal szubsztituált alkilamino-csoport, N-(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilamino-csoport, N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilamino-csoport, N-(rövid szénláncú alkanoil)amino-csoporttal szubsztituált alkilamino-csoport, hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilamino-csoport, cianocsoporttal szubsztituált alkilamino-csoport, karboxilcsoporttal szubsztituált alkilamino-csoport, rövid szénláncú alkoxikarbonil-csoporttal szubsztituált alkilamino-csoport, fenil-(rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport, $-OR^6$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$; halogénezett rövid szénláncú alkoxicssoport, halogénezett rövid szénláncú alkiltiocsoport, halogénezett rövid szénláncú alkilszulfonil-csoport; $-OCOR^6$, $-COR^6$, $-CO_2R^6$, $-CON(R^6)_2$, $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; amidinocsoport, guanidinocsoport, szulfocsoport, $-B(OH)_2$, adott esetben szubsztituált arilcsoport; adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport; adott esetben szubsztituált telített heterociklilcsoport; adott esetben szubsztituált részben telítetlen heterociklilcsoport; $-OCO_2R$; adott esetben szubsztituált heteroarilalkil-csoport; adott esetben szubsztituált heteroariloxi-csoport; $-S(O)_p$ (adott esetben szubsztituált heteroaril)-csoport; adott esetben szubsztituált heteroarilalkiloxi-csoport; $-S(O)_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroarilalkil)-csoport; $-CHO$, $-OCON(R^6)_2$, $-NR^3CO_2R^6$, $-NR^3CON(R^6)_2$ vagy kondenzált gyűrűt képző kétértékű hidak, amelyek a J gyűrű szomszédos helyzeteihez kapcsolódnak, amely hidak képezhetnek

a) (T-4) általános képletű csoportot, amelyben

mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy $CG^{4'}$;

T^3 jelentése S, O, $CR^4G^{4'}$, $C(R^4)_2$ vagy NR^3 , ahol

$G^{4'}$ jelentése fentiekben G^4 jelentéseként megadott bármely egyértékű csoport, ahol

a J gyűrűhöz való kötődés a véghelyzetű T^2 és T^3 atomokon keresztül történik;

b) (T-5) általános képletű csoportot, amelyben

mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy $CG^{4'}$;

$G^{4'}$ jelentése fentiekben G^4 jelentéseként megadott bármely egyértékű csoport,

azzal a feltétellel, hogy a hídképző T^2 atomok közül legfeljebb kettő képezhet nitrogénatomot, és

a J gyűrűhöz való kötődés a véghelyzetű T^2 atomokon keresztül történik, vagy

c) (T-6), (T-7), (T-8), (T-9) vagy (T-10) általános képletű csoportot, ahol

mindegyik T^4 , T^5 és T^6 jelentése egymástól függetlenül O, S, $CR^4G^{4'}$, $C(R^4)_2$ vagy NR^3 ; ahol

$G^{4'}$ jelentése fentiekben G^4 jelentéseként megadott bármely egyértékű csoport; ahol

a J gyűrűhöz való kötődés a véghelyzetű T^4 vagy T^5 atomokon keresztül történik; azzal a feltétellel, hogy

i) amennyiben az egyik T^4 jelentése O, S vagy NR^3 , úgy a másik T^4 jelentése $CR^4G^{4'}$ vagy $C(R^4)_2$;

ii) a T^5 és T^6 atomokból álló híd legfeljebb két O, S vagy N heteroatomot tartalmazhat és

iii) a T^5 és T^6 atomokból álló hídban, amennyiben az egyik T^5 és az egyik T^6 tag jelentése oxigénatom, vagy két T^6 tag jelentése

oxigénatom, úgy az oxigénatomok legalább egy szénatommal vannak egymástól elválasztva.

Amennyiben G^4 jelentése alkilcsoport, ami a J gyűrűn a $-(CR^4)_p$ -csoporthoz képest szomszédos helyzetben van jelen, és X jelentése NR^3 , ahol R^3 jelentése alkilcsoport, úgy G^4 és az X helyében álló, R^3 -ként jelenlévő alkil szubsztituens együttesen $-(CH_2)_{p'}$ -képletű hidat képezhetnek, amelyben p' értéke 2, 3 vagy 4, azzal a feltétellel, hogy p és p' összege 2, 3 vagy 4, ami 5, 6 vagy 7-tagú, nitrogéntartalmú gyűrű képződését eredményezi.

További feltételek az alábbiak:

1) G^1 , G^2 , G^3 és G^4 esetében amennyiben két R^3 vagy R^6 csoport mindegyike alkilcsoportot képez, és azonos nitrogénatomhoz kapcsolódik, úgy G^1 , G^2 , G^3 és G^4 kapcsolódhat egy vegyértékkötés, O, S vagy NR^3 csoport révén, így 5-7 tagból álló, nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűt képezve;

2) amennyiben az aril-, heteroaril- vagy heterociklusos gyűrűk adott esetben szubsztituálva vannak, úgy a gyűrű 1-5 szubsztituenst hordozhat, ahol szubsztituensként jelen lehet egymástól függetlenül amino-, mono-(rövid szénláncú alkil)-csoporttal szubsztituált amino-, di(rövid szénláncú alkil)-csoporttal szubsztituált amino-, rövid szénláncú alkanoil-amino-csoport, halogénatom, rövid szénláncú alkil-, halogénezett rövid szénláncú alkil-, hidroxil-, rövid szénláncú alkoxi-, rövid szénláncú alkiltio-, halogénezett rövid szénláncú alkoxi-, halogénezett rövid szénláncú alkiltio-, rövid szénláncú alkanoiloxi-, $-CO_2R^3$, $-CHO$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCON(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$ -, nitro-, amidino-, guanidino-, merkapto-, szulfo- vagy cianocsoport és

3) amennyiben bármely alkilcsoport O, S vagy N atomhoz kapcsolódik, és hidroxil szubsztituenst hordoz, úgy a hidroxil szubsztituenst le-

galább két szénatom választja el azon O, S vagy nitrogénatomtól, amelyhez az alkilcsoport kapcsolódik.

A találmány oltalmi köréhez tartoznak a találmány szerinti vegyületek gyógyászatilag megfelelő sói és ezen vegyületek általában alkalmazott prekursorjai, mint például a hidroxilcsoportot tartalmazó találmány szerinti vegyületek O-acil-származékai.

A találmány tárgyához tartoznak azon gyógyászati készítmények is, amelyek egy vagy több találmány szerinti vegyületet vagy ezek sóit vagy prekursorjait tartalmazzák gyógyászatilag megfelelő vivőanyaggal elegyítve.

A találmány tárgyat képezi a találmány szerinti vegyületek alkalmazása olyan gyógyászati készítmények előállítására, amelyek eredményesen alkalmazhatók emlősöknél abnormális érképződés vagy hiperpermeabilitási folyamatok kezelésére.

A találmány részletes ismertetése

Definíciók

A leírásban szereplő "rövid szénláncú" jelző legfeljebb 7 szénatomot, előnyösen legfeljebb 5 szénatomot tartalmazó csoportokra vonatkozik, ahol ezen csoportok lehetnek egyenesek vagy elágazó láncúak, ahol a csoport egy vagy több elágazást tartalmazhat.

Az "alkil" kifejezés 1-12 szénatomos szénhidrogéncsoportokra vonatkozik, amelyek lehetnek egyenesek vagy elágazó láncúak, egy vagy több elágazással. Az alkilcsoport előnyösen rövid szénláncú alkilcsoport.

A leírásban szereplő "vegyületek", "sók" és hasonló kifejezések az egyes számra is vonatkoznak, így vegyületre, sóra és hasonlókra.

A vegyületekben aszimmetrikus szénatomok lehetnek jelen (R)-, (S)- vagy (R,S)- konfigurációban, előnyösen (R)- vagy (S)-konfigurációban. Egy adott kettőskötésen lévő szubsztituensek cisz-

(=Z-) vagy transz- (=E-) alakban lehetnek jelen. A vegyületek képezhetnek izomer elegyet vagy tiszta izomereket, előnyösen enantiomer-tiszta diasztereomereket, továbbá a vegyületekben tisztán cisz- vagy transz-kettőskötések lehetnek jelen.

Az Y helyén álló rövid szénláncú alkiléncsoport lehet elágazó láncú vagy egyenes, előnyösen egyenesláncú, célszerűen metilén ($-\text{CH}_2$), etilén ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), trimetilén ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$) vagy tetrametiléncsoport ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). Amennyiben Y jelentése rövid szénláncú alkiléncsoport, úgy az legelőnyösebben metiléncsoportot képez.

Az arilcsoport jelentése 6-14 szénatomos aromás csoport, mint fenil-, naftil-, fluorenil- vagy fenantrenilcsoport.

A "halogén" megjelölés fluoratomra, klóratomra, brómatomra vagy jódatomra vonatkozik, előnyösen fluoratomot, klóratomot vagy brómatomot jelent.

A "piridil" megjelölés 1-, 2- vagy 3-piridilcsoportot jelent, előnyösen 2- vagy 3-piridilcsoportot.

A "cikloalkil" kifejezés 3-12, előnyösen 3-8 szénatomos telített karbociklusos csoportot jelent.

A "cikloalkenil" megjelölés nem-reakcióképes, nem-aromás telítetlen karbociklusos csoportot jelöl, amelyben 3-12, előnyösen 3-8 szénatom és 1-3 kettőskötés van jelen. A szakember számára jól ismert az a körülmény, hogy a cikloalkenilcsoportok egy kettőskötéssel kevesebbet tartalmaznak, mint az aromás vegyületek, mint például a ciklohexadiéncsoport, ezen gyűrűk fokozott reakcióképességük miatt kevésbé alkalmasak gyógyszer hatóanyagok számára, így a találmány oltalmi körében nem szerepelnek cikloalkenilcsoportok.

A cikloalkil- és cikloalkenilcsoportok tartalmazhatnak elágazó láncokat, amennyiben alkil- vagy alkenilcsoporttal vannak szubsztituálva.

Ezen elágazó láncú gyűrűs csoportokra példaként említjük meg a 3,4--dimetil-ciklopentil-, 4-allil-ciklohexil- vagy 3-etil-ciklopent-3-enil-csoportokat.

A sók közül megemlíti elsősorban az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatiilag megfelelő sóit, mint például a savaddíciós sókat, amelyeket előnyösen szerves vagy szervetlen savakkal képezhetők olyan (I) általános képletű vegyületekből, amelyek bázikus nitrogénatomot tartalmaznak. A megfelelő szervetlen savak közül említjük meg például a halogénsavakat, mint a sósavat, továbbá kénsavat és foszforsavat. A megfelelő szerves savakhoz tartoznak például a karbonsavak, foszforsavak, szulfonsavak vagy szulfaminsavak, példaként említhető az ecetsav, propionsav, oktánsav, dekánsav, dodekánsav, glikolsav, tejsav, α -hidroxivajsav, glukonsav, glükóz monokarbonsav, fumársav, borostyánkősav, adipinsav, pimelinsav, szuberinsav, azelainsav, almasav, borkősav, citromsav, glukarinsav, galakturonsav, aminosavak, mint glutaminsav, aszparaginsav, N-metilglicin, acetilamino-ecetsav, N-acetil-aszparagin vagy N-acetil-cisztein, piroszőlősav, acetoecetsav, foszfoszerin, 2- vagy 3-glicerofoszforsav.

Az Y helyén álló kétértékű "-(5-tagú heteroaril)-" megjelölés 5 tagból álló aromás heterociklusos csoportot jelöl, amelyben 1-3 heteroatom van jelen oxigénatom, kénatom és nitrogénatom közül választva, ahol a nitrogénatomok száma 0-3, valamint az O- és S-atomok száma 0-1, ahol a csoport a kénatomhoz egy szénatomon keresztül, és a $-(CR^4_2)_s$ -csoporthoz szén- vagy nitrogénatomon keresztül kapcsolódik. Ezen kétértékű arilcsoportokra megemlíti az (Ar-1), (Ar-2), (Ar-3), (Ar-4), (Ar-5), (Ar-6), (Ar-7), (Ar-8), (Ar-9), (Ar-10), (Ar-11), (Ar-12), (Ar-13), (Ar-14) és (Ar-15)-csoportokat.

G^1 , G^2 , G^3 és G^4 definíciójánál fennáll a lehetőség, amennyiben két R^3 vagy R^6 csoport van azonos nitrogénatomon jelen, úgy R^3 és R^6 5-7 tagból álló heterociklusos gyűrűt képezhet. Ezen heterociklusos csoportokra (beleértve a nitrogénatomot is, amelyhez kapcsolódnak) példaként említjük meg az alábbi csoportokat: (Ht-1), (Ht-2), (Ht-3), (Ht-4), (Ht-5), (Ht-6), (Ht-7), (Ht-8), (Ht-9), (Ht-10).

A "heterociklil" vagy "heterociklusos" csoport megjelölés 5-7 tagú heterociklusos csoportot jelöl, amelyben 1-3 heteroatom van jelen nitrogénatom, oxigénatom és kénatom közül választva, amely csoport lehet telítetlen, részben vagy teljes mértékben telített és adott esetben szubsztituenset hordozhat, előnyösen szubsztituensként jelen lehet rövid szénláncú alkilcsoport, mint metil-, etil-, 1-propil-, 2-propil- vagy terc--butil-csoport.

Amennyiben egy aril-, heteroaril- vagy heterociklusos gyűrű adott esetben szubsztituálva van, úgy a gyűrűn 1-5 szubsztituens lehet jelen, szubsztituensként szerepelhet egymástól függetlenül amino-, mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-csoporttal szubsztituált amino-, rövid szénláncú alkanoilamino-csoport, halogénatom, rövid szénláncú alkil-, halogénezett rövid szénláncú alkil-, mint trifluormetil-, hidroxil-, rövid szénláncú alkoxi-, rövid szénláncú alkiltio-, halogénezett rövid szénláncú alkoxics csoport, mint trifluormetoxi-csoport, halogénezett rövid szénláncú alkiltiocsoport, mint trifluormetiltiocsoport, rövid szénláncú alkanoiloxics csoport, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^3$, $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$, $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$, $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$, nitro-, amidino-, guanidino-, merkapto-, szulfo- és/vagy cianocsoport.

Az Y-hoz kapcsolódó gyűrűben az A, B, D, E és L tagok jelentése lehet N vagy CH; meg kívánjuk jegyezni, hogy az adott esetben jelen lévő G^3 szubsztituens szénatomhoz kapcsolódik, és nem nitrogénatomhoz,

továbbá amennyiben egy adott szénatom G^3 szubsztituens csoportot hordoz, úgy G^3 csoport a szénatomhoz azon hidrogénatom helyett kapcsolódik, amely G^3 távollétében a szénatomhoz kapcsolódna.

A J gyűrű két szomszédos G^4 csoporttal együtt egy második kondenzált gyűrűt képezhet, ezekre példaként említjük meg az alábbiakat: (Ko-1), (Ko-2), (Ko-3), (Ko-4), (Ko-5), (Ko-6), (Ko-7), (Ko-8), (Ko-9), (Ko-10), (Ko-11), (Ko-12), (Ko-13), (Ko-14), (Ko-15), (Ko-16), (Ko-17), (Ko-18), (Ko-19), (Ko-20).

A "heteroaril" kifejezés 5-10 atomból álló monociklusos vagy kondenzált biciklusos aromás gyűrűs rendszert jelent, amelyben összesen 1-4 heteroatom van jelen nitrogénatom, oxigénatom és kénatom közül választva, a gyűrűben lévő többi atom szénatomot képez. A heteroarilcsoport előnyösen egy gyűrűből álló rendszer, amelyben összesen 5 vagy 6 atom van, amelyek közül 1-3 heteroatomot képez.

Az "alkenil" megjelölés telítetlen csoportot jelent, amelyben legfeljebb 12 szénatom van, amely lehet egyenes vagy elágazó láncú egy vagy több elágazással, és amelyben 1-3 kettőskötés van jelen. Az alkenilcsoport előnyösen rövid szénláncú alkenil, amelyben két kettőskötés van jelen.

Az "alkanoil" megjelölés alkilkarbonilcsoportot jelent, előnyösen rövid szénláncú alkilkarbonilcsoportot.

A halogénezett rövid szénláncú alkil-, halogénezett rövid szénláncú alkoxi- és halogénezett rövid szénláncú alkiltiocsoportok olyan szubsztituensek, amelyekben az alkilcsoport parciálisan vagy teljes mértékben halogénezve van, előnyösen klóratommal és/vagy fluoratommal, legelőnyösebben fluoratommal. Ezen szubsztituensekre példaként említjük meg a trifluormetil-, trifluormetoxi-, trifluormetiltio-, 1,1,2,2-tetrafluor-etoxi-, diklórmetil-, fluormetil- és difluormetilcsoportokat.

Amennyiben csoportokból álló lánc szerepel szubsztituensként, mint például "fenil-(rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport", úgy nyilvánvaló, hogy a lánc kapcsolódási pontja a lánc végső csoportján van (jelen esetben az aminocsoporton); továbbá a fragmentumok egymáshoz a felsorolt lista szerinti sorrendben kapcsolódnak. Így például a "fenil-(rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport" képletét az (e) képletű csoport mutatja be.

Amennyiben a szubsztituens csoportokból álló láncot képez, és a szubsztituens elején vegyértékkötés szerepel (általában egy kötőjellel jelölve), mint például "-S(O)_p-(adott esetben szubsztituált heteroarilalkil)" nyilvánvaló, hogy a kapcsolódás a lánc első atomjánál történik (ez esetben a kénatomon), továbbá a láncban lévő többi fragmentum egymáshoz a feltüntetett sorrendben kapcsolódik. Az "-S(O)_p-(adott esetben szubsztituált heteroarilalkil)" csoport az (f) képlettel szemléltethető.

Meg kívánjuk jegyezni, hogy az Y kapcsoló csoport bal szélső része kapcsolódik az A, B, D, E és L tagból álló gyűrűhöz, a kapcsoló csoport jobb szélső része pedig az általános képletben lévő piridazin részhez kötődik. A "-CH₂-O-" vagy a "-O-CH₂-" képletű kapcsolócsoport kötődését a (g) és (h) képletek szemléltetik.

Az (I) általános képletű vegyületekben előnyös csoportként szerepelhetnek az alábbiak.

R¹ és R² előnyösen

i) együtt (T-11) általános képletű hídcsoporthoz képeznek, ahol a kötődés a véghelyzetű szénatomon keresztül történik, vagy

ii) együtt (T-13) általános képletű hídcsoporthoz képeznek, ahol az egyik T¹ tag jelentése nitrogénatom és a másik jelentése CH csoport, a csoport kötődése a véghelyzetű atomokon keresztül történik, vagy

iii) együtt két T^2 és egy T^3 csoportot tartalmazó hidat képeznek, ezek a gyűrűvel együtt, amelyhez kapcsolódnak, (T-1) vagy (T-2) általános képletű biciklusos szerkezetet képeznek, ahol a képletben mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy CG^1 ;

T^3 jelentése S, O, CH_2 vagy NR^3 ;

azzal a feltétellel, hogy T^3 jelentése O vagy S, és legalább egy T^2 jelentése CH vagy CG^1 .

Még előnyösebben bármely G^1 csoport kapcsolódhat a híd nem terminális atomjához. Még előnyösebb esetben az iii) hidban a véghelyzetű T^2 jelentése N vagy CH, és a nem véghelyzetű T^2 jelentése CH vagy CG^1 , T^3 jelentése S vagy O.

m értéke előnyösen 0 vagy 1 vagy 2; a G^1 szubsztituens jelentése előnyösen $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; halogénatom; rövid szénláncú alkil-, hidroxicsoporthal szubsztituált alkil-, aminocsoporttal szubsztituált alkilamino-, N-(rövid szénláncú alkil)-aminocsoporttal szubsztituált alkilamino-, N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilamino-, hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilamino-, karboxilcsoporttal szubsztituált alkilamino-, rövid szénláncú alkoxikarbonilcsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; halogénezett rövid szénláncú alkoxi-, halogénezett rövid szénláncú alkiltio-, halogénezett rövid szénláncú alkilszulfonil-csoport; $-OCOR^6$, $-COR^6$, $-CO_2R^6$, $-CON(R^6)_2$, $-NO_2$, $-CN$; adott esetben szubsztituált heteroarilalkil-, adott esetben szubsztituált heteroariloxi-, adott esetben szubsztituált heteroarilalkoxi-csoport vagy $-S(O)_p$ (adott esetben szubsztituált heteroarilalkil)-csoport. Még előnyösebben n értéke 0 és G^1 jelentése egymástól függetlenül $-N(R^6)_2$, $-NR^3COR^6$; halogénatom; $-OR^6$, amelyben R^6 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport; $-NO_2$; adott

esetben szubsztituált heteroariloxicsoport vagy adott esetben szubsztituált heteroarilalkiloxi-csoport.

Amennyiben R^6 jelentése alkilcsoport, úgy az előnyösen rövid szénláncú alkilcsoportot képez. R^4 jelentése előnyösen H; p értéke előnyösen 0 vagy 1; továbbá X jelentése előnyösen NR^3 .

Az Y kapcsoló csoportban n és s értéke előnyösen 0 vagy 1, még előnyösebben 0. Előnyösen Y jelentése rövid szénláncú alkiléncsoport, $-CH_2-O-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-NH-$; $-S-$, $-NH-$, $-(CR^4_2)_n-S(O)_p$ -(5-tagú heteroaril)- $(CR^4_2)_s-$, $-(CR^4_2)_n-C(G^2)(R^4)-(CR^4_2)_2-$ vagy $-O-CH_2$ -csoport. Még előnyösebben Y jelentése $-CH_2O-$, $-CH_2-NH-$, $-S-$, $-NH-$, $-(CR^4_2)_n-S(O)_p$ -(5-tagú heteroaril)- $(CR^4_2)_s-$ vagy $-O-CH_2$ -csoport.

Az (I) általános képletű szerkezet bal oldalán lévő gyűrűben A, D, B és E jelentése előnyösen CH, továbbá L jelentése N vagy CH, azzal a feltétellel, hogy amennyiben L jelentése N, úgy a G^3 szubsztituensek előnyösen egyértékűek, és amennyiben L jelentése CH, úgy a G^3 szubsztituensek előnyösen kétértékűek.

A G^3 szubsztituens jelentése előnyösen egyértékű csoport, mint alkil-, $-NR^3COR^6$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-CO_2R^6$, $-CON(R^6)_2$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-CN$, adott esetben szubsztituált aril-, adott esetben szubsztituált heteroaril-, adott esetben szubsztituált heteroarilalkil-, adott esetben szubsztituált heteroariloxi-, $-S(O)_p$ (adott esetben szubsztituált heteroaril)-, adott esetben szubsztituált heteroarilalkiloxi-, $-S(O)_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroarilalkil)-csoport; vagy G^3 jelentése $T^2=T^2-T^3$ képletű kétértékű csoport, amelyben T^2 jelentése N vagy CH; T^3 jelentése előnyösen S, O, CR^4_2 vagy NR^3 .

Még előnyösebben G^3 jelentése valamely alábbi egyértékű csoport: rövid szénláncú alkilcsoport, $-NR^3COR^6$, $-CO_2R^6$, $-CON(R^6)_2$, $-S(O)_2N(R^6)_2$; vagy G^3 jelentése $T^2=T^2-T^3$ képletű kétértékű híd, amely-

ben T^2 jelentése N vagy CH ; még előnyösebben T^3 jelentése S, O, CH_2 vagy NR^3 .

Még előnyösebben a G^3 szubsztituensek számát jelölő q index értéke 1.

A J gyűrű jelentése előnyösen fenilgyűrű; a G^4 szubsztituenseknek a fenilgyűrűn lévő számát jelölő q' index értéke előnyösen 0, 1, 2 vagy 3; a q' értéke legelőnyösebben 1 vagy 2.

G^4 jelentése előnyösen $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$, halogénatom, alkil-, halogénnel szubsztituált alkil-, hidroxilcsoporttal szubsztituált alkil-, karboxilcsoporttal szubsztituált alkil-, rövid szénláncú alkoxikarbonil-csoporttal szubsztituált alkil-, aminocsoporttal szubsztituált alkilamino-, N-(rövid szénláncú alkil)-amino-csoporttal szubsztituált alkilamino-, N,N-di-(rövid szénláncú alkilamino)-csoporttal szubsztituált alkilamino-, N-(rövid szénláncú alkanoilamino)-csoporttal szubsztituált alkilamino-, hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilamino-, karboxicsoporttal szubsztituált alkilamino-, rövid szénláncú alkoxikarbonilcsoporttal szubsztituált alkilamino-, fenil-(rövid szénláncú alkoxikarbonil)-csoporttal szubsztituált alkilamino-csoport, $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; halogénezett rövid szénláncú alkoxi-, halogénezett rövid szénláncú alkiltio-, halogénezett rövid szénláncú alkilszulfonilcsoport, $-OCOR^6$, $-COR^6$, $-CO_2R^6$, $-CON(R^6)_2$, $-CH_2OR^3$, $-NO_2$, $-CN$; adott esetben szubsztituált heteroarilalkil-, adott esetben szubsztituált heteroariloxi-, $-S(O)_p$ (adott esetben szubsztituált heteroaril)-csoport, adott esetben szubsztituált heteroarilalkiloxi-, $-S(O)_p$ (adott esetben szubsztituált heteroarilalkil)-csoport, valamint

kondenzált gyűrűt képző hidak, amelyek a fenilgyűrű szomszédos helyzetében kapcsolódnak, amely hidak szerkezete lehet:

- a) (T-4) általános képletű csoport, amelyben a T^2 tagok jelentése egymástól függetlenül N vagy CH; T^3 jelentése S vagy O; a fenilgyűrűhöz való kapcsolódás pedig a véghelyzetű T^2 és T^3 atomokon keresztül történik;
- b) (T-5) általános képletű csoport, amelyben mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy CG^4 ; azzal a feltétellel hogy a T^2 hídatomok közül legfeljebb kettő képezhet nitrogénatomot; a fenilgyűrűhöz való kötődés a véghelyzetű T^2 atomokon keresztül történik; továbbá
- c) (T-7), (T-8) vagy (T-9) általános képletű csoportok, amelyekben T^5 és T^6 jelentése egymástól függetlenül O, S vagy CH_2 ; és a J gyűrűhöz való kötődés a véghelyzetű T^5 atomokon keresztül történik; azzal a feltétellel, hogy
 - i) a T^5 és T^6 atomokból álló híd legfeljebb két heteroatomot tartalmazhat oxigénatom, kénatom és nitrogénatom közül választva, és
 - ii) a T^5 és T^6 atomokból álló hídban amennyiben T^5 és T^6 jelentése oxigénatom, vagy két T^6 csoport jelentése oxigénatom, úgy ezen oxigénatomokat legalább egy szénatom választja el egymástól.

A G^4 szubsztituens egy részét vagy egészét képező alkilcsoportok előnyösen rövid szénláncú alkilcsoportok.

Amennyiben G^4 jelentése alkilcsoport, és a J gyűrűn a $-(CR^4)_2p$ -kapcsolódással szomszédos helyzetben van jelen, és X jelentése NR^3 , ahol R^3 jelentése egy alkil szubsztituens, úgy G^4 és az R^3 -ban lévő alkil szubsztituens az X részen egy $-(CH_2)_{p'}$ szerkezetű hidat képezhetnek, amelyben p' jelentése előnyösen 2 vagy 3, azzal a feltétellel, hogy p és p'

összege 2 vagy 3, és így nitrogéntartalmú 5- vagy 6-tagú gyűrűt képeznek. Még előnyösebben p és p' összege 2, és így 5-tagú gyűrűt képeznek.

Még előnyösebben G^1 , G^2 , G^3 és G^4 -ben, amennyiben két R^6 csoport egyaránt alkilcsoportot képez és azonos N-atomon helyezkedik el, úgy vegyértékkötéshez, O, S vagy NR^3 csoporthoz kapcsolódhatnak és így nitrogéntartalmú 5-6 tagból álló heterociklusos gyűrűt képezhetnek.

Amennyiben egy aril-, heteroaril- vagy heterociklusos gyűrű adott esetben szubsztituálva van, úgy előnyösen a gyűrű egy vagy két szubsztituenst hordozhat, szubsztituensként jelen lehet amino-, mono-(rövid szénláncú alkil)-csoporttal szubsztituált amino-, di(rövid szénláncú alkil)-csoporttal szubsztituált amino-, rövid szénláncú alkanoil-amino-csoport, halogénatom, rövid szénláncú alkil-, halogénezett rövid szénláncú alkil-, hidroxil-, rövid szénláncú alkoxi-, rövid szénláncú alkiltio-, halogénezett rövid szénláncú alkoxi-, halogénezett rövid szénláncú alkiltio-, $-CH_2OR^3$, nitro- vagy cianocsoport.

A találmány szerinti vegyületek alkalmasak arra, hogy humán betegeknél és egyéb állatoknál segítségükkel a VEGF által mediált állapotokat kezeljük.

A vegyületek adhatók orálisan, dermálisan, parenterálisan, injekció formájában, inhalálással vagy spray formájában, szublinguálisan, rektálisan vagy vaginálisan, dózisegység készítmények formájában. Az "injekció formájában beadva" kifejezés vonatkozik az intravénás, intraartikuláris, intramuszkuláris, szubkután és parenterális injekciókra, valamint az infúziós módszerekre egyaránt. A dermális kezeléshez tartozik a helyi kezelés és a transzdermális kezelés egyaránt. A készítményekben egy vagy több találmány szerinti vegyület lehet jelen egy vagy több nemtoxikus gyógyászatilag megfelelő vivőanyaggal és kívánt esetben egyéb aktív komponensekkel elkeverve.

Az orális beadásra szánt készítmények készülhetnek bármely, a gyógyászati készítmények előállítására szolgáló ismert módszerrel. A készítmények tartalmazhatnak egy vagy több segédanyagot, így hígítószerket, édesítőszerket, ízanyagokat, színezékeket és konzerválószerket annak érdekében, hogy a készítmény könnyebben bevehető legyen.

A tabletták a hatóanyagot tablettá gyártásra alkalmas, nemtoxikus, gyógyászatiilag megfelelő vivőanyagokkal elegyítve tartalmazzák. Ezen vivőanyagok lehetnek például közömbös hígítószer, mint kalcium-karbonát, nátrium-karbonát, laktóz, kalcium-foszfát vagy nátrium-foszfát; granulálószer és szétesést elősegítő szer, mint például kukoricakeményítő, alginát, megkötőszer, mint például magnézium-sztearát, sztearinsav vagy talkum; a tabletták lehetnek bevonat nélküliek vagy ismert módszerrel bevontak annak érdekében, hogy késleltessék a gyomor- és bélrendszerben a szétesést és az abszorpciót, ily módon tartós hatást biztosítva hosszabb időn keresztül. Így például késleltetőszerként alkalmazható gliceril-monosztearát vagy gliceril-disztearát. E vegyületek előállíthatók szilárd, gyorsan leadódó formában is.

Az orális beadásra szánt készítmények készülhetnek kemény zselatin kapszulák formájában, ahol a hatóanyagot közömbös szilárd hígítószerrel, például kalcium-karbonáttal, kalcium-foszfáttal vagy kaolinnal elegyítjük, vagy lágy zselatin kapszulák alakjában, ahol a hatóanyag vízzel vagy olajos közeggel, mint például földimogyoróolajjal, folyékony paraffinnal vagy olívaolajjal van elkeverve.

A hatóanyagot tartalmazó vizes szuszpenziók a vizes szuszpenziók előállításához alkalmas segédanyagokkal készülnek. Ezen segédanyagok közül megemlíthetők a szuszpendálószer, mint például nátrium-karboximetil-cellulóz, metil-cellulóz, hidroxipropil-metil-cellulóz, nátrium-alginát, poli(vinil-pirrolidon), tragakant gumi vagy gumi akácia; disz-

pergáló- és nedvesítőszer, mint a természetben előforduló foszfatidok, például lecitin vagy zsírsavaknak alkilén-oxidokkal készült kondenzációs termékei, mint például polioxietilén-sztearát vagy hosszú szénláncú alifás alkoholoknak etilén-oxidokkal készült kondenzációs termékei, mint például heptadeka-etilén-oxicetanol vagy etilén-oxidnak zsírsavak hexittel készült parciális észtereivel képzett kondenzációs termékei, mint poli(oxietilén)-szorbit-monooleát, vagy zsírsavak és hexit anhidridek parciális észtereivel képzett etilén-oxid kondenzációs termékek, mint például polietilén-szorbitán-monooleát. Ezen vizes szuszpenziók tartalmazhatnak egy vagy több konzerválószer is, mint például etil- vagy n-propil-p-hidroxibenzoátot, egy vagy több színezéket, egy vagy több ízanyagot, egy vagy több édesítőszer, mint szacharózt vagy szacharint.

A vizes szuszpenziók előállítására alkalmas diszpergálható porok és granulátumok vízzel elegyítve beadásra alkalmas hatóanyagot képeznek, amely diszpergálószerrel vagy nedvesítőszerrel, szuszpendálószerrel és egy vagy több konzerválószerrel van elegyítve. A megfelelő diszpergálószer, nedvesítőszer és szuszpendálószer a fentiekben már említettük. Ezen kívül jelen lehet egyéb segédanyag is, mint például édesítőszer, ízanyag vagy színezék is.

A találmány szerinti vegyületekből képezhetők nemvizes folyékony készítmények is, így például olajos szuszpenziók, amelyek készülhetnek oly módon, hogy a hatóanyagot növényi olajban, például földimogyoróolajban, olívaolajban, szezámolajban vagy ásványolajban, mint folyékony paraffinban szuszpendáljuk. Az olajos szuszpenzió tartalmazhat sűrítőszer, így például méhviaszt, szilárd paraffint vagy cetil-alkoholt. A fentiekben említett édesítőszerrel és ízanyagokkal az orális készítmény könnyebben beadhatóvá alakítható. Ezen készítmények konzerválására antioxidánsokat, mint aszkorbinsavat használhatunk.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények készülhetnek olaj-a-vízben emulzió formájában is. Olajos fázisként szerepelhet növényi olaj, mint például olívaolaj, vagy földimogyoróolaj, vagy ásványi olaj, mint például folyékony paraffin vagy ezek elegyei. Megfelelő emulgeálószerként alkalmazhatók természetben előforduló gumik, mint például akácia vagy gumi tragakant, a természetben előforduló foszfatidek, mint például szójabab, lecitin, valamint zsírsavak és hexit-anhidridek parciális észterei vagy észterei, mint például szorbitán-monooleát vagy ezen parciális észtereknek etilén-oxiddal készült kondenzációs termékei, mint például polioxietilén-szorbitán-monooleát. Az emulziók tartalmazhatnak édesítőszerket és ízanyagokat is.

A szirupok és elixírek előállításához alkalmazhatók édesítőszer, mint például glicerin, propilén-glikol, szorbit vagy szacharóz. Ezen készítmények tartalmazhatnak ezen kívül lágyítószer, konzerválószer, ízanyagot és színezékeket is.

A találmány szerinti vegyületek adhatók rektális vagy vaginális kúpok formájában is. Ezen készítmények előállításánál úgy járunk el, hogy a megfelelő nem irritáló vivőanyagot a hatóanyaggal elkeverjük; vivőanyagként szobahőmérsékleten szilárd, a rektális vagy vaginális hőmérsékleten azonban folyékony anyagot választunk, ami a rektumban vagy vaginában megolvadva a hatóanyagot leadja. Erre a célra alkalmas anyagokhoz tartoznak a polietilén-glikolok és a kakaóvaj.

A találmány szerinti vegyületek adhatók transzdermális úton is jól ismert módszerrel [lásd például: Chien: "Transdermal Controlled Systemic Medications"; Marcel Dekker Inc., Lipp és munkatársai (1987); WO 94/04157, 1994. március 3.]. Így például az (I) általános képletű vegyületek megfelelő illó oldószerrel (amely adott esetben behatolást elősegítő szer tartalmaz) készült oldatát vagy szuszpenzióját a szakem-

ber számára ismert további adalékanyagokkal, így mátrix anyagokkal és baktericid szerekkel elegyítjük. Sterilizést követően az elegyet jól ismert módszerekkel dózis alakok formájában készítjük el. Emulgeálószer és víz hozzáadása után az (I) általános képletű vegyület oldata vagy szuszpenziója lemosószer vagy kenet formájában készíthető el.

A szakember számára jól ismertek a transzdermális rendszerek készítéséhez alkalmas oldószerek, ide tartoznak a rövid szénláncú alkoholok, mint etanol vagy izopropil-alkohol, rövid szénláncú ketonok, mint acetone, rövid szénláncú karbonsav-észterek, mint etil-acetát, poláros éterek, mint tetrahidrofuran, rövid szénláncú szénhidrogének, mint hexán, ciklohexán vagy benzol, vagy a halogénezett szénhidrogének, mint diklórmétán, kloroform, triklór-trifluoretán vagy triklór-fluoretán. A megfelelő oldószerekhez tartoznak az egy vagy több komponensből álló elegyek is, ezekhez használhatók rövid szénláncú alkoholok, rövid szénláncú ketonok, rövid szénláncú karbonsav-észterek, poláros éterek, rövid szénláncú szénhidrogének, valamint halogénezett szénhidrogének.

A szakember számára jól ismertek a transzdermális rendszerekhez alkalmas penetrációt fokozó szerek, ezek közül megemlíthető példaként a monohidroxi- vagy polihidroxi-alkoholok, mint etanol, propilén-glikol vagy benzil-alkohol, a telített vagy telítetlen 8-18 szénatomos zsíralkoholok, mint lauril-alkohol vagy cetil-alkohol, telített vagy telítetlen 8-18 szénatomos zsírsavak, mint sztearinsav, telített vagy telítetlen 24 szénatomig terjedő szénláncot tartalmazó zsírsav-észterek, mint ecetsavval, kapronsavval, laurinsavval, mirisztinsavval, sztearinsavval vagy palmitinsavval képzett metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-butyl-, szek-butyl-, izobutyl-, terc-butyl- vagy monoglicerín-észterek; vagy a legfeljebb 24 szénatomos telített vagy telítetlen dikarbonsavak diészterei, mint a diizopropil-adipát, diizobutyl-adipát, diizopropil-szebakát, diizopropil-

-maleát vagy diizopropil-fumarát. A penetrációt elősegítő szerekhez tartoznak ezen kívül a foszfatidil-származékok is, mint lecitin vagy cefalin, terpének, amidok, ketonok, karbamidok és ezek származékai, valamint éterek, mint dimetil-izoszorbid és dietilén-glikol-monoetil-éter. A penetrációt elősegítő készítmények tartalmazhatják az alábbi komponensekből választott egy vagy több vegyület elegyét is: így monohidroxi- vagy polihidroxi-alkoholok, telített vagy telítetlen 8-18 szénatomos zsíralkoholok, telített vagy telítetlen 8-18 szénatomos zsírsavak, telített vagy telítetlen legfeljebb 24 szénatomos zsírsavészterek, telített vagy telítetlen legfeljebb 24 szénatomos dikarbonsavak diészterei közül valamelyiket, foszfatidil-származékokat, terpéneket, amidokat, ketonokat, karbamidokat és ezek származékait, valamint étereit.

A transzdermális rendszerek tartalmazhatnak a szakember számára jól ismert megkötőanyagokat is, mint poliakrilátokat, szilikonokat, poliuretánokat, blokk polimereket, sztirol-butadién kopolimereket, valamint természetes és szintetikus gumikat. Mátrix komponensként használhatók ezen kívül cellulóz-éterek, polietilén-származékok és szilikátok is. A mátrix viszkozitásának növelésére ezen kívül alkalmazhatók további adalékanyagok is, mint például viszkózus gyanták vagy olajok.

Az (I) általános képletű vegyületek kezelési rendjénél a napi orális dózis előnyösen 0,01 és 200 mg/kg testtömeg között van. Az injekció formájában, így például intravénás, intramuszkulárisan, szubkután vagy parenterális úton, valamint infúziós technikával beadott napi dózis előnyösen 0,01 és 200 mg/kg testtömeg között van. A napi rektális dózis előnyösen 0,01-200 mg/kg testtömeg között van. A napi vaginális dózis előnyösen 0,01 - 200 mg/kg testtömeg közötti. A helyi kezelés formájában beadott napi dózis előnyösen 0,1 - 200 mg, ami naponta 1-4 alkalommal megismételhető. A transzdermális koncentráció előnyösen napi

0,01-200 mg/kg. A napi inhalációs dózis előnyösen 0,01 - 10 mg/kg testtömeg.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy a hatóanyag beadásának módja számos tényezőtől függ, a gyógyszerek beadásánál mindezen tényezőket rutinszerűen figyelembe veszik. Egy adott beteg esetében a választott dózisszint számos tényezőtől függ, ezek közül említjük meg a korlátozás szándéka nélkül a választott vegyület specifikus hatását, a kezelt beteg korát, a beteg testtömegét és általános egészségi állapotát, a beteg nemét és étrendjét, a beadás időpontját és módját, a kiválasztás sebességét, a gyógyszer kombinációkat, valamint a kezelt állapot súlyosságát. A szakember számára nyilvánvaló, hogy az optimális kezelés, vagyis a beadás útja, az (I) általános képletű vegyületből vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sójából készült dózisok napi száma és a kezelés időtartama szokásos módszerekkel határozható meg.

Általános előállítási módszerek

A találmány szerinti vegyületek ismert kémiai reakciókkal és műveletekkel állíthatók elő. Mindamellet az alább bemutatott általános előállítási módszerek a KDR inhibitorok előállításának megkönnyítését szolgálják; az alábbi kísérletes részben részletes példák mutatják be az alkalmazható módszereket.

Az alábbi általános ismertetésnél amennyiben egy adott vegyület szerkezetében egy szubsztituens (így például R^3 , R^4 , R^6 , G^1 , G^2 , G^3 vagy G^4) egynél több alkalommal szerepel, úgy nyilvánvalóan ezen csoportok vagy szubsztituensek jelentése az adott szimbólumra megadott definíción belül egymástól eltérő lehet. A találmány szerinti vegyületekben lévő gyűrűk egymástól függetlenül 0, 1-5 G^1 , G^3 vagy G^4 szubsztituenst hordoznak, amelyek jelentése hidrogénatomtól eltérő. Meg kívánjuk azonban jegyezni, hogy az alábbi általános módszereknél G^1 , G^3 vagy G^4

megjelölést használunk az esetben is, amennyiben ezek jelentése hidrogénatom, annak érdekében, hogy bemutassuk, hogy a vegyület szerkezetében hol helyezkedik el a G^1 , G^3 vagy G^4 szubsztituens. Ez a gyakorlat azonban nem befolyásolja a G^1 , G^3 vagy G^4 jelentését. Így G^1 , G^3 vagy G^4 jelentésében a megadott csoportok mellett hidrogénatom is jelen lehet. A végtermék 0-5 hidrogénatomtól eltérő jelentésű G^1 , G^3 vagy G^4 csoportot hordoz.

Az általános módszereknél M jelentése (M-1) általános képletű csoport, ahol a szubsztituensek jelentése, továbbá p és q értéke a fentiekben megadottal azonos.

Az általános módszereknél Q^1 jelentése (Q-1) általános képletű csoport, amelyben L jelentése nitrogénatom és a többi szimbólum jelentése a megadott körön belül változó.

Az általános módszereknél Q^2 jelentése (Q-1) általános képletű csoport, ahol a szubsztituensek jelentése a fentiekben megadottal azonos.

Hangsúlyozni kívánjuk, hogy az oltalmi körbe tartozó funkciós csoportok bármelyikét tartalmazó találmány szerinti vegyületek nem állíthatók elő mindegyik alább bemutatott módszerrel. A különböző előállítási módszereknél olyan szubsztituensek szerepelhetnek, amelyek az adott reakciókörülmények között stabilak, vagy pedig a reakcióban résztvevő funkciós csoportokat szükség esetén védőcsoporttal látjuk el, majd a védőcsoportokat a szakember számára jól ismert módon távolítjuk el a megfelelő lépésben.

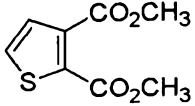
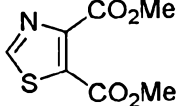
A) általános módszer

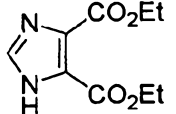
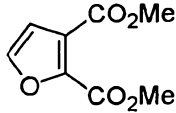
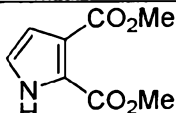
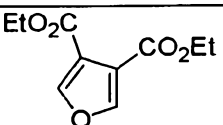
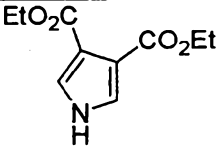
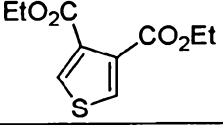
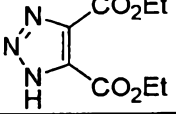
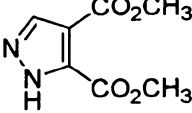
Az A) módszer segítségével [A] reakcióvázlat] állítjuk elő azon (I-A) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében X, M és Q^2 jelentése a fentiekben megadottal azonos, Y jelentése $-CH_2-O-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-NH-$, $-O-$, $-S-$ vagy $-NH-$, továbbá R^1 és R^2 a szénatommal együtt,

amelyhez kapcsolódnak, 5 tagból álló gyűrűs aromás heterociklusos kondenzált csoportot képeznek, Hal jelentése halogénatom (klóratom, brómatom, fluoratom vagy jódatom, előnyösen klóratom, brómatom vagy fluoratom). Így azon (II) általános képletű heterociklusos vegyületek, amelyek képletében R jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, előállíthatók a referencia táblázatban bemutatott ismert módszerek szerint. A tiofén-2,3-dikarbonsav (a táblázat 1. tétele) és pirazol-3,4-dikarbonsav (a táblázat 10. tétele) esetében a karbonsavakat metil- vagy etil-észterre alakítjuk át, a kiindulási vegyületet megfelelő alkohollal és katalitikus mennyiségű ásványi savval (általában kénsavval) kezelve az elegy forráspontjának hőmérsékletén. Az így nyert (II) általános képletű diészter vegyületet hidrazin-hidráttal kezelve (III) általános képletű közbenső termékhez jutunk (a reakciókörülményeket Robba, M.; Le Guen, Y. közleménye ismerteti: Bull. Soc. Chem. Fr., 12, 4317 (1970)). A (III) általános képletű vegyületet halogénezőszerszel, mint foszfor-oxikloriddal, foszfor-oxibromiddal, foszfor-pentabromiddal vagy foszfor-pentakloriddal kezelve (IV) általános képletű dihalogén közbenső termékhez jutunk. A diklór- vagy dibróm- közbenső termékeket kívánt esetben difluor közbenső terméké alakíthatjuk át a vegyületet hidrogén-fluoriddal kezelve. Egy következő lépésben jód reagenst, mint kálium-jodidot vagy tetrabutil-ammonium-jodidot alkalmazva jód közbenső termék képződik a reakcióelegyben anélkül, hogy a tiszta anyagot elkülönítenénk. Az így nyert (IV) általános képletű dihalogén közbenső terméket (V) általános képletű nukleofil vegyülettel kezeljük forrásban lévő alkoholban vagy egyéb megfelelő oldószerben, mint tetrahidrofuranban (THF), dimetoxi-etánban (DME), dimetil-formamidban (DMF), dimetilszulfoxidban (DMSO) vagy hasonlóban, így (VI) általános képletű közbenső terméket kapunk. Ilyen kondenzáció végezhető oldószermentes olvadékban is sav-

val, mint sósavval, vagy bázissal, mint trietil-aminnal, vagy 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-énnel (DBU) katalizálva. A (VI) általános képletű vegyületeket (VII) általános képletű vegyületekkel reagáltatva kapjuk az (I-A) általános képletű találmány szerinti vegyületeket; ezen átalakítást megfelelő aprotikus oldószerben, így DMSO-ben, DMF-ben vagy oldószermentes közegben bázikus katalizátor, mint DBU vagy Cs_2CO_3 vagy korona éter, mint 18-korona-6 jelenlétében végezzük szobahőmérséklet és a forráspont közötti hőmérsékleten. Nyilvánvaló, hogy a kiindulási anyag természetétől függően választjuk ki a megfelelő oldószert, a katalizátort (amennyiben alkalmazunk), valamint a hőmérsékletet. Az (V) és (VII) általános képletű intermedier vegyületek némely esetben beszerezhetők a kereskedelembe, vagy pedig a szakember által előállíthatók jól ismert módszerek segítségével. Így például Martin I. és munkatársai közleménye szerint [Acta Chem. Scand., 49, 230 (1995)] előállíthatók azon (VII) általános képletű vegyületek, amelyekben Y jelentése $-\text{CH}_2-\text{O}-$ és Q^2 jelentése 2-aminokarbonilcsoporttal ($2-\text{CONH}_2$) szubsztituált 4-piridilcsoport.

Referencia táblázat a (II) általános képletű kiindulási vegyületek előállítására vonatkozóan

	A disav előállítása: Heffner, R.; Joullie, M. <i>Synth. Commun.</i> 21(8&9) 1055 (1991). A disav dimetil-észterre alakítható a kiindulási vegyületet metanolban forralva (visszafolyató hűtővel) katalitikus mennyiségű kénsav jelenlétében.
	Erlenmeyer, H.; von Meyenburg, H. <i>Helv. Chim. Acta.</i> 20, 204 (1937).

	Kereskedelmi forgalomban beszerezhető.
	Bickel, H.; Schmid, H., <i>Helv. Chim. Acta.</i> 36 664 (1953).
	Nicolaus, Mangoni. <i>Gazz. Chim. Ital.</i> 86 757 (1956).
	Rickert Alder., <i>Chem. Ber.</i> 70 1354 (1937).
	Mangoni, Nicolaus., <i>Gazz. Chim. Ital.</i> 86 757 (1956).
	Sice, J. J. <i>J. Org. Chem.</i> 19 , 70 (1954).
	Tanaka, Y. <i>Tetrahedron</i> . 29 , 3271 (1973).
	A disav előállítása: Tyupalo, N.; Semenyuk, T.; Kolbasina, O. <i>Russ. J. Phys. Chem.</i> 66 , 463 (1992). A disav dimetil-észterre alakítható a disavnak metanolos közegben katalitikus mennyiségű kénsav jelenlétében végzett forralásával (visszafolyató hűtővel). Másik lehetőségként a diészter előállításánál dimetil-acetilén-dikarboxilátot reagáltatunk diazometánnal.

B) Általános módszer

A B) reakcióvázlat szerint eljárva állíthatók elő az (I-B) általános képletű vegyületek, amelyek képletében M, X és Q² jelentése a fentiekben megadottal azonos, Y jelentése -CH₂-O-, -CH₂-S-, -CH₂-NH-, -O-, -S- vagy -NH-. Az irodalomban ismertetett módszer szerint [Tomisawa és Wang, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 2607-2612 (1973)] (VIII) képletű izokarboxizirilt (1-izokinolinont) PBr₅-tel reagáltatunk olvadékban,

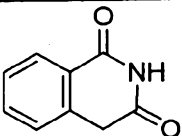
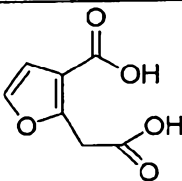
amikor is (IX) képletű 1,4-dibróm-izokinolint kapunk. A (IX) képletű közbenső terméket (V) általános képletű nukleofil vegyülettel kezelve forrásban lévő alkoholos közegben (visszafolyató hűtővel) (X) általános képletű közbenső terméket kapunk. Ezen kondenzáció végezhető oldószermentes olvadékban is savval, mint sósavval vagy bázissal, mint trietil-aminnal vagy 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én-nel (DBU) katalizálva. A (X) általános képletű vegyületeket (VII) általános képletű vegyületekkel reagáltatva (I-B) általános képletű találmány szerinti származékokhoz jutunk; a reakciót megfelelő aprotikus oldószerben, így DMSO-ban, DMF-ben vagy oldószertől mentes közegben bázikus katalizátor, mint DBU vagy Cs_2CO_3 jelenlétében végezzük magasabb hőmérsékleten. Ez a módszer legeredményesebben alkalmazható, amennyiben Y jelentése $-\text{CH}_2-\text{S}-$ vagy $-\text{S}-$.

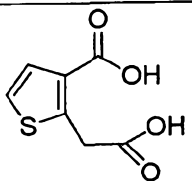
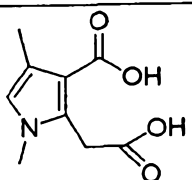
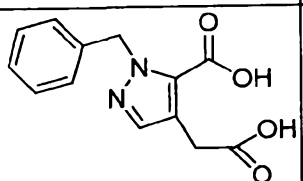
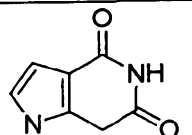
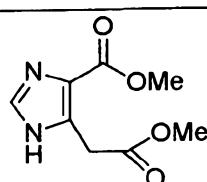
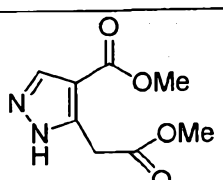
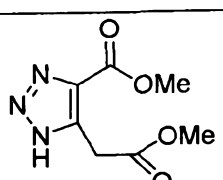
C) Általános módszer

A C) reakcióvázlat szerint eljárva állíthatjuk elő azon (I-C) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében M, X, R^1 , R^2 , m és Q^2 jelentése a fentiekben megadottal azonos. Ezen módszernél m értéke előnyösen 0, továbbá R^1 és R^2 a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak kondenzált benzol vagy kondenzált 5 tagból álló aromás heterociklusos gyűrűt képeznek. A (XI) általános képletű kiindulási vegyület a kereskedelmi forgalomban beszerezhető, vagy az alábbi referencia táblázatban bemutatott ismert módszerrel előállítható. A (XI) általános képletű kiindulási vegyületet karbamiddal vagy ammóniával reagáltatva (XII) általános képletű imid-származékokhoz jutunk, a reakciót általában magasabb hőmérsékleten és nyomás alatt (ammónia esetében) végezzük. Az így nyert imid vegyületet (XIII) általános képletű aldehiddel reagáltatva ecetsav és piperidin jelenlétében az elegy forráspontjának hőmérsékletén (visszafolyató hűtő alkalmazásával) (XIV) általános képletű

közbenső termékhez jutunk. Ezen vegyületet nátrium-bórhidriddel reagáltatva metanolos vagy egyéb megfelelő oldószeres közegben (XV) általános képletű közbenső terméket kapunk; a reakciót Elliott, I. W. és Takekoshi Y. közleményében bemutatottak szerint végezzük [J. Heterocyclic Chem., **13**, 597 (1976)]. A (XV) általános képletű vegyületeket megfelelő halogénezőszerezrel, mint POCl_3 -mal, POBr_3 -mal, PCl_5 -tel, PBr_5 -tel vagy tionil-kloriddal kezelve (XVI) általános képletű halogén közbenső termékhez jutunk, e vegyületet (V) általános képletű nukleofil vegyülettel reagáltatva forrásban lévő alkoholos közegben (visszafolyató hűtővel) (I-C) általános képletű találmány szerinti vegyületeket kapunk. Ezen kondenzáció elvégezhető oldószertől mentes olvadék formájában is savval, mint sósavval vagy bázissal, mint trietil-amminnal vagy 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én-nel (DBU) katalizálva. Másik lehetőségként az (V) általános képletű reagenst (XV) általános képletű közbenső termékkel kondenzálva (I-C) általános képletű találmány szerinti vegyülethez jutunk; a kondenzációnál a két komponenst P_2O_5 jelenlétében olvadékban hőkezeljük. Ez utóbbi módszer különösen eredményes, amennyiben X jelentése amin kapcsolócsoport.

Referencia táblázat a kiindulási vegyületek előállításának ismertetésére

	Kereskedelmi forgalomban beszerezhető
	Kereskedelmi forgalomban beszerezhető

	Ames, D.E., és Ribeiro, O., <i>J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1</i> , 1390. (1975)
	Carson J.R. and Wong S., <i>J. Med. Chem.</i> , 16 , 172 (1973).
	Yasuyuki, K és munkatársai: <i>J. Org. Chem.</i> , 51 , 4150 (1986).
	Schneller, és munkatársai : <i>J. Med. Chem.</i> , 21 , 990 (1978).
	Robins R.K. és munkatársai: <i>J. Org. Chem.</i> , 28 , 3041 (1963).
	Gupta, P. és munkatársai: <i>J. Heterocycl. Chem.</i> , 23 , 59 (1986).
	Meyer, R. B. és munkatársai: <i>J. Heterocycl. Chem.</i> 17 , 159 (1980).

D) Általános módszer

Az (I-D-2) általános képletű vegyületek - ahol a képletben R^1 , R^2 , R^6 , M, X, Y, G^3 és Z jelentése a fentiekben megadottal azonos, továbbá q értéke 0 vagy 1, egyszerű módon állíthatók elő a D) reakcióvázlat sze-

rint. Így (I-D-1) általános képletű, piridilcsoporttal szubsztituált piridazin-vegyületeket vagy piridin-származékokat (XVII) általános képletű formamidok alkalmazásával (I-D-2) általános képletű szubsztituált 2-aminokarbonil-piridin-származékokká alakíthatunk át; ezen művelet hidrogén-peroxid és vassó jelenlétében történik Minisci és munkatársai módszere szerint [Tetrahedron, **41**, 4157 (1985)]. Ezen módszer legelőnyösebben végezhető az esetben, ha R^1 és R^2 együttesen kondenzált aromás heterociklusos gyűrűt vagy kondenzált aromás karbociklusos gyűrűt képez. Amennyiben Z jelentése CH, továbbá R^1 és R^2 nem képez kondenzált aromás gyűrűt, úgy egy izomer oldallánc képződik, amelyben Z jelentése CCONHR⁶; az így képződött mellékterméket kromatográfiás tisztítással távolítjuk el az előállítani kívánt vegyülettől.

E) Általános módszer

Az (I-E-1) és (I-E-2) általános képletű vegyületek előállítása, ahol a képletben R^1 , R^2 , R^6 , M, X, Y, G^3 és Z jelentése a fentiekben megadottal azonos, továbbá q értéke 0 vagy 1, és R^3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, előnyösen az E) reakcióvázlat szerint történhet. Ennek értelmében az (I-D-1) általános képletű, piridinnel szubsztituált piridazinszármazékokat vagy piridin-vegyületeket (I-E-1) általános képletű szubsztituált 2-alkoxikarbonil-piridin-származékokká alakítjuk át (XVIII) általános képletű monoalkil-oxalátok alkalmazásával, e műveletet $S_2O_8^{2-}$, sav és katalitikus mennyiségű $AgNO_3$ jelenlétében végezzük Coppa F. és munkatársai közleményében ismertetett módszer szerint [Tetrahedron Letters, **33** (21), 3057 (1992)]. Az R^3 helyében hidrogénatomot tartalmazó (I-E-1) általános képletű vegyületek az észter hidrolízisével állíthatók elő, a hidrolízist bázis, mint nátrium-hidroxid jelenlétében végezzük metanol/vízből álló közegben. Azon (I-E-2) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R^6 jelentése egymástól függetlenül

a fentiekben megadottal azonos, de előnyösen mindkét R^6 jelentése hidrogénatomtól eltérő, az (I-E-1) általános képletű savszármazékból kiindulva állíthatók elő, ahol R^3 jelentése hidrogénatom, e vegyületet (XIX) általános képletű aminnal kezelve egy kapcsolószer, mind DCC (diciklohexil-karbodiimid) jelenlétében. Ez a módszer legelőnyösebben akkor alkalmazható, ha R^1 és R^2 együttesen kondenzált aromás heterociklusos vagy kondenzált aromás karbociklusos gyűrűt képez. Amennyiben Z jelentése CH, továbbá R^1 és R^2 nem képez kondenzált aromás gyűrűt, az első lépésben egy izomer melléktermék képződik, amelynek képletében Z jelentése CCO_2R^3 ; az így képződött mellékterméket kromatográfiás művelettel lehet az előállítani kívánt terméktől eltávolítani.

F) Általános módszer

Azon (I-F) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében M, Q^2 és X jelentése a fentiekben megadottal azonos, m értéke 1-5, továbbá R^1 és R^2 együttesen a szénatomokkal, amelyekhez kapcsolódnak, 5-tagú kondenzált aromás heterociklusos gyűrűt képeznek, az F reakcióvázlat szerint állíthatók elő. A könnyen hozzáférhető (XX) általános képletű, kiindulási anyagként alkalmazott heterocikliklilkarbonsavat butil-lítiummal, majd ezután dimetil-formamiddal reagáltatjuk, így (XXI) általános képletű aldehid vegyülethez jutunk. A (XXI) általános képletű vegyületet hidrazinnal reagáltatva (XXII) általános képletű piridazinonhoz jutunk. E vegyületet megfelelő halogénezőszerrel, mint $POCl_3$ -mal, $POBr_3$ -mal, PCl_5 -tel, PBr_5 -tel vagy tionil-kloriddal kezelve halogén közbenső terméket kapunk, ezt (V) általános képletű nukleofil vegyülettel reagáltatva forrásban lévő alkoholos közegben (visszafolyató hűtővel) (XXIII) általános képletű közbenső terméket kapunk. Ezen kondenzációk elvégezhetők oldószertől mentes olvadékban is savval, mint sósavval, vagy bázissal, mint trietil-aminnal vagy 1,8-diazobiciklo[5.4.0]undec-7-én-

-nel (DBU) katalizálva. Másik lehetőségként az (V) általános képletű reagenst kondenzáltathatjuk (XXII) általános képletű közbenső termékkel is, ezen két komponenst olvadék formájában P_2O_5 -tel hőkezelve, így (XXII) általános képletű vegyületet kapunk. Ez utóbbi módszer különösen eredményesen alkalmazható, amennyiben X jelentése egy amin kapcsoló csoport. A (XXIII) általános képletű Reissert vegyület előállítás és alkilezése (XXIV) általános képletű halogeniddel Popp F. D. általános módszere szerint végezhető [Heterocycles, 14, 1033 (1980)]; így (XXV) általános képletű közbenső termékhez jutunk. Ezen (XXV) általános képletű vegyületet bázissal kezelve (I-F) általános képletű találmány szerinti vegyületet kapunk.

G) Általános módszer

Az (I-G) általános képletű vegyületeket, ahol a képletben M, Q^2 és X jelentése a fentiekben megadottal azonos, m értéke 1-4, továbbá R^1 és R^2 együttesen a szénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, 5 tagból álló kondenzált aromás heterociklusos gyűrűt képeznek, a G) reakcióvázlat szerint állíthatók elő. Az F) reakcióvázlat szerint nyert (XXI) általános képletű aldehideket nátrium-bór-hidriddel redukálva hidroxisav-származékot kapunk, ezt a szakember számára jól ismert módszerrel laktonná alakítva, így toluolszulfonil-kloriddal történő kezeléssel (XXVI) általános képletű lakton-származékhoz jutunk. A (XXVI) általános képletű közbenső terméket (XIII) általános képletű aldehiddel kondenzálva egy bázis, mint nátrium-metoxid jelenlétében általában oldószeres közegben, így metanolban forralás közben (visszaflowoló hűtővel) (XXVII) általános képletű közbenső termékhez jutunk. A (XXVII) általános képletű vegyületet hidrazinnal vagy előnyösen hidrazin-hidráttal reagáltatva 100-150 °C hőmérsékleten, (XXVIII) általános képletű közbenső terméket kapunk. A (XXVIII) általános képletű köz-

benső termék I-G általános képletű találmány szerinti vegyületté alakítható át a C) módszernél leírtak szerint, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként nem (XV) általános képletű vegyületet, hanem (XXVIII) általános képletű vegyületet alkalmazunk.

H) Általános módszer

A (I-H) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R^1 , R^2 , M, X, R^6 , q és G^3 jelentése a fentiekben megadottal azonos, a H reakcióvázlat szerint (H módszer) állíthatók elő. Ezen módszert Martin és munkatársai ismertették [Martin I., Anvelt, J., Vares, L.; Kuehn, I., Claesson, A., Acta Chem. Scand., 49, 230-232 (1995)], vagy alkalmazhatók a fenti D) vagy E) módszerek is, kiindulási anyagként a könnyen hozzáférhető (XXX) általános képletű piridin-4-karbonsav-észter szerepel, ez (XXXI) általános képletű vegyületté alakítható. Martin és munkatársai közleményében leírtak szerint az észter vegyület redukcióját enyhe redukálószerrel, mint $NaBH_4$ -gyel végezzük, oly módon, hogy az amid szubsztituens változatlan maradjon, így (XXXII) általános képletű alkohol-származékhoz jutunk. Az így nyert alkoholt azután egy bázissal, mint DBU-val vagy Cs_2CO_3 -mal hőkezelve, és az A) módszernél szereplő (VI) képletű halogén piridazinnal reagáltatva vízmentes körülmények között (I-H) általános képletű találmány szerinti vegyülethez jutunk.

I) Általános módszer

Az (I-I) általános képletű találmány szerinti vegyületek, ahol a képletben R^1 , R^2 , M, X, R^6 , q és G^3 jelentése a fentiekben megadottal azonos, és W jelentése vegyértékkötés vagy $-CH_2-$ csoport, az I) reakcióvázlat szerint állíthatók elő. Ez a módszer különösen eredményesen alkalmazható, amennyiben q értéke 1, és (XXXIII) általános képletű vegyületként 4-klór-piridin szerepel. Másik lehetőségként alkalmazhatók a művelethez egyéb 4-halopiridin-származékok is, mint például 4-

-fluorpiridin vagy 4-brómpiridin. Így a könnyen hozzáférhető (XXXIII) általános képletű 4-halopiridin-származékokat (XXXIV) általános képletű közbenső termékekké alakíthatjuk át, az átalakítás végezhető a D vagy E módszer szerint, kiindulási anyagként 4-halopiridint alkalmazva a fentiekben említett (I-D-1) kiindulási vegyületek helyett. A (XXXIV) általános képletű vegyületeket kálium- vagy nátrium-hidrogén-szulfiddal reagáltatva (XXXV) általános képletű tiol-származékhoz jutunk. Másik lehetőségként a H módszernél szereplő (XXXII) általános képletű közbenső termékben lévő alkoholcsoportot metánszulfonil-kloriddal és megfelelő bázissal, mint trietil-aminnal reagáltatva kilépő csoporttá alakítjuk át, a műveletet hűtés közben végezzük annak érdekében, hogy a polimer képződés minimális maradjon, majd az így nyert közbenső terméket kálium- vagy nátrium-hidrogén-szulfiddal reagáltatva (XXXVI) általános képletű tiol-származékhoz jutunk. Az így nyert (XXXV) vagy (XXXVI) általános képletű tiol vegyületeket az A) módszernél szereplő (VI) általános képletű közbenső vegyülettel és egy megfelelő bázissal, mint diizopropiletilaminnal vagy Cs_2CO_3 -mal reagáltatva DMF-ben vagy egyéb alkalmas vízmentes oldószerben vagy oldószer nélkül (I-D-9) általános képletű vegyületeket kapunk.

J) Általános módszer

Az (I-J-1) vagy (I-J-2) általános képletű találmány szerinti vegyületek - ahol a képletben R^1 , R^2 , M, X, W és G^3 jelentése a fentiekben megadottal azonos és ahol a vegyületekben egy szulfoxid vagy szulfon-csoport van jelen, egyszerű módon a J) reakcióvázlat szerint állíthatók elő. Ennek értelmében kiindulási anyagként (I-I) általános képletű vegyületet (az I módszer szerint előállítva) (ahol a vegyület tioéter-csoportot tartalmaz G^1 , G^3 vagy G^4 vagy Y részeként) szulfoxidcsoportot tartalmazó (I-J-1) általános képletű találmány szerinti vegyületté

alakíthatunk oly módon, hogy a kiindulási vegyületet metilén-kloridos vagy kloroformos közegben 1 ekvivalens mennyiségű m-klór-perbenzoesavval kezeljük [MCPBA, Synth. Commun., **26**, 10, 1913-1920 (1996)], vagy pedig nátrium-perjodáttal kezeljük vizes metanolos közegben 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten [J. Org. Chem., **58**, 25, 6996-7000 (1993)]. A különböző N-oxid vegyületeket és (I-J-2) általános képletű szulfon vegyületet tartalmazó mellékterméket kromatográfiás művelettel tisztíthatjuk. Az (I-J-2) általános képletű szulfonszármazékok egy további ekvivalens mennyiségű MCPBA-val történő kezeléssel állíthatók elő, vagy pedig végezhető kálium-permanganátos oxidáció is ecetsav/víz elegyben [Eur. J. Med. Chem. Ther., **21**, 1, 5-8 (1986)] vagy az oxidációhoz alkalmazható hidrogén-peroxid is ecetsavas közegben [Chem. Heterocycl. Compd., **15**, 1085-1088 (1979)]. Az esetben, ha a nemkívánatos N-oxidok jelentős mennyiségben képződnek, úgy e vegyületek visszaalakíthatók a kívánt szulfoxid vagy szulfonszármazékká etanol/ecetsavas közegben aktívszenes palládium katalizátor jelenlétében hidrogénezést végezve [Yakugaku Zasshi, **69**, 545-548 (1949), Chem. Abstr., 4474 (1950)].

K) általános módszer

Az (I-K) általános képletű találmány szerinti vegyületek, ahol a képletben R^1 , R^2 , M, X és Q^1 jelentése a fentiekben megadottal azonos, a K) reakcióvázlat szerint egyszerű módszerrel állíthatók elő. A kiindulási vegyületként alkalmazott (XXXVII) általános képletű vegyületek a szakember által jól ismert módszerekkel állíthatók elő. Így például azon (XXXVII) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^1 és R^2 együtt azon szénatomokkal, amelyekhez kapcsolódnak, 2,3-szubsztituált tiofén, furán, pirrol, ciklopentadienil, oxazol vagy tiazol gyűrűt képeznek, a kémiából jól ismert módszerrel állíthatók elő [J. Org. Chem., **46**,

211 (1981)], majd a képződött terc-butil-észter trifluor-ecetsavval hidrolizálható. A pirazol kiindulási vegyület előállítható 2-oxo-3-pentin-1,5-disavnak diazometánnal történő reakciójával [J. Chem. Phys., **60**, 1597 (1974)]. Azon kiindulási vegyületek, ahol a képletben R^1 és R^2 együtt a szénatomokkal, amelyekhez kapcsolódnak, fenilcsoportot képeznek, Cymerman-Craig és munkatársai módszere szerint állíthatók elő [Cymerman-Craig és munkatársai: Aust. J. Chem., **9**, 222, 225 (1956)]. Az R^1 és R^2 helyében rövid szénláncú alkilcsoportot tartalmazó (XXXVII) általános képletű vegyületek egyszerű módon állíthatók elő a CH 482 415 számú szabadalmi leírás szerint [Chem. Abstr., 120261u, (1970)]. Az így előállított (XXXVII) általános képletű nyers disavat ezután hidrazinnal kezelve (XXXVIII) általános képletű piridazinon-származékok állíthatók elő [a speciális reakciókörülményeket Vaughn, W. R.; Baird, S. L. ismertetik: J. Am. Chem. Soc., **68**, 1314 (1946)]. A (XXXVIII) általános képletű piridazinon-származékokat klórozószerrel, mint foszfor-oxikloriddal kezelve diklór közbenső termékhez jutunk, ezt a vizes feldolgozás során hidrolizálva (XXXIX) általános képletű klórpíridazin keletkezik. Az így nyert (XXXIX) általános képletű sav-származékot (V) általános képletű nukleofil vegyülettel kezelve bázis, mint nátrium-hidrid jelenlétében oldószerként DMF-et alkalmazva vagy oldószer nélkül végezve a műveletet (XXXX) általános képletű savszármazékot kapunk; az így nyert (XXXX) általános képletű vegyületet redukálószerrel, mint például $BH_3 \cdot THF$ -fel kezelve [Tilley, J. W.; Coffen, D. L.; Schaer, B. H.; Lind, J., J. Org. Chem., **52**, 2469 (1987)] (XXXXI) általános képletű alkohol-származékot kapunk. E vegyületet bázissal és adott esetben szubsztituált 4-halogén-píridil-, adott esetben szubsztituált 4-halogén-pirimidil- vagy adott esetben szubsztituált 4--halogén-píridazil-vegyülettel [(XXXXII) általános képletű vegyület]

reagáltatva (I-K) általános képletű találmány szerinti vegyülethez jutunk [a speciális reakciókörülményeket lásd Barlow, J. J., Block, M. H., Hudson, J. A.; Leach, A.; Longridge, J. L.; Main, B., Nicholson S., J. Org. Chem., 57, 5188 (1992) közleményében].

L) Általános módszer

Azon (I-L) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^1 , R^2 , M, X és Q^1 jelentése a fentiekben megadottal azonos, az L reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő. Eszerint (XXXXI) általános képletű alkohol-származékot (előállítás a K módszer szerint) metánszulfonil-kloriddal reagáltatunk megfelelő bázis jelenlétében, majd kálium- vagy nátrium-hidrogén-szulfiddal végzünk kezelést, amikor is (XXXXIII) általános képletű tiol-vegyülethez jutunk. Az így nyert tiol vegyületet ezután a K) módszerrel is alkalmazott (XXXXII) általános képletű 4-halogén-piridinnel reagáltatjuk megfelelő bázis, mint trietil-amin jelenlétében, amikor is (I-K) általános képletű vegyülethez jutunk. Másik lehetőségként (XXXXI) általános képletű vegyületet a szakember számára jól ismert módszerekkel (XXXXIV) általános képletű közbenső terméké alakítunk, majd az így nyert halogenidet (XXXXV) általános képletű tiol-vegyülettel reagáltatjuk; így (I-K) általános képletű vegyülethez jutunk. A (XXXXIV) általános képletű közbenső terméket KHS-sel vagy NaHS-sel kezelve ez (XXXXIII) általános képletű közbenső terméké alakítható. A (XXXXV) általános képletű reagensek kereskedelmi forgalomban beszerezhetők, mint például a 4-merkaptopiridin, vagy pedig a szakember számára jól ismert módszerrel, mint a fentiekben bemutatott I) módszerrel előállíthatók.

Kísérleti rész

1. példa

1-(4-Klórphenilamino)-4-(4-piridiltio)izokinolin előállítása

[(1) képletű vegyület]

1. lépés

Az (1-1) képletű közbenső termék előállítása

2,90 g (19,07 mmol) izokarbonsztril (2-hidroxiizokinolin) és 14,40 g (33,68 mmol) foszfor-pentabromid elegyét 140 °C hőmérsékleten megömllesztjük. Az ömledék vörös színű folyadékot képez, majd mintegy 10 perc eltelte után a reakcióelegy megszilárdul, az elegyet ekkor lehűtjük. A reakcióelegyet apróra törjük, majd jeges vízhez öntjük. Az így nyert szilárd anyagot leszűrjük és levegőn szárítjuk; 5,50 g terméket kapunk 96 %-os hozammal; olvadáspont: 94-96 °C; $R_f = 0,66$ (40 % etil-acetát/hexán).

2. lépés

(1-2) képletű vegyület előállítása

1,00 g (3,49 mmol) 1. lépés szerint előállított 1,4-dibróm-izokinolin [(1-1) képletű közbenső termék] és 4-klóranilin elegyét 140 °C hőmérsékleten megömllesztjük. A reakcióelegy sötétvörös folyadékot képez, mintegy 10 perc után megszilárdul. A reakcióelegyet ekkor apróra törjük, majd metanol/THF 50:50 arányú elegyével eldörzsöljük, szűrjük, a szűrőn maradt anyagot levegőn szárítjuk; a terméket további tisztítás nélkül használjuk fel; 0,75 g terméket kapunk 64,4 tömeg%-os hozammal; olvadáspont: 260-623 °C; $R_f = 0,58$ (40 % etil-acetát/hexán).

3. lépés

(1) képletű vegyület előállítása

0,05 g (0,1498 mmol) 1-(4-klóranilin)-4-brómizokinolin és 0,02 g (0,18 mmol) 4-merkaptopiridin elegyét 140 °C hőmérsékleten mintegy 10 perc alatt megömlesztjük. Az így kapott reakcióelegyet 1000 mikronos preparatív lemezen tisztítjuk (oldószerként 5 % metanol/hexán elegyet alkalmazva). 0,0103 g terméket kapunk 19 %-os hozammal; olvadáspont: 192-195 °C. $R_f = 0,50$ (40 % etil-acetát/hexán). Az így nyert vegyületet az (1) képlet szemlélteti.

2. példa

1-(Indán-5-ilamino)-4-(4-piridiltio)izokinolin előállítása [(2) képletű vegyület]

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, a cím szerinti vegyület előállításához a 2. lépésben 5-aminoindánt alkalmazunk az 1. példa 2. lépésénél említett 4-klóranilin helyett; olvadáspont: 100-103 °C; TLC R_f 0,40 (40 % etil-acetát/hexán).

3. példa

1-(Benzotiazol-6-ilamino)-4-(4-piridiltio)izokinolin előállítása [(3) képletű vegyület]

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, a cím szerinti vegyület előállításánál a 2. lépésben 6-aminobenzotiazolt alkalmazunk az 1. példában szereplő 4-klóranilin helyett.

TLC R_f 0,36 (5 % metanol/metilén-klorid); MS = 387.

4. példa

1-(4-Klórfenilamino)-4-(4-piridilmetil)izokinolin előállítása [(4) képletű vegyület]

1. lépés:

(4-1) képletű vegyület előállítása

770 mg (4,78 mmol) homoftalimidet, 0,469 ml (4,78 mmol) 4-piridinkarboxaldehidet és 0,5 ml piperidint 25 ml ecetsavval elegyítünk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 óra hosszat forraljuk. Az így nyert elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük. A keletkezett szilárd terméket szűréssel elkülönítve, 4x10 ml vízzel mosva és vákuumban szárítva 920 mg (3,67 mmol) terméket kapunk 77 %-os hozammal; a termék a (4-1) képletű vegyület Z és E izomerjének elegyéből áll. Az ^1H -NMR (DMSO-d_6) komplex proton jelek az aromás régióban az E és Z izomer jelenlétének tulajdoníthatók. MS ES 251 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 252 ($\text{M}+2\text{H}$) $^+$.

2. lépés

(4-2) képletű vegyület előállítása

1,70 g (6,8 mmol) kiindulási vegyület 250 ml metanollal készült szuszpenziójához 0 °C hőmérsékleten óvatosan 3,0 g (79 mmol) nátrium-bórhidridet adunk. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 1 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet 10 ml vízzel meghígítjuk, majd 10 percig tovább keverjük. Az így nyert elegyet betöményítve az oldószert eltávolítjuk. A maradékhoz 100 ml jeges vizet adunk, a pH-t 2 n HCl oldattal 2-es értékre állítjuk. Az elegyet 10 percig keverjük, majd 2 n NaOH oldat hozzáadásával a pH-t mintegy 11-es értékre állítjuk. Az így nyert oldatot 4x100 ml CH_2Cl_2 -vel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (metanol/diklór-metán 1:10 térfogat/térfogat) 400 mg (4-2) képletű cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyag formájában (1,70 mmol, 25 %-os hozam). ^1H -NMR (MeOH-d_4) 8.33 to 8.39 (m, 4H), 7.50 to 7.68 (m, 3H), 7.30-7.31 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 4.15 (s, 2H); MS ES 237 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 238 ($\text{M}+2\text{H}$); TLC (1:10 v/v metanol/diklór-metán) R_f = 0.40.

3. lépés

(4) képletű vegyület előállítása

178 mg (1,40 mmol) 4-klóranilin, 396 mg (1,40 mmol) foszfor-pentoxid és 193 mg (1,40 mmol) trietilamin-hidroklorid elegyét keverés és argongáz bevezetése közben 200 °C hőmérsékleten 1,5 óra hosszat hőkezeljük, amíg homogén ömledék nem képződik. Az ömledékhez 82 mg (0,35 mmol) kiindulási vegyületet adunk. A reakcióelegyet 200 °C hőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük. Az így nyert sötét színű szilárd masszát 100 °C hőmérsékletre lehűtjük. 5 ml metanol és 10 ml víz hozzáadása után a reakcióelegyet mindaddig ultrahanggal kezeljük, amíg a sötét színű massa oldhatóvá nem válik. 40 ml diklórmétán hozzáadása után az elegy pH-ját mintegy 10-es értékre állítjuk. A szerves fázist elkülönítjük, a vizes fázist 3x20 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. Preparatív TLC lemezen tisztítást végezve (metanol/diklórmétán 1:10 térfogat/térfogat) 26 mg cím szerinti (4) képletű vegyületet kapunk sárga színű szilárd anyag formájában (0,08 mmol, 22 %-os hozam). ¹H-NMR (MeOH-d₄) 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.55 - 7.77 (m, 5H), 7.27 - 7.33 (m, 4H), 4.31 (s, 2H); MS ES 346 (M+H)⁺; TLC (1:10 v/v metanol/diklór-metán) R_f = 0.45.

5. példa

1-(Benzotiazol-6-ilamino)-4-(4-piridilmetil)izokinolin előállítása [(5) képletű vegyület]

A 4. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 6-amino-benzotiazolt alkalmazunk a 4. példa 3. lépésében szereplő 4-klóranilin helyett. ¹H-NMR (MeOH-d₄) 9,08 (s, 1H), 8,37 - 8,59 (m, 4H), 7,79

- 8,01 (m, 2H), 7,60 - 7,78 (m, 4H), 7,30 (d, 2H), 4,34 (s, 2H); MS ES 369 (M+H)⁺; TLC (1:4 v/v hexán-etil-acetát) R_f = 0,20.

6. példa

1-(indan-5-ilamino)-4-(4-piridilmetil)izokinolin előállítása [(6) képletű vegyület]

A 4. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 5-aminoindánt alkalmazunk a 4. példa 3. lépésében szereplő 4-klóranilin helyett. ¹H-NMR (MeOH-d₄) 8,35 (m, 3H), 7,46 - 7,77 (m, 5H), 7,15 - 7,27 (m, 4H), 4,26 (s, 2H), 2,87 - 2,90 (m, 4H), 2,05 - 2,10 (m, 2H); MS ES 352 (M+H)⁺; TLC (1:4 v/v hexán-etil-acetát) R_f = 0,25.

7. példa

1-(3-Fluor-4-metilfenilamino)-4-(4-piridilmetil)izokinolin előállítása [(7) képletű vegyület]

A 4. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 3-fluor-4-metilanilint alkalmazunk a 4. példa 3. lépésében szereplő 4-klóranilin helyett. ¹H-NMR (MeOH-d₄) 8,34 (d, 3H), 7,87 (s, 1H), 7,54 - 7,69 (m, 4H), 7,10 - 7,31 (m, 4H), 2,22 (s, 3H); MS ES 344 (M+2H)⁺; TLC (1:4 v/v hexán-etil-acetát) R_f = 0,20.

8. példa

4-(4-Klórfenilamino)-7-(4-piridilmetoxi)tieno-[2,3-d]piridazin előállítása [(8) képletű vegyület]

1. lépés

(8-1) képletű vegyület

2 liter térfogatú háromnyakú száraz gömblombikot mechanikus keverővel és adagolótölcsérrel szerelünk fel. A lombikba argongáz védelme

alatt 25 g (195 mmol) 2-tiofénkarbonsav 500 ml vízmentes THF-fel készült oldatát adagoljuk. Az elegyet szárazjég/izopropanol fürdővel -78 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd 30 percig keverjük. Ezután 30 perc alatt hexánnal készült n-butil-lítium-oldatot (172 ml, 2,5 mol/l koncentrációjú) csepegtetünk az elegyhez. A reakcióelegyet további 1 óra hosszát -78 °C hőmérsékleten tartjuk, majd keverés közben vízmentes szén-dioxid atmoszférát létesítünk. A szén-dioxid hozzáadásával a reakcióelegy besűrűsödik. A reakcióelegyet további egy óra hosszát -78 °C-on tartjuk, majd hagyjuk -10 °C-ra felmelegedni. A reakciót 213 ml 2 n HCl hozzáadásával leállítjuk, majd az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A fázisokat elkülönítjük, a vizes fázist 3x200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd rotációs bepárlón betöményítjük. A barna színű szilárd anyagot forró izopropanolból átkristályosítva és egy éjszakán át vákuumban szárítva 27,3 g előállítani kívánt (8-1) képletű tiofén-2,3-dikarbonsavat kapunk (159 mmol, 82 %-os hozam); ¹H NMR (DMSO-d₆) 7,69 (d, J= 1,5, 1), 7,38 (d, J = 4,8, 1); ES MS (M+H)⁺= 173; TLC (kloroform-MeOH-víz, 6:4:1); R_f= 0,74.

1A. lépés

Másik lehetőségként kiindulási anyagként 3-tiofénkarbonsavat alkalmazunk az 1. lépésben szereplő 2-tiofénkarbonsav helyett, így fentivel azonos termékhez jutunk.

2. lépés

(8-2) képletű vegyület előállítása

1 liter térfogatú gömblombikot keverővel és visszafolyató hűtővel szerelünk fel. A lombikba 62 g (360 mmol) 1. lépés szerint előállított vegyület 500 ml MeOH-val készült oldatát és katalitikus mennyiségű (mintegy 5 ml) H₂SO₄-et töltünk. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő

alkalmazásával keverés közben 24 óra hosszat forraljuk. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, és rotációs bepárlón betöményítjük. A barna színű elegyet szilikagélen kromatográfiás művelettel tisztítjuk (hexán/EtOAc 80:20 $\rightarrow$ 60:40 gradiens). 21,2 g előállítani kívánt (8-2) képletű dimetil-tiofén-2,3-dikarboxilátot kapunk (106 mmol, 31 %-os hozam); ^1H NMR (DMSO-d_6) 7,93 (d, $J = 4,8, 1$), 7,35 (d, $J=4,8, 1$), 3,8 (d, $J=1, 6$); ES MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 201$; TLC (Hexán-EtOAc, 70:30); $R_f=0,48$.

3. lépés

(8-3) képletű vegyület előállítása

250 ml térfogatú gömblombikot keverővel és visszafolyató hűtővel szerelünk fel. A lombikba 16 g (80 mmol) 2. lépés szerint előállított vegyületet, 6,6 ml (2,13 mmol) hidrazin-hidrárt és 77 ml EtOH-t töltünk, majd az elegyet 2,5 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, majd rotációs bepárlón betöményítjük. 50 ml víz hozzáadása után a szűrletet az oldhatatlan szilárd anyagtól elkülönítjük. A vizes fázist rotációs bepárlón betöményítve halványsárga színű szilárd anyaghoz jutunk. Az így nyert szilárd anyagot $50\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékleten egy éjszakán át vákuum szárítószekrényben szárítjuk. 12 g előállítani kívánt (8-3) képletű tieno-[2,3-d]piridazin-4,7-diont kapunk (71 mmol; 89 %-os hozam); ^1H NMR (DMSO-d_6) 7,85 (d, $J = 5,1, 1$), 7,42 (d, $J= 5,1, 1$); ES MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 169$; TLC (diklór-metán-MeOH, 60:40); $R_f = 0,58$.

4. lépés

B közbenső termék előállítása

(8-4) képletű vegyület

250 ml gömblombikot keverővel és visszafolyató hűtővel szerelünk fel. A lombikba 2,5 g (14,8 mmol) 3. lépés szerint előállított terméket, 45 ml (481 mmol) foszfor-oxikloridot és 4,57 ml (55 mmol) piridint

töltünk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 2,5 óra hossz-
 szat forraljuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, és
 jéghez öntjük. Az elegyet szétválasztjuk, a vizes fázist 4x75 ml kloro-
 formmal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáttal
 szárítva, majd rotációs bepárlón betöményítve sötétsárga színű szilárd
 termékhez jutunk. Az előállítani kívánt (8-4) képletű 4,7-diklór-
 -tieno [2,3-d] piridazin (B közbenső termék) hozama 1,5 g (7,3 mmol, 49
 %); olvadáspont: 260-263 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) 8,55 (d, J= 5,7, 1),
 7,80 (d, J= 5,7, 1); ES MS (M+H)⁺= 206; TLC (hexán- EtOAc, 70:30);
 R_f = 0,56. [Lásd még: Robba, M.; Bull, Soc, Chim, Fr., 4220-4235
 (1967)].

5. lépés

(8-5) képletű vegyület előállítása

250 ml térfogatú gömblombikot keverővel és visszafolyató hűtővel
 szerelünk fel. A lombikba 7,65 g (37,3 mmol) 4. lépés szerint előállított
 vegyület, valamint 4,76 g (37,3 mmol) 4-klóranilin 75 ml EtOH-val ké-
 szült oldatát töltjük. Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 3 óra
 hosszát forraljuk. 3 óra eltelte után a reakcióelegyből narancssárga színű
 szilárd csapadék válik le. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük,
 majd a szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük és hexánnal mossuk. Így
 6,5 g előállítani kívánt (8-5) képletű 7-klór-4-(4-klórphenilamino)tieno-
 [2,3-d] piridazint kapunk (21,89 mmol, 60 %-os hozam); olvadáspont:
 139-142 °C; ES MS (M+H)⁺= 297; TLC (Hexán- EtOAc, 60:40); R_f =
 0,48.

6. lépés

(8) képletű vegyület előállítása

150 ml térfogatú gömblombikot keverőpálcával és visszafolyató
 hűtővel látunk el. A lombikba 0,33 g (1,1 mmol) 5. lépés szerint előál-

lított termék, valamint 1,2 g (11,2 mmol) 4-piridilkarbinol 2,5 ml (16,7 mmol) DBU-val készült oldatát töltjük, majd az elegyet 125 °C hőmérsékleten 24 óra hosszat hőkezeljük. A még forró reakcióelegyhez 10 ml EtOAc-t adunk, majd az elegyet 10 ml vízhez töltjük. A fázisokat elkülönítjük, a vizes fázist 3x10 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd rotációs bepárlón betöményítjük. Az így nyert elegyet kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, diklórmétán/metanol/aceton 90:5:5) halványsárga színű szilárd termékhez jutunk. Az előállítani kívánt cím szerinti vegyület hozama: 0,03 g (0,08 mmol; 7,3 %); olvadáspont: 203-205 °C (bomlás); ES MS (M+H)⁺ = 369; TLC (diklórmétán/metanol/aceton, 95:2,5:2,5). R_f = 0,56.

9. példa

4-(4-Klórfenilamino)-7-(4-piridilmetoxi)furo[2,3-d]piridazin előállítása [(9) képletű vegyület]

1. lépés

(9-1) képletű vegyület előállítása

n-Butil-lítium-oldatot (hexánnal készült 2,5 mol/l koncentrációjú, 196 ml, 491 mmol) töltünk adagolótölcsérrel, argongáz bevezetővel és mechanikus keverővel ellátott 3 liter térfogatú háromnyakú gömblombikba. Az elegyet 500 ml vízmentes THF-fel meghígítjuk, és -78 °C hőmérsékletre lehűtjük. 25 g (223 mmol) 3-furánkarbonsav 500 ml THF-fel készült oldatát csepegtetjük a fenti elegyhez. Ezután az elegyet 1,5 óra hosszat keverjük, majd 1 óra hosszat vízmentes szén-dioxidot áramoltatunk át rajta. A reakcióelegyet hagyjuk fokozatosan -10 °C hőmérsékletre felmelegedni, az így nyert sűrű fehér színű szuszpenziót ezután 446 ml 2 n vizes HCl oldattal kezeljük. A két fázist elkülönítjük, a vizes fázist 3x300 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat



nátrium-szulfáttal szárítva, szűrve, majd betöményítve 44 g nyers (9-1) képletű nyers furán-2,3-dikarbonsavat kapunk narancssárga színű szilárd anyag formájában; az így nyert terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben. ^1H NMR (300 MHz, d_6 -aceton) δ 7,06 (d, $J = 1,7, 1$), 7,97 (d, $J = 1,7, 1$), 10,7 (bs, 2H); TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 6:4:1) $R_f = 0,56$.

2. lépés

(9-2) képletű vegyület előállítása

500 ml térfogatú száraz gömblombikot mágneses keverőpálcával és argongáz bevezetővel látunk el. A lombikba 44 g 1. lépés szerint előállított nyers dikarbonsav 250 ml MeOH-val készült oldatát töltjük. A reakcióelegyhez részletekben 80 ml (630 mmol) klór-trimetil-szilánt adagolunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 15,5 óra hosszat keverve, majd betöményítve olajat kapunk, ehhez 5 g szilikagélt adunk. Az elegyet 100 ml MeOH-ban szuszpendáljuk, majd az illó komponenseket eltávolítjuk. A 100 ml metanollal végzett szuszpendálást és az illó komponensek eltávolítását még kétszer megismételjük. Az így nyert maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (eluens: hexán/EtOAc 60:40) 38 g dimetil-furán-2,3-dikarboxilátot kapunk narancssárga színű olaj formájában (93 %-os hozam az 1. és 2. lépésre együtt számítva).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,81 (s, 3), 3,86 (s, 3), 6,71 (d, $J = 2,8, 1$), 7,46 (d, $J = 2,8, 1$); TLC (hexán/EtOAc 60:40) $R_f = 0,46$.

3. lépés

(9-3) képletű vegyület előállítása

500 ml gömblombikot argongáz bevezetővel, visszafolyató hűtővel és mágneses keverőpálcával szerelünk fel, a lombikba 44 g (236 mmol) dimetil-furán-2,3-dikarboxilát 250 ml EtOH-val készült oldatát töltjük. Az oldathoz 40 ml (3,0 mmol) hidrazin-hidrártot (55 % N_2H_4) adunk,

majd a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forrásig melegítjük. 5,5 óráig tartó forralás alatt lassan sárga színű szilárd anyag válik le. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük. Csökkentett nyomáson az illó komponenseket eltávolítva sárga színű pasztaszerű anyagot kapunk, amit vízben szuszpendálunk és leszűrünk. A sárga színű szilárd anyagot vízzel mossuk, majd 500 ml térfogatú, argongáz bevezetővel, visszafolyató hűtővel és mágneses keverőpálcával ellátott gömblombikba töltjük. A szilárd anyagot 200 ml 2 n vizes HCl oldattal szuszpendáljuk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. 4 óra eltelte után a narancssárga színű szuszpenziót szobahőmérsékletre lehűtjük és szűrjük. A szilárd anyagot vízzel alaposan átmosva és vákuumban szárítva 21,5 g (9-3) képletű 4,7-dioxo [2,3-d] fuopiridazint kapunk narancssárga színű szilárd anyag formájában (60 %-os hozam). ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 7,00 (d, $J = 2,1, 1$), 8,19 (d, $J = 2,1, 1\text{H}$), 11,7 (bs, 2H).

4. lépés

C közbenső termék előállítása; (9-4) képletű vegyület

1 liter térfogatú gömblombikot visszafolyató hűtővel, mágneses keverőpálcával és argongáz bevezetővel szerelünk fel. A lombikba 300 ml foszfor-oxi-kloridot és 30 ml piridint töltünk, majd az elegyhez 15,5 g (102 mmol) 3. lépés szerint előállított furán-származékot adunk; az így nyert narancssárga színű szuszpenziót visszafolyató hűtővel forraljuk. 4 óráig tartó forralás után a reakcióelegyből az illó komponenseket rotációs bepárlóval eltávolítjuk. A maradékot jégre öntjük, majd a vizes elegyet 4x250 ml CHCl_3 -mal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük, így 11,3 g (9-4) képletű 4,7-diklór [2,3-d] fuopiridazint (C közbenső termék) kapunk narancssárga-vörös színű

szilárd anyag formájában (59 %-os hozam); az így nyert terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben TLC (hexánok/EtOAc) $R_f = 0,352$; ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,40 (d, $J = 2,0, 1$), 8,63 (d, $J = 2,0, 1$).

5. lépés

(9-5A) és (9-5B) képletű vegyületek előállítása

100 ml térfogatú gömblombikot keverőpálcával, argongáz bevezetővel és visszafolyató hűtővel szerelünk fel, a lombikba 1,50 g (7,98 mmol) 4. lépés szerinti termék 40 ml etanollal készült oldatát töltjük. 1,02 g (7,98 mmol) klóranilint töltünk az elegyhez, majd a képződött szuszpenziót visszafolyató hűtő alkalmazásával forrásig melegítjük. A forralást 4 óra hosszat folytatjuk, ekkor az elegyet rotációs bepárlón betöményítjük. Az így nyert nyers narancssárga színű szilárd anyagot flash kromatográfiás oszlop tetejére töltjük, az oszlopot $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3 arányú elegyével eluáljuk; így 1,2 g sárga színű port kapunk, a termék 4-klór-7-[N-(4-klórphenil)amino][2,3-d]furopiridazin és 7-klór-4-[N-(4-klórphenil)amino]-[2,3-d]furopiridazin elegyéből áll (55 %-os hozam). TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3); $R_f = 0,7$; ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ a nagyobb arányban jelenlévő (9-5A) képletű izomernél: 7,40 (d, $J = 8,9,2$), 7,45 (d, $J = 2,0, 1$), 7,87 (d, $J = 9,2, 2$), 8,34 (d, $J = 2,0, 1$) 9,62 (s, 1); a kisebb arányban jelenlévő (9-5B) képletű izomernél: 7,28 (d, $J = 2,0, 1$), 7,40 (d, $J = 8,9, 2$), 7,87 (d, $J = 9,2, 2$), 8,48 (d, $J = 2,1, 1$), 9,88 (s, 1).

6. lépés

(9) képletű vegyület előállítása

25 ml térfogatú gömblombikot argongáz bevezetővel, mágneses keverővel és visszafolyató hűtővel szerelünk fel. 400 mg (1,4 mmol) 5. lépés szerint előállított terméket 782 mg (7,17 mmol) 4-piridilmetanol és

2,5 ml (16,7 mmol) 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én elegyéhez adunk, majd a szuszpenziót 125 °C hőmérsékletre felmelegítjük. 24 óra hosszát tartó keverés után a reakcióelegyet lehűtjük, majd közvetlenül egy oszlopkromatográfiás oszlop tetejére töltjük, az eluáláshoz CH₂Cl₂/MeOH 95:5 arányú elegyét alkalmazzuk. Az így nyert sárga színű olajat kromatográfiás művelettel fenti körülmények között tovább tisztítjuk, így három komponens elegyéhez jutunk. HPLC művelettel szétválasztást végzünk (C-18 oszlop, CH₃CN/H₂O 10:90 → 100:0 gradiens); így 13,7 mg (9) képletű cím szerinti vegyületet kapunk csaknem fehér színű szilárd anyag formájában (3 %-os hozam). TLC (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) = 0,19; op.: 198 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,60 (s, 2), 6,6 (d, J = 2,1, 1), 7,18 - 7,20 (m, 2), 7,35 - 7,43 (m, 6), 7,66 (d, J = 2,1, 1), 8,54 (d, J = 5,6, 2).

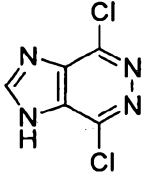
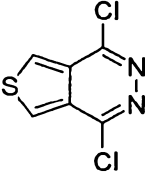
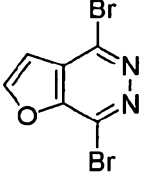
5A. és 6A. lépések

A cím szerinti vegyületet másik lehetőségként úgy is előállíthatjuk, hogy 4,7-dibróm[2,3-d]furopiridazint (G közbenső termék, lásd az alábbiakban) és dibróm közbenső terméket használunk az 5. lépésben szereplő diklór közbenső termék helyett. A 6A. lépésnél a két komponst CsCO₄ jelenlétében ömlesztjük meg, 1,8-diazabiciklo[5.4.0]-undec-7-én helyett CsCO₄-et alkalmazva. A nyersterméket fentiek szerint tisztítjuk.

D → G közbenső termékek: egyéb biciklusos 4,5-kondenzált-3,6-dihalogénpiridazin-származékok előállítása (1. reakcióvázlat)

A 9. példa 2-4. lépéseinél leírtak szerint eljárva állítjuk elő a D→G képletű szubsztituált diklór-piridazin-származékokat, azzal az eltéréssel, hogy a megfelelő heterociklil-dikarbonsavat alkalmazzuk a 9. példában szereplő furán-2,3-dikarbonsav helyett; a D→G szubsztituált diklór-piridazin-származékokat az alábbi táblázat mutatja be. A G képletű

dibrom-fuopiridazint oly módon állítjuk elő, hogy a 9. példa 2. és 3. lépése szerint járunk el, majd egy 4' lépést végzünk az alábbiak szerint: 0,50 g (3,287 mmol) 3. lépés szerint kapott termékhez 2,83 g (6,57 mmol) foszfor-pentabromidot adunk. Az elegyet 125 °C hőmérsékletre felmelegítjük. Mintegy 115 °C-nál a reakcióelegy megolvad, majd 125 °C elérése előtt újra megszilárdul. A reakcióelegyet lehűtjük, a szilárd anyagot felaprítjuk, majd jeges vízhez öntjük. Az így nyert szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük és vákuumban szárítjuk. Hozam: 0,75 g (82 %). A diklór-piridazin vegyületek többnyire ismert vegyületek. A találmány szerinti vegyületeket ezen dihalogén-heterociklusos vegyületekből kiindulva állítjuk elő.

D		Előállítása: Robba, M. módszere szerint [Bull. Soc. Chim. Fr., 263 , 1385-1387 (1966)]. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ 9,94 (s, 1), ES MS (M+H) ⁺ = 207.
E		¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ 8,85 (s, 1); ES MS (M+H) ⁺ = 189
F		Előállítása: Robba, M. módszere szerint [Bull. Soc. Chim. Fr., 4220-4235 (1967)].
G		TLC R _f 0,76 (5 % MeOH/metilén-klorid)

H) Közbenső termék

2-(Metilaminokarbonil)-4-piridil)metanol előállítása

1. lépés (2. reakcióvázlat)

250 ml (1,64 mol) etil-izonikotinát és 92 ml (1,64 mol) koncentrált kénsav 2,0 l N-metilformamiddal készült oldatát jeges fürdővel 6 °C hőmérsékletre lehűtjük. 22,8 g (0,0812 mol) mozsárban elporított vas(II)-szulfát-heptahidrátot adunk a fenti oldathoz, majd 56 ml (0,492 mol) 30 %-os vizes hidrogén-peroxidot csepegtetünk hozzá. A vas(II)-szulfát és hidrogén-peroxid adagolást négyszer megismételjük, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét 22 °C alatt tartjuk. Ezután az elegyet 30 percig keverjük, majd 2 liter 1 mol/l koncentrációjú nátrium-citrát oldatot adunk hozzá; az így nyert elegy pH-ja mintegy 5 lesz. Az elegyet 1 liter, majd 2x500 ml diklórmétán adagokkal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 2x500 ml vízzel, 3x100 ml 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát- és 500 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. Az így nyert szerves oldatot nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; a keletkezett nyers szilárd anyagot hexánnal eldörzsölve, leszűrve, hexánnal mosva és vákuumban szárítva 270,35 g pasztellsárga színű szilárd anyagot kapunk (79,2 %-os hozam). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,9 (d, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,0 (dd, 1H), 4,4 (q, 2H), 2,8 (d, 3H), 1,3(t, 3H).

2. lépés (3. reakcióvázlat)

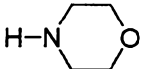
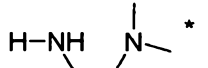
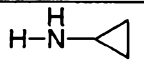
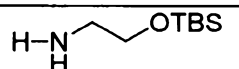
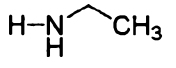
51,60 g (0,248 mol) 1. lépés szerint előállított terméknek 1,3 liter etanollal készült szuszpenziójához mechanikus keverés közben 18,7 g (0,495 mol) nátrium-bórhidridet adunk. A reakcióelegyet 18 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Az így nyert oldatot óvatosan 2 liter telített vizes ammónium-hidroxid-oldattal meghígítjuk. A hígítás közben gázképződés figyelhető meg. Az így nyert elegyet 200 ml koncentrált

ammónium-hidroxid-oldattal 9-es pH-ra meglúgosítjuk. Ezután 8x400 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük, így 36,6 g H képletű közbenső terméket kapunk halványsárga színű olaj formájában (89 %-os hozam). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,74 (q, 1H), 8,53 (dd, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 5,53 (t, 1H), 4,60 (d, 2H), 2,81 (d, 3H); MS m/z 167 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I→N közbenső termékek

Általános módszer [2-(N-szubsztituált)aminokarbonil-4-piridil] metanol közbenső termékek előállítására (4. reakcióvázlat)

3 ekvivalens mennyiségű HNR^1R^2 általános amin benzollal készült és 0 °C hőmérsékletre lehűtött oldatához 3 ekvivalens mennyiségű trimetil-alumíniumot adunk. Gázfejlődés figyelhető meg, a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, és 1 óra hosszat ezen a hőmérsékleten keverjük [Lipton, M. F. és munkatársai: Org. Synth. Coll., 6. kötet, 492 (1988) vagy Levin, J. I. és munkatársai: Synth. Comm., 12, 989 (1982)]. Az alumínium reagenshez (17) képletű metanol-származékot hozzáadva [1 ekvivalens, Hadri, A. E., Leclerc, G., Heterocyclic Chem., 30, 631 (1993)] az elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával 1 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet ezután vízzel meghígítjuk és betöményítjük. A nyersteget általában oszlopkromatográfiás művelettel tisztítjuk (szilikagél, EtOAc/MeOH 20:1), így (37) általános képletű vegyülethez jutunk. A végtermék szerkezetét az LC/MS és NMR spektroszkópiás vizsgálatok adatai alátámasztották.

Példa száma	Alkalmazott (2J)** képletű amin)	A (3J)** képletű vegyület jellemzői
I.		(M+H) ⁺ 223 R _f = 0,17 (100 % EtOAc)
J.		(M+H) ⁺ 181 R _f = 0,2 (9:1 EtOAc/MeOH)
K.		(M+H) ⁺ 224 R _f = 0,14 (1:1 EtOAc/CH ₂ Cl ₂)
L.		(M+H) ⁺ 193 R _f = 0,58 (100 % EtOAc)
M.		(M+H) ⁺ 311 R = 0,34 (3"6 EtOAc/Hex)
N		(M+H) ⁺ 181 R _f = 0,46 (100 % EtOAc)

* Oldószerként inkább CH₂Cl₂-t, mint benzolt használunk.

** A (2J) és (3J) képleteket lásd a 4. reakcióvázlatban.

10. példa

4-(4-klórphenilamino)-7-(2-aminokarbonil-4-piridilmetoxi)tieno- -[2,3-d]piridazin előállítása [(10) képletű vegyület]

25 ml térfogatú háromnyakú göblombikot keverőpálcával és hőmérővel látunk el. A lombikba 0,475 g (1,29 mmol) 8. példa szerinti vegyületet, 0,179 g (0,64 mmol) vas-szulfát-heptahidrátot, 11,15 ml (281 mmol) formamidot és 0,14 ml koncentrált kénsavat töltünk. Az elegyet ezután 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, ekkor 0,2 ml (6,44 mmol) H₂O₂-t csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy további óra hosszat keverjük, majd 30 perc alatt 55 °C-ra felmelegítjük. A reakcióelegyet 3 óra hosszat ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük. 1 ml vizes nátrium-citrát-oldat (0,27 mol/l koncentrációjú) hozzáadása után a fázisokat elkülönítjük, majd a vizes fázist 4x5 ml EtOAc-vel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd rotációs bepárlón betöményít-

jük. Az így nyert szilárd anyagot forró acetonnal felvesszük, a maradék oldhatatlan szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük. A szűrletet rotációs bepárlón betöményítve a maradékot forró metanollal felvesszük, a fehér színű szilárd terméket szűréssel elkülönítjük. 0,014 g (0,034 mmol) előállítani kívánt vegyületet kapunk (2,7 %-os hozam); olvadáspont: 233 °C. ES MS $(M+H)^+ = 412$; TLC (diklórmétán - metanol - aceton, 95:2,5:2,5); $R_f = 0,20$.

11. példa

4-(4-Klórfenilamino)-7-(2-metilaminokarbonil-4-piridilmetoxi)-tieno-[2,3d]piridazin előállítása [(11) képletű vegyület]

A 10. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, azzal az eltéréssel, hogy metil-formamidot alkalmazunk a 10. példában szereplő formamid helyett. 1H NMR (DMSO- d_6) 8,80 (d, 1), 8,62 (d, 1), 8,31 (d, 1), 8,09 (d, 2), 7,86 (d, 2), 7,65 (d, 1), 7,35 (d, 2), 5,74 (s, 2), 2,84 (d, 3); ES MS $(M+H)^+ = 426$ (ES); R_f (95/2,5/2,5 DCM/MeOH/Aceton) = 0,469.

12. példa

1-(4-Klórfenilamino)-4-(2-aminokarbonil-4-piridilmetil)-izokinolin előállítása [(12) képletű vegyület]

A 10. példában leírt eljárással állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként a 4. példa szerint nyert terméket alkalmazzuk a 8. példa vegyülete helyett. A nyersterméket preparatív TLC lemezzel tisztítjuk (hexán/etil-acetát 1:4 térf/térf.); a cím szerinti vegyületet sárga színű szilárd anyag formájában kapjuk (19 %-os hozam). 1H -NMR (MeOH- d_4) 8,42 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,55 - 7,76 (m, 5H), 7,26 - 7,36 (m, 3H), 4,34 (s, 2H); MS ES 389 $(M+H)^+$; TLC (1:4 térf./térf. hexán-etil-acetát) $R_f = 0,44$.

13. példa

1-(4-klórphenilamino)-4-(2-metilaminokarbonil-4-piridilmetil)- -izokinolin előállítása [(13) képletű vegyület]

A 11. példában ismertetett eljárás szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként a 4. példa szerinti vegyületet alkalmazzuk a 8. példa terméke helyett. A nyers terméket oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (hexán/etil-acetát 2:3 térf./térf.) a cím szerinti vegyülethez jutunk sárga színű szilárd termék formájában (20 %-os hozam). $^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4) 8,42 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,55 - 7,77 (m, 5H), 7,28 - 7,36 (m, 3H), 4,34 (s, 2H), 2,89 (s, 3H); MS ES 403 ($\text{M}+\text{H}^+$); TLC (2:3 térf./térf. hexán-etil-acetát) $R_f = 0,30$.

14. és 15. példa

4-(4-Klórphenilamino)-7-(2-metilaminokarbonil-4-piridilmetoxi)- furo[2,3-d]piridazin és 4-(4-klórphenilamino)-2-metilaminokar- bonil-7-(2-metilaminokarbonil-4-piridilmetoxi)furo[2,3-d]- piridazin előállítása [(14) és (15) képletű vegyületek]

19,20 g (54,4 mmol) 9. példa szerinti terméknek 200 ml N-metilformamiddal és 20 ml desztillált vízzel készült szuszpenziójához szobahőmérsékleten 2,9 ml (54,4 mmol) koncentrált kénsavat csepegtetünk. Az elegyet ezután keverjük, amíg tiszta oldathoz nem jutunk. Ezen oldathoz egy adagban 1,51 g (5,43 mmol) $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ -t adunk, majd 1,84 g (16,3 mmol) hidroxilamin-O-szulfonsav (HOSA) hozzáadása következik. 10 perces időközönként 11 alkalommal újabb $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ és HOSA adagokat adunk az elegyhez. A HPLC vizsgálat szerint ezen időpontban a kiindulási vegyületek nagy része elfogyott. A reakcióelegyet jeges fürdővel lehűtjük. Erélyes keverés közben 600 ml nátrium-citrát-

-oldatot (600 mmol, 1 mol/l koncentrációjú) adunk az elegyhez. Az így nyert szuszpenziót további 10 percig erélyesen keverjük. A szilárd anyagot szűrőssel elkülönítjük, 3x100 ml vízzel mossuk, vákuumban 50 °C hőmérsékleten 16 óra hosszat szárítjuk. 21 g nyers terméket kapunk, ezt szilikagéllel töltött szűrőn átszűrjük, az eluáláshoz 5 % CH₃OH/CH₂Cl₂ elegyet használunk. Az így nyert 3,7 g terméket 125 ml CH₃CN-ből átkristályosítjuk (1,5 óra hosszat forralva). A keletkezett szilárd anyagot szűrőssel elkülönítjük, 2x15 ml CH₃CN-nel mossuk, majd 50 °C hőmérsékleten 16 óra hosszat vákuumban szárítjuk. A (4-(4-klórphenilamino)-7-(2-metilaminokarbonil-4-piridilmetoxi)furo-[2,3-d]piridazin) végterméket halványsárga színű szilárd anyag formájában kapjuk (3,38 g, 15,2 %-os hozam); olvadáspont: 223-224 °C.

A fentiek szerinti szilikagélen végzett szűrőssel egy nagyobb mennyiségű mellékterméket különítünk el; melléktermékként 4-(4-klórphenilamino)-2-metilaminokarbonil-7-(2-metilaminokarbonil-4-piridilmetoxi)-furo[2,3-d]piridazint kapunk, e vegyületet ¹H-NMR, 2D NMR, elemzés és MS vizsgálatokkal azonosítottuk. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,32 (széles s, 1H), 8,93 (q, 1H), 8,79 (q, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,91 (m, 3H), 7,70 (dd, 1H), 7,35 (m, 2H), 5,76 (széles s, 2H), 2,81 (d, 6H), MS *m/z* 467 [M+H]⁺.

14.A) példa

4-(4-Klórphenilamino)-7-(2-metilaminokarbonil-4-piridilmetoxi)furo[2,3-d]piridazin előállítása; 2. eljárás; 5. reakcióvázlat

10,0 g (35,7 mmol) 9. példa 5. lépése szerint nyert közbenső terméket, 12,4 g (74,6 mmol) H közbenső terméket és 0,42 g (1,59 mmol) 18-korona-6-t 100 ml vízzel elegyítünk, majd az elegyhez szobahőmérsék-

leten egy adagban 4,4 g (66,7 mmol) KOH port (85 %-os) adunk. A reakcióelegyet ezután erélyes keverés közben 85 ± 2 °C hőmérsékletre melegítjük. A reakcióelegyet erélyes keverés közben egy éjszakán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, a toluolos oldatot dekantálással elkülönítjük, majd a gumyszerű maradékhoz 100 ml vizet adunk. Az így nyert elegyet mindaddig erélyesen keverjük, amíg könnyen folyó szuszpenzióhoz nem jutunk. A szilárd anyagot szűrőssel elkülönítjük, 2x10 ml vízzel mossuk, 45 °C hőmérsékleten 16 óra hosszat vákuumban szárítjuk. Az így nyert sárga/barna színű szilárd anyagot 70 ml acetonitrilben szuszpendálva a szuszpenziót visszafolyatós hűtő alkalmazásával keverés közben 2 óra hosszat forraljuk. Szobahőmérsékletre történő lehűtés után a szilárd anyagot szűrőssel elkülönítjük, kis mennyiségű acetonitrillel mossuk, majd 45 °C hőmérsékleten egy éjszakán át vákuumban szárítjuk. 6,73 g cím szerinti vegyületet különítünk el sárga színű szilárd anyag formájában (46 %-os hozam).

16. példa

4-(4-Klórphenilamino)-7-(2-aminokarbonil-4-piridilmetoxi)furo-[2,3-d]piridazin előállítása [(16) képletű vegyület]

A 14. példában ismertetett művelet szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, azzal az eltéréssel, hogy formamidot alkalmazunk a 14. példában szereplő N-metil-formamid helyett. Az előállításhoz 500 mg 9. példa szerinti terméket alkalmazunk kiindulási anyagként, ehhez arányos mennyiségű oldószereket és reagenseket használunk. Az így nyert terméket HPLC művelettel tisztítjuk, ehhez 75x30 mm-es C-18 oszlopot használunk (eluens: 10→100 % acetonitril/víz + 0,1 % trifluor-ecetsav gradiens, 10 ml/perc 10 percig); így 18 mg cím szerinti vegyületet ka-

punk sárga színű szilárd anyag formájában; HPLC (50x4,6 mm YMC CombiScreen® C18 oszlop, lineáris gradiens 10→100 % acetonitril/víz + 0,1 % trifluor-ecetsav; 3 ml/perc; 5 percig; UV detektálás 254 nm-nél); csúcs: 2,35 percnél; MS ES 396 (M+H)⁺.

17. példa

4-(4-Klórphenilamino)-7-(benzotiazol-6-ilamino)tieno [2,3-d] piridazin előállítása [(17) képletű vegyület]

1,00 g (4,90 mmol) 8. példa 4. lépése szerint előállított diklorid vegyülethez 622 mg (4,90 mmol) p-klóranilint és 10,0 ml abszolút etil-alkoholt adunk. Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 óra hosszat 95 °C hőmérsékleten forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük. Az így képződött sárga színű csapadékot (2) szűrővel elkülönítjük, izopropil-alkohollal, 4,0 n KOH oldattal, vízzel, majd hexánnal mossuk. A szűrletet (2) ezután 883 mg (5,88 mmol) 6-amino-benzotiazolnak 10 ml n-butanollal készült oldatával elegyítjük, majd az elegyet 150 °C hőmérsékleten egy éjszakán át hőkezeljük. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd az oldószert rotációs bepárlón eltávolítjuk. A maradékot egymást követően vizes 4,0 n KOH oldattal kezeljük, majd 50 ml diklórmétánnal extraháljuk; a szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. Az így nyert nyerste-terméket flash-kromatográfiás művelettel tisztítjuk (szilikagél, eluens: 95 % diklórmétán/metanol). Az így nyert tiszta cím szerinti vegyület szerkezetét LC/MS és NMR vizsgálattal igazoljuk. TLC (30% EtOAc/hexán) R_f (3) = 0,20; ¹H NMR (DMSO) δ 7,2 (dd, 3H), 7,38 (dd, 3H), 7,65 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,8 (s, 1H); LC/MS m/z 410 rt = 4,21 perc.

18. példa**4-(indan-5-ilamino)-7-(benzotiazol-5-ilamino)tieno [2,3-d] piri-
dazin előállítása [(18) képletű vegyület]**

A 17. példánál ismertetett művelet szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 5-aminoindánt alkalmazunk a 17. példában szereplő 4-klóranilin helyett. A nyersterméket flash-kromatográfiás művelettel tisztítjuk (szilikagél, eluens: 30 % etil-acetát/hexán). A tiszta cím szerinti vegyület szerkezetét LC/MS és NMR vizsgálattal igazoljuk. TLC (30% EtOAc/hexán) R_f (3) = 0,20; (3) ^1H NMR (DMSO) δ 2,0 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,7 (d, 2H), 9,1 (d, 2H), LC/MS m/z 414 rt = 4,43 perc.

19. példa**4-(5-Brómindolin-1-il)-7-(4-piridilmetoxi)furo [2,3-d] piridazin
előállítása [(19 képletű vegyület)]**

95 mg (0,50 mmol) 9. példa 4. lépése szerint előállított 4,7-diklór-[2,3-d] furopiridazin és 100 mg (0,50 mmol) 5-brómindolin 60 ml abszolút etanollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 95 °C hőmérsékleten 2 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd a képződött csapadékot szűréssel elkülönítjük, izopropil-alkohollal, 4,0 n KOH-val, vízzel és hexánnal mosuk, majd szárítjuk. Az így nyert mintegy 95 %-os tisztaságú közbenső terméket (rt = 4,72 $(M+H)^+$ = 350) további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben. 28 mg (0,26 mmol) 4-piridil-metil-alkoholt és 50 mg (1,25 mmol) 60 %-os nátrium-hidridet 20 ml vízmentes tetrahidrofuránnal elegyítünk, majd az elegyet 0 °C hőmérsékleten argongáz bevezetése közben 20 percig keverjük, ezután 44 mg (0,13 mmol) fenti köz-

közbenső terméket adjuk hozzá. A reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. Az elegyet további 12 óra hosszat keverjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Az így nyert szilárd anyagot 50 ml diklórmétánban feloldjuk, ezután K₂CO₃ oldattal és vízzel mossuk. A szerves fázist elkülönítjük, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Az így nyert nyers szilárd terméket preparatív TLC módszerrel tisztítjuk (R_f = 0,3) (szilikagél, eluens: diklórmétán/metanol 95:5). A tiszta termék szerkezetét LC/MS és NMR vizsgálattal igazoltuk. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,20 (m, 2H), 4,30 ~ 4,50 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,9 - 8,0 (m, 7 H), 8,60 (m, 2H); LC/MS (M+H)⁺ 423 rt = 4,49 perc.

20. példa

4-(4-Metoxifenilamino)-7-(2-metilaminokarbonil-4-piridil-metoxi)furo [2,3-d] piridazin előállítása [(20) képletű vegyület]

400 mg (2,12 mmol) 9. példa 4. lépése szerint előállított 4,7-diklór [2,3-d] furopiridazint és 260 mg (2,12 mmol, 1 ekvivalens) p-anizidint (p-MeOC₆H₄NH₂) 5 ml DME-vel elegyítünk, majd az így nyert szuszpenzióhoz 1 ml vizet adunk. Az így képződött oldatot 50 °C hőmérsékleten 48 óra hosszat hőkezeljük. Szobahőmérsékletre való lehűtés után a keletkezett barna színű csapadékot szűréssel elkülönítjük, a szűrletet vákuumban betöményítve barna színű nyers terméket kapunk szilárd anyag formájában. A barna színű szilárd anyagot CH₂Cl₂-vel eldörzsölve 292 mg 4-(4-metoxifenilamino)-7-klórfuro [2,3-d] piridazin közbenső termékhez jutunk (50 %-os hozam), a termék szerkezetét LC/MS, valamint NMR vizsgálattal ellenőriztük. 292 mg (1,06 mmol, 1 ekvivalens) közbenső termék, 529 mg (3,18 mmol, 3 ekvivalens) 2-metil-

aminokarbonil-4-piridil)metanol (H közbenső termék) és 42 mg (0,16 mmol, 15 mol%) 18-korona-6 4 ml toluollal készült szuszpenzióját 20 percig szobahőmérsékleten keverjük. 178 mg (3,18 mmol, 3 ekvivalens) KOH hozzáadása után a reakcióelegyet 80 °C hőmérsékleten 36 óra hosszat hőkezeljük. Szobahőmérsékletre való lehűtés után az elegyhez 10 ml vizet adunk, majd erélyesen keverjük, amíg finom fehér színű szuszpenzió nem képződik. A szuszpenziót ezután leszűrjük, vízzel és dietil-éterrel mossuk, így 125 mg előállítani kívánt terméket kapunk halványzárga színű szilárd anyag formájában (29 %-os hozam); $(M+H)^+$ 406; $R_f = 0,50$ (100% EtOAc).

21. példa

4-(4-Metoxifenilamino)-7-(4-piridilmetoxi)furo[2,3-d]piridazin előállítása [(21) képletű vegyület]

A 20. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 4-piridilmetanolt alkalmazunk a 20. példában szereplő (2-metilaminokarbonil-4-piridil)-metanol helyett. Flash-kromatográfiás művelettel tiszta termékhez jutunk; $(M+H)^+$ 349; $R_f = 0,3$ (CH_2Cl_2/CH_3OH 95:5).

22. példa

4-(4-Metoxifenilamino)-7-(2-aminokarbonil-4-piridilmetoxi)-furo[2,3-d]piridazin előállítása [(22) képletű vegyület]

A 16. példában ismertetett módszer szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként a 21. példa szerinti vegyületet alkalmazzuk a 9. példa terméke helyett. A reakcióhoz 250 mg kiindulási vegyületet és arányos mennyiségű oldószert és reagenseket használunk. A nyersteérmetet HPLC művelettel tisztítva (75x30 mm C18 oszlop; gradiens eluálás: 10→100 % acetonitril/víz +

0,1 % trifluor-ecetsav, 10 ml/perc, 10 percig) 16 mg cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű szilárd anyag formájában; HPLC: 50x4,6 mm YMC CombiScreen® C18 oszlop, lineáris gradiens 10→100 % acetonitril/víz + 0,1 % trifluor-ecetsav, 3 ml/perc 5 percig; UV detektálás 254 nm-nél); 1,98 percnél csúcs; MS ES 392 (M+H)⁺.

23-80. példa

A találmány szerinti vegyületek előállítása az A-1, A-2 és A-3 módszerrel

A-1 módszer (6. reakcióvázlat)

Azonos ekvivalens mennyiségű (1K) általános képletű dikloridot és M-NH₂ képletű vegyületet megfelelő mennyiségű abszolút etanolban 95 °C hőmérsékleten visszafolyatós hűtő alkalmazásával 2 óra hosszat forralunk. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd a csapadék formájában leváló (2K) általános képletű vegyületet szűrővel elkülönítjük, egymást követően izopropil-alkohollal, 4,0 n KOH oldattal, vízzel és hexánnal mossuk, majd szárítjuk. A (2K) képletű vegyületet ezután 1,2 ekvivalens mennyiségű Q-NH₂ vegyülettel reagáltatjuk megfelelő mennyiségű n-butil-alkoholban, a műveletet 150 °C hőmérsékleten 10 óra hosszat végezzük. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot vizes 4,0 n KOH oldattal mossuk, majd diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd ledesztilláljuk. A visszamaradó (3K) általános képletű nyersteget preparatív vékonyréteg-kromatográfiás művelettel (TLC) vagy flash-kromatográfiás módszerrel (szilikagél, eluens: diklórmétán/metanol 95:5) tisztítva a végtermékhez jutunk; a termék szerkezetét az LC/MS és/vagy NMR vizsgálatok támasztják alá. Az (A-1) módszer szerint ál-

lítjuk elő a találmány szerinti 23-25., 48., valamint 76-80. példák vegyületeit.

A-2 módszer (7. reakcióvázlat)

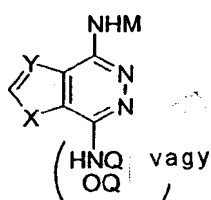
1 ekvivalens mennyiségű (1K) általános képletű diklorid-származékot és 2,2 ekvivalens mennyiségű $M-NH_2$ vegyületet megfelelő mennyiségű N-butanolban visszafolyató hűtő alkalmazásával 150 °C hőmérsékleten 10 óra hosszat forralunk. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd a csapadék formájában keletkezett (4K) általános képletű vegyületet szűréssel elkülönítjük és egymást követően izopropil-alkohollal, 4,0 n KOH-oldattal, vízzel és hexánnal mossuk, majd szárítjuk. A (4K) általános képlet alá tartozó nyers terméket preparatív TLC módszerrel vagy flash-kromatográfiás művelettel (szilikagél, eluens: diklórmétán/metanol 95:5) tisztítjuk. A végtermék szerkezetét LC/MS és/vagy NMR vizsgálattal igazoljuk. Az (A-2) módszer szerint eljárva állítjuk elő az alábbi táblázatban bemutatott 26-33. és 75. példa szerinti vegyületeket.

A-3. módszer (8. reakcióvázlat)

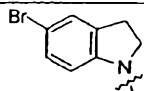
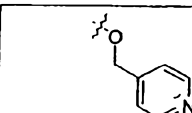
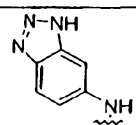
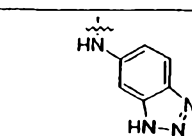
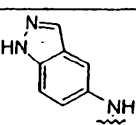
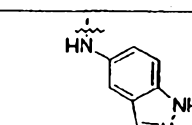
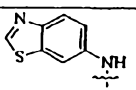
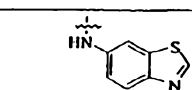
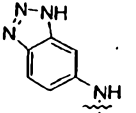
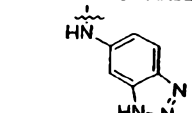
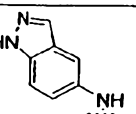
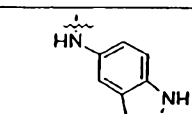
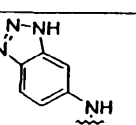
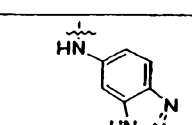
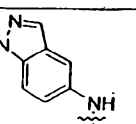
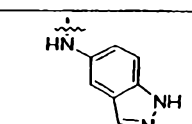
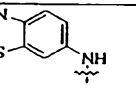
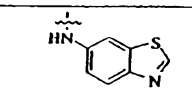
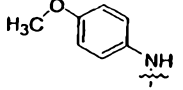
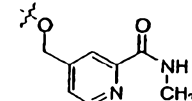
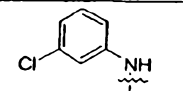
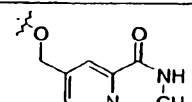
1 ekvivalens mennyiségű (1K) általános képletű dikloridot és 1 ekvivalens mennyiségű $M-NH_2$ -t DME-ben szuszpendálunk (0,3 mol/l), majd víz hozzáadásával oldatot képzünk. A reakcióelegyet 65 °C hőmérsékleten 48 óra hosszat hőkezeljük. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, a keletkezett csapadékot szűréssel elkülönítjük, DME-vel mossuk, így (2K) általános képletű közbenső termék képződik; a vegyület szerkezetét LC/MS és NMR vizsgálattal támasztjuk alá. Némely esetben az így nyert (2K) általános képletű közbenső terméket preparatív TLC művelettel tovább tisztítjuk, vagy egyéb oldószerekkel mossuk. 1 ekvivalens mennyiségű (2K) általános képletű vegyületet, 3 ekvivalens

menyiségű (3M) általános képletű alkohol-származékot és 10 mol% 18-korona-6 toluolos oldatát (0,3 mol/l) elegyítjük, majd a szuszpenziót szobahőmérsékleten 10 percig keverjük. Ezután 3 ekvivalens mennyiségű KOH-t adunk az elegyhez, majd ezt 80 °C hőmérsékleten 24 óra hosszat hőkezeljük. Az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, majd víz hozzáadása után az elegyet szuszpenzió képződéséig erélyesen keverjük. A szuszpenziót leszűrjük, a szűrőn maradt anyagot vízzel mossuk, így az előállítani kívánt (4M) általános képletű termékhez jutunk. Némely esetben a végterméket preparatív TLC módszerrel és/vagy egyéb oldószerrel végzett mosással tisztítjuk. A végtermék szerkezetét LC/MS és NMR spektroszkópiás módszerrel ellenőrizzük. Az A-3 módszer szerint eljárva állítjuk elő a találmány szerinti 34-47., 49-74., valamint 81-82.D) példák vegyületeit; e vegyületeket az alábbi táblázat mutatja be.

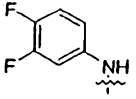
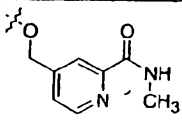
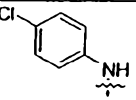
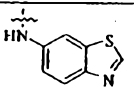
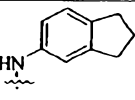
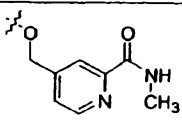
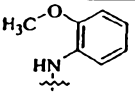
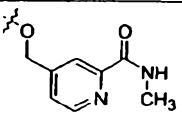
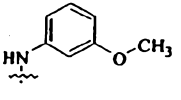
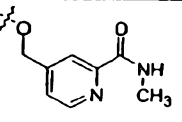
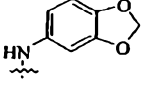
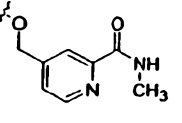
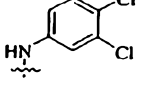
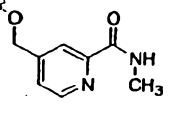
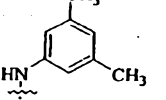
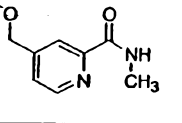
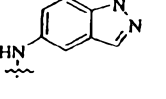
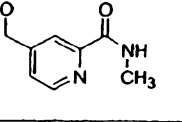
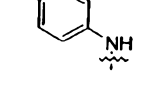
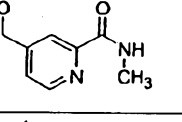
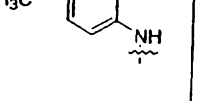
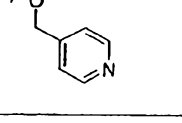
Az A-1, A-2 vagy A-3 módszerrel előállított vegyületek



Pt. sz.	X	Y	MNH	NHQ vagy OQ	Módszer	Jellemző adatok*
23	S	CH			A-1	m/z = 410 rt = 4.21 min. ^a
24	S	CH			A-1	m/z = 414 rt = 4.43 min. ^a

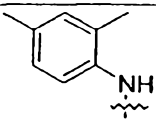
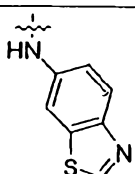
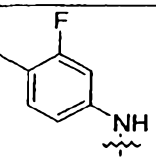
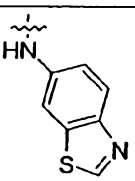
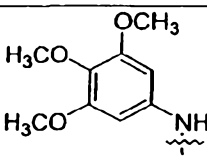
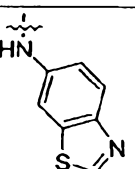
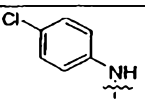
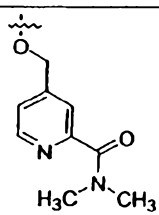
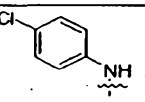
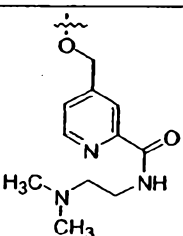
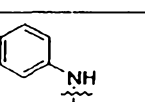
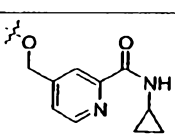
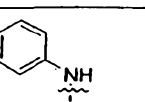
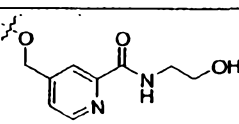
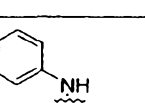
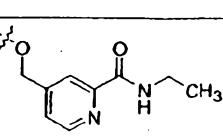
25	O	CH			A-1 ^d	(M+H) ⁺ 423 rt = 4.49 min. ^a
26	S	CH			A-2	(M+H) ⁺ 401 rt = 2.01 min. ^a
27	S	CH			A-2	(M+H) ⁺ 399 rt = 2.27 min. ^a
28	O	CH			A-2	(M+H) ⁺ 417 rt = 2.47 min. ^a
29	O	CH			A-2	(M+H) ⁺ 385 rt = 1.75 min. ^a
30	O	CH			A-2	(M+H) ⁺ 383 rt = 1.83 min. ^a
31	N	N			A-2	(M+H) ⁺ 385 rt = 1.62 min. ^a
32	N	N			A-2	(M+H) ⁺ 383 rt = 1.88 min. ^a
33	N	N			A-2	(M+H) ⁺ 417 rt = 2.47 min. ^a
34	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 406 R _f = 0.50 (100% EtOAc)
35	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 410 R _f = 0.51 (100% EtOAc)

36	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 428 R _f = 0.55 (100% EtOAc)
37	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 394 R _f = 0.57 (100% EtOAc)
38	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 455 R _f = 0.56 (100% EtOAc)
39	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 390 R _f = 0.53 (100% EtOAc)
40	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 390 R _f = 0.68 (100% EtOAc)
41	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 419 R _f = 0.12 (3:2 CH ₂ Cl ₂ /EtOAc)
42	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 444 R _f = 0.60 (100% EtOAc)
43	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 460 R _f = 0.57 (100% EtOAc)
44	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 440 R _f = 0.43 (100% EtOAc)
45	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 447 R _f = 0.07 (100% EtOAc)
46	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 461 R _f = 0.38 (100% EtOAc)

47	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 412 R _f = 0.43 (100% EtOAc)
48	O	CH			A-1	(M+H) ⁺ 394 R _f = 0.37 (100% EtOAc)
49	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 416 R _f = 0.64 (100% EtOAc)
50	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 406 R _f = 0.55 (100% EtOAc)
51	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 406 R _f = 0.52 (100% EtOAc).
52	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 420 R _f = 0.37 (4:1 EtOAc/Hex).
53	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 444 R _f = 0.47 (100% EtOAc).
54	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 404 R _f = 0.49 (100% EtOAc).
55	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 416 R _f = 0.23 (100% EtOAc).
14	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 410 rt = 2.38 min.
56	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 349 R _f = 0.3 (95:5 CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH)

57	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 392 R _f = 0.43 (4:1 EtOAc/CH ₂ Cl ₂)
58	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 335 R _f = 0.37 (4/1 EtOAc/CH ₂ Cl ₂)
59	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 376 R _f = 0.32 (4/1 EtOAc/Hex)
60	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 420 R _f = 0.43 (100% EtOAc).
61	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 466 R _f = 0.25 (100% EtOAc).
62	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 447 R _f = 0.11 (4:1 EtOAc/Hex)
63 ^c	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 435 R _f = 0.35 (100% EtOAc)
64	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 383 rt = 1.77 min. ^b
65	O	CH			A-3 ^e	(M+H) ⁺ 418 R _f = 0.50 (100% EtOAc)
66	S	CH			A-3 ^e	(M+H) ⁺ 434 R _f = 0.50 (100% EtOAc)
67	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 410 rt = 2.04 min. ^b

68	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 406 rt = 2.36 min. ^b
69	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 422 rt = 2.31 min. ^b
70	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 476 rt = 2.72 min. ^b
71	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 460 rt = 2.39 min. ^b
72	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 472 rt = 2.53 min. ^b
73	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 432 rt = 2.63 min. ^b
74	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 436 rt = 2.26 min. ^b
75	S	CH			A-2	(M+H) ⁺ 433 rt = 2.61 min. ^a
76	S	CH			A-1	(M+H) ⁺ 455 rt = 3.43 min. ^a
77	S	CH			A-1	(M+H) ⁺ 432 rt = 4.05 min. ^a

78	S	CH			A-1	(M+H) ⁺ 404 rt = 3.08 min. ^a
79	S	CH			A-1	(M+H) ⁺ 408 rt = 3.07 min. ^a
80	S	CH			A-1	(M+H) ⁺ 466 rt = 2.86 min. ^a
81	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 424 R _f = 0.38 (100% EtOAc).
82A	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 467 R _f = 0.19 (1:1 EtOAc/CH ₃ OH).
82B	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 436 R _f = 0.78 (100% EtOAc)
82C	O	CH			A-3 [†]	(M+H) ⁺ 440 R _f = 0.35 (100% EtOAc)
82D	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 424 R _f = 0.70 (100% EtOAc)

A * jelzés jelentése: a táblázatban szereplő vegyületeket HPLC-pozitív ion elektropray tömegspektroszkópia segítségével jellemezzük (HPLC ES-MS, az alábbiakban ismertetett körülmények között). Ezen kívül némely vegyületet TLC módszerrel vizsgálunk (szilikagéllel bevont lemezek), jellemzésként megadjuk az R_f értékeket és az alkalmazott oldószereket. Némely vegyületnél feltüntetjük a HPLC retenciós időket;

az ^a jelzés jelentése: a HPLC-elektropray tömegspektrum (HPLC-ES-MS) vizsgálatot Hewlett-Packard 1100 HPLC készülékkel végeztük, ez kvaterner szivattyúval, változtatható hullámhosszúságú detektorral, YMC Pro C18 2,00 mm x 23 mm-es oszloppal és Finnigan LCQ ion befogó spektrométerrel (elektropray ionizációs) van felszerelve. A HPLC módszernél gradiens eluálást végzünk (90 % A puffer → 95 % B puffer 4 percig). Az A pufferoldat összetétele: 98 % víz, 2 % acetonitril és 0,02 % TFA. A B puffer összetétele: 98 % acetonitril, 2 % víz és 0,018 % TFA. A spektrumot 140-1200 amu között vesszük fel, változtatható ion időt alkalmazva, függően a forrás ionszámától;

a ^b jelzés jelentése: HPLC vizsgálat, ahol az UV csúcs detektálása mellett HPLC ES-MS vizsgálatot végzünk az alábbi körülmények között: 50x4,6 mm YMC CombiScreen[®] C18 oszlop, 10→100 % acetonitril/víz + 0,1 % trifluor-ecetsav lineáris gradiens, 3 ml/perc, 5 percig, UV detektálás: 254 nm-nél;

a ^c jelzés arra utal, hogy a terméket RP-HPLC módszerrel tisztítjuk C-18 oszlopot és víz/acetonitril gradienst alkalmazva trifluor-ecetsav hozzáadásával; a trifluor-acetát sőt a tiszta termék desztillálásával különítjük el;

a ^d jelzés jelentése: az A-1-es módszer 2. lépésénél 4-piridil-metanolt alkalmazunk amin helyett;

az ^e jelzés jelentése: az 5-amino-2,3-dihidrobenzofurán előállítása Mitchell, H.; Leblanc, Y. szerint történik: [J. Org. Chem., 59, 682-687 (1994)].

az ^f jelzés jelentése: a TBS-sel védett ismert alkohol közbenső termékek előállítása Parsons, A.F., Pettifer, R. M. módszere szerint történik: J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1, 651 (1998)]. A táblázatban "min" jelentése: perc.

Az (m) képletű védőcsoport eltávolítását az alábbi módon véghezvük:

Három ekvivalens mennyiségű TBAF oldatot (THF-fel készült 1,0 mol/l koncentrációjú) adunk a védett alkohol THF-fel készült (0,05 mol/l) oldatához szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd vízzel meghígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk.

83-92. példák

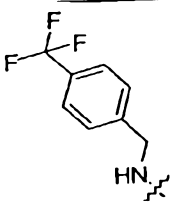
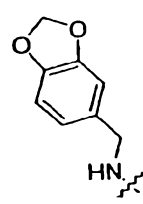
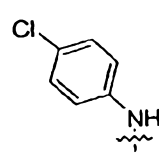
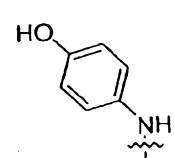
Izokinolin vegyületek előállítása B-1 módszer szerint

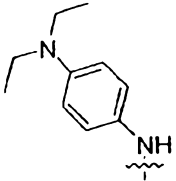
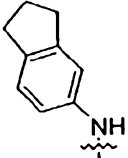
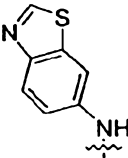
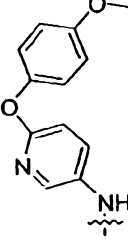
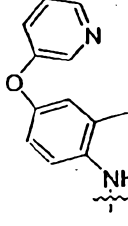
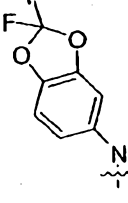
B-1 módszer (9. reakcióvázlat)

29 mg (0,1 mmol) 1. példa 1. lépése szerint előállított (5) képletű dibrom-izokinolint és 0,2 mmol M-NH₂-t 8 ml térfogatú üvegcsébe töltünk, majd az elegyet 1 ml n-butanollal 90 °C hőmérsékleten tartjuk 36 óra hosszat. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. 23 mg (0,2 mmol) 4-merkaptopiridint és 67 mg (0,2 mmol) cézium-karbonátot adunk az üvegcsébe. Az elegyet 180 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat hőkezeljük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni. 2 ml metanol hozzáadása után az elegyet 10 percig ultrahanggal kezeljük, majd leszűrjük. A reakcióelegyben lévő metanolos fázist elkülönítjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A képződött termék szerkezetét LC/MS vizsgálattal tá-

masztjuk alá. A B-1 módszer alkalmazásával állítjuk elő az alábbi táblázatban bemutatott, találmány szerinti 83-92. példák vegyületeit. A táblázatban "min" jelentése: perc.

A B-1 módszerrel előállított vegyületek

Példa száma	MNH	Jellemző adatok*
83		(M+H) ⁺ 412 rt = 3.46 min.
84		(M+H) ⁺ 388 rt = 2.89 min.
85		(M+H) ⁺ 364 rt = 3.41 min.
86		(M+H) ⁺ 346 rt = 1.83 min.

87		$(M+H)^+$ 401 rt = 2.52 min.
88		$(M+H)^+$ 370 rt = 3.17 min.
89		$(M+H)^+$ 387 rt = 3.02 min.
90		$(M+H)^+$ 453 rt = 3.39 min.
91		$(M+H)^+$ 437 rt = 3.33 min.
92		$(M+H)^+$ 401 rt = 2.52 min.

A * jelzés jelentése: a HPLC - elektropray tömegspektrum (HPLC ES-MS) vizsgálatához Hewlett-Packard 1100 HPLC készüléket használ-

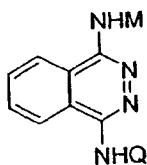
lunk, ez fel van szerelve egy kvaterner szivattyúval, változtatható hű-
lámhosszúságú detektorral, YMC Pro C18 2,0 mm x 23 mm-es oszloppal
és Finnigan LCQ ion befogó tömegspektrométerrel és elektropray ioni-
zációval. Gradiens eluálás 90 % A puffer → 95 % B puffer 4 percig, a
HPLC műveletnél. Az "A" pufferoldat összetétele: 98 % víz, 2 %
acetonitril és 0,02 % TFA. A "B" pufferoldat összetétele: 98 %
acetonitril, 2 % víz és 0,018 % TFA. A spektrumok felvétele 140 - 1200
amu között történik, változtatva az ionidőt, a forrásban lévő ionok szá-
mától függően.

93-105. példa

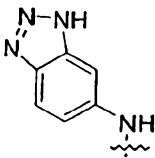
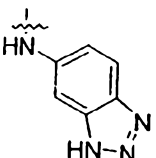
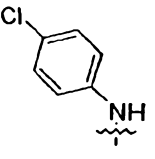
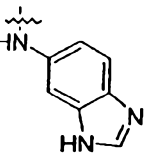
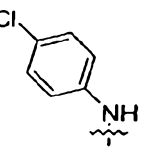
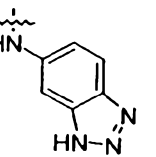
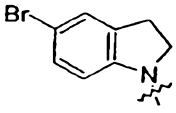
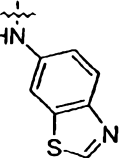
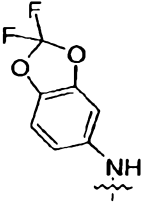
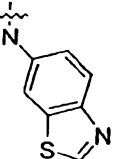
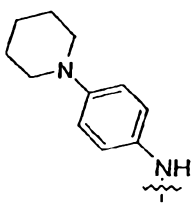
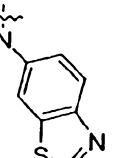
A találmány szerinti új ftalazin vegyületek előállítása párhuzam- os szintézissel (10. reakcióvázlat)

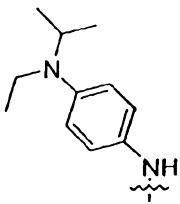
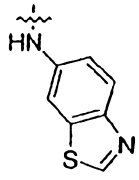
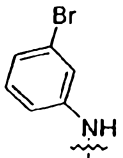
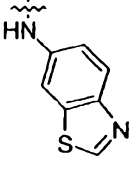
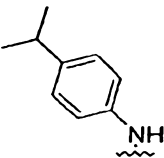
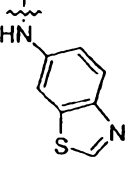
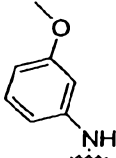
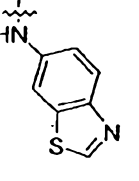
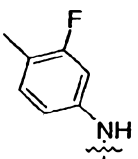
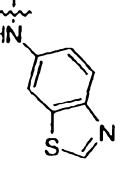
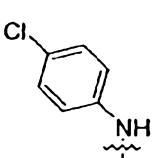
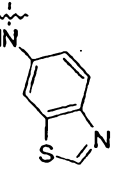
A 93-105. példák szerinti új ftalimid vegyületek előállítása az A-1.
vagy A-2 módszer szerint történik, kiindulási anyagként 1,4-
-diklórftalazint alkalmazunk (ennek előállítását a WO 98/35958 számú
nemzetközi közrebocsátási irat ismerteti, Novartis, 1998. 02. 11.), és
nem pedig diklór-heterociklopiridazint, a reakcióhoz a megfelelő
biciklusos és szubsztituált anilin-származékokat használjuk. A táblázat-
ban "min" jelentése: perc.

Az A-1 vagy A-2 módszerrel előállított új ftalazin-származékok



Példa száma	MNH	QNH	Mód- szer	Jellemző ada- tok*
93			A-2	(M+H) ⁺ 427 rt = 3.13 min.

94			A-2	(M+H) ⁺ 395 rt = 2.52 min.
95			A-1	(M+H) ⁺ 387 rt = 2.77 min.
96			A-1	(M+H) ⁺ 388 rt = 2.51 min.
97			A-1	(M+H) ⁺ 474 rt = 3.67 min.
98			A-1	(M+H) ⁺ 450 rt = 3.54 min.
99			A-1	(M+H) ⁺ 453 rt = 2.70 min.

100			A-1	(M+H) ⁺ 455 rt = 2.58 min.
101			A-1	(M+H) ⁺ 448 rt = 3.02 min.
102			A-1	(M+H) ⁺ 412 rt = 3.27 min.
103			A-1	(M+H) ⁺ 400 rt = 2.79 min.
104			A-1	(M+H) ⁺ 402 rt = 2.96 min.
105			A-1	(M+H) ⁺ 404 rt = 3.03 min.

A * jelzés jelentése: HPLC - elektropray tömegspektrum (HPLC ES-MS) vizsgálatához Hewlett-Packard 1100 HPLC készüléket használ-

lunk, ez fel van szerelve egy kvaterner szivattyúval, változtatható hűtlámhosszúságú detektorral, YMC Pro C18 2,0 mm x 23 mm-es oszloppal, Finnigan LCQ ion befogó tömegspektrométerrel és elektropray ionizációval. Gradiens eluálás: 90 % A puffer → 95 % B puffer 4 percig, a HPLC műveletnél. Az "A" puffer összetétele: 98 % víz, 2 % acetonitril és 0,02 % TFA. A "B" pufferoldat összetétele: 98 % acetonitril, 2 % víz és 0,018 % TFA. A spektrumok felvétele 140 - 1200 amu között történik, változtatva az ionidőt, a forrásban lévő ionok számától függően.

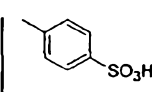
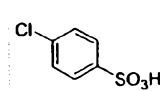
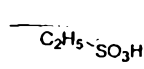
106-114. példák

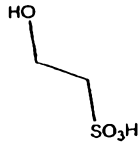
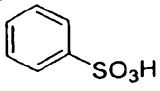
A 14. példa szerinti vegyület sóinak előállítása

1,50 g (3,66 mmol) 14. példa szerint előállított vegyületet 20 ml metanollal szuszpendálunk, majd ehhez gyorsan 0,701 g (3,67 mmol) toluolszulfonsav-hidrát 5 ml metanollal készült oldatát csepegtetjük, majd 5 ml metanollal utánaöblítjük. 5 perc alatt a szilárd anyag feloldódik, és sárga színű oldat keletkezik. 30 ml vízmentes dietil-éter hozzáadása után a keverést 5 percig folytatjuk, amíg csapadék leválás el nem kezdődik. Az így keletkezett elegyet keverés közben jeges vízfürdőn lehűtjük (45 perc alatt), majd a keletkezett szilárd anyagot (104. példa szerinti termék) szűrővel elkülönítjük, dietil-éterrel mossuk, 55 °C hőmérsékleten vákuum szárítószekrényben szárítjuk mindaddig, amíg az NMR vizsgálat szerint az oldószer teljesen el nem tűnik (1,5 óra után). Hasonló módon eljárva állítunk elő egyéb vegyületeket is különböző savakat alkalmazva toluolszulfonsav helyett. Kevesebb metanol alkalmazásával az 1. lépésben általában gyorsabban bekövetkezik a sók leválása; a műveletekhez különböző oldószereket használunk dietil-éter helyett, ily módon a só kikristályosodását elősegíthetjük. Némely esetben a metanolt először vákuum-desztillálással eltávolítjuk. A végső szárításhoz 1,5 óra

- több nap szükséges, függően az anyag mennyiségétől és az alkalmazott savtól.

A 14. példa szerinti vegyület sói

Példa száma	Alkalmazott sav	A felhasznált (14) képletű vegyület mennyisége (g)	Oldószer	Jellemző adatok (op., °C)
106.	 CH ₃ OH-ban	1,5	éter	167-168 (bomlás)
107.		0,7	éter	157-159
108.		0,6	éter	180-182 (bomlás)
109.		0,7	éter	153-154
110.	(HCl) ₂ * éterben	1,5	éter	128-131 (bomlás)
111.	HBr	0,7	A MeOH nagy részét ledesztilláljuk, majd aceton/benzol	137-139 (bomlás)

112.	H_2SO_4	0,6	A MeOH nagy részét ledesztilláljuk, majd aceton/éter	177-179 (bomlás)
113.	HNO_3	0,5	éter	135 (bomlás) olvadás 150- -152 °C-on
114.		0,5	dietil-éter, hosszabb ideig tartó szárítás, higroszkópos	123-128
115.		4,5	dietil-éter	148-149

* A HCl disót különítjük el, és nem 1:1 arányú sót. Akkor is a disó képződik, amennyiben 2 ekvivalensnél kevesebb savat használunk.

Biológiai vizsgálatok és az in vitro vizsgálatok eredménye

KDR vizsgálat

A KDR citoszol kináz doménjét 6His fúziós fehérje formájában expresszáljuk Sf9 rovar sejtekben. A KDR kináz domén fúziós fehérjét Ni^{++} kelátképző oszlopon tisztítjuk. 96-lyukú ELISA lemezeket 5 μg poli(Glu4; Tyr1)-nek (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) 100 μl HEPES pufferrel készült oldatával vonjuk be 4 °C hőmérsékleten, a lemezeket egy éjszakán át 4 °C hőmérsékleten tároljuk; a HEPES puffer összetétele: 20 mmol/l HEPES, pH = 7,5, 150 mmol/l NaCl, 0,02 % Thimerosal. Felhasználás előtt a lemezeket HEPES-sel, NaCl pufferrel

mossuk, majd a lemezeket 1 % BSA, 0,1 % Tween-20 tartalmú HEPES/NaCl pufferoldattal blokkoljuk.

A vizsgálati vegyületekből DMSO-val (100%) széria hígításokat készítünk 4 mmol/l - 0,12 μ mol/l koncentrációban, fél-logaritmikus hígításokat képezve. A DMSO-val készült hígításokat ezután vízzel 20-szorosan tovább hígítjuk, így DMSO-ra nézve 5 %-os oldatokat kapunk. A vizsgálati lemezekre 85 μ l vizsgálati puffert viszünk fel (ennek összetétele: 20 mmol/l HEPES, pH = 7,5, 100 mmol/l KCl, 10 mmol/l MgCl₂, 3 mmol/l MnCl₂, 0,05 % glicerin, 0,005 % Triton X-100, 1 mmol/l merkaptotanol; 3,3 μ mol/l ATP-vel vagy nélkül); ezután 5 μ l hígított vegyületet adunk a 100 μ l végtérfogathoz. A végkoncentrációk 10 μ mol/l és 0,3 nmol/l között vannak 0,25 % DMSO tartalmú oldatban. A vizsgálatot 10 μ l (30 ng) KDR kináz domén hozzáadásával indítjuk el.

Ezután inkubálást végzünk a vizsgálati vegyülettel vagy egyedül a vivőanyaggal, enyhe rázás közben 60 percig szobahőmérsékleten. A lyukakat foszfotirozinnal (PY) átmoszuk, majd anti-foszfotirozin (PY) mAb klón 4G10-zel (Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY) vizsgáljuk. A PY/anti-PY komplexeket anti-egér IgG/HRP konjugátummal (Amersham International plc, Buckinghamshire, England) mutatjuk ki. A foszfotirozin meghatározásánál inkubálást végzünk 100 μ l 3,3',5,5'-tetrametil-benzidin oldattal (Kirkegaard és Perry, TMB Microwell 1 komponens peroxidáz szubsztrátum). A szín kifejlődését 100 μ l 1 % HCl alapú stop oldattal leállítjuk (Kierkegaard and Perry, TMB 1 komponens Stop oldat).

Az optikai sűrűséget 450 nm-nél határozzuk meg spektrofotometriásan 96-lyukú lemez leolvasó, SpectraMax 250 (Molecular Devices) alkalmazásával. A háttér OD értékeket (nincs ATP a vizsgált közegben)

levonjuk a mért OD értékekből, a gátlás százalékát az alábbi egyenlet segítségével számítjuk ki:

$$\text{Gátlás \%} = \frac{(\text{OD (vivőanyag kontroll)}) - \text{OD (vegyülettel)}}{\text{OD (vivőanyag kontroll)} - \text{OD (ATP hozzáadása nélkül)}} \times 100$$

Az IC₅₀ értékek kiszámításánál a legkisebb négyzet analízis programot alkalmazzuk, mérve a vegyületeknél a koncentráció/gátlás viszonyát. Az alábbi vegyületeknél az IC₅₀ értéke 100 nmol/l-nél kevesebb vagy azal egyenlő: 1., 2., 4., 6., 8., 9., 10., 11., 12., 13., 14., 16., 17., 18., 19., 20., 22., 23., 24., 34., 37., 38., 39., 40., 42., 43., 44., 47., 49., 51., 52., 53., 54., 56., 57., 59., 60., 62., 63., 65., 66., 68., 69., 70., 71., 72., 73., 74., 75., 78., 82B., 82C., 82D., 85., 88., 93., 96., 97., 98., 101., 102., 103., 104., 105., 106., 107., 108., 109., 110., 111., és 112. példák szerinti vegyületek.

100 nmol/l és 1000 nmol/l közötti IC₅₀ értéket mutatnak az alábbi példák vegyületei: 3., 5., 7., 21., 27., 28., 35., 36., 45., 46., 48., 50., 55., 58., 61., 64., 67., 76., 79., 82A., 89., 95., 99. és 100.

1000 nmol/l-nél nagyobb IC₅₀ értéket mértünk a 26., 29., 30., 31., 32., 33., 41., 77., 80., 81. és 94. példák vegyületei.

Azon példák vegyületei, amelyek nem szerepelnek a fenti felsorolásban, feltehetően kevésbé hatásosak, e vegyületek IC₅₀ értéke 1 μmol/l-nél nagyobb.

Sejtmechanikus vizsgálat - 3T³ KDR foszforilezés gátlása

A teljes hosszúságú KDR receptort expresszáló NIH3T³ sejteket DMEM-ben tenyésztjük (Life Technologies, Inc., Grand Island, NY), a tápközeget 10 % újszülött borjú szérummal, alacsony glükóz mennyiséggel, 25 mmol/l nátrium-piruváttal, piridoxin-hidrokloriddal és 0,2 mg/ml G418-cal kiegészítve (Life Technologies Inc., Grand Island, NY). A

sejteket kollagén I-gyel bevont T75 lombikokban tartjuk (Becton Dickinson Labware, Bedford, MA) 5 % CO₂-t tartalmazó nedves atmoszférában 37 °C hőmérsékleten.

A kollagén I-gyel bevont, 96-lyukú lemezen lévő minden egyes nyílásba DMEM tápközegben 15 000 sejtet viszünk fel. 6 óra eltelte után a sejteket mossuk, majd a tápközeget szérumot nem tartalmazó DMEM-mel helyettesítjük. A tenyésztést egy éjszakán át folytatjuk, ezután a tápközeget Dulbecco-féle foszfát-puffer nátrium-klorid-oldattal (Life Technologies Inc., Grand Island, NY) helyettesítjük, a pufferoldat 0,1 % borjú albumint tartalmaz (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO). A vizsgálati vegyületet különböző koncentrációban (0,300 nmol/l) adjuk a sejtekhez, ahol a DMSO végső koncentrációja 1 %; a sejteket szobahőmérsékleten 30 percig inkubáljuk, ezután a sejteket VEGF-fel kezeljük szobahőmérsékleten 10 percig (30 mg/ml). A VEGF-fel való stimulálást követően a puffert eltávolítjuk, a sejteket 150 µl extrakciós puffer hozzáadásával lizáljuk 4 °C hőmérsékleten 30 percig (az extrakciós puffer összetétele: 50 mmol/l trisz, pH: 7,8, 10 % glicerinnel, 5 mmol/l BGP-vel, 2 mmol/l EDTA-val, 10 mmol/l NaF-fel, 0,5 mmol/l NaVO₄-gyel és 0,3 % TX-100-zal kiegészítve).

A receptor foszforileződésének értékelésére 100 µl sejt lizátumot adunk az ELISA lemezen lévő, előzetesen 300 ng C20 antitesttel (Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA) bevont lyukakba. A lemezt 60 percig tartó inkubálás után mossuk, majd a megkötött KDR-t foszfortirazinra vizsgáljuk, ehhez anti-foszfortirazin mAb klón 4G10-t használunk (Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY). A lemezt mossuk, majd a lyukakat anti-egér IgG/HRP konjugátummal (Amersham International plc, Buckinghamshire, Anglia) inkubáljuk 60 percig. A lyukakat ezután mossuk, majd a foszfortirazin mennyiségét 100 µl/lyuk

3,3',5,5'-tetrametil-benzidin hozzáadásával (Kirkegaard and Perry, TMB Microwell 1 Component peroxidáz szubsztrátum) meghatározzuk. A színfejlődést 100 µl 1 %-os HCl-tartalmú stop-oldattal leállítjuk (a stop-oldat előállítója: Kirkegaard and Perry, TMB 1 Component stop solution).

Az optikai sűrűséget (OD) spektrofotometriásan határozzuk meg 450 nm-nél, a művelethez 96-lyukú lemez leolvasó berendezést használunk (SpectraMax 250, Molecular Devices). A háttér OD-értékeket (VEGF hozzáadása nélkül) az OD értékekből levonjuk, majd a gátlás százalékát az alábbi egyenlet alapján számítjuk ki:

$$\text{Gátlás \%} = \frac{(\text{OD (VEGF kontroll)} - \text{OD (vizsgálati vegyülettel)}) \times 100}{\text{OD (VEGF kontroll)} - \text{OD (VEGF hozzáadása nélkül)}}$$

Az IC₅₀ értékeket a legkisebb négyzet analízis program segítségével határozzuk meg a vegyületeknél a koncentráció/gátlás százalékot értékelve. Ezen vizsgálat során IC₅₀ ≤ 20 nmol/l értéket mutat a 2., 6., 10., 11., 14., 23., 96., 101., 102., 103., 104., 105. példák szerinti vegyület. 20 nmol/l és 50 nmol/l közötti IC₅₀ értéket mértünk az 1., 4., 8., 9., 12., 13., 17., 24., 93., 98 példák vegyületeinél. 50 nmol/l és 400 nmol/l közötti IC₅₀ értéket kaptunk a 97., 99. és 100. példák vegyületeinél.

Matrigel® angiogenezis modell

Matrigel dugaszok előállítása és in vivo vizsgálata

A Matrigel® (Collaborative Biomedical Products, Bedford, MA) egy egér daganatból nyert membrán extraktum, amely elsősorban lamininból, kollagén IV-ből és heparán-szulfát proteoglikánból áll. 4 °C hőmérsékleten steril folyadék formájában állítják elő, de 37 °C hőmérsékleten gyorsan szilárd gél képez.

A 4 °C hőmérsékleten folyékony Matrigelt SK-MEL2 humán daganatos sejtekkel elegyítjük, ahol a daganatos sejtek választható markert hordozó egér VEGF gént tartalmazó plazmiddal vannak transzfektálva. A daganatos sejteket in vitro körülmények között tenyésztjük szelektálás közben, és a sejteket hideg Matrigel folyadékkal keverjük el $2 \times 10^6/0,5$ ml arányban. Ebből 0,5 ml-t szubkután implantálunk közel az alhasi közép vonalhoz, ehhez 25-ös méretű tűt használva. A vizsgálati vegyületeket etanol/Cremaphor EL/nátrium-klorid oldat formájában adjuk be (12,5 %:12,5 %:75 %) 30, 100 és 300 mg/kg po dózisban naponta egyszer az implantáció napjától kezdve. Az implantáció után eltelt 12. napon az egereket feláldozzuk, majd a matrigel sejteket elkülönítjük és vizsgáljuk ezek hemoglobin tartalmát.

Hemoglobin vizsgálat

A Matrigel sejteket 4 térfogat (tömeg/térfogat) 4 °C hőmérsékletű lízis pufferhez adjuk (a lízis puffer összetétele: 20 mmol/l trisz, pH = 7,5, 1 mmol/l EGTA, 1 mmol/l EDTA, 1 % Triton X-100 [EM Science, Gibbstown, N.J.], ehhez komplett, EDTA-tól mentes proteáz inhibitor koktélt (Mannheim, Németország) adunk, majd az elegyet 4 °C hőmérsékleten homogenizáljuk. A homogenizátumot jégen 30 percig inkubáljuk rázás közben, majd centrifugálást végzünk (14K x g, 30 percig 4 °C-on). A felülúszókat lehűtött mikrofuga csövekbe töltjük, és 4 °C hőmérsékleten tároljuk a hemoglobin vizsgálat kezdetéig.

Egér hemoglobint (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) szuszpendálunk autoklávozott vízben (BioWhittaker, Inc., Walkersville, MD), így 5 mg/ml koncentrációjú szuszpenziót készítünk. Lízis pufferrel (lásd a fentiekben) standard görbét készítünk 500 µg/ml → 30 µg/ml koncentrációk között. A standard görbe és lizátum mintákat a 96-lyukú polisztirol lemez nyílásaiba visszük fel 5-5 µl/lyuk adagban, mintánként két pár-

huzamost készítve. A Sigma plazma hemoglobin készletet alkalmazva (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO), a TMB szubsztrátumot szobahőmérsékleten ecetsav oldatban 50 ml térfogatban készítjük el. Minden egyes lyukhoz 100 µl szubsztrátumot adunk, majd szobahőmérsékleten 100 µl/lyuk térfogatban hidrogén-peroxid-oldatot adunk ezekhez. A lemezt szobahőmérsékleten 10 percig inkubáljuk.

Az optikai sűrűséget spektrofotometriásan határozzuk meg 600 nm-nél 96-lyukú lemez leolvasó készüléket alkalmazva (SpectraMax 250 Microplate Spectrophotometer System, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Minden egyes lyuk esetében a kapott adatból levonjuk a háttér lízis puffer adataikat.

Az egész mintára vonatkozó hemoglobin tartalom az alábbi egyenlet segítségével számítható ki:

$$\text{Össz hemoglobin} = (\text{minta lizát térfogat}) \times (\text{hemoglobin koncentráció})$$

A sejteket nem tartalmazó Matrigel minták össz hemoglobin átlagértékét kivonjuk a sejteket tartalmazó Matrigel mintánál mért össz hemoglobin értékből. A gátlás százalékát az alábbi egyenlet segítségével állapítjuk meg:

$$\text{Gátlás\%} = \frac{(\text{Hatóanyaggal kezelt daganat lizátum átlag össz hemoglobin tartalma}) \times 100}{(\text{A nem kezelt daganatos lizátum átlag össz hemoglobin tartalma})}$$

=

A 8. példa szerinti vegyület 100 és 300 mg/kg p.o. dózis beadása után számottevő hatást mutatott a vizsgálat során több mint 60 %-ban csökkentette a Matrigel minták össz hemoglobin tartalmát, aholis a mintákat a kezelt állatoktól, illetőleg a vivőanyaggal kezelt kontroll ál-

latoktól vettük le. Ezen vizsgálati modellel további vegyületeket nem ellenőriztünk.

A szakember számára a találmány egyéb megoldásai nyilvánvalóvá válnak a leírás alapján, vagy az ismerttetett találmány alkalmazása során. A leírás és a példák kizárólag a szemléltetés célját szolgálják, a találmány oltalmi körét az alább következő igénypontok határozzák meg.

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^1 és R^2 együttes jelentése két T^2 és egy T^3 csoportot tartalmazó híd, amely híd a gyűrűvel együtt, amelyhez kapcsolódik, (T-1), (T-2) vagy (T-3) általános képletű biciklusos gyűrűs rendszert képez, ahol a képletekben mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy CG^1 és T^3 jelentése S, O, CR^4G^1 , $C(R^4)_2$ vagy NR^3 ;

és ahol

mindegyik G^1 jelentése egymástól függetlenül

- $N(R^6)_2$;
- $-NR^3COR^6$;
- halogénatom,
- alkil-,
- cikloalkil-,
- rövid szénláncú alkenilcsoport,
- rövid szénláncú cikloalkenilcsoport,
- halogénnel szubsztituált alkilcsoport,
- aminocsoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- N-(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- N-(rövid szénláncú alkanoil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- cianocsoporttal szubsztituált alkilcsoport;

- karboxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- fenil(rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- halogénnel szubsztituált alkilaminocsoport,
- aminocsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport;
- N-(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- N-(rövid szénláncú alkanoil)amino-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- cianocsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- karboxilcsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- (rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- fenil-(rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- $-OR^6$;
- $-SR^6$;
- $-S(O)R^6$;
- $-S(O)_2R^6$,
- halogénezett rövid szénláncú alkoxicssoport,
- halogénezett rövid szénláncú alkiltiocsoport,
- halogénezett rövid szénláncú alkilszulfonil-csoport;
- $-OCOR^6$;

- $-\text{COR}^6$;
- $-\text{CO}_2\text{R}^6$;
- $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{CH}_2\text{OR}^3$;
- $-\text{NO}_2$;
- $-\text{CN}$;
- amidinocsoport,
- guanidinocsoport,
- szulfocsoport,
- $-\text{B}(\text{OH})_2$;
- adott esetben szubsztituált arilcsoport;
- adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport;
- adott esetben szubsztituált telített heterociklilcsoport;
- adott esetben szubsztituált telített heterociklilalkil-csoport;
- adott esetben szubsztituált részben telítetlen heterociklilcsoport;
- adott esetben szubsztituált részben telítetlen heterociklilalkil-csoport;
- $-\text{OCO}_2\text{R}^3$;
- adott esetben szubsztituált heteroarilalkil-csoport;
- adott esetben szubsztituált heteroariloxi-csoport;
- $-\text{S}(\text{O})_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroaril)-csoport;
- adott esetben szubsztituált heteroarilalkiloxi-csoport;
- $-\text{S}(\text{O})_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroaril)alkil-csoport;
- $-\text{CHO}$,
- $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$; vagy
- $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$;

R^3 jelentése H vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

R^6 jelentése egymástól függetlenül

- hidrogénatom,
- alkilcsoport,
- cikloalkilcsoport,
- adott esetben szubsztituált arilcsoport
- adott esetben szubsztituált aril-(rövid szénláncú alkil)-csoport;
- (rövid szénláncú alkil)- $N(R^3)_2$; vagy
- rövid szénláncú alkil-OH csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

p értéke 0, 1 vagy 2;

X jelentése O, S vagy NR^3 ;

Y jelentése

- rövid szénláncú alkilénecssoport;
- $-CH_2-O-$;
- $-CH_2-S-$;
- $-CH_2-NH-$;
- $-O-$
- $-S-$;
- $-NH-$;
- $-(CR^4_2)_n-S(O)_p-(5\text{-tagú heteroaril})-(CR^4_2)_s-$;
- $-(CR^4_2)_n-C(G^2)(R^4)-(CR^4_2)_s-$;

ahol

n és s értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2; továbbá

G^2 jelentése $-CN$, $-CO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$ vagy $-CH_2N(R^6)_2$;

- $-O-CH_2-$;
- $-S(O)-$;

- $-\text{S}(\text{O})_2^-$;
- $-\text{SCH}_2^-$;
- $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2^-$;
- $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2^-$;
- $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})^-$ vagy
- $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2^-$;

Z jelentése CR^4 vagy N;

q értéke 0, 1 vagy 2;

G^3 jelentése egy- vagy kétértékű alábbi csoport:

- rövid szénláncú alkilcsoport,
- $-\text{NR}^3\text{COR}^6$;
- karboxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- rövid szénláncú alkoxikarbonilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- $-\text{OR}^6$;
- $-\text{SR}^6$;
- $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$;
- $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$;
- $-\text{OCOR}^6$;
- $-\text{COR}^6$;
- $-\text{CO}_2\text{R}^6$;
- $-\text{CH}_2\text{OR}^3$;
- $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{NO}_2$;
- $-\text{CN}$;
- adott esetben szubsztituált arilcsoport,
- adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport;

- adott esetben szubsztituált telített heterociklilcsoport,
- adott esetben szubsztituált részben telítetlen heterociklilcsoport,
- adott esetben szubsztituált heteroarilalkilcsoport,
- adott esetben szubsztituált heteroariloxicsoport;
- $-S(O)_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroaril)-csoport;
- adott esetben szubsztituált heteroarilalkiloxi-csoport;
- $-S(O)_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroarilalkil)-csoport;
- $-OCON(R^6)_2$;
- $-NR^3CO_2R^6$;
- $-NR^3CON(R^6)_2$; vagy
- kétértékű $T^2=T^2-T^3$ képletű hídszerkezet, amelyben mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy $CG^{3'}$;

és

T^3 jelentése S, O, $CR^4G^{3'}$, $(C(R^4)_2$ vagy NR^3 ; ahol

$G^{3'}$ jelentése bármely fentiekben G^3 jelentéseként megadott egyértékű csoport, és

a véghelyzetben lévő T^2 L-hez kötődik, T^3 D-hez kötődik, így

5-tagú kondenzált gyűrűt képezve;

A és D jelentése egymástól függetlenül N vagy CH;

B és E jelentése egymástól függetlenül N vagy CH;

L jelentése N vagy CH;

azzal a feltétellel, hogy

- az A, B, D, E és L tagokból álló gyűrűben a nitrogénatomok össz száma 0, 1, 2 vagy 3; és
- amennyiben L jelentése CH és a G^3 szubsztituensek közül bármelyik jelentése egyértékű csoport, úgy A és D közül legalább az egyik nitrogénatomot jelent, és

- c) amennyiben L jelentése CH és az egyik G^3 szubsztituens jelentése $T^2=T^2-T^3$ képletű kétértékű híd szerkezet, úgy A, B, D és E jelentése szintén CH-csoport;

J jelentése

- arilcsoport,
- piridilcsoport és
- cikloalkilcsoport,

q' értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5, ahol q' a J gyűrűn lévő G^4 szubsztituensek számát határozza meg, és

G^4 jelentése valamely alábbi egy vagy kétértékű csoport:

- $-N(R^6)_2$;
- $-NR^3COR^6$;
- halogénatom,
- alkilcsoport,
- cikloalkilcsoport,
- rövid szénláncú alkenilcsoport,
- rövid szénláncú cikloalkenilcsoport,
- halogénatommal szubsztituált alkilcsoport,
- aminocsoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- N-(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- N-(rövid szénláncú alkanoil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- cianocsoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- karboxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport,

- rövid szénláncú alkoxikarbonil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- fenil-(rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- halogénatommal szubsztituált alkilaminocsoport,
- aminocsoport szubsztituált alkilaminocsoport,
- N-(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- N-(rövid szénláncú alkanoil)amino-csoporttal szubsztituált alkilamino-csoport,
- hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- cianocsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- karboxilcsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- rövid szénláncú alkoxikarbonil-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- fenil-(rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- $-OR^6$,
- $-SR^6$,
- $-S(O)R^6$,
- $-S(O)_2R^6$;
- halogénezett rövid szénláncú alkoxics csoport,
- halogénezett rövid szénláncú alkiltiocsoport,
- halogénezett rövid szénláncú alkilszulfonil-csoport;
- $-OCOR^6$,
- $-COR^6$,

- $-\text{CO}_2\text{R}^6$,
- $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$,
- $-\text{CH}_2\text{OR}^3$;
- $-\text{NO}_2$;
- $-\text{CN}$;
- amidinocsoport,
- guanidinocsoport,
- szulfocsoport,
- $-\text{B}(\text{OH})_2$,
- adott esetben szubsztituált arilcsoport;
- adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport;
- adott esetben szubsztituált telített heterociklilcsoport;
- adott esetben szubsztituált részben telítetlen heterociklilcsoport;
- $-\text{OCO}_2\text{R}$;
- adott esetben szubsztituált heteroarilalkil-csoport;
- adott esetben szubsztituált heteroariloxi-csoport;
- $-\text{S}(\text{O})_p(\text{adott esetben szubsztituált heteroaril})\text{-csoport}$;
- adott esetben szubsztituált heteroarilalkiloxi-csoport;
- $-\text{S}(\text{O})_p\text{-(adott esetben szubsztituált heteroarilalkil)-csoport}$;
- $-\text{CHO}$,
- $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$,
- $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$,
- $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$ vagy
- kondenzált gyűrűt képző kétértékű hidak, amelyek a J gyűrű szomszédos helyzeteihez kapcsolódnak, amely hidak képezhetnek
 - a) (T-4) általános képletű csoportot, amelyben

- mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy $CG^{4'}$;
- T^3 jelentése S, O, $CR^4G^{4'}$, $C(R^4)_2$ vagy NR^3 , ahol $G^{4'}$ jelentése fentiekben G^4 -re megadott bármely egyértékű csoport, ahol
- a J gyűrűhöz való kötődés a véghelyzetű T^2 és T^3 atomokon keresztül történik;
- b) (T-5) általános képletű csoportot, amelyben mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy $CG^{4'}$; ahol $G^{4'}$ jelentése fentiekben G^4 jelentéseként megadott bármely egyértékű csoport, azzal a feltétellel, hogy a hídképző T^2 atomok közül legfeljebb kettő képezhet nitrogénatomot, és a J gyűrűhöz való kötődés a véghelyzetű T^2 atomokon keresztül történik, vagy
- c) (T-6), (T-7), (T-8), (T-9) vagy (T-10) általános képletű csoportot, ahol mindegyik T^4 , T^5 és T^6 jelentése egymástól függetlenül O, S, $CR^4G^{4'}$, $C(R^4)_2$ vagy NR^3 ; ahol $G^{4'}$ jelentése fentiekben G^4 jelentéseként megadott bármely egyértékű csoport; ahol
- a J gyűrűhöz való kötődés a véghelyzetű T^4 vagy T^5 atomokon keresztül történik; azzal a feltétellel, hogy
- i) amennyiben az egyik T^4 jelentése O, S vagy NR^3 , úgy a másik T^4 jelentése $CR^4G^{4'}$ vagy $C(R^4)_2$;
 - ii) a T^5 és T^6 atomokból álló híd legfeljebb két O, S vagy N heteroatomot tartalmazhat és

- iii) a T^5 és T^6 atomokból álló hídban amennyiben az egyik T^5 és az egyik T^6 tag jelentése oxigénatom, vagy két T^6 tag jelentése oxigénatom, úgy az oxigénatomok legalább egy szénatommal vannak egymástól elválasztva;

amennyiben G^4 jelentése alkilcsoport, ami a J gyűrűn a $-(CR^4_2)_p$ -csoporthoz képest szomszédos helyzetben van jelen, és X jelentése NR^3 , ahol R^3 jelentése alkilcsoport, úgy G^4 és az X helyében álló R^3 -ként jelenlévő alkil szubsztituens együttesen $-(CH_2)_{p'}$ -képletű hidat képezhetnek, amelyben p' értéke 2, 3 vagy 4, azzal a feltétellel, hogy p és p' összege 2, 3 vagy 4, ami 5, 6 vagy 7-tagú, nitrogéntartalmú gyűrű képződését eredményezi;

azzal a további feltétellel, hogy

- G^1 , G^2 , G^3 és G^4 esetében amennyiben két R^3 vagy R^6 csoport mindegyike alkilcsoportot képez, és azonos nitrogénatomhoz kapcsolódik, úgy G^1 , G^2 , G^3 és G^4 egy vegyértékkötés, O, S vagy NR^3 csoport révén kapcsolódhat, így 5-7 tagból álló, nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűt képezve; és
- amennyiben az aril-, heteroaril- vagy heterociklusos gyűrűk adott esetben szubsztituálva vannak, úgy a gyűrű 1-5 szubsztituenst hozdozhat, ahol szubsztituensként jelen lehet amino-, mono(rövid szénláncú alkil)-csoporttal szubsztituált amino-, di(rövid szénláncú alkil)-csoporttal szubsztituált amino-, rövid szénláncú alkanoilamino-csoport, halogénatom, rövid szénláncú alkil-, halogénezett rövid szénláncú alkil-, hidroxil-, rövid szénláncú alkoxi-, rövid szénláncú alkiltio-, halogénezett rövid szénláncú alkoxi-, halogénezett rövid szénláncú alkiltio-, rövid szénláncú alkanoiloxi-, $-CO_2R^3$, $-CHO$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCON(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$,

nitro-, amidino-, guanidino-, merkapto-, szulfo- vagy cianocsoport és

- amennyiben bármely alkilcsoport O, S vagy N atomhoz kapcsolódik, és hidroxil szubsztituenst hordoz, úgy a hidroxil szubsztituenst legalább két szénatom választja el azon O, S vagy nitrogénatomtól, amelyhez az alkilcsoport kapcsolódik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében

R^1 és R^2 együttes jelentése két T^2 és egy T^3 csoportot tartalmazó híd, amely híd a gyűrűvel együtt, amelyhez kapcsolódik, (T-1) vagy (T-2) általános képletű biciklusos gyűrűs rendszert képez, ahol a képletben

mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy CG^1 és

T^3 jelentése S, O, CH_2 vagy NR^3 ;

azzal a feltétellel, hogy amennyiben T^3 jelentése O vagy S, úgy a T^2 csoportok közül legalább az egyik CH vagy CG^1 csoportot jelent.

3. Gyógyászati készítmények, amelyek 1. igénypont szerinti vegyületet és gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot tartalmaznak.

4. Eljárás rendellenes angiogenezis vagy hiperpermeabilitási folyamatok kezelésére emlősöknél, azzal jellemezve, hogy az emlősöknek ezen állapot kezelésére hatásos mennyiségben 1. igénypont szerinti vegyületet adunk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás daganat növekedés, retinopátia, ideértve diabetikus eredetű retinopátiát, iszkémiás retina ér elzáródást, koraszülöttek retinopátiáját, valamint a korral járó makula degenerációt, továbbá reumás ízületi gyulladás, pszoriázis, hólyagos pemphigus, bőrpírosság és sömørszerű dermatitisz kezelésére, azzal jellemezve, hogy a 4. igénypont szerint járunk el.

6. (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R^1 és R^2 jelentése

- i) egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport,
- ii) együttesen (T-11) általános képletű híd szerkezetet képeznek, ahol a kötődés a véghelyzetű szénatomokon keresztül történik;
- iii) együttesen (T-12) általános képletű híd szerkezetet képeznek, ahol a kötődés a véghelyzetű szénatomokon keresztül történik;
- iv) együttesen (T-13) általános képletű híd szerkezetet képeznek, ahol a T^1 gyűrűtagok közül egy vagy kettő nitrogénatomot képez, és a többi gyűrűtag CH vagy CG^1 , és ahol a kötődés a véghelyzetű atomokon keresztül történik; vagy
- v) együttesen két T^2 és egy T^3 csoportot tartalmazó hidat képeznek, amely híd a gyűrűvel együtt, amelyhez kapcsolódik, (T-1), (T-2) vagy (T-3) általános képletű biciklusos gyűrűs rendszert képez, ahol a képletben

mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy CG^1 és

T^3 jelentése S, O, CR^4G^1 , $C(R^4)_2$ vagy NR^3 ;

és ahol

m értéke 0 vagy 1-4 közötti egész szám, a 4-et is beleértve, továbbá

G^1 jelentése egymástól függetlenül

- $N(R^6)_2$;
- $-NR^3COR^6$;
- halogénatom,
- alkil-,
- cikloalkil-,
- rövid szénláncú alkenilcsoport,
- rövid szénláncú cikloalkenilcsoport,
- halogénnel szubsztituált alkilcsoport,

- aminocsoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- N-(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- N-(rövid szénláncú alkanoil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- cianocsoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- karboxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- rövid szénláncú alkoxikarbonil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- fenil(rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- halogénnel szubsztituált alkilaminocsoport,
- aminocsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport;
- N-(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- N-(rövid szénláncú alkanoil)amino-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- cianocsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- karboxilcsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- (rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,

- fenil-(rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- $-OR^6$;
- $-SR^6$;
- $-S(O)R^6$;
- $-S(O)_2R^6$,
- halogénezett rövid szénláncú alkoxicsoport,
- halogénezett rövid szénláncú alkiltiocsoport,
- halogénezett rövid szénláncú alkilszulfonil-csoport;
- $-OCOR^6$;
- $-COR^6$;
- $-CO_2R^6$;
- $-CON(R^6)_2$;
- $-CH_2OR^3$;
- $-NO_2$;
- $-CN$;
- amidinocsoport,
- guanidinocsoport,
- szulfocsoport,
- $-B(OH)_2$;
- adott esetben szubsztituált arilcsoport;
- adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport;
- adott esetben szubsztituált telített heterociklilcsoport;
- adott esetben szubsztituált telített heterociklil-alkil-csoport;
- adott esetben szubsztituált részben telítetlen heterociklilcsoport;
- adott esetben szubsztituált részben telítetlen heterociklilalkil-csoport;

- $-\text{OCO}_2\text{R}^3$;
- adott esetben szubsztituált heteroarilalkil-csoport;
- adott esetben szubsztituált heteroariloxi-csoport;
- $-\text{S}(\text{O})_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroaril)-csoport;
- adott esetben szubsztituált heteroarilalkiloxi-csoport;
- $-\text{S}(\text{O})_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroarilalkil)-csoport;
- $-\text{CHO}$,
- $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$; vagy
- $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$;

R^3 jelentése H vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

R^6 jelentése egymástól függetlenül

- hidrogénatom,
- alkilcsoport,
- cikloalkilcsoport,
- adott esetben szubsztituált arilcsoport
- adott esetben szubsztituált aril-(rövid szénláncú alkil)-csoport;
- (rövid szénláncú alkil)- $\text{N}(\text{R}^3)_2$; vagy
- rövid szénláncú alkil-OH csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

p értéke 0, 1 vagy 2;

X jelentése O, S vagy NR^3 ;

Y jelentése

- rövid szénláncú alkilén-csoport;
- $-\text{CH}_2-\text{O}-$;
- $-\text{CH}_2-\text{S}-$;
- $-\text{CH}_2-\text{NH}-$;

- -O-
- -S-;
- -NH-;
- $-(\text{CR}^4_2)_n-\text{S}(\text{O})_p-(5\text{-tagú heteroaril})-(\text{CR}^4_2)_s-$;
- $-(\text{CR}^4_2)_n-\text{C}(\text{G}^2)(\text{R}^4)-(\text{CR}^4_2)_s-$;

ahol

n és s értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2; továbbá

G^2 jelentése $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$ vagy $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$;

- $-\text{O}-\text{CH}_2-$;
- $-\text{S}(\text{O})-$;
- $-\text{S}(\text{O})_2-$;
- $-\text{SCH}_2-$;
- $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$;
- $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$;
- $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$ vagy
- $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$;

Z jelentése CR^4 vagy N ;

q értéke 0, 1 vagy 2;

G^3 jelentése egy- vagy kétértékű alábbi csoport:

- rövid szénláncú alkilcsoport,
- $-\text{NR}^3\text{COR}^6$;
- karboxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- rövid szénláncú alkoxikarbonilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- $-\text{OR}^6$;
- $-\text{SR}^6$;
- $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$;
- $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$;

- $-\text{OCOR}^6$;
- $-\text{COR}^6$;
- $-\text{CO}_2\text{R}^6$;
- $-\text{CH}_2\text{OR}^3$;
- $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{NO}_2$;
- $-\text{CN}$;
- adott esetben szubsztituált arilcsoport,
- adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport;
- adott esetben szubsztituált telített heterociklilcsoport,
- adott esetben szubsztituált részben telítetlen heterociklilcsoport,
- adott esetben szubsztituált heteroarilalkilcsoport,
- adott esetben szubsztituált heteroariloxicssoport;
- $-\text{S}(\text{O})_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroaril)-csoport;
- adott esetben szubsztituált heteroarilalkiloxi-csoport;
- $-\text{S}(\text{O})_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroarilalkil)-csoport;
- $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$;
- $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$; vagy
- kétértékű $\text{T}^2=\text{T}^2-\text{T}^3$ képletű hídszerkezet, amelyben mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy $\text{CG}^{3'}$;

és

T^3 jelentése S, O, $\text{CR}^4\text{G}^{3'}$, $\text{C}(\text{R}^4)_2$ vagy NR^3 ; ahol

$\text{G}^{3'}$ jelentése bármely fentiekben G^3 jelentéseként megadott egyértékű csoport, és

a véghelyzetben lévő T^2 L-hez kötődik és T^3 D-hez kötődik,
 így 5-tagú kondenzált gyűrűt képezve;

A és D jelentése CH;

B és E jelentése CH;

L jelentése CH;

azzal a feltétellel, hogy a képződött fenilgyűrű G^3 szubsztituensként
 $T^2 = T^2 - T^3$ képletű kétértékű hídszerkezetet hordoz;

J jelentése

- arilcsoport,
- piridilcsoport vagy
- cikloalkilcsoport,

q' értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5, ahol q' a J gyűrűn lévő G^4 szubsztituensek számát határozza meg, és

G^4 jelentése valamely alábbi egyértékű vagy kétértékű csoport:

- $-N(R^6)_2$;
- $-NR^3COR^6$;
- halogénatom,
- alkilcsoport,
- cikloalkilcsoport,
- rövid szénláncú alkenilcsoport,
- rövid szénláncú cikloalkenilcsoport,
- halogénatommal szubsztituált alkilcsoport,
- aminocsoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- N-(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport,

- N-(rövid szénláncú alkanoil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- cianocsoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- karboxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- rövid szénláncú alkoxikarbonil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- fenil-(rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- halogénatommal szubsztituált alkilaminocsoport,
- aminocsoporttal szubsztituált alkilamino-csoport,
- N-(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilamino-csoport,
- N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilamino-csoport,
- N-(rövid szénláncú alkanoil)amino-csoporttal szubsztituált alkilamino-csoport,
- hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- cianocsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- karboxilcsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- rövid szénláncú alkoxikarbonil-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- fenil-(rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- $-OR^6$,
- $-SR^6$,
- $-S(O)R^6$,
- $-S(O)_2R^6$;

- halogénezett rövid szénláncú alkoxicsoport,
- halogénezett rövid szénláncú alkiltiocsoport,
- halogénezett rövid szénláncú alkilszulfonil-csoport;
- $-\text{OCOR}^6$,
- $-\text{COR}^6$,
- $-\text{CO}_2\text{R}^6$,
- $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$,
- $-\text{CH}_2\text{OR}^3$;
- $-\text{NO}_2$;
- $-\text{CN}$;
- amidinocsoport,
- guanidinocsoport,
- szulfocsoport,
- $-\text{B}(\text{OH})_2$,
- adott esetben szubsztituált arilcsoport;
- adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport;
- adott esetben szubsztituált telített heterociklilcsoport;
- adott esetben szubsztituált részben telítetlen heterociklilcsoport;
- $-\text{OCO}_2\text{R}$;
- adott esetben szubsztituált heteroarilalkil-csoport;
- adott esetben szubsztituált heteroariloxi-csoport;
- $-\text{S}(\text{O})_p(\text{adott esetben szubsztituált heteroaril})\text{-csoport}$;
- adott esetben szubsztituált heteroarilalkiloxi-csoport;
- $-\text{S}(\text{O})_p\text{-(adott esetben szubsztituált heteroarilalkil)-csoport}$;
- $-\text{CHO}$,
- $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$,
- $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$,

- $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$ vagy
- kondenzált gyűrűt képző kétértékű hidak, amelyek a J gyűrű szomszédos helyzeteihez kapcsolódnak, amely hidak képezhetnek
 - a) (T-4) általános képletű csoportot, amelyben mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy $\text{CG}^{4'}$; T^3 jelentése S, O, $\text{CR}^4\text{G}^{4'}$, $\text{C}(\text{R}^4)_2$ vagy NR^3 , ahol $\text{G}^{4'}$ jelentése fentiekben G^4 jelentéseiként megadott bármely egyértékű csoport, ahol a J gyűrűhöz való kötődés a véghelyzetű T^2 és T^3 atomokon keresztül történik;
 - b) (T-5) általános képletű csoportot, amelyben mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy $\text{CG}^{4'}$; ahol $\text{G}^{4'}$ jelentése fentiekben G^4 jelentéseiként megadott bármely egyértékű csoport, azzal a feltétellel, hogy a hídképző T^2 atomok közül legfeljebb kettő képezhet nitrogénatomot, és a J gyűrűhöz való kötődés a véghelyzetű T^2 atomokon keresztül történik, vagy
 - c) (T-6), (T-7), (T-8), (T-9) vagy (T-10) általános képletű csoportot, ahol mindegyik T^4 , T^5 és T^6 jelentése egymástól függetlenül O, S, $\text{CR}^4\text{G}^{4'}$, $\text{C}(\text{R}^4)_2$ vagy NR^3 ; ahol $\text{G}^{4'}$ jelentése fentiekben G^4 jelentéseiként megadott bármely egyértékű csoport; ahol

a J gyűrűhöz való kötődés a véghelyzetű T^4 vagy T^5 atomokon keresztül történik; azzal a feltétellel, hogy

- i) amennyiben az egyik T^4 jelentése O, S vagy NR^3 , úgy a másik T^4 jelentése CR^4G^4 vagy $C(R^4)_2$;
- ii) a T^5 és T^6 atomokból álló híd legfeljebb két O, S vagy N heteroatomot tartalmazhat és
- iii) a T^5 és T^6 atomokból álló hídban amennyiben az egyik T^5 és az egyik T^6 tag jelentése oxigénatom, vagy két T^6 tag jelentése oxigénatom, úgy az oxigénatomok legalább egy szénatommal vannak egymástól elválasztva;

amennyiben G^4 jelentése alkilcsoport, ami a J gyűrűn a $-(CR^4)_p$ -csoporthoz képest szomszédos helyzetben van jelen, és X jelentése NR^3 , ahol R^3 jelentése alkilcsoport, úgy G^4 és az X helyében R^3 -ként jelenlévő alkil szubsztituens együttesen $-(CH_2)_p$ - képletű hidat képezhetnek, amelyben p' értéke 2, 3 vagy 4, azzal a feltétellel, hogy p és p' összege 2, 3 vagy 4, ami 5, 6 vagy 7-tagú, nitrogéntartalmú gyűrű képződését eredményezi;

azzal a további feltétellel, hogy

- G^1 , G^2 , G^3 és G^4 esetében amennyiben két R^3 vagy R^6 csoport mindegyike alkilcsoportot képez, és azonos nitrogénatomhoz kapcsolódik, úgy G^1 , G^2 , G^3 és G^4 egy vegyértékkötés, O, S vagy NR^3 csoport révén kapcsolódhat, így 5-7 tagból álló, nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűt képezve;
- amennyiben az aril-, heteroaril- vagy heterociklusos gyűrűk adott esetben szubsztituálva vannak, úgy a gyűrű 1-5 szubsztituenst hordozhat, ahol szubsztituensként jelen lehet amino-, mono(rövid szénláncú alkil)-csoporttal szubsztituált amino-, di(rövid szénláncú al-

kil)-csoporttal szubsztituált amino-, rövid szénláncú alkanoil-amino-csoport, halogénatom, rövid szénláncú alkil-, halogénezett rövid szénláncú alkil-, hidroxil-, rövid szénláncú alkoxi-, rövid szénláncú alkiltio-, halogénezett rövid szénláncú alkoxi-, halogénezett rövid szénláncú alkiltio-, rövid szénláncú alkanoiloxi-, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^3$, $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$, $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$, $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$ -, nitro-, amidino-, guanidino-, merkaptó-, szulfo- vagy cianocsoport és

amennyiben bármely alkilcsoport O, S vagy N atomhoz kapcsolódik, és hidroxil szubsztituenst hordoz, úgy a hidroxil szubsztituenst legalább két szénatom választja el azon O, S vagy nitrogénatomtól, amelyhez az alkilcsoport kapcsolódik.

7. A 6. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben az A, B, D, E és L tagból álló gyűrűből és a $\text{T}^2=\text{T}^2-\text{T}^3$ képletű kétértékű hídból álló szerkezetben a véghelyzetű T^2 jelentése nitrogénatom, és a hídban lévő T^3 jelentése S, O, CR^4_2 vagy NR^3 .

8. Gyógyászati készítmények, amelyek 6. igénypont szerinti vegyületet és gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot tartalmaznak.

9. Eljárás rendellenes angiogenezis vagy hiperpermeabilitási folyamatok kezelésére emlősöknél, azzal jellemezve, hogy az emlősöknek ezen állapot kezelésére hatásos mennyiségben 6. igénypont szerinti vegyületet adunk.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás daganat növekedés, retinopátia, ideértve diabetikus eredetű retinopátiát, iszkémiás retina ér elzáródást, koraszülöttek retinopátiáját, valamint a korral járó makula degenerációt, továbbá reumás ízületi gyulladás, pszoriázis, hólyagos pemphigus, bőrpírosság és sömörszerű dermatitisz kezelésére, azzal jellemezve, hogy a 9. igénypont szerint járunk el.

11. (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

R^1 és R^2 jelentése

- i) egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport,
- ii) együttesen (T-11) általános képletű híd szerkezetet képeznek, ahol a kötődés a véghelyzetű szénatomokon keresztül történik;
- iii) együttesen (T-12) általános képletű híd szerkezetet képeznek, ahol a kötődés a véghelyzetű szénatomokon keresztül történik;
- iv) együttesen (T-13) általános képletű híd szerkezetet képeznek, ahol a T^1 gyűrűtagok közül egy vagy kettő nitrogénatomot képez, és a többi gyűrűtag CH vagy CG^1 , és ahol a kötődés a véghelyzetű atomokon keresztül történik; vagy
- v) együttesen két T^2 és egy T^3 csoportot tartalmazó hidat képeznek,

amely híd a gyűrűvel együtt, amelyhez kapcsolódik, (T-1), (T-2) vagy (T-3) általános képletű biciklusos gyűrűs rendszert képez, ahol a képletben mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy

CG^1 és

T^3 jelentése S, O, CR^4G^1 , $C(R^4)_2$ vagy NR^3 ;

és ahol

m értéke 0 vagy 1-4 közötti egész szám, a 4-et is beleértve, továbbá

G^1 jelentése egymástól függetlenül

- $N(R^6)_2$;
- $-NR^3COR^6$;
- halogénatom,
- alkil-,
- cikloalkil-,

- rövid szénláncú alkenilcsoport,
- rövid szénláncú cikloalkenilcsoport,
- halogénnel szubsztituált alkilcsoport,
- aminocsoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- N-(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- N-(rövid szénláncú alkanoil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- cianocsoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- karboxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- rövid szénláncú alkoxikarbonil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- fenil(rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- halogénnel szubsztituált alkilaminocsoport,
- aminocsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport;
- N-(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- N-(rövid szénláncú alkanoil)amino-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- cianocsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- karboxilcsoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,

- (rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- fenil-(rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- $-OR^6$;
- $-SR^6$;
- $-S(O)R^6$;
- $-S(O)_2R^6$,
- halogénezett rövid szénláncú alkoxics csoport,
- halogénezett rövid szénláncú alkiltiocsoport,
- halogénezett rövid szénláncú alkilszulfonil-csoport;
- $-OCOR^6$;
- $-COR^6$;
- $-CO_2R^6$;
- $-CON(R^6)_2$;
- $-CH_2OR^3$;
- $-NO_2$;
- $-CN$;
- amidinocsoport,
- guanidinocsoport,
- szulfocsoport,
- $-B(OH)_2$;
- adott esetben szubsztituált arilcsoport;
- adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport;
- adott esetben szubsztituált telített heterociklilcsoport;
- adott esetben szubsztituált telített heterociklilalkil-csoport;
- adott esetben szubsztituált részben telítetlen heterociklilcsoport;

- adott esetben szubsztituált részben telítetlen heterociklilalkil-csoport;
- $-\text{OCO}_2\text{R}^3$;
- adott esetben szubsztituált heteroarilalkil-csoport;
- adott esetben szubsztituált heteroariloxi-csoport;
- $-\text{S}(\text{O})_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroaril)-csoport;
- adott esetben szubsztituált heteroarilalkiloxi-csoport;
- $-\text{S}(\text{O})_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroaril)alkil-csoport;
- $-\text{CHO}$,
- $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$; vagy
- $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$;

R^3 jelentése H vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

R^6 jelentése egymástól függetlenül

- hidrogénatom,
- alkilcsoport,
- cikloalkilcsoport,
- adott esetben szubsztituált arilcsoport
- adott esetben szubsztituált aril-(rövid szénláncú alkil)-csoport;
- (rövid szénláncú alkil)- $\text{N}(\text{R}^3)_2$; vagy
- rövid szénláncú alkil-OH csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

p értéke 0, 1 vagy 2;

X jelentése O, S vagy NR^3 ;

Y jelentése

- rövid szénláncú alkilén-csoport;
- $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

- $-\text{CH}_2-\text{S}-$;
- $-\text{CH}_2-\text{NH}-$;
- $-\text{O}-$
- $-\text{S}-$;
- $-\text{NH}-$;
- $-(\text{CR}^4_2)_n-\text{S}(\text{O})_p-(5\text{-tagú heteroaril})-(\text{CR}^4_2)_s-$;
- $-(\text{CR}^4_2)_n-\text{C}(\text{G}^2)(\text{R}^4)-(\text{CR}^4_2)_s-$;

ahol

n és s értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2; továbbá

G^2 jelentése $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$ vagy $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$;

- $-\text{O}-\text{CH}_2-$;
- $-\text{S}(\text{O})-$;
- $-\text{S}(\text{O})_2-$;
- $-\text{SCH}_2-$;
- $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$;
- $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$;
- $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$ vagy
- $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$;

Z jelentése CR^4 ;

q értéke 0, 1 vagy 2;

G^3 jelentése egy- vagy kétértékű alábbi csoport:

- $-\text{NR}^3\text{COR}^6$;
- karboxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- rövid szénláncú alkoxikarbonilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- $-\text{OR}^6$;
- $-\text{SR}^6$;
- $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$;

- $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$;
 - $-\text{OCOR}^6$;
 - $-\text{COR}^6$;
 - $-\text{CO}_2\text{R}^6$;
 - $-\text{CH}_2\text{OR}^3$;
 - $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$;
 - $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)_2$;
 - $-\text{NO}_2$;
 - $-\text{CN}$;
 - adott esetben szubsztituált arilcsoport,
 - adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport;
 - adott esetben szubsztituált telített heterociklilcsoport,
 - adott esetben szubsztituált részben telítetlen heterociklilcsoport,
 - adott esetben szubsztituált heteroarilalkilcsoport,
 - adott esetben szubsztituált heteroariloxicssoport;
 - $-\text{S}(\text{O})_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroaril)-csoport;
 - adott esetben szubsztituált heteroarilalkiloxi-csoport;
 - $-\text{S}(\text{O})_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroarilalkil)-csoport;
 - $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$;
 - $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$;
 - $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$; vagy
 - kétértékű $\text{T}^2=\text{T}^2-\text{T}^3$ képletű hídszerkezet, amelyben mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy $\text{CG}^{3'}$;
- és
- T^3 jelentése S, O, $\text{CR}^4\text{G}^{3'}$, $(\text{C}(\text{R}^4)_2$ vagy NR^3 ; ahol $\text{G}^{3'}$ jelentése bármely fentiekben G^3 jelentéseként megadott egyértékű csoport, és

a véghelyzetben lévő T^2 L-hez kötődik, és T^3 D-hez kötődik,

így 5-tagú kondenzált gyűrűt képezve;

A és D jelentése egymástól függetlenül N vagy CH;

B és E jelentése egymástól függetlenül N vagy CH;

L jelentése N vagy CH;

azzal a feltétellel, hogy

- az A, B, D, E és L tagokból álló gyűrűben a nitrogénatomok össz száma 0, 1, 2 vagy 3; és
- amennyiben L jelentése CH és a G^3 szubsztituensek közül bármelyik csoport jelentése egyértékű csoport, úgy A és D közül legalább az egyik nitrogénatomot jelent, és
- amennyiben L jelentése CH és G^3 jelentése $T^2=T^2-T^3$ képletű kétértékű hídszerkezet, úgy A, B, D és E jelentése szintén CH-csoport;

J jelentése

- arilcsoport,
- piridilcsoport és
- cikloalkilcsoport,

q' értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5, ahol q' a J gyűrűn lévő G^4 szubsztituensek számát határozza meg, és

G^4 jelentése valamely alábbi egyértékű vagy kétértékű csoport:

- $-N(R^6)_2$;
- $-NR^3COR^6$;
- halogénatom,
- alkilcsoport,
- cikloalkilcsoport,
- rövid szénláncú alkenilcsoport,
- rövid szénláncú cikloalkenilcsoport,

- halogénatommal szubsztituált alkilcsoport,
- aminocsoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- N-(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- N-(rövid szénláncú alkanoil)amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- cianocsoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- karboxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- rövid szénláncú alkoxikarbonil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- fenil-(rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport,
- halogénatommal szubsztituált alkilamino-csoport,
- aminocsoporttal szubsztituált alkilamino-csoport,
- N-(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilamino-csoport,
- N,N-di(rövid szénláncú alkil)amino-csoporttal szubsztituált alkilamino-csoport,
- N-(rövid szénláncú alkanoil)amino-csoporttal szubsztituált alkilamino-csoport,
- hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilamino-csoport,
- cianocsoporttal szubsztituált alkilamino-csoport,
- karboxilcsoporttal szubsztituált alkilamino-csoport,
- rövid szénláncú alkoxikarbonil-csoporttal szubsztituált alkilamino-csoport,

- fenil-(rövid szénláncú alkoxi)karbonil-csoporttal szubsztituált alkilaminocsoport,
- $-OR^6$,
- $-SR^6$,
- $-S(O)R^6$,
- $-S(O)_2R^6$;
- halogénezett rövid szénláncú alkoxicsoport,
- halogénezett rövid szénláncú alkiltiocsoport,
- halogénezett rövid szénláncú alkilszulfonil-csoport;
- $-OCOR^6$,
- $-COR^6$,
- $-CO_2R^6$,
- $-CON(R^6)_2$,
- $-CH_2OR^3$;
- $-NO_2$;
- $-CN$;
- amidinocsoport,
- guanidinocsoport,
- szulfocsoport,
- $-B(OH)_2$,
- adott esetben szubsztituált arilcsoport;
- adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport;
- adott esetben szubsztituált telített heterociklilcsoport;
- adott esetben szubsztituált részben telítetlen heterociklilcsoport;
- $-OCO_2R$;
- adott esetben szubsztituált heteroarilalkil-csoport;
- adott esetben szubsztituált heteroariloxi-csoport;

- $-S(O)_p$ (adott esetben szubsztituált heteroaril)-csoport;
 - adott esetben szubsztituált heteroarilalkiloxi-csoport;
 - $-S(O)_p$ -(adott esetben szubsztituált heteroarilalkil)-csoport;
 - $-CHO$,
 - $-OCON(R^6)_2$,
 - $-NR^3CO_2R^6$,
 - $-NR^3CON(R^6)_2$ vagy
 - kondenzált gyűrűt képző kétértékű hidak, amelyek a J gyűrű szomszédos helyzeteihez kapcsolódnak, amely hidak képezhetnek
- a) (T-4) általános képletű csoportot, amelyben mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy $CG^{4'}$;
- T^3 jelentése S, O, $CR^4G^{4'}$, $C(R^4)_2$ vagy NR^3 , ahol $G^{4'}$ jelentése fentiekben G^4 jelentéseként megadott bármely egyértékű csoport, ahol a J gyűrűhöz való kötődés a véghelyzetű T^2 és T^3 atomokon keresztül történik;
- b) (T-5) általános képletű csoportot, amelyben mindegyik T^2 jelentése egymástól függetlenül N, CH vagy $CG^{4'}$;
- $G^{4'}$ jelentése fentiekben G^4 jelentéseként megadott bármely egyértékű csoport, azzal a feltétellel, hogy a hídképző T^2 atomok közül legfeljebb kettő képezhet nitrogénatomot, és a J gyűrűhöz való kötődés a véghelyzetű T^2 atomokon keresztül történik, vagy

c) (T-6), (T-7), (T-8), (T-9) vagy (T-10) általános képletű csoportot, ahol

mindegyik T^4 , T^5 és T^6 jelentése egymástól függetlenül O, S, $CR^4G^{4'}$, $C(R^4)_2$ vagy NR^3 ; ahol

$G^{4'}$ jelentése fentiekben G^4 jelentéseként megadott bármely egyértékű csoport; ahol

a J gyűrűhöz való kötődés a véghelyzetű T^4 vagy T^5 atomokon keresztül történik; azzal a feltétellel, hogy

i) amennyiben az egyik T^4 jelentése O, S vagy NR^3 , úgy a másik T^4 jelentése $CR^4G^{4'}$ vagy $C(R^4)_2$;

ii) a T^5 és T^6 atomokból álló híd legfeljebb két O, S vagy N heteroatomot tartalmazhat és

iii) a T^5 és T^6 atomokból álló hidban, amennyiben az egyik T^5 és az egyik T^6 tag jelentése oxigénatom, vagy két T^6 tag jelentése oxigénatom, úgy az oxigénatomok legalább egy szénatommal vannak egymástól elválasztva;

amennyiben G^4 jelentése alkilcsoport, ami a J gyűrűn a $-(CR^4_2)_p$ -csoporthoz képest szomszédos helyzetben van jelen, és X jelentése NR^3 , ahol R^3 jelentése alkilcsoport, úgy G^4 és az X helyében álló R^3 -ként jelenlévő alkil szubsztituens együttesen $-(CH_2)_{p'}$ - képletű hidat képezhetnek, amelyben p' értéke 2, 3 vagy 4, azzal a feltétellel, hogy p és p' összege 2, 3 vagy 4, ami 5, 6 vagy 7-tagú, nitrogéntartalmú gyűrű képződését eredményezi;

azzal a további feltétellel, hogy

– G^1 , G^2 , G^3 és G^4 esetében amennyiben két R^3 vagy R^6 csoport mindegyike alkilcsoportot képez, és azonos nitrogénatomhoz kapcsolódik, úgy G^1 , G^2 , G^3 és G^4 kapcsolódhat egy vegyértékkötés, O, S

vagy NR^3 csoport révén, így 5-7 tagból álló, nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűt képezve;

- amennyiben az aril-, heteroaril- vagy heterociklusos gyűrűk adott esetben szubsztituálva vannak, úgy a gyűrű 1-5 szubsztituenst hordozhat, ahol szubsztituensként jelen lehet amino-, mono-(rövid szénláncú alkil)-csoporttal szubsztituált amino-, di(rövid szénláncú alkil)-csoporttal szubsztituált amino-, rövid szénláncú alkanoil-amino-csoport, halogénatom, rövid szénláncú alkil-, halogénezett rövid szénláncú alkil-, hidroxil-, rövid szénláncú alkoxi-, rövid szénláncú alkiltio-, halogénezett rövid szénláncú alkoxi-, halogénezett rövid szénláncú alkiltio-, rövid szénláncú alkanoiloxi-, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^3$, $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$, $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$, $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$ -, nitro-, amidino-, guanidino-, merkaptó-, szulfo- vagy cianocsoport és

amennyiben bármely alkilcsoport O, S vagy N atomhoz kapcsolódik, és hidroxil szubsztituenst hordoz, úgy a hidroxil szubsztituenst legalább két szénatom választja el azon O, S vagy nitrogénatomtól, amelyhez az alkilcsoport kapcsolódik.

12. A 11. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben R^4 jelensége hidrogénatom.

13. Gyógyászati készítmények, amelyek 11. igénypont szerinti vegyületet és gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot tartalmaznak.

14. Eljárás rendellenes angiogenezis vagy hiperpermeabilitási folyamatok kezelésére emlősnél, azzal jellemezve, hogy az emlősnél ezen állapot kezelésére hatásos mennyiségben 11. igénypont szerinti vegyületet adunk.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás daganat növekedés, retinopátia, ideértve diabétikus eredetű retinopátiát, iszkémiás retina ér elzáródást,

koraszülöttek retinopátiáját, valamint a korral járó makula degenerációt, továbbá reumás ízületi gyulladás, pszoriázis, hólyagos pemphigus, bőrpírosság és sömörszerű dermatitisz kezelésére, azzal jellemezve, hogy a 14. igénypont szerint járunk el.

16. Vegyület az 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10., 11., 12., 13., 14., 16., 17., 18., 19., 20., 21., 22., 23., 24., 27., 28., 34., 35., 36., 37., 38., 39., 40., 42., 43., 44., 45., 46., 47., 48., 49., 50., 51., 52., 53., 54., 55., 56., 57., 58., 59., 60., 61., 62., 63., 64., 65., 66., 67., 68., 69., 70., 71., 72., 73., 74., 75., 76., 78., 79., 82A., 82B., 82C., 82D., 85., 88., 89., 93., 95., 96., 97., 98., 99., 100., 101., 102., 103., 104., 105., 106., 107., 108., 109., 110., 111. és 112. számú példák vegyületei közül választva.

19 oldal nyitól

2002. 09. 06.

A meghatalmazott:

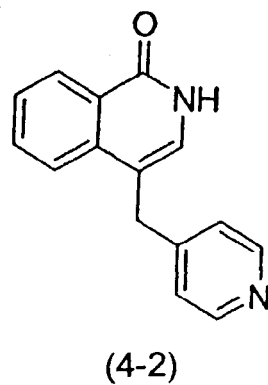
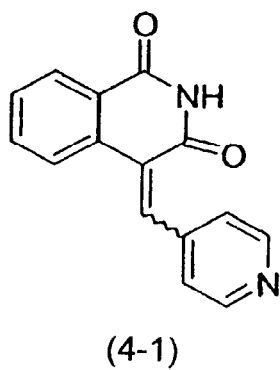
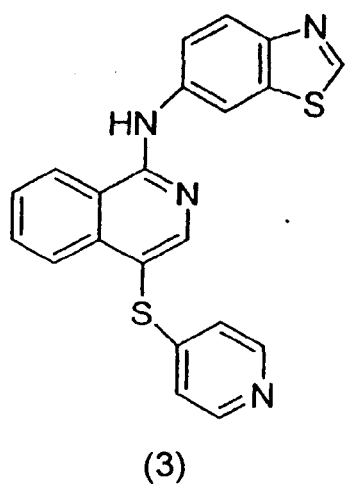
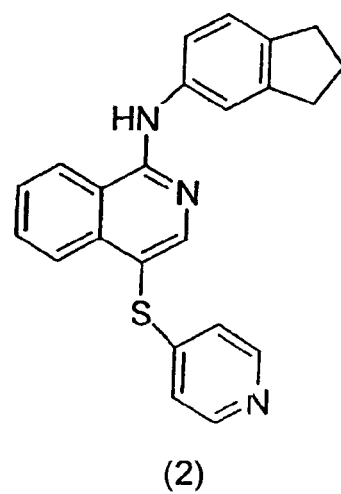
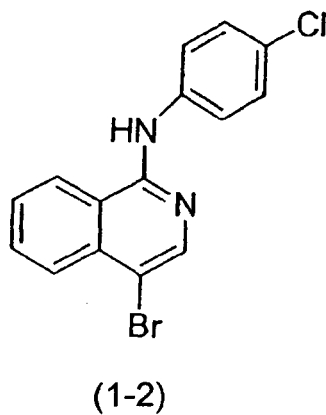
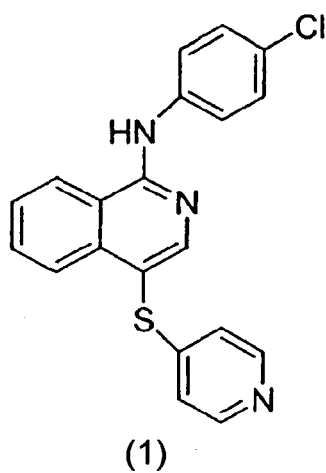
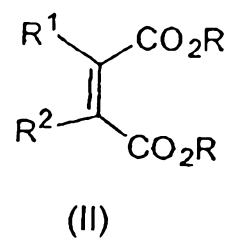
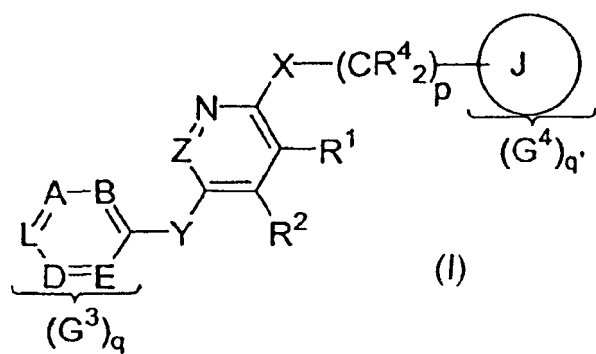
Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

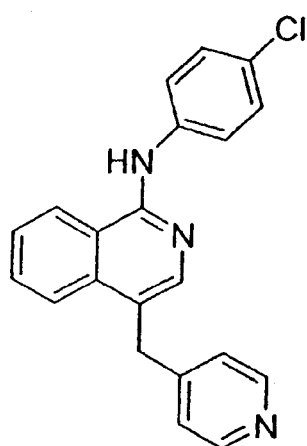
Török

dr. Török Ferenc

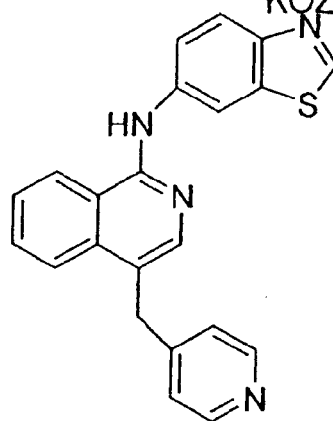
szabadalmi ügyvivő



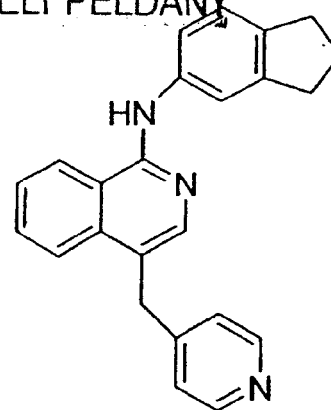
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



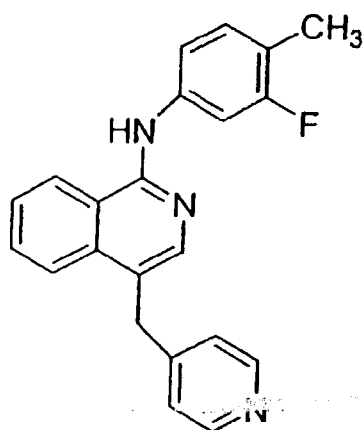
(4)



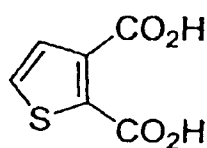
(5)



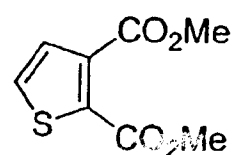
(6)



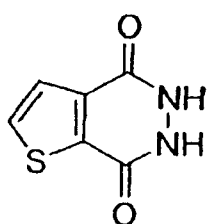
(7)



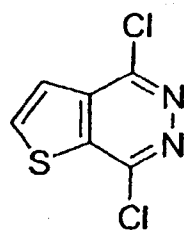
(8-1)



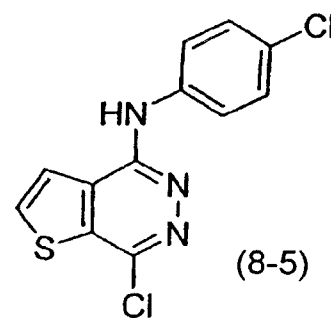
(8-2)



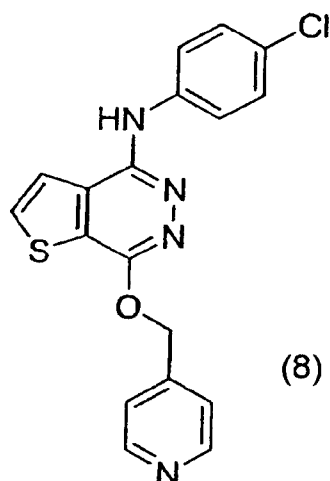
(8-3)



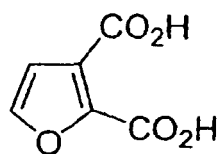
(8-4)



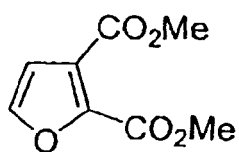
(8-5)



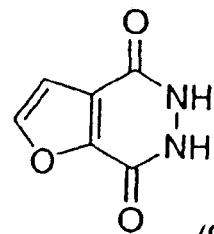
(8)



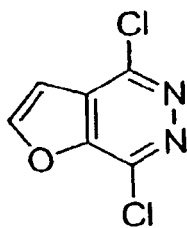
(9-1)



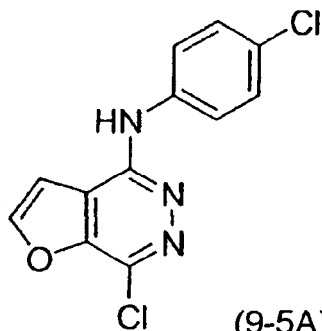
(9-2)



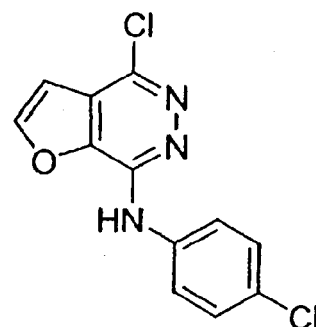
(9-3)



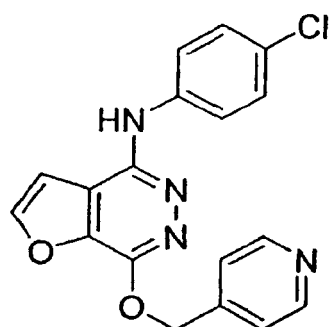
(9-4)



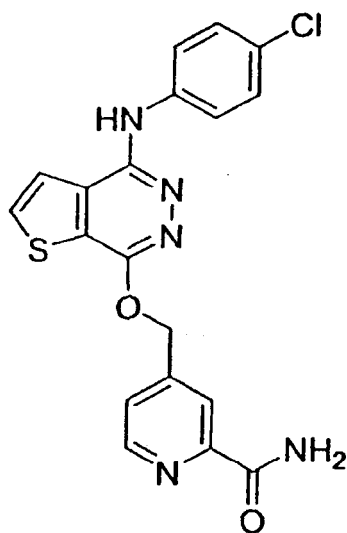
(9-5A)



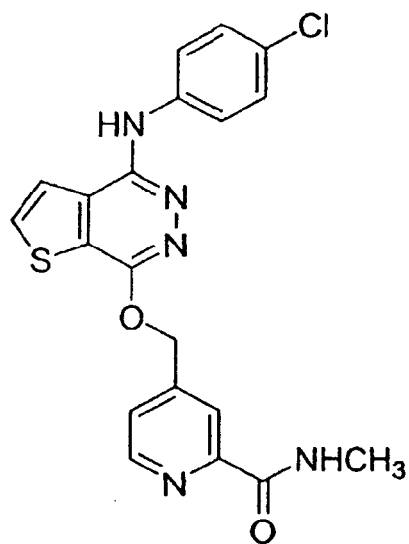
(9-5B)



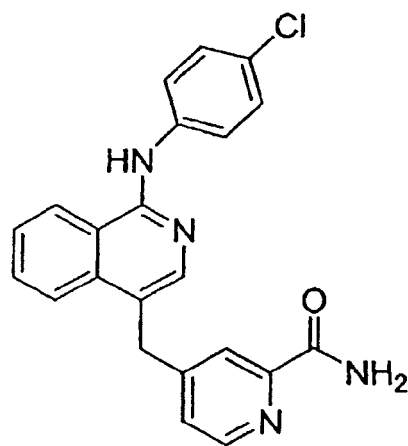
(9)



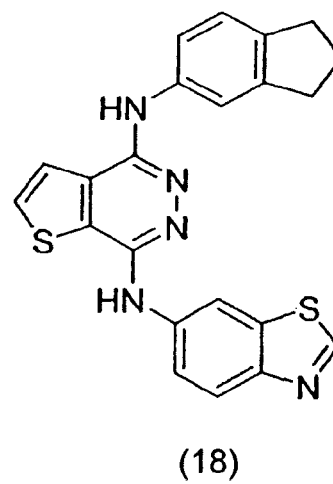
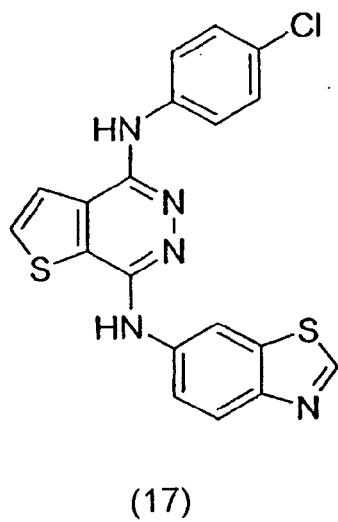
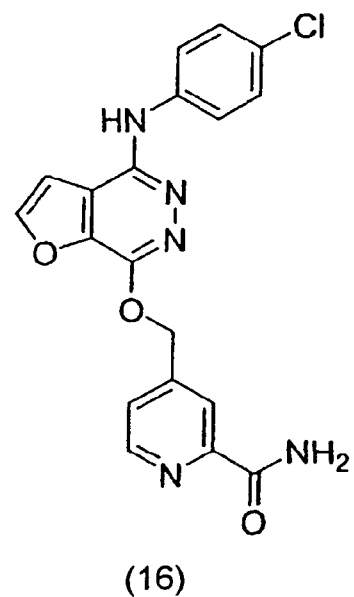
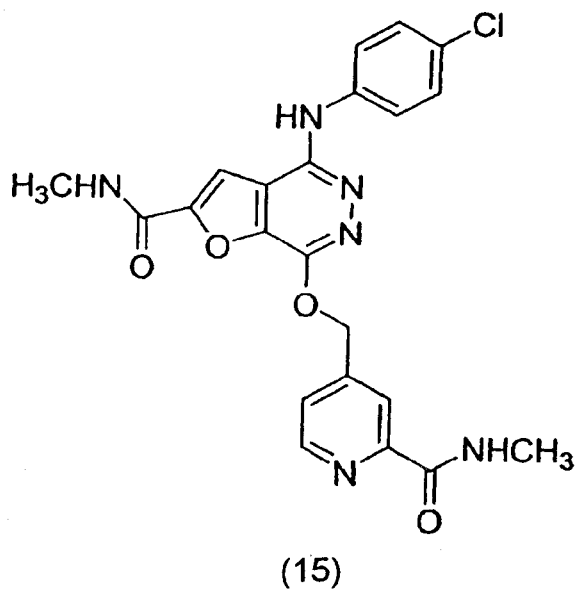
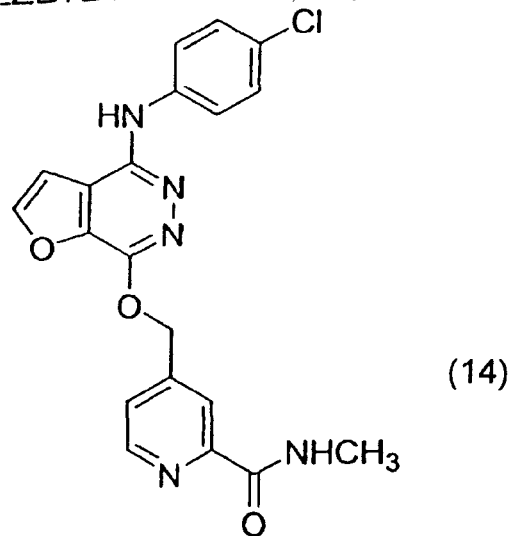
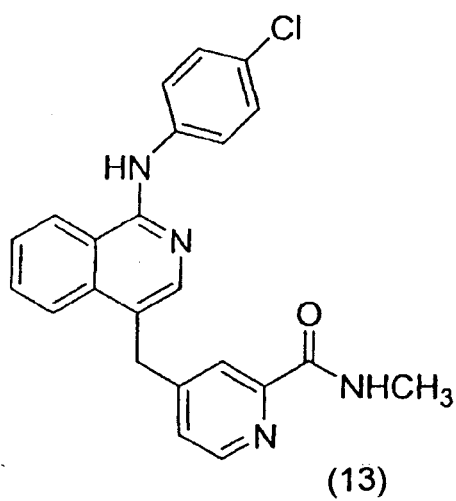
(10)

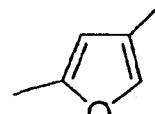
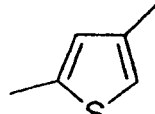
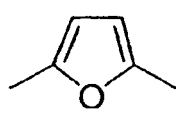
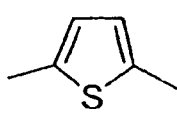
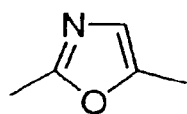
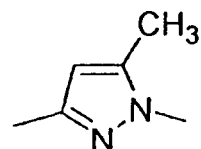
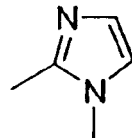
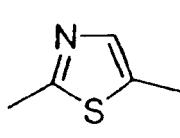
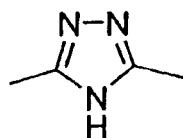
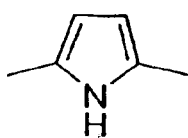
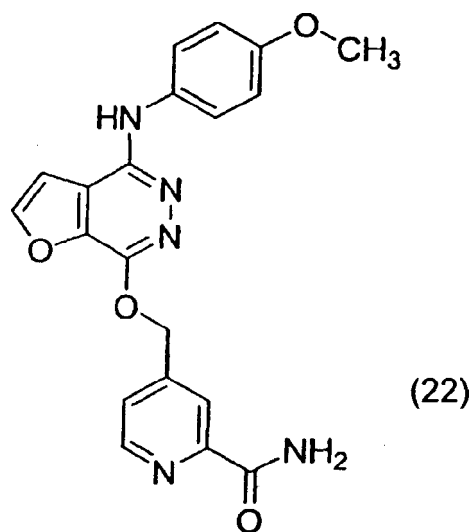
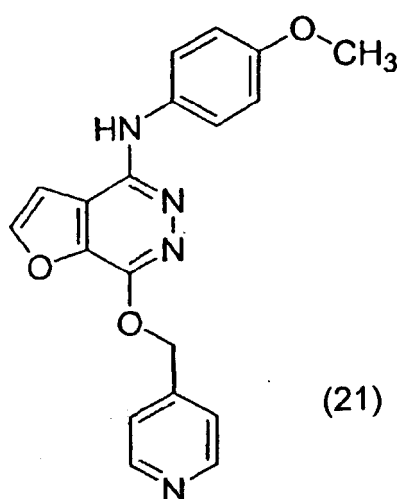
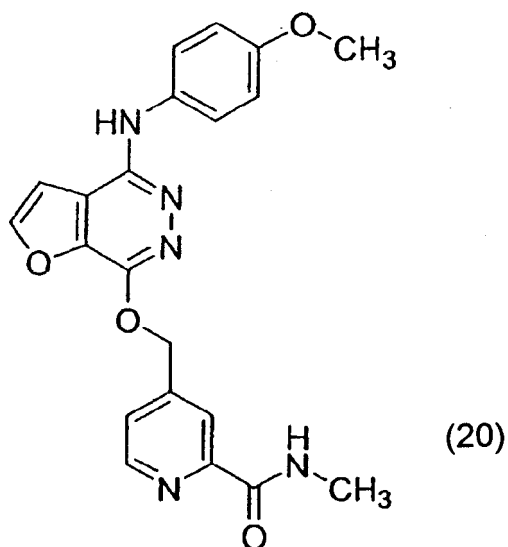
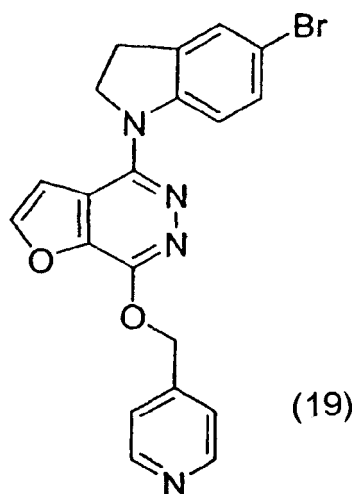


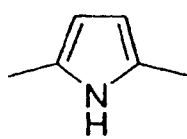
(11)



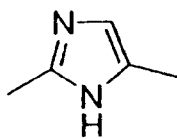
(12)



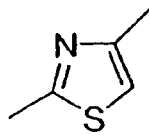




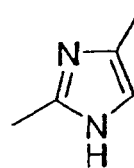
(Ar-11)



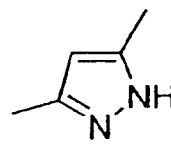
(Ar-12)



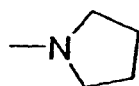
(Ar-13)



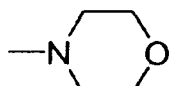
(Ar-14)



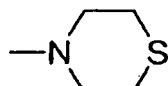
(Ar-15)



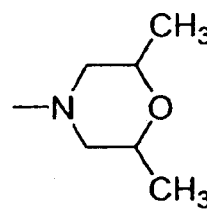
(Ht-1)



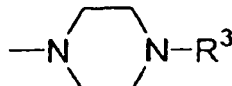
(Ht-2)



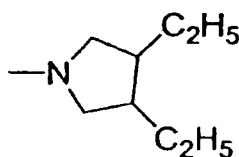
(Ht-3)



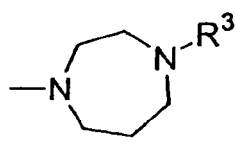
(Ht-4)



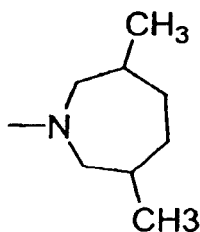
(Ht-5)



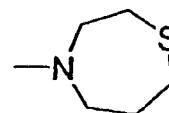
(Ht-6)



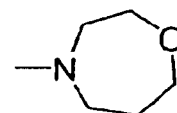
(Ht-7)



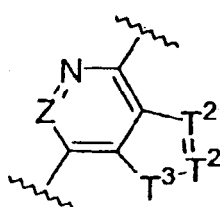
(Ht-8)



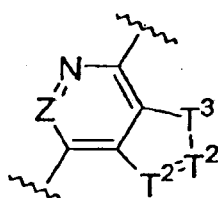
(Ht-9)



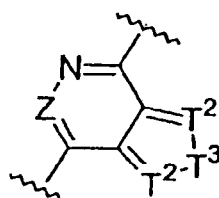
(Ht-10)



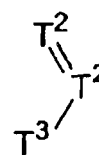
(T-1)



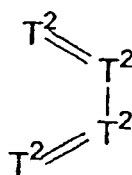
(T-2)



(T-3)



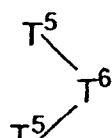
(T-4)



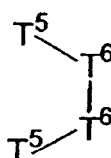
(T-5)



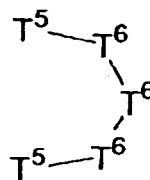
(T-6)



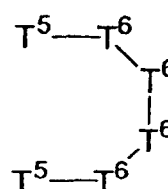
(T-7)



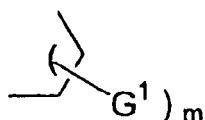
(T-8)



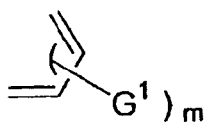
(T-9)



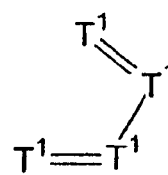
(T-10)



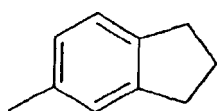
(T-11)



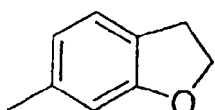
(T-12)



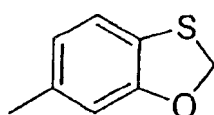
(T-13)



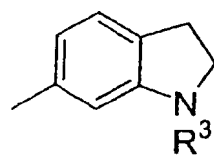
(Ko-1)



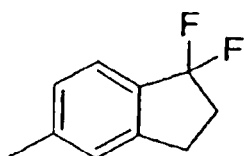
(Ko-2)



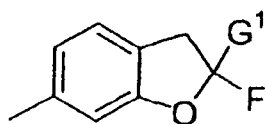
(Ko-3)



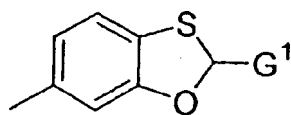
(Ko-4)



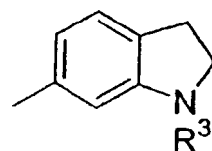
(Ko-5)



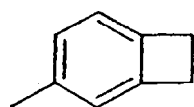
(Ko-6)



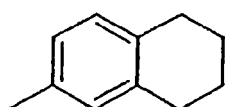
(Ko-7)



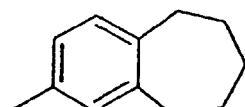
(Ko-8)



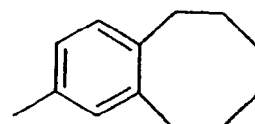
(Ko-9)



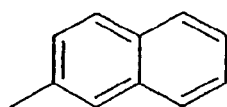
(Ko-10)



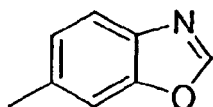
(Ko-11)



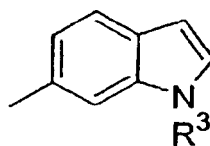
(Ko-12)



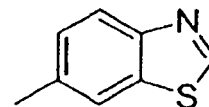
(Ko-13)



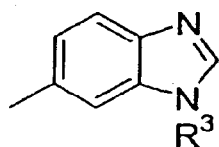
(Ko-14)



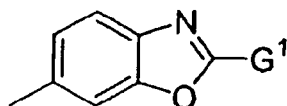
(Ko-15)



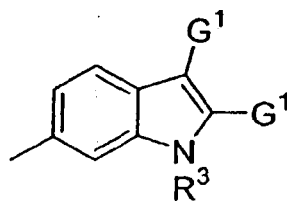
(Ko-16)



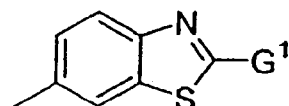
(Ko-17)



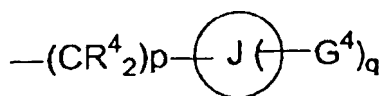
(Ko-18)



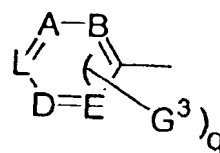
(Ko-19)



(Ko-20)

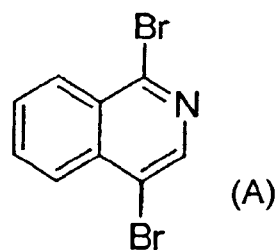
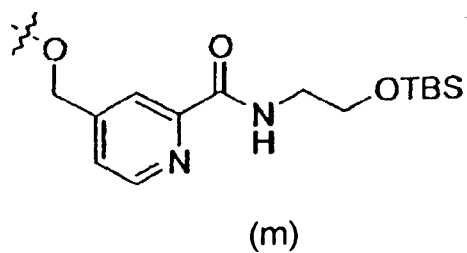
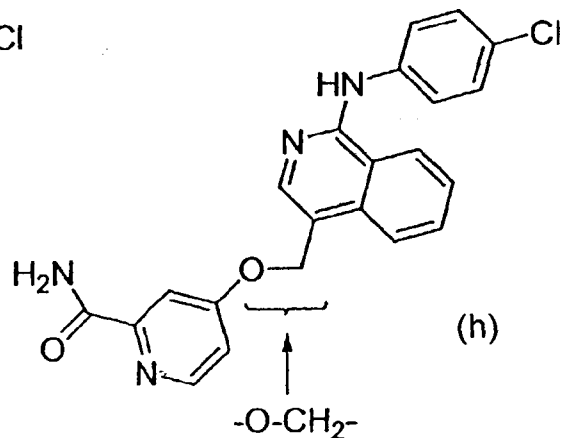
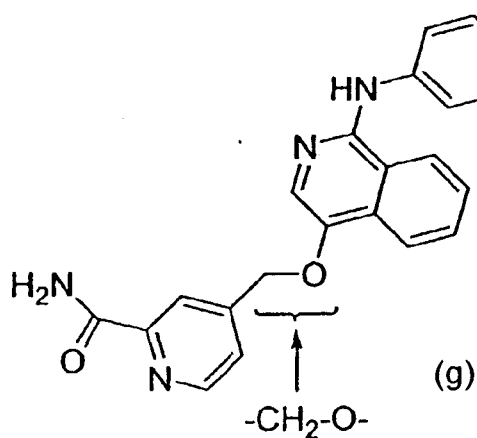
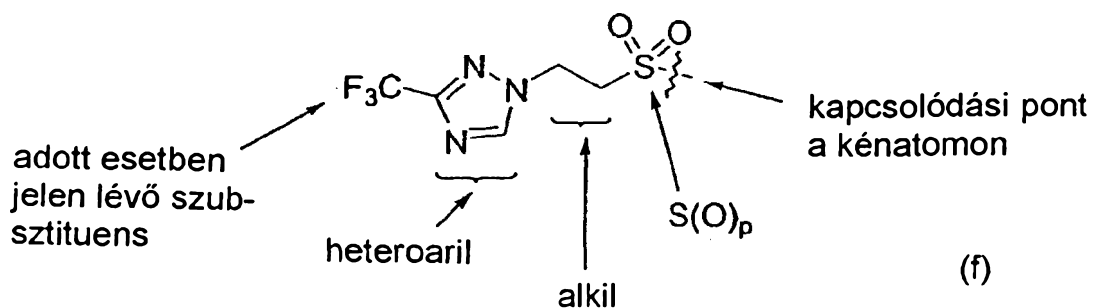
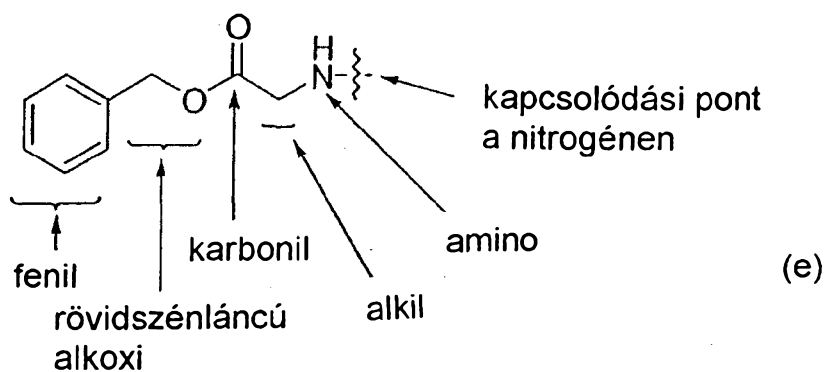


(M-1)

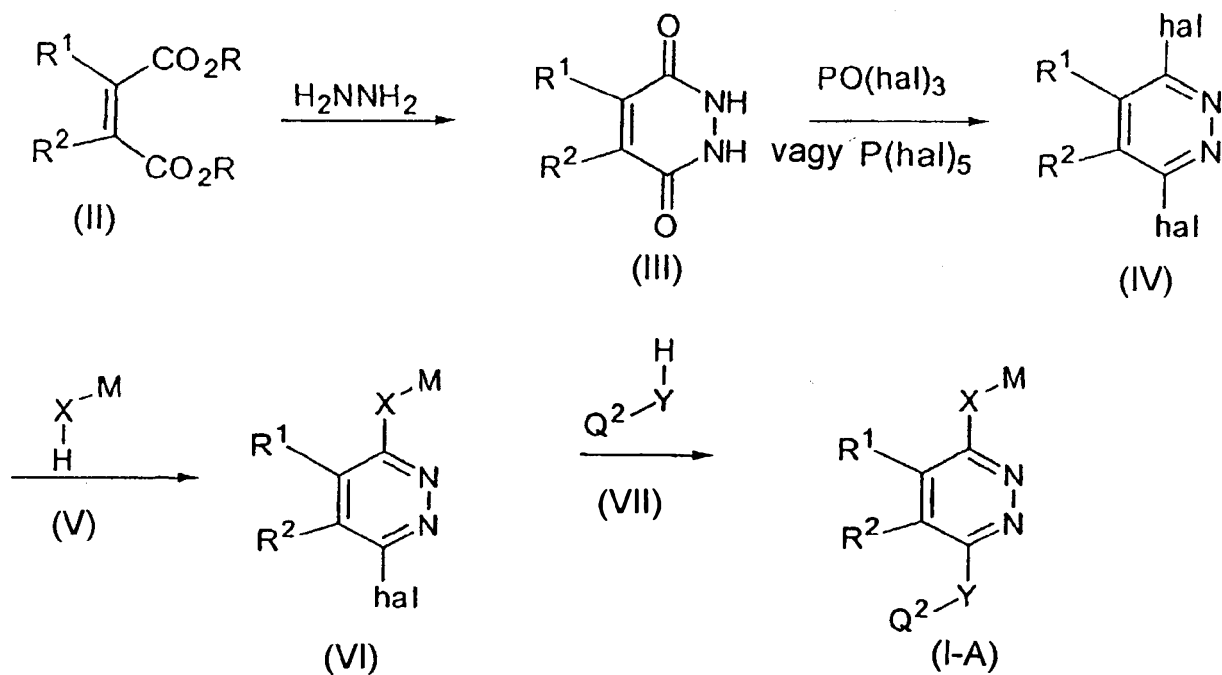


(Q-1)

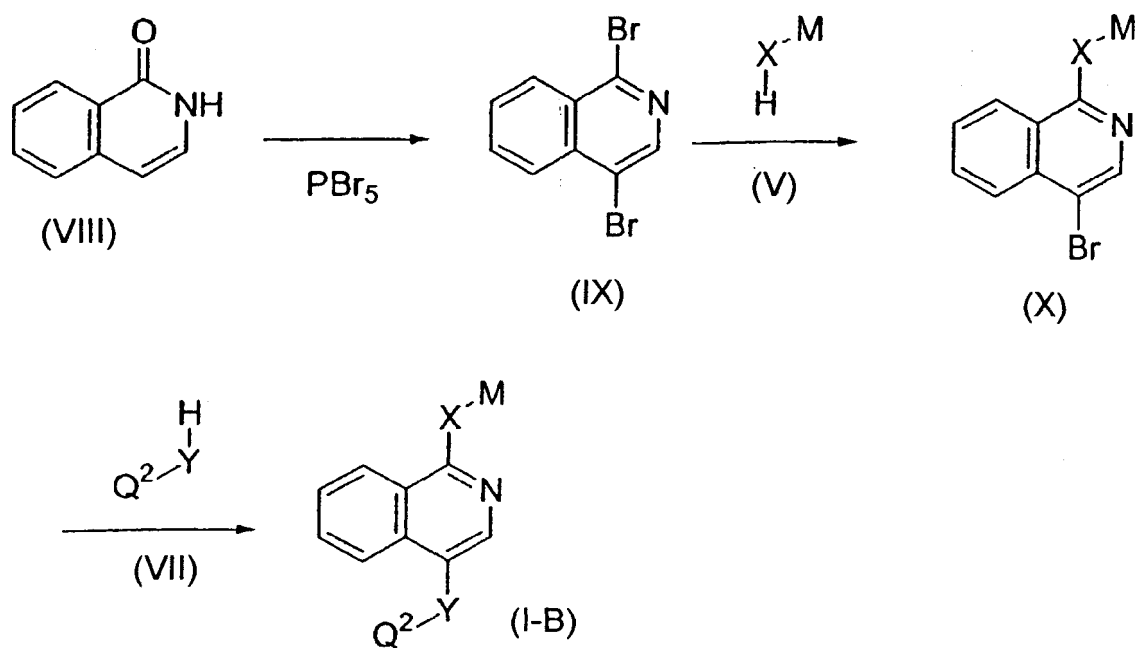
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



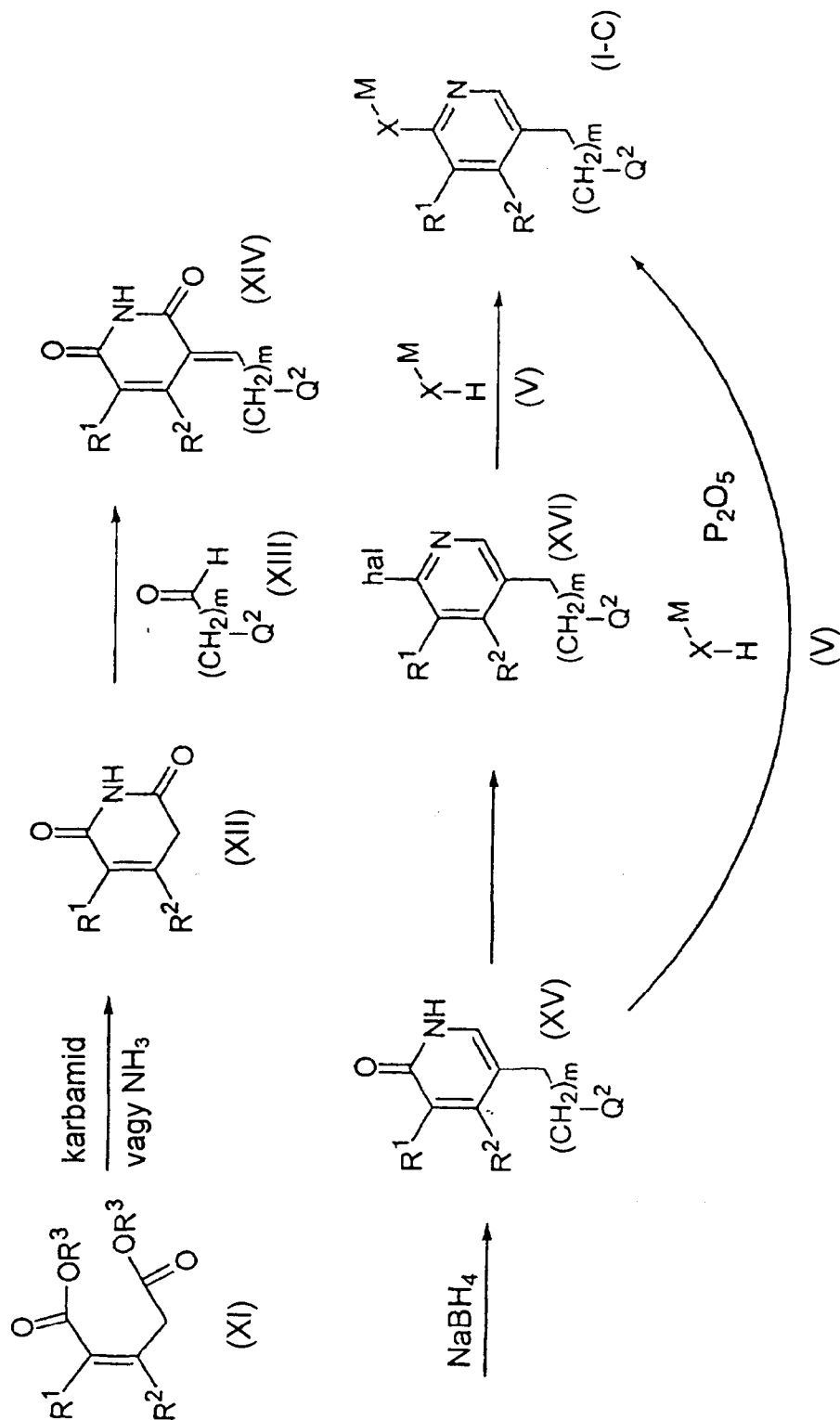
A) reakcióvázlat KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY 9/19



B) reakcióvázlat

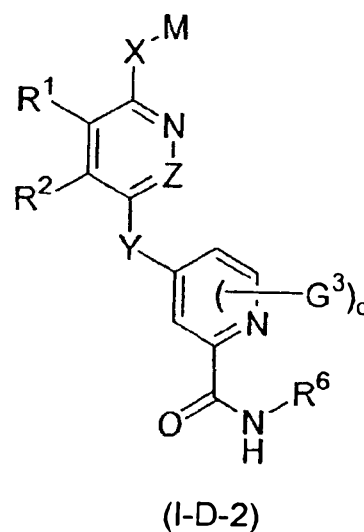
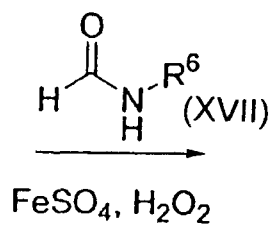
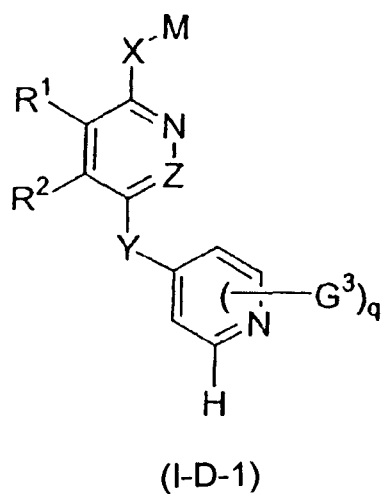


C) reakcióvázlat

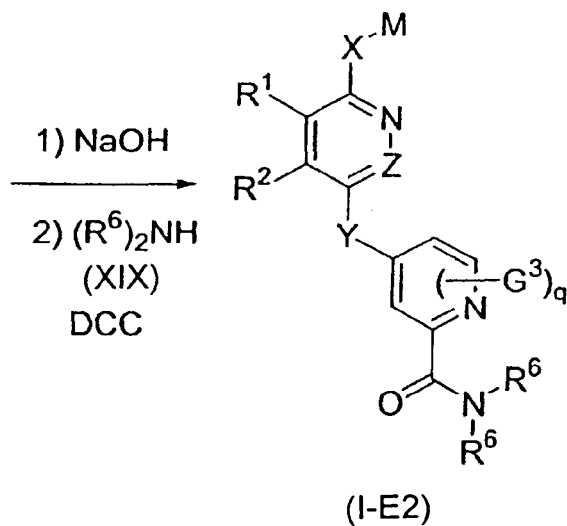
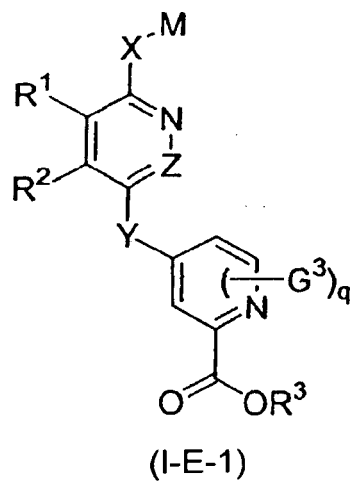
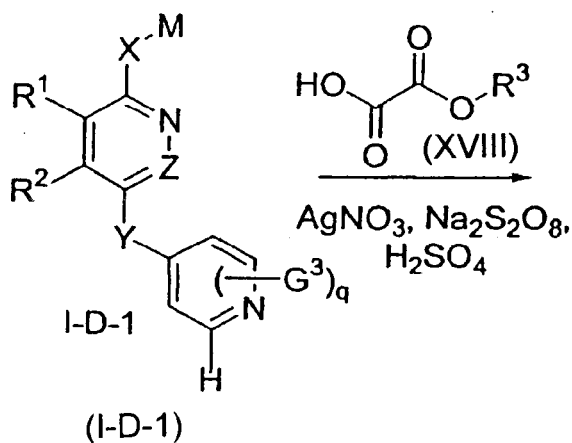


D) reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

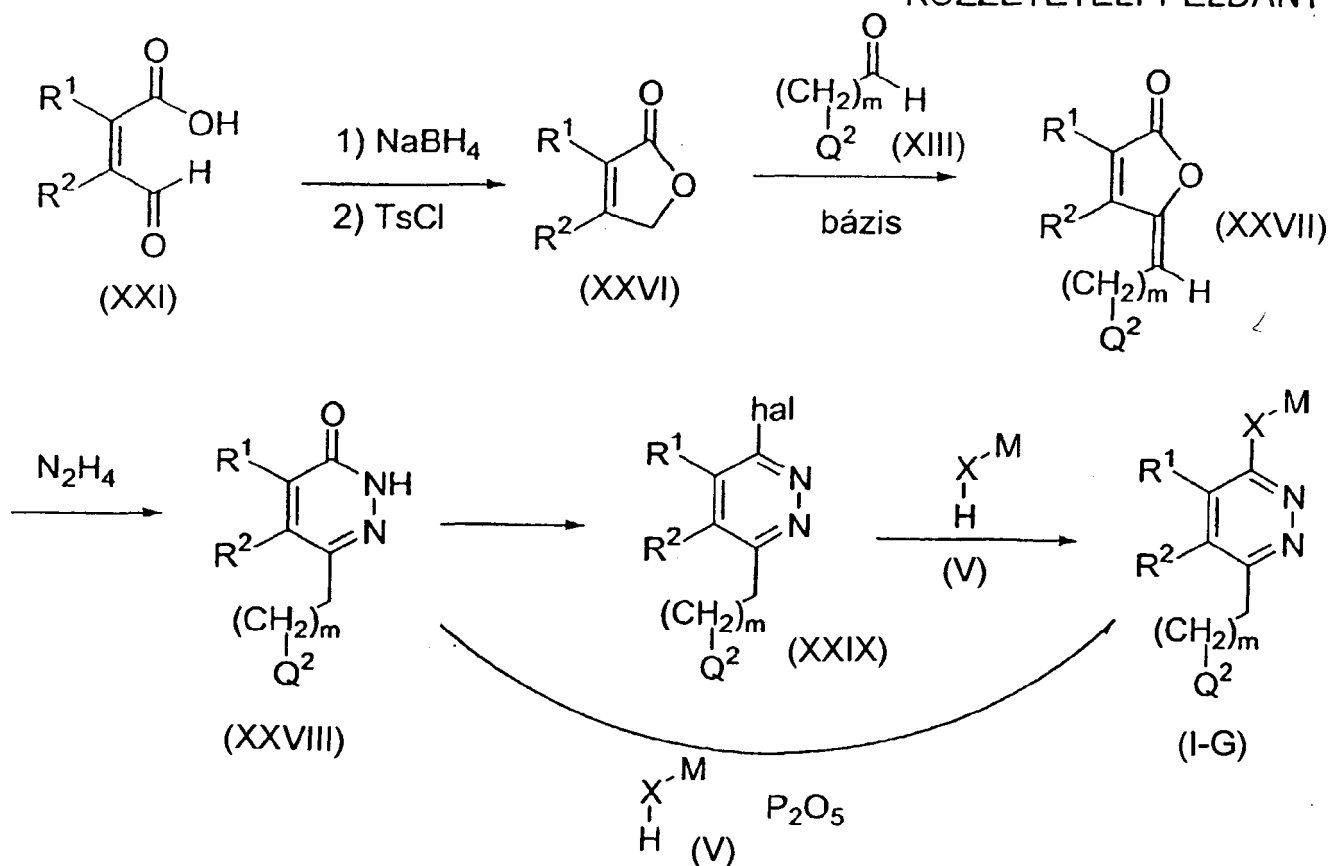


E) reakcióvázlat

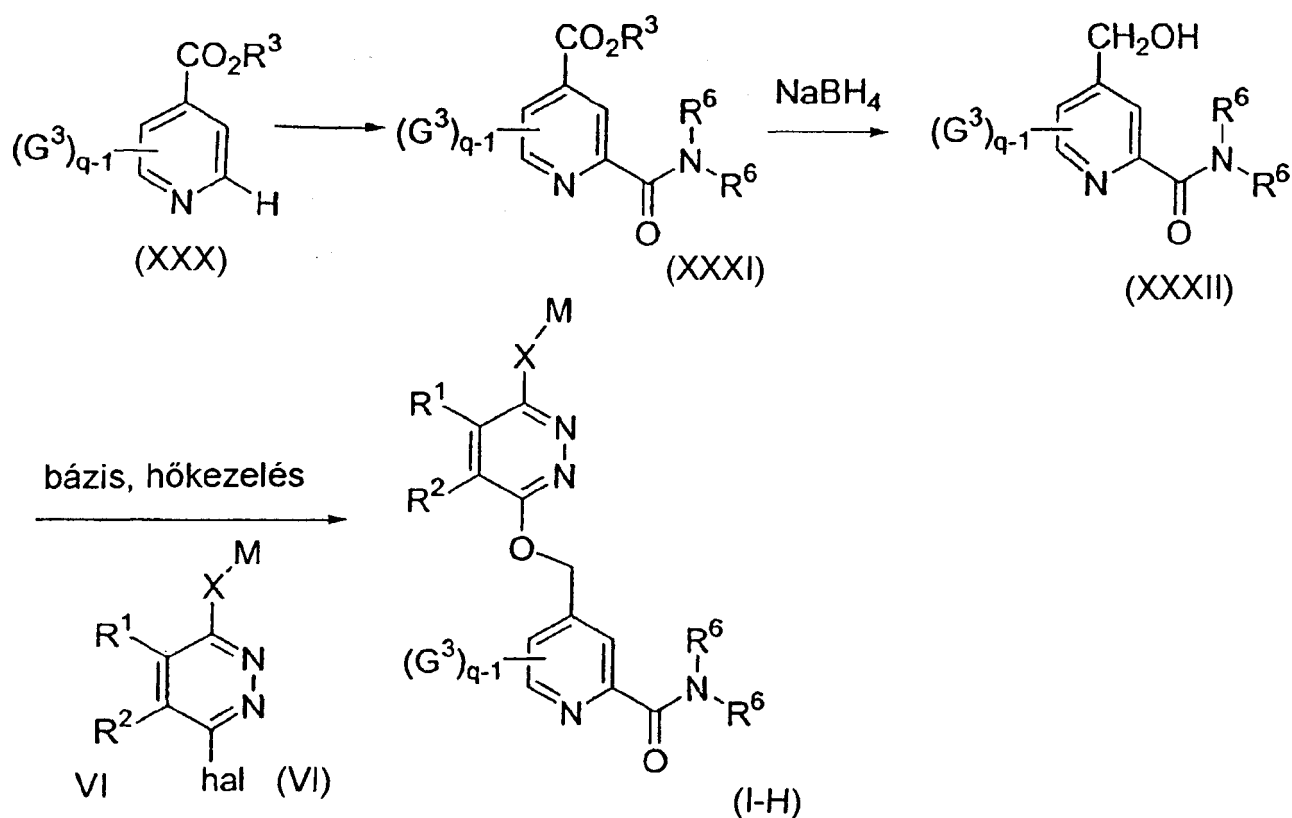


G) reakcióvázlat

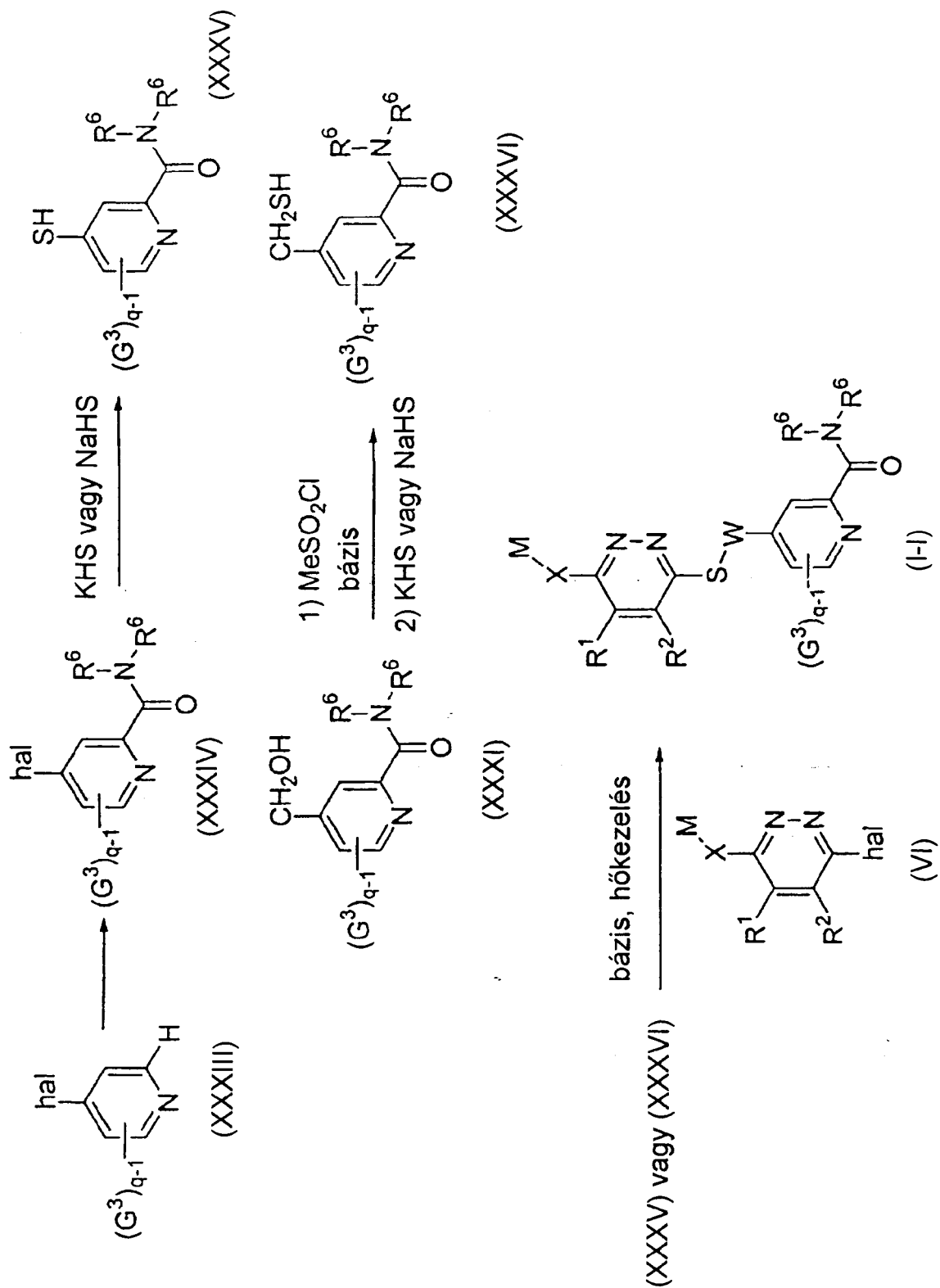
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



H) reakcióvázlat

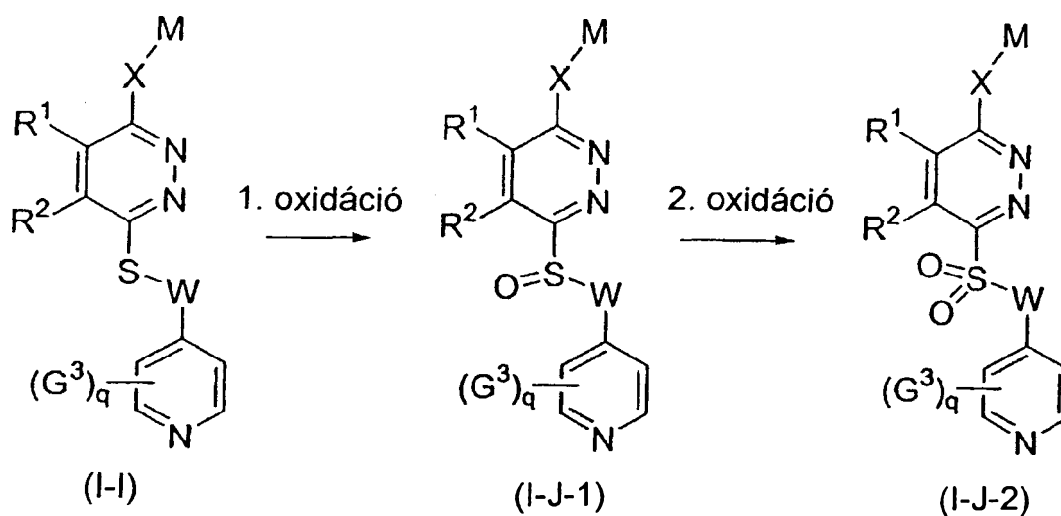


I) reakcióvázlat

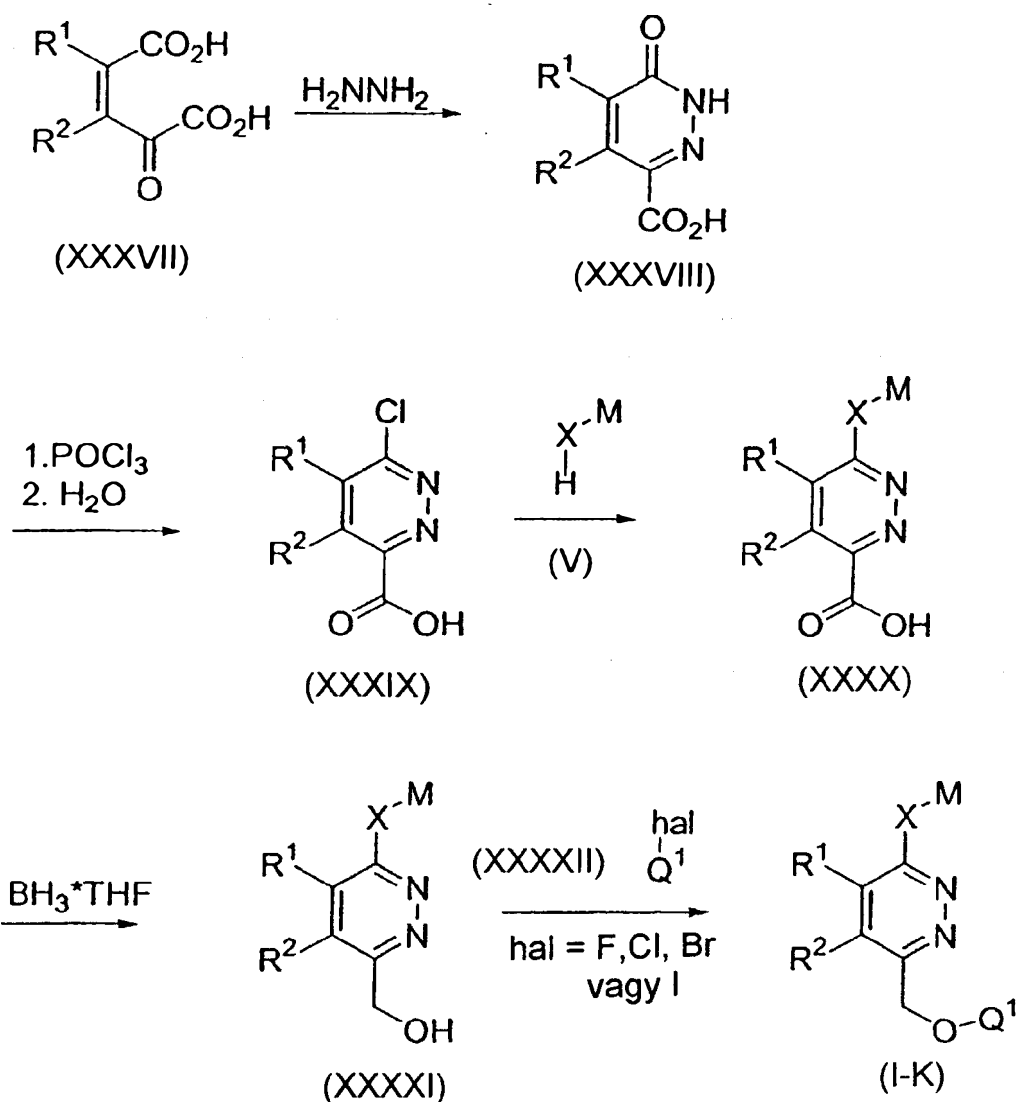


J) reakcióvázlat

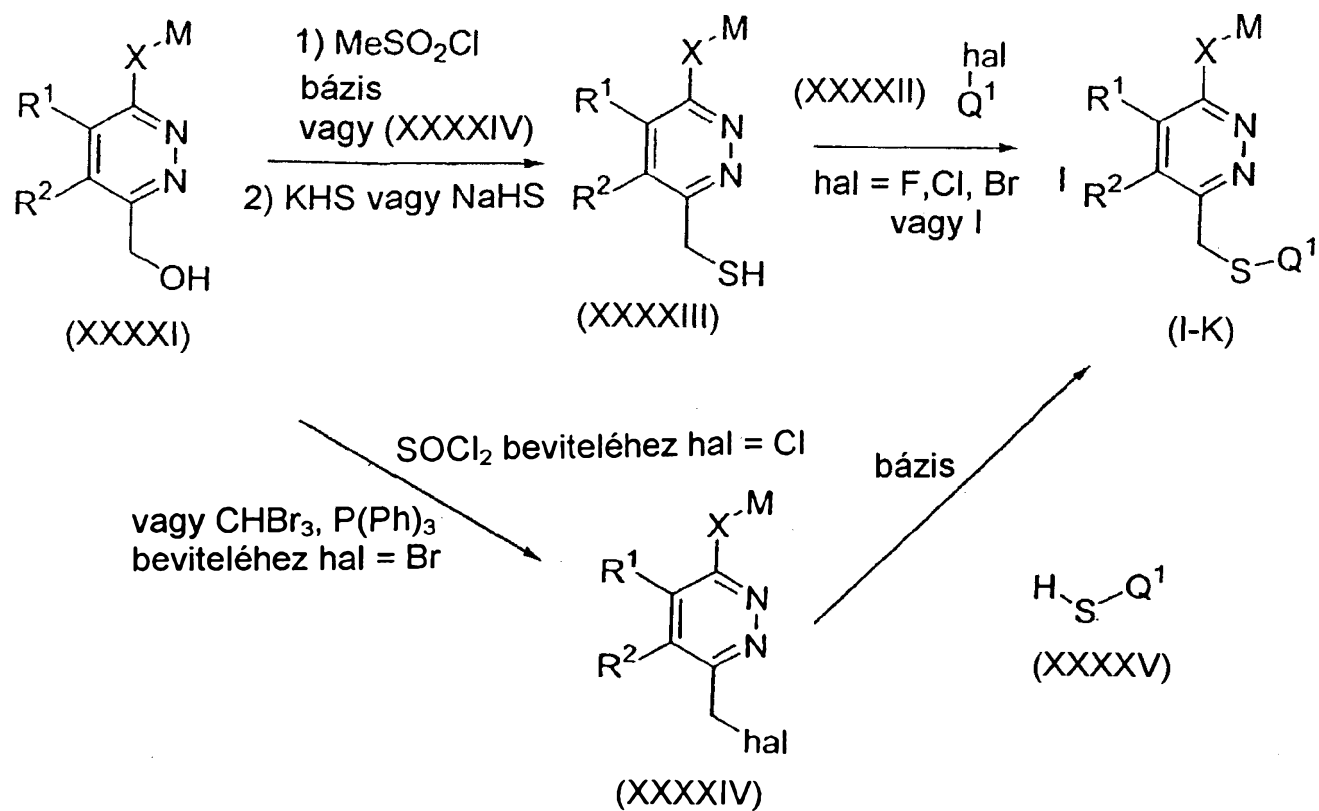
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



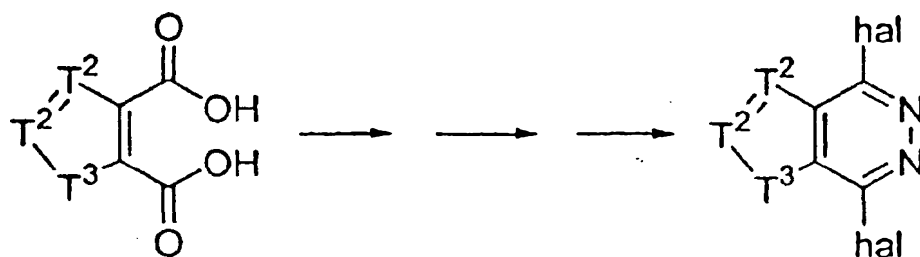
K) reakcióvázlat



L) reakcióvázlat KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

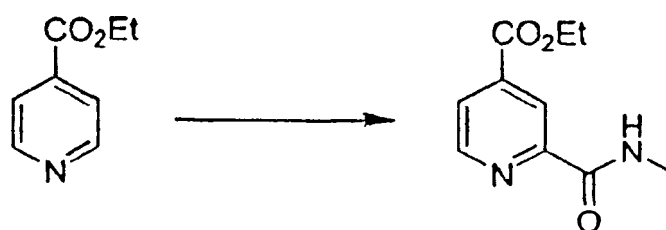


1. reakcióvázlat

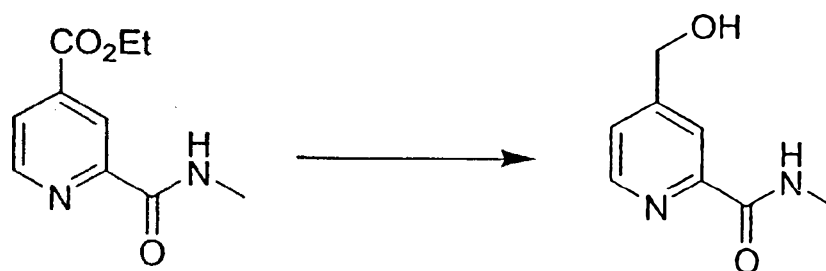


2. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

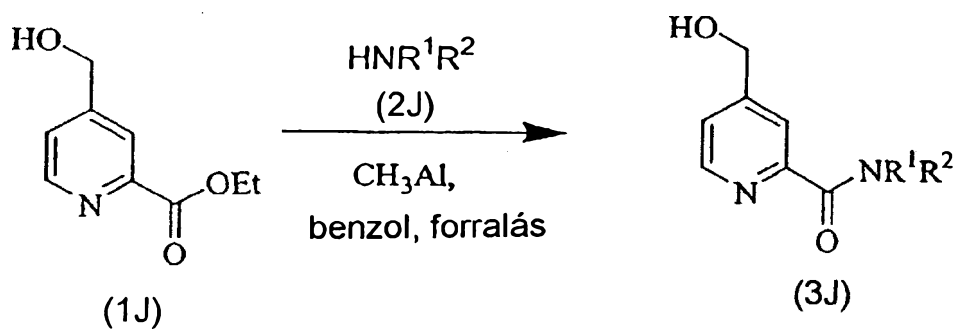


3. reakcióvázlat



(H) közbelső termék

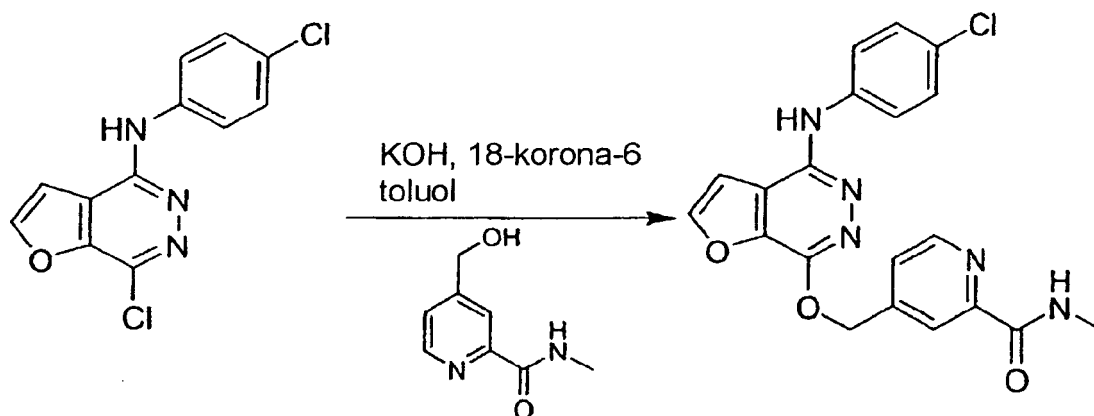
4. reakcióvázlat



(1J)

(3J)

5. reakcióvázlat



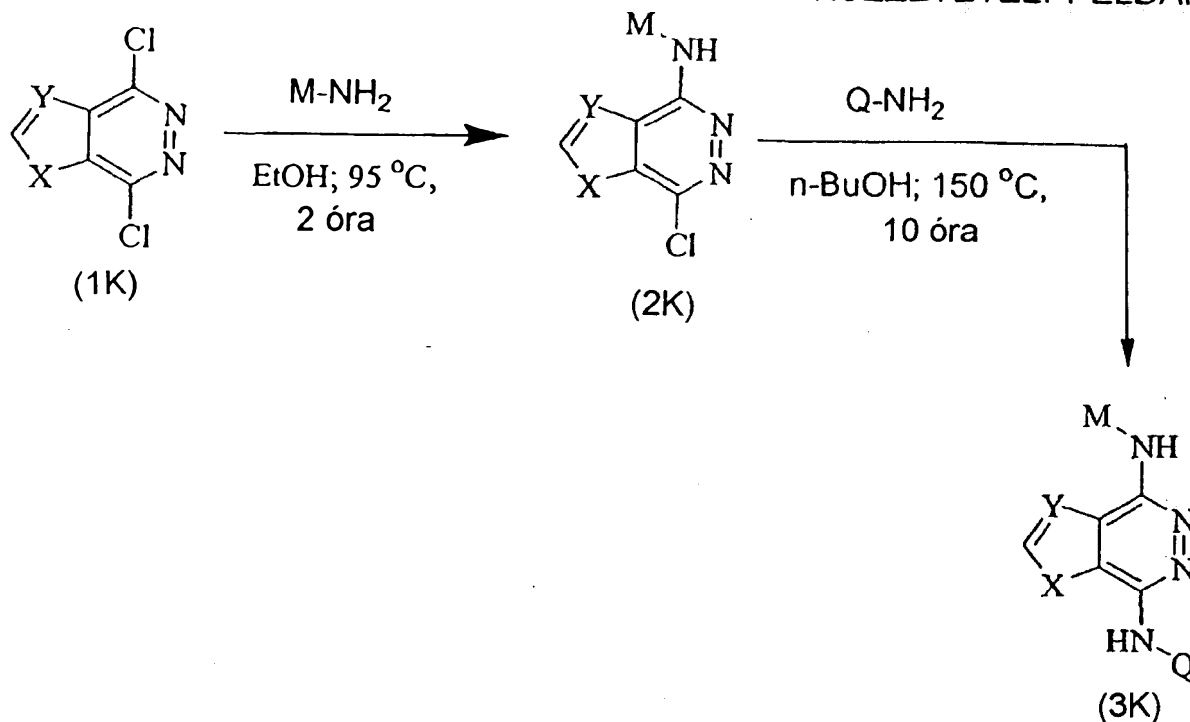
(H) közbelső termék

P 0 2 0 2 7 0 4

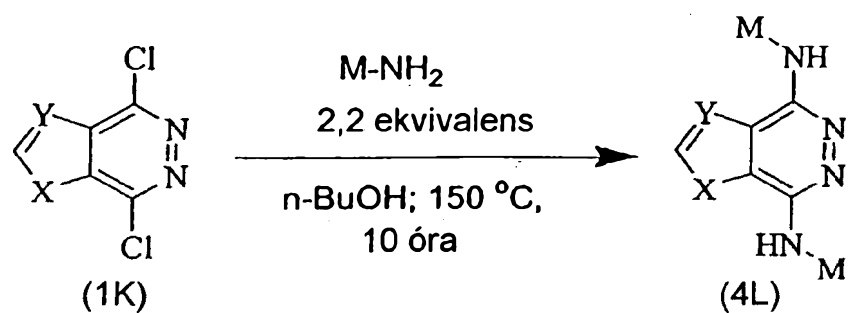
18/19

6. reakcióvázlat

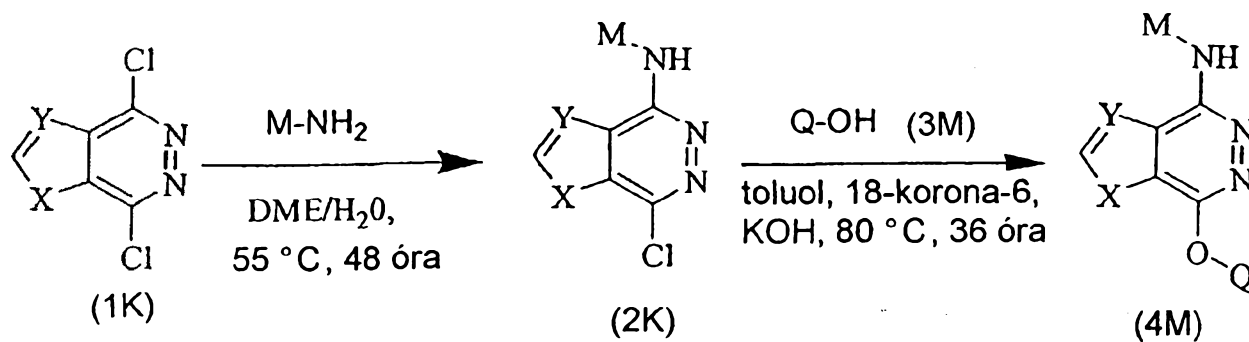
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



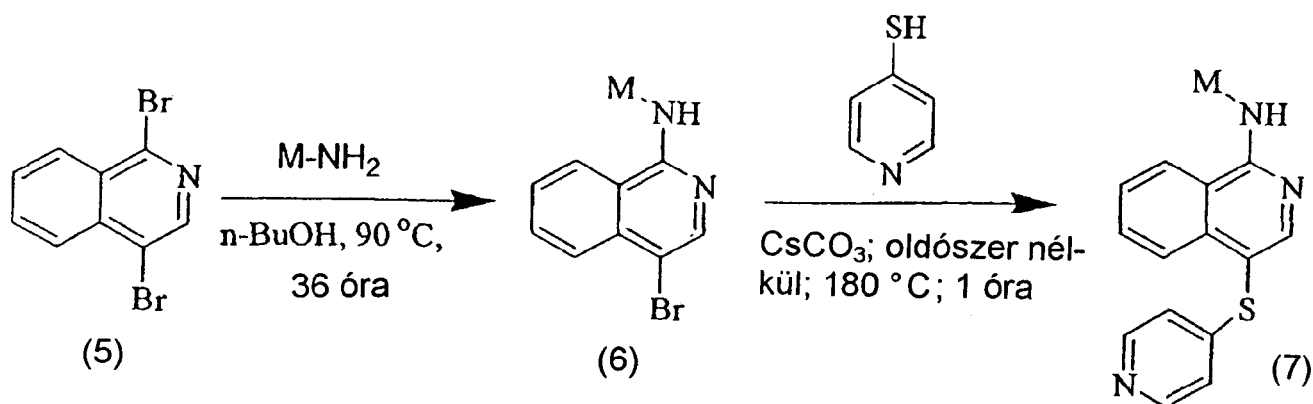
7. reakcióvázlat



8. reakcióvázlat



9. reakcióvázlat



10. reakcióvázlat

