

Rák gyógyításánál felhasználásra kerülő, mikanolidot, dihidromikanolidot vagy ezek analógjait más rákellenes szerrel kombinációban tartalmazó termék

KIVONAT

A találmány tárgya termék, amely legalább egy mikanolidot, dihidromikanolidot vagy ezek valamely analógját tartalmazza adott esetben gyógyszerészetileg elfogadható só formájában, legalább egy másik rákellenes hatású terápiás hatású szerrel kombinációban egyidejű, külön-külön vagy időben eltolt módon rák kezelésénél történő felhasználásra.

A találmány szerinti termékben felhasználásra kerülő mikanolid, dihidromikanolid vagy ezek analógjai az (I) általános képletnek és az ennek körébe tartozó (I₁) és (I₂) általános képletnek felelnek meg - a képletekben

R₁ jelentése hidrogénatom vagy SR₄ vagy NR₄R₅ csoport;

R₂ jelentése SR₆ vagy NR₆R₇;

R₃ jelentése OH, O(CO)R₁₄, OSiR₁₅R₁₆R₁₇, O(CO)OR₁₈ vagy O(CO)NHR₁₈;

R₄ és R₆ jelentése egymástól függetlenül alkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, hidroxialkil-csoport vagy lehet aril- vagy aralkilcsoport, amelyek adott esetben az arilcsoporton egy vagy többszörösen alkil-, hidroxil- vagy alkoxycsoporttal szubsztituálva lehetnek,

R₅ és R₇ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, hidroxialkil-csoport vagy lehet aril- vagy aralkilcsoport, amelyek adott esetben az

arilcsoporton egy vagy többszörösen alkil-, hidroxil- vagy alkoxycsoporttal szubsztituáltak,

R_4 és R_5 jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogén-atommal egy 5-7-tagú heterociklusos gyűrűt alkotnak, amelyek még további tagként CR_8R_9 -, $-NR_{10}$ -, $-O$ - vagy $-S$ - csoportot tartalmaznak, azzal a megkötéssel, hogy az O vagy S tagok közül a heterociklusos csoport csak egyet tartalmazhat, és

R_6 és R_7 jelentése a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy 5-7-tagú heterociklusos csoport, amely további tagként $-CR_{11}R_{12}$ -, $-NR_{13}$ -, $-O$ - vagy $-S$ -, csoportokat tartalmaz, azzal a megkötéssel, hogy a heterociklusos csoport az $-O$ - vagy $-S$ - atomok közül csak egyet tartalmazhat,

R_8 , R_{10} , R_{11} és R_{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil-, alkoxikarbonil- vagy aralkilcsoport,

R_9 és R_{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy R_9 és R_{12} mindegyike az R_8 illetve R_{11} csoportokkal együtt $-O-(CH_2)_2-O$ - csoportot alkot, amely mindkét oldalán ahhoz a szénatomhoz kapcsolódik, amely hordozza, ilyen csoport azonban legfeljebb csak egy lehet jelen, vagy az NR_4R_5 vagy az NR_6R_7 csoportban, vagy jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R_{14} jelentése alkil-, cikloalkil- vagy adamantilcsoport vagy aril-, heteroaril-, aralkil- vagy heteroaralkil-csoport, amelyek adott esetben az aril- vagy heteroarilcsoporton halogén-, alkil-, halogénalkil-, nitro-, hidroxil-, alkoxi-, alkiltio- vagy fenilcsoporttal adott esetben szubsztituálva vannak vagy

az R_{14} olyan, hogy az R_{14} -COOH csoport együttesen egy természetes aminosavat vagy az aminosav optikai enantiomerjét alkotja;

R_{15} , R_{16} és R_{17} jelentése egymástól függetlenül alkil- vagy fenilcsoport;

R_{18} jelentése alkil-, cikloalkil- vagy adamantilcsoport, vagy aril-, heteroaril-, aralkil- vagy heteroaralkil-csoport, amelyek az aril- vagy heteroaril-csoporton adott esetben egy vagy többszörösen halogén-, alkil-, halogénalkil-, nitro-, hidroxil-, alkoxil-, alkiltio- vagy fenilcsoporttal szubsztituálva vannak

azzal a megkötéssel, hogy ha a vegyület az (I₂) általános képletnek felel meg, akkor R_1 jelentése hidrogénatomtól eltérő, vagy a fenti (I) általános képletű gyógyszerészeti elfogadható sói.

jell dbra (I)

2007 Máj 22



DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Budapest

**Rák gyógyításánál felhasználásra kerülő, mikanolidot,
dihidromikanolidot vagy ezek analógjait más rákellenes
szerrel kombinációban tartalmazó termék**

A találmány egy termékre vonatkozik, amely legalább egy mikanolidot, dihidromikanolidot vagy ezek analógját tartalmazza legalább egy másik rákellenes szerrel kombinációban és amely termék terápiában alkalmazható egyidejűleg, külön-külön vagy időben eltérően rák gyógyítására.

Jelenleg széles körben foglalkoznak rákellenes kezelések kifejlesztésével, amelyeknél különböző terápiás osztályba tartozó kombinációkat alkalmaznak, az egyes osztályokba tartozó szerek tumorelles hatásának fokozására és/vagy azok mellékhatásainak vagy toxicitásának csökkentésére.

A mikanolidot és dihidromikanolidot ((M) és (DM) képletek) a Mikania növényekből, például a *Mikania micrantha* növényből lehet kinyerni. A mikanolid és dihidromikanolid a germakrán családba tartozó szeszkviterpének, azaz 4-izopropil-1,7-dimetilciklodekánt tartalmaznak a szénhidrogén vázukban (Herz és mtársai, Tetrahedron Lett. (1967) 3111-3115; Kiang és mtársai, Phytochemistry (1968) 7: 1035-1037; Cuenca és mtársai, J. Nat. Prod. (1988), 51, 625-626).

A WO 01/39720 számú közzétételi iratban a jelen bejelentés bejelentője ismertette a mikanolid és dihidromikanolid rák-



ellenes hatását. Kimutatták, hogy a dihidromikanolid és mikanolid gátolja a DNS replikációt a DNS polimeráz enzimek gátlása révén, amelyek szükségesek az eucaryota és procaryota sejtek, valamint vírusok multiplikációjához.

A legutóbbi időben ismertettek ugyanilyen alkalmazásra bizonyos dihidromikanolid analógokat a PCT/FR02/00092 számú szabadalmi bejelentésben. Ezek az analógok az (I) általános képletnek, valamint ennek körébe tartozó az (I₁) és (I₂) általános képletnek felelnek meg, a képletekben

R₁ jelentése hidrogénatom vagy SR₄ vagy NR₄R₅ csoport;

R₂ jelentése SR₆ vagy NR₆R₇;

R₃ jelentése OH, O(CO)R₁₄, OSiR₁₅R₁₆R₁₇, O(CO)OR₁₈ vagy O(CO)NHR₁₈;

R₄ és R₆ jelentése egymástól függetlenül alkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, hidroxialkil-csoport vagy lehet aril- vagy aralkilcsoport, amelyek adott esetben az arilcsoporton egy vagy többszörösen alkil-, hidroxil- vagy alkoxicsoporttal szubsztituálva lehetnek,

R₅ és R₇ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, hidroxialkil-csoport vagy lehet aril- vagy aralkilcsoport, amelyek adott esetben az arilcsoporton egy vagy többszörösen alkil-, hidroxil- vagy alkoxicsoporttal szubsztituáltak,

R₄ és R₅ jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogén-atommal egy 5-7-tagú heterociklusos gyűrűt is alkothatnak, amelyek még további tagként CR₈R₉-, -NR₁₀-, -O- vagy -S- csoportot tartalmaznak, azzal a megkötéssel,



hogy az O vagy S tagok közül a heterociklusos csoport csak egyet tartalmazhat, és

R_6 és R_7 jelentése a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy 5-7-tagú heterociklusos csoport is lehet, amely további tagként $-CR_{11}R_{12}-$, $-NR_{13}-$, $-O-$ vagy $-S-$, csoportokat tartalmaz, azzal a megkötéssel, hogy a heterociklusos csoport az $-O-$ vagy $-S-$ atomok közül csak egyet tartalmazhat,

R_8 , R_{10} , R_{11} és R_{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil-, alkoxikarbonil- vagy aralkilcsoport,

R_9 és R_{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy R_9 és R_{12} mindegyike az R_8 illetve R_{11} csoportokkal együtt $-O-(CH_2)_2-O-$ csoportot alkot, amely mindkét oldalán ahhoz a szénatomhoz kapcsolódik, amely hordozza, ilyen csoport azonban legfeljebb csak egyszer lehet jelen az NR_4R_5 vagy NR_6R_7 csoportonként, vagy jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R_{14} jelentése alkil-, cikloalkil- vagy adamantilcsoport vagy aril-, heteroaril-, aralkil- vagy heteroaralkil-csoport, amelyek adott esetben az aril- vagy heteroarilcsoporton halogén-, alkil-, halogénalkil-, nitro-, hidroxil-, alkoxil-, alkiltio- vagy fenilcsoporttal adott esetben szubsztituálva vannak vagy

az R_{14} olyan, hogy az $R_{14}-COOH$ csoport együttesen egy természetes aminosavat vagy az aminosav optikai enantiomerjét alkotja;

R_{15} , R_{16} és R_{17} jelentése egymástól függetlenül alkil- vagy fenilcsoport;

R_{18} jelentése alkil-, cikloalkil- vagy adamantilcsoport, vagy aril-, heteroaril-, aralkil- vagy heteroaralkil-csoport, amelyek az aril- vagy heteroaril-csoporton adott esetben egy vagy többszörösen halogén-, alkil-, halogénalkil-, nitro-, hidroxi-, alkoxi-, alkiltio- vagy fenilcsoporttal szubsztituálva vannak,

azzal a megkötéssel, hogy ha a vegyület az (I_2) általános képletnek felel meg, R_1 jelentése hidrogénatomtól eltérő; valamint az (I) általános képletnek megfelelő csoportok sói.

Mostanáig azonban a mikanolidot, dihidromikanolidot vagy dihidromikanolid analógjait tartalmazó rákellenes vegyületek kombinációiról még nem tettek említést. Felismertük, hogy ezeket a vegyületeket más rákellenes szerekkel kombinációban alkalmazva igen hasznos és gyakran szinergetikus rákellenes hatású szereket nyerünk. A fentieknek megfelelően a találmányunk egy termékre vonatkozik, amely legalább egy mikanolidot, dihidromikanolidot vagy ezek analógjait tartalmazza adott esetben gyógyszerészetileg elfogadható só formájában legalább egy, más rákellenes hatású szerrel kombinációban, terápiai célú felhasználásra egyidejűleg, külön-külön vagy időben eltolva alkalmazva rákos daganatok kezelésére.

A találmányunk értelmében a mikanolid vagy dihidromikanolid a fenti (I) általános képletnek felel meg. Az (I) általános képletű vegyületek előnyösen legalább egy alábbi jellemzővel rendelkeznek:

- a vegyület az (I_1) általános képletnek felel meg;
- R_1 jelentése hidrogénatom vagy NR_4R_5 csoport;
- R_2 jelentése NR_6R_7 csoport;

- R_3 jelentése OH vagy $O(CO)R_{14}$, $OSiR_{15}R_{16}R_{17}$ vagy $O(CO)NHR_{18}$.csoport.

Még előnyösebben az (I) általános képletű vegyület olyan, hogy legalább egy valamely következő jellemzőnek felel meg:

- a vegyület az (I_1) általános képletnek felel meg;
- R_1 jelentése hidrogénatom;
- R_2 jelentése NR_6R_7 csoport;
- R_3 jelentése $O(CO)R_{14}$, $OSiR_{15}R_{16}R_{17}$ vagy $O(CO)NHR_{18}$.csoport.

Különösen előnyösen az (I) általános képletű vegyület olyan, hogy legalább egy valamely következő jellemzőnek felel meg:

- a vegyület az (I_1) általános képletnek felel meg;
- R_1 jelentése hidrogénatom;
- R_2 jelentése NR_6R_7 csoport és előnyösen NR_6R_7 csoport, amelyben R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- R_3 jelentése $O(CO)R_{14}$, $OSiR_{15}R_{16}R_{17}$ vagy $O(CO)NHR_{18}$.csoport.

Továbbá, az (I) általános képletben R_2 jelentése különösen előnyösen NR_6R_7 csoport, amelyben R_6 és R_7 jelentése alkilcsoport és különösen NR_6R_7 csoport, ahol R_6 és R_7 jelentése metilcsoport. R_3 jelentése különösen előnyösen $O(CO)NHR_{18}$.csoport.

Előnyösen továbbá az (I) általános képletben R_4 jelentése alkil- vagy aralkilcsoport, és R_5 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy R_4 és R_5 együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal egy 5-7-tagú heterociklusos gyűrűt alkotnak,

amelyek további tagja $-\text{CR}_8\text{R}_9-$, $-\text{NR}_{10}-$, $-\text{O}-$ vagy $-\text{S}-$ csoport. Előnyösen R_8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport (előnyösen hidrogénatom) és R_9 jelentése hidrogénatom. Előnyösen R_{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport.

Előnyösen továbbá az (I) általános képletben R_6 jelentése alkil- vagy aralkilcsoport, és R_7 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy R_6 és R_7 együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal egy 5-7-tagú heterociklusos gyűrűt alkotnak, amely további tagként $-\text{CR}_{11}\text{R}_{12}-$, $-\text{NR}_{13}-$, $-\text{O}-$ vagy $-\text{S}-$ csoportokat tartalmaz. Előnyösen R_{11} jelentése az előfordulásuktól függetlenül hidrogénatom vagy alkil- vagy alkoxikarbonil-csoport (még előnyösebben hidrogénatom) vagy R_{11} és R_{12} együttesen jelenthet egy $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ csoportot, amely mindkét oldalon az öt hordozó szénatomhoz kapcsolódik. Előnyösen R_{13} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

Továbbá, még előnyösebben az (I) általános képletben R_{14} jelentése alkil- vagy cikloalkilcsoport, vagy aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek a fenilcsoporton adott esetben halogénatommal vagy halogénalkil- vagy fenilcsoporttal szubsztituálva vannak. Még előnyösebben R_{14} jelentése cikloalkil- vagy aril- vagy heteroarilcsoport, amely halogénatommal vagy halogénalkil-csoporttal szubsztituálva van. Még előnyösebben R_{14} jelentése ciklohexil- vagy fenil-, tienil- vagy benztienil-csoport, amely adott esetben halogénatommal szubsztituálva van.

Továbbá, az (I) általános képletben R_{15} , R_{16} és R_{17} jelentése előnyösen alkilcsoport. Különösen előnyösen az (I) általános

képletben R_{15} , R_{16} és R_{17} közül az egyik jelentése terc-butil-csoport, a másik kettő metilcsoport.

Végül, az (I) általános képletű vegyületben előnyösen R_{18} jelentése alkil-, cikloalkil- vagy adamantilcsoport, vagy aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek adott esetben halogénatommal vagy alkil-, halogénalkil-, alkoxi-, alkiltio- vagy fenilcsoporttal szubsztituálva vannak. Még előnyösebben R_{18} jelentése cikloalkilcsoport vagy aril- vagy heteroarilcsoport, amelyek adott esetben alkil-, alkoxi- vagy alkiltio-csoporttal szubsztituálva vannak. Még előnyösebben R_{18} jelentése fenil-, tienil- vagy benztienil-csoport, amelyek adott esetben alkil-, alkoxi- vagy alkiltio-csoporttal szubsztituálva vannak.

Továbbá, ha R_4 és R_5 együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal egy 5-7-tagú heterociklusos csoportot alkotnak, az NR_4R_5 jelentése előnyösen pirrolil-, piperidil-, piperazinil-, morfolinil- vagy tiomorfolinil-csoport, adott esetben valamely szénatomján vagy nitrogénatomján alkilcsoporttal szubsztituálva (ami előnyösen metil- vagy etilcsoport, még előnyösebben metilcsoport) vagy szubsztituálva lehet egy $-O-(CH_2)_2-O-$ csoporttal, amely mindkét oldalon a szénatomhoz kapcsolódik. Még előnyösebb, ha R_4 és R_5 együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal egy 5-7-tagú heterociklusos gyűrűt alkotnak, ahol az NR_4R_5 csoport jelentése pirrolil-, piperidil-, piperazinil-, morfolinil- vagy tiomorfolinil-csoport, adott esetben alkilcsoporttal (előnyösen metilcsoporttal) szubsztituálva a szénatomján vagy nitrogénatomján.

Hasonlóképpen, ha R_6 és R_7 jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal egy 5-7-tagú heterociklusos

gyűrűt alkotnak, az NR_6R_7 csoport jelentése előnyösen pirrolil-, piperidil-, piperazinil-, morfolinil- vagy tiomorfolinil-csoport, adott esetben alkilcsoporttal (előnyösen etil- vagy metilcsoporttal, különösen előnyösen metilcsoporttal) szubsztituálva valamely szén- vagy nitrogénatomját, vagy a szubsztituens lehet $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ csoport, amely mindkét oldalán a szénatomhoz kapcsolódik. Még előnyösebben, ha R_6 és R_7 jelentése a nitrogénatommal együtt egy 5-7-tagú heterociklusos gyűrű, az NR_6R_7 csoport jelentése pirrolil-, piperidil-, piperazinil-, morfolinil- vagy tiomorfolinil-csoport adott esetben alkilcsoporttal (előnyösen metilcsoporttal) szubsztituálva valamely szén- vagy nitrogénatomján.

Egy előnyös kiviteli formánál a mikanolid vagy dihidromikanolid (I) általános képletnek vagy ennek alosztályába tartozó (I_1) és (I_2) általános képletnek felel meg - a képletekben

R_1 jelentése hidrogénatom SR_4 vagy NR_4R_5 ;

R_2 jelentése SR_6 vagy NR_6R_7 csoport;

R_3 jelentése OH , $\text{O}(\text{CO})\text{R}_{14}$, $\text{O}(\text{CO})\text{OR}_{14}$, vagy $\text{OSiR}_{15}\text{R}_{16}\text{R}_{17}$;

R_4 , R_5 , R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, hidroxialkil-csoport vagy aril- vagy aralkilcsoport, amelyek adott esetben az arilcsoporton egy vagy több alkil-, hidroxil- vagy alkoxycsoporttal szubsztituálva lehetnek,

R_4 és R_5 jelentése lehet együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal egy 5-7-tagú heterociklusos gyűrű, amely további tagként $-\text{CR}_8\text{R}_9-$, $-\text{NR}_{10}-$, $-\text{O}-$ vagy $-\text{S}-$ csoportokat

tartalmaz, de a heterociklusos csoportban az -O- vagy -S- atomok közül csak egy lehet jelen, és

R_6 és R_7 csoportok jelenthetnek együttesen a nitrogénatommal együtt egy 5-7-tagú heterociklusos csoportot, amely további tagként $-CR_{11}R_{12}-$, $-NR_{13}-$, -O- vagy -S- csoportokat tartalmaz, azonban a heterociklusos csoportban az -O- vagy -S- csoportok közül csak egy lehet jelen,

R_8 , R_{10} , R_{11} és R_{13} jelentés egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil-, alkoxikarbonil- vagy aralkilcsoport,

R_9 és R_{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy R_9 és R_{12} az R_8 illetve R_{11} csoporttal együtt egy $-O-(CH_2)_2-O-$ csoportot alkot, amely mindkét oldalán az őket hordozó szénatomhoz kapcsolódik, de ilyen csoport csak NR_4R_5 vagy az NR_6R_7 csoportonként egyszer fordul elő;

R_{10} és R_{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport,

R_{14} , R_{15} , R_{16} és R_{17} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy alkilcsoport vagy aril- vagy aralkilcsoport, amelyek adott esetben az arilcsoporton egy vagy többszörösen alkil-, hidroxi- vagy alkoxicsoporttal szubsztituálva lehetnek;

vagy a fenti (I) általános képletű vegyületek sói.

A találmány egy kiviteli formája szerint mikanolid vagy dihidromikanolid analógokat az (I) általános képlettel vagy ezek alcsoportjába tartozó (I₁) és (I₂) általános képlettel írjuk le, a képletekben

R_1 jelentése hidrogénatom vagy SR_4 vagy NR_4R_5 csoport;

R_2 jelentése SR_6 vagy NR_6R_7 csoport;

- R_3 jelentése OH , $\text{O}(\text{CO})R_{14}$, $\text{O}(\text{CO})\text{OR}_{14}$, vagy $\text{OSiR}_{15}R_{16}R_{17}$ csoport;
- R_4 , R_5 , R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, hidroxialkil-csoport vagy aril- vagy aralkilcsoport, amelyek adott esetben az arilcsoporton egy vagy többszörösen alkil-, hidroxil- vagy alkoxycsoporttal szubsztituálva lehetnek,
- R_4 és R_5 együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal alkothatnak egy 5-7-tagú heterociklusos csoportot, amely további tagként $-\text{CR}_8R_9-$, $-\text{NR}_{10}-$, $-\text{O}-$ vagy $-\text{S}-$ atomokat tartalmaz, azzal a megkötéssel, hogy az $-\text{O}-$ és $-\text{S}-$ csoportok közül csak egyet tartalmaz, és
- R_6 és R_7 jelenthet együttesen a nitrogénatommal egy 5-7-tagú heterociklusos gyűrűt, amely további tagként $-\text{CR}_{11}R_{12}-$, $-\text{NR}_{13}-$, $-\text{O}-$ és $-\text{S}-$ csoportokat tartalmaz, azzal a megkötéssel, hogy az $-\text{O}-$ és $-\text{S}-$ csoportok közül csak egyet tartalmazhat,
- R_8 , R_{10} , R_{11} és R_{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil-, alkoxikarbonil- vagy aralkilcsoport,
- R_9 és R_{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy R_9 és R_{12} R_8 , illetve R_{11} csoporttal együtt egy $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ csoportot is alkothat, amely mindkét oldalán a szénatomhoz kapcsolódik, amely a csoportot hordozza, ilyen csoport azonban csak az NR_4R_5 vagy NR_6R_7 csoporton egyszer fordul elő,
- .. jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R_{14} , R_{15} , R_{16} és R_{17} jelentés egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy alkilcsoport vagy aril- vagy aralkilcsoport, amelyek adott esetben az arilcsoporton egy vagy többszörösen alkil-, hidroxil- vagy alkoxycsoporttal szubsztituálva lehetnek,

vagy a fenti vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Az alkil- vagy rövid szénláncú alkilcsoport, hacsak másképpen nem jelöljük, egyenes vagy elágazó láncú 1-12 szénatomos, előnyösen 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelentenek. A cikloalkilcsoport, hacsak másképpen nem jelöljük, 3-7 szénatomot tartalmazó monociklusos gyűrű rendszert jelent. A halogénalkilcsoport olyan alkilcsoportot jelent, amelynél legalább egy hidrogénatom vagy adott esetben az összes, halogénatommal helyettesítve van. A karbociklusos vagy heterociklusos arilcsoport, hacsak másképpen nem jelöljük, karbociklusos vagy heterociklusos rendszert jelent, amely 1-3 kondenzált gyűrűt tartalmaz, amelyek legalább egyike aromás gyűrű és amely heterociklusos rendszer, ha a gyűrűk legalább egyike egy vagy több heteroatomot (O, N vagy S atomot) tartalmaz. Az arilcsoport, hacsak másképpen nem jelöljük, karbociklusos arilcsoportot jelent. A heteroarilcsoport heterociklusos arilcsoportot jelent. A heterociklusos csoport, hacsak másképpen nem jelöljük, nem aromás heterociklusos rendszer, amely 3-7-tagú (előnyösen 5-7-tagú) és amelyekben a heteroatom nitrogén- oxigén- vagy kénatom. A halogénalkilcsoport olyan alkilcsoportot jelent, amelyben legalább egy hidrogénatom (adott esetben az összes) halogénatommal helyettesítve van.

Végül a halogénatom jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jód-atom.

Az alkoxi-, halogénalkoxi-, hidroxialkil-, cikloalkilalkil-, aralkil- vagy heteroaralkil-csoportok olyan alkoxi-, halogénalkoxi-, hidroxialkil-, cikloalkilalkil- és aralkilcsoportokat jelentenek, amelyek alkil-, halogénalkil-, cikloalkil-, aril- vagy heteroaralkil-csoportját az előzőekben jellemeztük.

A természetes aminosavak alatt a következőket értjük: valin (Val), leucin (Leu), izoleucin (Ile), metionin (Met), fenilalanin (Phe), aszparagin (Asn), glutaminsav (Glu), glutamin (Gln), hisztidin (His), lizin (Lys), arginin (Arg), aszpartinsav (Asp), glicin (Gly), alanin (Ala), szerin (Ser), treonin (Thr), tirozin (Tyr), triptofán (Trp), cisztein (Cys) vagy prolin (Pro).

Az egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport jelentése metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil és terc-butil-, pentil-, neopentil-, izopentil-, hexil-, izohexil-csoport. Az alkoxics csoport jelentése különösen metoxi-, etoxi- vagy izopropoxi-, előnyösen metoxi- vagy etoxics csoport. A cikloalkilcsoport jelentése különösen ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport. A halogénalkilcsoport jelentése különösen trifluormetil-csoport. A halogénalkoxics csoport jelentése különösen trifluormetoxi-csoport. A karbociklusos arilcsoport jelentése különösen fenil-, naftil- vagy fenantrilcsoport, előnyösen fenil- vagy naftilcsoport, különösen előnyösen fenilcsoport. A heterociklusos arilcsoport jelentése különösen pirrolil-, furanil-, benzofuranil-, tienil-, benzotienil-, piridil-, pirimidinil-,

triazinil-, imidazolil-, oxazolil-, tiazolil-, indolil- vagy kinolilcsoport, előnyösen furanil-, benzofuranil-, tienil- vagy benzotienilcsoport. Az aralkilcsoport jelentése különösen fenalkilcsoport, előnyösen benzilcsoport. A heteroaralkilcsoport jelentése előnyösen tienilalkil-, furanilalkil-, pirrolilalkil- vagy tiazolilalkil-csoport (ahol az alkilcsoport előnyösen metilcsoport), előnyösen tienilalkilcsoport (előnyösen tienilmetil-csoport). A heterociklusos csoport jelentése különösen piperidinil-, piperazinil-, homopiperazinil-, tetrahidrofuranil-, tetrahidropiranil és tiazolidinil-csoport.

A gyógyszerészetileg elfogadható só jelentése különösen szervetlen vagy szerves savakkal képzett addíciós sók, ahol a szervetlen savval képzett só lehet hidroklorid, hidrogénbromid, hidrogén-jodid, szulfát, foszfát, difoszfát vagy nitrát vagy a szerves savval képzett só acetát, maleát, fumarát, tartarát, szukcinát, citrát, laktár, metánszulfonát, p-toluolszulfonát, pamoát vagy sztearát. A sók lehetnek bázisokkal képzett sók is, így például nátrium- vagy kálium-hidroxiddal képzett sók, ezek is az oltalmi körbe tartoznak. További gyógyszerészetileg elfogadható sókkal kapcsolatban utalunk a következő szakirodalmi helyre: "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33,201-217.

Az (I) általános képletnek megfelelő, különösen előnyösen mikanolid és dihidromikanolid analógokat az 1-52. példákban ismertetjük (esetenként só formában). Még előnyösebb (I) általános képletű vegyületek a 2., 16., 29., 37., 41. és 50. példák szerinti vegyületek, valamint gyógyszerészetileg elfogadható sói. Az 50. példa szerinti vegyület, a 8-(dimetilamino)-3,10a-



dimetil-2,6-dioxodekahidro-4,7-meténfuro[3,2-c]oxireno-[f]oxacikloundecin-9-il, valamint gyógyszerészetileg elfogadható sói (különösen hidrokloridja) különösen előnyösek.

A mikanoliddal, dihidromikanoliddal vagy ezek analógjaival kombinációban alkalmazható daganatellenes (rákellenes) szerek közül különösen említjük a következőket:

- ◆ enzimatisz inhibitorok, például a következők:
 - topoizomeráz inhibitorok, így kamptotecin és analógjai (amely analógok 5-tagú E lakton gyűrűt tartalmaznak, ilyeneket ismertetnek a WO 94/11376 számú közzétételi iratban, analógok, amelyek 7-tagú E lakton gyűrűt tartalmaznak, ilyeneket ismertetnek a WO 97/00876 és WO 99/11646 számú közzétételi iratokban vagy nyitott tetraciklusos analógok, ilyeneket ismertetnek a WO 99/33829 számú közzétételi iratban);
 - preniltranszferáz inhibitorok (különösen amelyeket például a következő publikációkban ismertetnek: WO 97/21701, WO 97/16443, WO 98/00409, WO 96/21456, WO 97/24378, WO 97/17321, WO 97/18813, WO 95/00497, WO 00/39130; US 5 532 359, US 5 523 430, US 5 510 510 és US 5 627 202);
 - heterotrimer G protein transzdukciós inhibitorok (különösen amelyeket a következő publikációkban ismertetnek: WO 00/02558 és WO 00/02881);
 - Cdc25 foszfatáz inhibitorok (különösen Cdc25C foszfatáz inhibitorai) ilyeneket ismertetnek a még nem



- publikált 01/16889 számú francia szabadalmi bejelentésben;
- ciklin-függő kináz (CDK) inhibitorok, ilyeneket ismertetnek a még nem publikált PCT/FR01/04048 számú szabadalmi bejelentésben;
 - glikogén szintézis kináz-3 (GSK-3) inhibitorok, ilyeneket ismertetnek a PCT/FR01/04048 számú, még nem publikált szabadalmi bejelentésben;
 - MAP kináz inhibitorok;
 - MAP kináz inhibitorok, így 2-(2-amino-3-metoxifenil)-4H-króm-4-on (PD 98059 jelű vegyület, Parke Davis cég terméke, leírása a WO 96/22985 publikációban);
 - protein kináz C inhibitorok;
 - tirozin kináz inhibitorok;
 - telomeráz inhibitorok;
 - purin bázis szintézis inhibitorok, így metotrexát;
- ◆ apoptózis indukáló szerek;
 - ◆ alkilezőszerek, így ciszplantin, busulphan, klórambucil, izofoszfamid vagy prokarbazin;
 - ◆ interkelátorok, így doxorubicin, daunorubicin, bleomycin, epirubicin, elliptinium vagy mitoxantron;
 - ◆ anti-metabolikusa szerek, így 5-fluoruracil, gemcitabin vagy purin-származékok, így merkaptopurin;
 - ◆ differenciálószer;
 - ◆ sejt orsó mérgek, így taxol és analógjai;
 - ◆ angiogenesis inhibitorok;
 - ◆ anti-hormonok vagy szteroid receptor antagonisták;

- ◆ anti-oxidánsok;
- ◆ anti-sens szerek;
- ◆ anti-p53 szerek (génterápia);
- ◆ chemo-prevenációs szerek;
- ◆ antibiotikumok vagy vírusellenes szerek;
- ◆ immunterápiás szerek;
- ◆ antitestek, így heregulin.

Ha a kamptotecin analóg 7-tagú E lakton gyűrűt tartalmaz, az előnyösen valamely következő vegyület:

- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolin-3,15-dion;
- (5R)-1-[9-klóro-5-etil-5-hidroxi-10-metil-3,15-dioxo-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolin-12-ilmetil]-4-metil-hexahidropiridin;

valamint ez utóbbi gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Az (5R)-1-[9-klóro-5-etil-5-hidroxi-10-metil-3,15-dioxo-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolin-12-ilmetil]-4-metil-hexahidropiridin sói közül előnyös a (5R)-1-[9-klóro-5-etil-5-hidroxi-10-b]kinolin-12-ilmetil]-4-metil-hexahidropiridinium-klorid.

Előnyösen a mikanolidot, dihidromikanolidot vagy ezek valamely analógját mint rákellenes szert ezek hatásmechanizmusától eltérő hatásmechanizmusú rákellenes szerrel kombinálunk.

Előnyösen a mikanoliddal, dihidromikanoliddal vagy ezek valamely analógjával kombinációban alkalmazott rákellenes szer valamely enzimatis inhibitor, alkilezőszer, interkelátor,

antimetabolikus szer, sejt orsó mérge, antibiotikum vagy anti-test.

Még előnyösebben a mikanoliddal, dihidromikanoliddal vagy valamely analógjával kombinációban alkalmazott rákellenes szer valamely enzimátikus inhibitor vagy alkilezőszer.

Az enzimátikus inhibitorok közül előnyösek a következők: heterotrimer G protein transzdukciós inhibitorok, preniltranszferáz inhibitorok, Cdc25 foszfatáz inhibitorok (különösen Cdc25C foszfatáz inhibitorok), CDK inhibitorok, GSK-3 inhibitorok, valamint MAP kináz inhibitorok. Különösen előnyösen az enzimátikus inhibitor valamely heterotrimer G protein transzdukciós inhibitor, feniltranszferáz inhibitor, Cdc25 foszfatáz (különösen Cdc25C foszfatáz) inhibitor, CDK inhibitor vagy GSK-3 inhibitor. Még előnyösebben az enzimátikus inhibitor valamely heterotrimer G protein transzdukciós inhibitor vagy preniltranszferáz inhibitor (különösen farneziltranszferáz inhibitor).

A heterotrimer G protein transzdukciós inhibitorok közül előnyösek azok, amelyek 1 óra után aktívak, ilyenek például a WO 00/02881 számú közzétételi irat szerinti vegyületek, szemben azokkal, amelyek 24 óra után aktívak, ilyeneket ismertetnek a WO 00/02558 számú közzétételi iratban. A preniltranszferáz inhibitorok közül előnyösek farneziltranszferáz inhibitorok, különösen a WO 00/39130 számú közzétételi irat szerinti vegyületek, így például a 4-(2-brómfenil)-1-{2-[1-((4-ciano-3-metoxi)fenilmetil)imidazo-5-il]-1-oxoetil}-1,2-dihidrofluorimidazol[1,2a][1,4]-benzodiazepin.

Még előnyösebben a mikanoliddal, dihidromikanoliddal vagy ezek analógjaival kombinációban alkalmazott rákellenes szerek heterotrimer G protein transzdukciós inhibitorok vagy alkilezőszerek.

A találmány egy előnyös kiviteli formájánál a mikanoliddal, dihidromikanoliddal vagy valamely analógjával kombinációban alkalmazott heterotrimer G protein transzdukciós inhibitor a (II) általános képlettel vagy ennek alcsoportjában tartozó (II₁) vagy (II₂) általános képlettel írjuk le, amely képletekben

- X jelentése R₁₂ és Y jelentése R₈, vagy X és Y együttesen egy 6-tagú gyűrűt alkotnak, az X-Y csoportok együttesen -CH(R₈)-CH(R₉)- csoportot jelentenek;
- R₁ jelentése H vagy alkil vagy rövid szénláncú alkiltio-csoport;
- R₂ és R₃ jelentése egymástól függetlenül H vagy rövid szénláncú alkil-;
- R₄ jelentése H₂ vagy O;
- R₅ jelentése H, vagy valamely következő csoport: rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú cikloalkilalkil-, rövid szénláncú alkenil-, rövid szénláncú alkinil-, aril-, rövid szénláncú arilalkil-, heterociklusos vagy rövid szénláncú alkil-heterociklusos-csoport, amely csoportok adott esetben valamely következő csoporttal szubsztituálva lehetnek: rövid szénláncú alkil-, -O-R₁₀, -S(O)_mR₁₀ (m értéke 0, 1, vagy 2), -N(R₁₀)(R₁₁); -N-C(O)-R₁₀, -NH-(SO₂)-R₁₀, -CO₂-R₁₀, C(O)-N(R₁₀)(R₁₁), vagy -(SO₂)-N(R₁₀)(R₁₁) csoport;



R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül H, $-C(O)-NH-CHR_{13}-CO_2R_{14}$ csoport vagy valamely következő csoport: rövid szénláncú alkil-, aril-, rövid szénláncú arilalkil-, heterociklusos vagy rövid szénláncú alkil-heterociklusos-csoport, amelyek adott esetben valamely következő csoporttal szubsztituálva lehetnek: OH, alkil- vagy rövid szénláncú alkoxi-, $N(R_{10})(R_{11})$, COOH, $CON(R_{10})(R_{11})$ csoport vagy halogénatom, vagy

R_6 és R_7 jelentése együttesen arilcsoport vagy egy heterociklusos csoport;

R_8 és R_9 jelentése egymástól függetlenül H, vagy valamely következő csoport: rövid szénláncú alkil-, aril-, rövid szénláncú arilalkil-, heterociklusos vagy rövid szénláncú alkil-heterociklusos-csoport, amelyek adott esetben valamely következő csoporttal szubsztituálva lehetnek: OH, alkil- vagy rövid szénláncú alkoxi-, $N(R_{10})(R_{11})$, COOH, $CON(R_{10})(R_{11})$ vagy halogéncsoport, vagy

R_8 és R_9 jelentése együttesen egy arilcsoport vagy egy heterociklusos csoport;

R_{10} és R_{11} jelentése egymástól függetlenül H, aril- vagy heterociklusos csoport, vagy egy rövid szénláncú alkil-, arilalkil- vagy rövid szénláncú alkil-heterociklusos-csoport;

R_{12} jelentése NR_9 , S, vagy O;

R_{13} jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben valamely következő csoporttal szubsztituálva lehet: rövid szénláncú alkil-, $-OR_{10}$, $-S(O)_mR_{10}$ (m értéke 0, 1, vagy 2) vagy $-N(R_{10})(R_{11})$ csoport;

R₁₄ jelentése H vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

vagy a fenti (II) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Előnyösen a (II) általános képletű vegyület a (II₁) általános képletű alcsoportnak felel meg. Előnyösen továbbá R₁ jelentése H, R₂ és R₃ jelentése egymástól függetlenül H vagy metilcsoport, R₄ jelentése O, R₅ jelentése rövid szénláncú cikloalkilalkil-, rövid szénláncú ariloxialkil-, rövid szénláncú aralkoxialkil-, rövid szénláncú arilszulfonilalkil-csoport, R₆ jelentése arilcsoport, amely adott esetben alkil- vagy rövid szénláncú alkoxicsoprottal (előnyösen metil- vagy metoxicsoprottal) szubsztituálva van és R₇, R₈ és R₉ mindegyikének jelentése H.

A (II₁) általános képletű vegyületek közül előnyösek a következők:

- 7-(2-amino-1-oxo-3-tiopropil)-8-(ciklohexilmetil)-2-(2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2a]pirazin;
- 7-(2-amino-1-oxo-3-tiopropil)-8-(ciklohexilmetil)-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2a]pirazin;
- 7-(2-amino-1-oxo-3-tiopropil)-2-(2-metoxifenil)-8-(fenilmetoxi)metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2a]pirazin;
- 7-(2-amino-1-oxo-3-tiopropil)-2-(2-metoxifenil)-8-(1-fenilmetoxi)etil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2a]pirazin;
- 7-(2-amino-1-oxo-3-tiopropil)-2-(2-metoxifenil)-8-(fenoxietil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2a]pirazin;
- 7-(2-amino-1-oxo-3-tiopropil)-2-(2-metoxifenil)-8-(fenoxietil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2a]pirazin,

- 7-(2-amino-1-oxo-3-tiopropil)-2-(2-metoxifenil)-8-(fenilszulfoniletil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2a]pirazin, valamint a fenti vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Még előnyösebben a mikanoliddal, dihidromikanoliddal vagy ezek analógjával kombinált (II₁) általános képletű vegyület 7-(2-amino-1-oxo-3-tiopropil)-8-(ciklohexilmetil)-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2a]pirazin vagy ennek valamely gyógyszerészetileg elfogadható sója.

A találmány egy másik előnyös kiviteli formája szerint a mikanoliddal, dihidromikanoliddal vagy ezek valamely analógjával kombinációban felhasználásra kerülő rákellenes szer egy Cdc25 foszfatáz inhibitor, amelyet a (III) általános képlettel írunk le vagy ennek racém vagy enantiomer formája vagy ezek bármilyen kombinációja - a képletben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy alkil-, cikloalkil-, -(CH₂)-X-Y vagy -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ csoport,

R¹ jelentése lehet továbbá, ha W jelentése O karbociklusos arilcsoport, amely adott esetben 1-3-szorosan valamely következő csoporttal szubsztituálva van: halogénatom, alkil-, halogénalkil- vagy alkoxics csoport,

X jelentése vegyértékkötés vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénatomos alkiléncsoport,

Y jelentése egy telített széntartalmú ciklusos rendszer, amely 1-3 kondenzált gyűrűt tartalmaz, amelyek mindegyike egymástól függetlenül 3-7-tagú vagy Y jelentése egy telített heterociklusos gyűrű, amely 1-2 heteroatomot tartalmaz az O, N és S atomok közül, és amely az X csoporthoz

N vagy CH tagján keresztül kapcsolódik, és amely telített heterociklusos csoport 2-6 további tagot tartalmaz egymástól függetlenül a $-\text{CHR}^7$ -, $-\text{CO}$ -, $-\text{NR}^8$ -, $-\text{O}$ - és $-\text{S}$ - csoportok közül, R^7 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport és R^8 jelentése hidrogénatom vagy alkil- vagy aralkilcsoport, vagy Y jelentése lehet egy karbociklusos vagy heterociklusos arilcsoport, amely adott esetben 1-3-szorosan valamely következő csoporttal szubsztituálva van: halogénatom, alkil-, halogénalkil-, alkoxi-, halogénalkoxi-, hidroxil-, nitro-, ciano-, fenil-, SO_2NHR^9 vagy $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ csoport, R^9 jelentése hidrogénatom vagy alkil- vagy fenilcsoport, és R^{10} és R^{11} jelentése egymástól függetlenül alkilcsoport, Z jelentése vegyértékkötés vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénatomos alkilén-csoport,

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aralkil- vagy $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ csoport, ahol n értéke 1-6, vagy R^5 és R^6 jelentése együttesen a nitrogénatommal egy 4-7-tagú heterociklusos csoport, amely 1-2 heteroatomot tartalmaz és a gyűrű tag, amely a heterociklusos csoport kialakításához szükséges, jelentése egymástól függetlenül $-\text{CR}^{12}\text{R}^{13}$ -, $-\text{O}$ -, $-\text{S}$ - és $-\text{NR}^{14}$ - csoport, R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, és R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkil- vagy aralkilcsoport, vagy R^{14} jelentése lehet még fenilcsoport, amely adott esetben 1-3-szorosan halogénatommal, alkil- vagy alkoxycsoporttal szubsztituálva van,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport; vagy

- R^1 és R^2 együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal egy 4-7-tagú heterociklusos gyűrű, amely 1-2 heteroatomot tartalmaz, a heterociklusos gyűrű kialakítására a csoportok jelentése egymástól függetlenül $-CR^{15}R^{16}-$, $-O-$, $-S-$ vagy $-NR^{17}-$ csoport, R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, és R^{17} jelentése hidrogénatom vagy alkil- vagy aralkilcsoport;
- R^3 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil-, halogénalkil- vagy alkoxics csoport;
- R^4 jelentése alkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, ciano-, amino-, $-CH_2-COOR^{18}$, $-CH_2-CO-NR^{19}R^{20}$ vagy $-CH_2-NR^{21}R^{22}$ csoport vagy lehet még egy heterociklusos arilcsoport, amely adott esetben 1-3-szorosan valamely következő csoporttal szubsztituálva van: halogénatom vagy alkil-, halogénalkil- vagy alkoxics csoport
- R^{18} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,
- R^{19} jelentése hidrogénatom, alkil- vagy aralkilcsoport, amelyben az arilcsoport adott esetben 1-3-szorosan valamely következő csoporttal szubsztituálva lehet: halogénatom, alkil-, halogénalkil-, alkoxi-, halogénalkoxi-, hidrox-, nitro-, ciano-, fenil-, SO_2NHR^{23} vagy $NR^{24}R^{25}$ csoport, R^{23} jelentése hidrogénatom vagy alkil- vagy fenilcsoport, és R^{24} és R^{25} jelentése egymástól függetlenül alkilcsoport,
- R^{20} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy
- R^{19} és R^{20} együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal egy 4-7-tagú heterociklusos gyűrűt alkotnak, amely 1-2 heteroatomot tartalmaz és a heterociklusos gyűrű kialakításához szükséges csoport jelentése $-CR^{26}R^{27}-$, $-O-$, $-S-$

vagy -NR^{28} - csoport, R^{26} és R^{27} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, és R^{28} jelentése hidrogénatom alkil- vagy aralkilcsoport, vagy R^{28} jelentése lehet fenilcsoport, amely adott esetben 1-3-szorosan halogénatommal, alkil- vagy alkoxicssoporttal szubsztituálva lehet,

R^{21} jelentése hidrogénatom, alkil- vagy aralkilcsoport, amelyben az arilcsoport adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva lehet: halogénatom, alkil-, halogénalkil-, alkoxi-, halogénalkoxi-, hidrox-, nitro-, ciano-, fenil-, $\text{SO}_2\text{NHR}^{29}$ vagy $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ csoport, R^{29} jelentése hidrogénatom vagy alkil- vagy fenilcsoport, és R^{30} és R^{31} jelentése egymástól függetlenül alkilcsoport,

R^{22} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

R^{21} és R^{22} jelentése együttesen a nitrogénatommal egy 4-7-tagú 1-2 heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoport, ahol a heterociklus kialakításához szükséges csoport jelentése egymástól függetlenül $\text{-CR}^{32}\text{R}^{33}$ -, -O- , -S- és -NR^{34} -, R^{32} és R^{33} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, és R^{34} jelentése hidrogénatom, alkil- vagy aralkilcsoport, vagy R^{34} jelentése lehet fenilcsoport, amely adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül halogénatommal vagy alkil- vagy alkoxicssoporttal szubsztituálva van; és

W jelentése O vagy S

vagy a fenti vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható

sói

Előnyösen a találmány szerinti kombinációban felhasználásra kerülő (III) általános képletű vegyület eleget tesz legalább egy valamely következő jellemzőnek:

- R^1 jelentése alkil-, cikloalkil-, $-(CH_2)-X-Y$ vagy $-(CH_2)-Z-NR^5R^6$ csoport;
- R^2 jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport;
- R^3 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkoxics csoport;
- R^4 jelentése alkil-, $-CH_2-COOR^{18}$ vagy $-CH_2-CO-NR^{19}R^{20}-CH_2-NR^{21}R^{22}$ csoport.

Általában a találmány szerint felhasználásra kerülő (III) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyekben W jelentése kénatom. Egy további alternatíva szerint előnyösek azok a (III) általános képletű vegyületek, amelyek képletében W jelentése oxigénatom.

Továbbá, a (III) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében X jelentése vegyértékkötés vagy 1-5 szénatomos egyenes láncú alkilénecs csoport. Előnyösek továbbá azok a (III) általános képletű vegyületek, amelyek képletében Y jelentése telített, széntartalmú ciklusos rendszer, amely 1-3 kondenzált gyűrűt tartalmaz, amelyek mindegyike egymástól függetlenül 3-7-tagú vagy Y jelentése egy karbociklusos arilcs csoport, előnyösen 1-3-szorosan valamely következő csoporttal szubsztituálva: halogénatom, alkil-, halogénalkil-, alkoxi-, halogénalkoxi-, SO_2NHR^9 vagy $NR^{10}R^{11}$ csoport, még előnyösebben az 1-3 szubsztituens jelentése halogénatom vagy alkil-, alkoxi-, SO_2NHR^9 vagy $NR^{10}R^{11}$ csoport, vagy Y jelentése lehet egy heterociklusos arilcs csoport, amely

előnyösen 5-tagú (különösen imidazolil- vagy tienilcsoport) és előnyösen adott esetben 1-3-szorosan valamely következő csoporttal szubsztituálva van: halogénatom, alkil-, halogénalkil-, alkoxi-, halogénalkoxi-, SO_2NHR^9 vagy $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ csoport, és még előnyösebben az 1-3 szubsztituens jelentése halogénatom, alkil-, alkoxi-, SO_2NHR^9 vagy $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ csoport; R^9 jelentése előnyösen hidrogénatom. Továbbá, előnyösek azok a (III) általános képletű vegyületek, amelyek képletében Z jelentése 1-5 szénatomos alkiléncsoport. Előnyösek továbbá azok a (III) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy R^5 és R^6 jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal egy 4-7-tagú heterociklusos gyűrű, amely 1-2 heteroatomot tartalmaz és amelynek jelentése előnyösen azetidil-, pirrolidinil-, piperidinil-, piperazinil-, homopiperazinil-, morfolinil- vagy tiomorfolinil-csoport, amelyek adott esetben 1-3-szorosan alkilcsoporttal (előnyösen 1-3 metilcsoporttal) szubsztituálva vannak. A (III) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében R^{18} jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport.

Továbbá előnyösek azok a (III) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^7 , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{16} , R^{26} , R^{27} , R^{32} , R^{33} és R^{34} csoportok jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport és R^8 , R^{14} , R^{17} , R^{28} és R^{34} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metil- vagy benzilcsoport.

Továbbá, a (III) általános képletű vegyületben R^{19} és R^{20} szubsztituens jelentésekre vonatkozóan előnyösek azok, ahol

R^{19} jelentése hidrogénatom, alkil- vagy benzilcsoport és R^{20} jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, valamint azok, ahol R^{19} és R^{20} jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal egy 4-7-tagú heterociklusos gyűrű, amely 1-2 heteroatomot tartalmaz és amely heterociklusos gyűrűk jelentése előnyösen azetidinil-, pirrolidinil-, piperidinil-, piperazinil-, homopiperazinil-, morfolinil- vagy tiomorfolinil-csoport, amelyek 1-3 alkilcsoporttal (előnyösen 1-3 metilcsoporttal) adott esetben szubsztituálva vannak.

Végül, a (III) általános képletben az R^{21} és R^{22} csoportokra vonatkozóan előnyösek azok, ahol R^{21} jelentése hidrogénatom vagy alkil- vagy benzilcsoport és R^{22} jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, valamint azok, ahol R^{21} és R^{22} jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal egy 4-7-tagú heterociklusos gyűrű, amely 1-2 heteroatomot tartalmaz és amely heterociklusos gyűrű előnyösen azetidinil-, pirrolidinil-, piperidinil-, piperazinil-, homopiperazinil-, morfolinil- vagy tiomorfolinil-csoport, amelyek adott esetben 1-3 alkilcsoporttal (előnyösen 1-3 metilcsoporttal) szubsztituálva vannak.

Még előnyösebbek azok a (III) általános képletű vegyületek a találmány szerinti kombinációban való felhasználásra, amelyek legalább egy valamely következő jellemzővel rendelkeznek:

- R^1 jelentése alkil-, cikloalkil-, (cikloalkil)alkil- vagy $-(CH_2)-Z-NR^5R^6$ csoport;
- R^2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
- R^3 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy metoxics csoport;



- R^4 jelentése alkilcsoport vagy $-CH_2-NR^{21}R^{22}$ csoport.

Még előnyösebbek azok a (III) általános képletű vegyületek, amelyek legalább egy valamely következő jellemzővel rendelkeznek:

- R^1 jelentése $-(CH_2)-Z-NR^5R^6$ csoport;
- R^2 jelentése hidrogénatom;
- R^3 jelentése hidrogén- vagy halogénatom (a halogénatom előnyösen klóratom);
- R^4 jelentése alkilcsoport, még előnyösebben 1-4 szénatomos alkilcsoport, különösen metil- vagy etilcsoport.

A találmány egy különösen előnyös kiviteli formájánál a kombinációban felhasználásra kerülő (III) általános képletű vegyületben W jelentése O. Ebben a különösen előnyös esetben, ha R^1 jelentése arilcsoport, különösen fenilcsoport, amely adott esetben 1-3-szorosan halogénatommal, alkil-, halogénalkil- vagy alkoxicssoporttal szubsztituálva van. Még előnyösebbek azok a (III) általános képletű vegyületek, amelyek képletében W jelentése O és R^1 jelentése fenilcsoport, amely adott esetben halogénatommal (különösen fluoratommal) szubsztituálva van.

A találmány szerinti kombinációban felhasználásra kerülő különösen előnyös (III) általános képletű vegyületeket az 53-69. példákban ismertetjük, előnyösek ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói is. Különösen előnyösen a kombinációban (III) általános képletű vegyületként 5-{[2-(dimetilamino)etil]-amino}-2-metil-1,3-benzotiazol-4,7-diont vagy ennek valamely gyógyszerészetileg elfogadható sóját alkalmazzuk.

A találmány egy további előnyös kiviteli formájánál a mikanoliddal, dihidromikanoliddal vagy ezek valamely analóg-

jával kombinációban felhasználásra kerülő rákellenes hatású vegyület egy CDK és/vagy GSK-3 inhibitor, ezt a (IV) általános képlettel írjuk le, ezek közé tartoznak a vegyületek racém vagy enantiomer formái vagy ezek bármilyen kombinációi, a képletben

- A jelentése hidrogén- vagy halogénatom, formil-, ciano-, nitro-, guanidinoaminometilenil-, (1,3-dihidro-2-oxo-indol)-3-ilidénmetil-, alkilkarbonil-, aralkilkarbonil- vagy heteroaralkilkarbonil-csoport, vagy lehet egy $-L-NR^1R^2$ csoport, ahol L jelentése alkilén-csoport és R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport vagy R^1 és R^2 a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy 5-7-tagú heterociklusos gyűrű, és a heterociklusos gyűrű kiegészítő tagjai egymástól függetlenül $-CH_2-$, $-NR^3-$, $-S-$ vagy $-O-$, R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- X jelentése hidrogénatom-, alkiltio-, aralkiltio-, alkiltioxo- vagy aralkiltioxo-csoport, vagy egy NR^4R^5 csoport, ahol R^4 jelentése alkil-, hidroxialkil-, cikloalkilcsoport, adott esetben egy vagy több valamely következő csoporttal szubsztituálva: alkil-, hidroxil- vagy aminocsoport vagy aralkilcsoport, ahol az arilcsoport adott esetben egy vagy többszörösen valamely következő csoporttal szubsztituálva van: halogénatom, ciano-, nitro- vagy alkil- vagy alkoxycsoport, vagy R^4 jelentése heteroaril- vagy heteroarilalkil-csoport, ahol a heteroaril- vagy a heteroarilalkil-csoportban a heteroarilcsoport adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituálva van és R^5 jelentése hidrogénatom, vagy R^4 és R^5 jelentése együttesen

lentése hidrogénatom, vagy R^4 és R^5 jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal egy 5-7-tagú heterociklusos gyűrű, amelyben a kiegészítő tagok jelentése egymástól függetlenül $-CH_2-$, $-NR^6-$, $-S-$ vagy $-O-$ csoport, R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil- vagy hidroxialkil-csoport;

Y jelentése NH vagy oxigénatom;

Z jelentése vegyértékkötés vagy alkil- vagy alkiltioalkil-csoport és

Ar jelentése egy karbociklusos arilcsoport, amely adott esetben 1-3-szorosan valamely következő csoporttal szubsztituálva van: halogénatom, ciano-, nitro-, alkil- vagy alkoxics csoport vagy NR^7R^8 csoport, ahol R^7 és R^8 jelentésed egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport vagy R^7 és R^8 jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy 5-7-tagú heterociklusos gyűrű, ahol a kiegészítő tagok jelentése egymástól függetlenül $-CH_2-$, $-NR^9-$, $-S-$ vagy $-O-$, R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy

Ar jelentése lehet még egy heterociklusos arilcsoport, amely 5- vagy 6-tagú és amelyben a heteroatom vagy heteroatomok nitrogén-, oxigén- vagy kénatom és a heteroatomok adott esetben oxidálva lehetnek (Ar jelentése lehet például oxidopiridil-csoport) és az említett heterociklusos arilcsoport adott esetben egy vagy többszörösen alkil-, aminoalkil-, alkilaminoalkil- vagy dialkil-aminoalkil-csoporttal szubsztituálva lehet,

vagy a fenti vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Előnyösek azok a (IV) általános képletű vegyületek, amelyek legalább egy valamely következő jellemzővel rendelkeznek:

- A jelentése hidrogén- vagy halogénatom, formil-, ciano-, nitro-, guanidinoaminometil-, (1,3-dihidro-2-oxo-indol)-3-ilidénmetil-, alkilkarbonil- vagy aralkilkarbonil-csoport, vagy $-L-NR^1R^2$ csoport, ahol L jelentése alkilén-csoport és R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport vagy R^1 és R^2 jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal egy 5-7-tagú heterociklusos csoportot alkotnak, ahol a kiegészítő tagok jelentése egymástól függetlenül $-CH_2-$, $-NR^3-$, $-S-$ vagy $-O-$, R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- X jelentése hidrogénatom, alkiltio- vagy alkiltioxo-csoport, vagy NR^4R^5 csoport, ahol R^4 jelentése alkil-, hidroxialkil-, cikloalkil-csoport, adott esetben egy vagy többszörösen aminocsoporttal szubsztituálva vagy aralkilcsoport, ahol az arilcsoport adott esetben egy vagy többszörösen halogénatommal, alkil- vagy alkoxi-csoporttal szubsztituálva van vagy R^4 jelentése lehet még heteroaril- vagy heteroarilalkil-csoport, ahol a heteroarilcsoport vagy a heteroarilalkil-csoport heteroaril-csoportja adott esetben egy vagy többszörösen alkil-csoporttal szubsztituált és R^5 jelentése hidrogénatom, vagy R^4 és R^5 jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó nit-

rogénatommal együtt egy 5-7-tagú heterociklusos gyűrű, ahol a kiegészítő tagok jelentése egymástól függetlenül -CH₂-, -NR⁶-, -S- vagy -O-, R⁶ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil- vagy hidroxialkil-csoport. Még előnyösebbek azok a (IV) általános képletű vegyületek, amelyek eleget tesznek legalább egy valamely következő jellemzőnek:

- A jelentése halogénatom, formil-, guanidinoaminometil-enil, (1,3-dihidro-2-oxoindol)-3-ilidénmetil- vagy alkilkarbonil-csoport, vagy -L-NR¹R² csoport, ahol L jelentése metilén-csoport és R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport vagy R¹ és R² együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy 5-7-tagú heterociklusos gyűrűt alkotnak, amelynek kiegészítő tagjai egymástól függetlenül -CH₂-, -NR³- vagy -O-, R³ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- X jelentése alkiltio- vagy alkiltioxo-csoport, vagy egy NR⁴R⁵ csoport, ahol R⁴ jelentése alkil-, hidroxialkil-, cikloalkilcsoport, adott esetben egy vagy több aminos-csoporttal szubsztituálva vagy R⁴ jelentése heteroaril- vagy heteroarilalkil-csoport, ahol a heteroarilcsoport vagy a heteroarilalkil-csoport heteroarilcsoportja adott esetben egy vagy többszörösen alkilcsoporttal szubsztituált és R⁵ jelentése hidrogénatom, vagy R⁴ és R⁵ jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együttesen egy 5-7-tagú heterociklusos gyűrű, és a kiegészítő tagok jelentése egymástól függetlenül -CH₂-, -NR⁶- vagy -O-, R⁶ jelen-

tése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil- vagy hidroxialkil-csoport;

- Z jelentése vegyértékkötés vagy alkilcsoport;
- Ar jelentése egy karbociklusos aril csoport adott esetben 1-3-szorosan halogénatommal vagy NR^7R^8 csoporttal szubsztituálva, ahol R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport vagy R^7 és R^8 jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal egy 5-7-tagú heterociklusos gyűrű, ahol a kiegészítő tagok jelentése egymástól függetlenül $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^9-$ vagy $-\text{O}-$, R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy
- Ar jelentése 5- vagy 6-tagú heterociklusos aril csoport, amelyben a heteroatom vagy heteroatomok jelentése nitrogén- vagy oxigénatom és ezek adott esetben oxidálva lehetnek és a heterociklusos arilcsoport adott esetben egy vagy többszörösen valamely következő csoporttal szubsztituálva lehet: alkil-, aminoalkil-, alkilaminoalkil- vagy dialkilaminoalkil-csoport.

Még előnyösebbek azok a (IV) általános képletű vegyületek, amelyek legalább egy következő jellemzőnek eleget tesznek:

- A jelentése halogénatom, formil-, guanidinoaminometil-enil-, (1,3-dihidro-2-oxoindol)-3-ilidénmetil- vagy alkilkarbonil-csoport, vagy $-\text{L}-\text{NR}^1\text{R}^2$ csoport, ahol L jelentése metilén-csoport és R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport vagy R^1 és R^2 jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatom-

mal együtt egy 5-7-tagú heterociklusos gyűrűt jelentenek, ahol a kiegészítő tagok jelentése egymástól függetlenül -CH₂-, -NR³- vagy -O-, ahol R³ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport;

- X jelentése alkiltio- (előnyösen metiltio-) vagy alkiltioxo- (előnyösen metiltioxo) -csoport, vagy NR⁴R⁵ csoport, ahol R⁴ jelentése alkil-, hidroxialkil-, cikloalkil- (előnyösen ciklohexil)-csoport adott esetben egy vagy több aminocsoporttal szubsztituálva, vagy R⁴ jelentése lehet heteroaril- vagy heteroarilalkil-csoport, amely heteroarilcsoport vagy heteroarilalkil-csoport heteroaril-csoportja adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált és R⁵ jelentése hidrogénatom, vagy R⁴ és R⁵ jelentése együttesen a nitrogénatommal egy 5-7-tagú heterociklusos gyűrű, ahol a kiegészítő tagok jelentése -CH₂- vagy -NR⁶-, ahol R⁶ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil- vagy hidroxialkil-csoport;
- Y jelentése NH;
- Z jelentése vegyértékkötés vagy -CH₂- csoport;
- Ar jelentése karbociklusos arilcsoport (amely előnyösen fenilcsoport) adott esetben 1-3-szorosan halogénatommal vagy NR⁷R⁸ csoporttal szubsztituálva, ahol R⁷ és R⁸ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport vagy R⁷ és R⁸ együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal egy 5-7-tagú heterociklusos gyűrűt alkotnak, ahol a kiegészítő tagok jelentése -CH₂- és -NR⁹-, ahol R⁹ jelentése egymástól függetlenül alkilcsoport, vagy

- Ar jelentése egy 5- vagy 6-tagú heterociklusos arilcsoport, amelyben a heteroatom vagy heteroatomok jelentése nitrogén- vagy oxigénatom (a heterociklusos arilcsoport előnyösen piridilcsoport) és az említett heteroatomok adott esetben oxidálva lehetnek és a heterociklusos arilcsoport adott esetben egy vagy többszörösen alkil-, aminoalkil-, alkilaminoalkil- vagy dialkilaminoalkil-csoporttal szubsztituálva lehet.

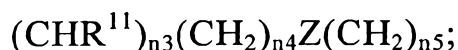
Előnyösek azok a találmány szerint felhasználásra kerülő (IV) általános képletű vegyületek vagy sói, amelyeket a 70-102. példákban ismertetünk.

A (IV) általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek a találmány szerinti termék kialakítására a 8-bróm-2-(1R-izopropil-2-hidroxietilamino)-4-(3-fluorfenilmetilamino)-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin, 8-bróm-2-(1R-izopropil-2-hidroxietilamino)-4-(3-piridilmetilamino)pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin vagy ennek valamely gyógyszerészetileg elfogadható sója. Még előnyösebb a 8-bróm-2-(1R-izopropil-2-hidroxietilamino)-4-(3-piridilmetilamino)pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin vagy valamely gyógyszerészetileg elfogadható sója.

A találmány egy további előnyös kiviteli formájánál a találmány szerinti kombinációban felhasználásra kerülő rákellenes szer, egy farneziltranszferáz inhibitor, ezt az (V) általános képlettel írjuk le - a képletben

n_1 jelentése 0 vagy 1;

X jelentése egymástól függetlenül



Z jelentése O, N(R¹²), S, vagy vegyértékkötés;

- n_3 értéke 0 vagy 1;
- n_4 és n_5 értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2, vagy 3;
- Y jelentése CO, CH₂, CS vagy vegyértékkötés;
- R^1 jelentése az (a_1) - (a_{10}) általános képletű csoportok valamelyike vagy $N(R^{24}R^{25})$ képletű csoport,
- R^2 , R^{11} , és R^{12} jelentése egymástól függetlenül H vagy egy adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy egy arilcsoport, ahol az adott esetben jelenlévő szubsztituens jelentése legalább egy R^8 vagy R^{30} csoport, amelyeket egymástól függetlenül választunk meg;
- R^3 jelentése, egymástól függetlenül H vagy egy adott esetben szubsztituált valamely következő csoport 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-1-6 szénatomos alkil-, 5-7 szénatomos cikloalkenil-, 5-7 szénatomos cikloalkenil-1-6 szénatomos alkil-, aril-, aril-1-6 szénatomos alkil-, heterociklil- vagy heterociklil-1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol az adott esetben jelenlévő szubsztituens legalább egy R^{30} csoport, amelyet egymástól függetlenül választunk meg;
- R^4 és R^5 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül H vagy adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, aril- vagy és heterociklusos csoport, ahol az adott esetben jelenlévő szubsztituens legalább egy R^{30} csoport, amelyeket egymástól függetlenül választunk meg vagy R^4 és R^5 jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó szénatommal egy arilcsoport;

- R^6 jelentése egymástól függetlenül H vagy adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-1-6 szénatomos alkil-, 5-7 szénatomos cikloalkenil-, 5-7 szénatomos cikloalkenil-1-6 szénatomos alkil-, aril-, aril-1-6 szénatomos alkil-, heterociklil- vagy heterociklil-1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol a szubsztituens jelentése legalább egy-, valamely következő csoport: OH-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, $-N(R^8R^9)$, $-COOH$, $-CON(R^8R^9)$ vagy halogénatom, amelyeket egymástól függetlenül választunk meg;
- R^7 jelentése egymástól függetlenül H, =O, =S, H vagy adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-1-6 szénatomos alkil-, 5-7 szénatomos cikloalkenil-, 5-7 szénatomos cikloalkenil-1-6- szénatomos alkil-, aril-, aril-1-6 szénatomos alkil-, heterociklil- vagy heterociklil-1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol az adott esetben jelenlévő szubsztituens legalább egy valamely következő csoport: OH, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, $-N(R^8R^9)$, $-COOH$, $-CON(R^8R^9)$ vagy halogénatom, amelyeket egymástól függetlenül választunk meg;
- R^8 és R^9 mindegyikének jelentése: H, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, aril- vagy aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;
- R^{10} jelentése C; vagy

- ha $n_1 = 0$, R^6 és R^7 jelentése együttesen a szénatommal lehet egy aril- vagy ciklohexilcsoport;
- R^{21} jelentése egymástól függetlenül H vagy adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkil- vagy aril-1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol az adott esetben jelenlévő szubsztituens legalább egy R^8 vagy R^{30} csoport, amelyeket egymástól függetlenül választunk meg;
- R_{22} jelentése H, 1-6 szénatomos alkiltio-, 3-6 szénatomos cikloalkiltio-, R^8 -CO-, vagy egy (V/1) általános képletű csoport;
- R^{24} és R^{25} mindegyikének jelentése egymástól függetlenül H, 1-6 szénatomos alkil- vagy aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;
- R^{30} jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, $-O-R^8$, $-S(O)_{n_6}R^8$, $-S(O)_{n_7}N(R^8R^9)$, $-N(R^8R^9)$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R^8$, $-CON(R^8R^9)$, $-NCO-R^8$, vagy halogénatom,
- n_6 és n_7 értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2;
- az említett heterociklusos csoport jelentése azepinil-, benzimidazolil-, benzizoxazolil-, benzofurazanil-, benzopiranyl-, benzotiopiranyl-, benzofuril-, benzotiazolil-, benzotienil-, benzoxazolil-, kromanil-, cinnolinil-, dihidrobenzofuril-, dihidrobenzotienil-, dihidrobenzotiopiranyl-, dihidrobenzotiopiranyl szulfon-, furil-, imidazolidinil-, imidazolinil-, imidazolil-, indolinil-, indolil-, izokromanil-, izoindolinil-, izokinolinil-, izotiazolidinil-, izotiazolil-, izotiazolidinil-, morfolinil-, naftiridinil-, oxadiazolil-, 2-oxoazepinil-, 2-oxopiperazinil-, 2-oxopiperidinil-, 2-oxopirrolidinil-, piperidil-, piperazinil-, piridil-, piridil-N-oxid-, kinoxalinil-, tetrahidrofuril-, tetrahidroizokinolinil-, tetrahidro-



kinolinil-, tiamorfolinil-, tiamorfolinil szulfoxid-, tiazolil-,
 tiazolinil-, tiénofuril-, tiénotienilcsoport vagy tienil;
 az arilcsoport jelentése fenil- vagy naftilcsoport;
 azzal a megkötéssel, hogy:
 ha $n_1 = 1$, R^{10} jelentése C és R^6 jelentése H, akkor R^{10} és R^7
 jelentése együttesen lehet egy (b) általános képletű cso-
 port, vagy
 ha $n_1 = 1$, R^{10} jelentése C és R^7 jelentése =O, -H, vagy =S, ak-
 kor R^{10} és R^6 együttesen alkothat egy (c) általános képletű
 csoportot, amely képletekben X^1 , X^2 és X^3 mindegyikének
 jelentése egymástól függetlenül, H, halogénatom, $-\text{NO}_2$,
 $-\text{NCO}-R^8$, $-\text{CO}_2R^8$, $-\text{CN}$ vagy $-\text{CON}(R^8R^9)$; és
 ha R^1 jelentése $\text{N}(R^{24}R^{25})$, akkor n_3 értéke 1, n_4 és n_5 minde-
 gyikének értéke 0, Z jelentése vegyértékkötés, és R^3 és R^{11}
 együttesen egy (d) általános képletű csoportot alkothat,
 ahol n_2 értéke 1-6, és X^4 és X^5 mindegyikének jelentése
 egymástól függetlenül, H, 1-6 szénatomos alkil- vagy aril-,
 vagy X^4 és X^5 jelentése együttesen egy 3-6 szénatomos
 cikloalkilcsoport;
 vagy a fenti vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható
 sói.

A találmány szerinti alkalmazásra előnyösek azok az (V)
 általános képletű vegyületek, amelyek legalább egy valamely
 következő jellemzővel rendelkeznek:

- R^1 jelentése (a_1) általános képletű csoport, ahol R^{21} jelen-
 tése aralkilcsoport, amelyben az arilcsoport adott esetben
 egy vagy többszörösen valamely következő csoporttal

szubsztituálva lehet: halogénatom, ciano-, hidroxi-,
alkoxi-, amino-, alkilamino- vagy dialkilamino-csoport;

- R^4 jelentése arilcsoport, amely adott esetben egy vagy többszörösen valamely következő csoporttal szubsztituálva lehet: halogénatom, hidroxi-, alkoxi-, amino-, alkilamino- vagy dialkilamino-csoport;
- X jelentése 1-6 szénatomos alkiléncsoport;
- Y jelentése CO;
- $n1 = 1$, R^{10} jelentése C, R^6 jelentése H és R^{10} és R^7 együttesen egy (b) általános képletű csoportot alkotnak, ahol X^1 , X^2 és X^3 jelentése egymástól függetlenül, H vagy halogénatom.

Az (V) általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek a következők: 1-(2-(1-((4-ciano)fenilmetil)imidazol-4-il)-1-oxoetil-2,5-dihidro-4-(2-metoxifenil)imidazo[1,2c][1,4]benzodiazepin és 4-(2-brómfenil)-1-(2-(1-((4-ciano-3-metoxi)fenilmetil)-imidazo-5-il)-1-oxoetil)-1,2-dihidro-8-fluor-imidazo[1,2a][1,4]-benzodiazepin, valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, még előnyösebb a 4-(2-brómfenil)-1-(2-(1-((4-ciano-3-metoxi)fenilmetil)-imidazo-5-il)-1-oxoetil)-1,2-dihidro-8-fluor-imidazo[1,2a][1,4]-benzodiazepin, valamint ennek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

A találmány egy további előnyös kiviteli formájánál a mikanoliddal, dihidromikanoliddal vagy ezek valamely analógjával kombinációban felhasználásra kerülő rákellenes szer valamely következő vegyület: 7-(2-amino-1-oxo-3-tiopropil)-8-(ciklohexilmetil)-2-fenil-5,6,7,8-tefracidroimidazo[1,2a]pirazin, ciszplatin, 8-bróm-2-(1R-izopropil-2-hidroxietilamino)-

4-(3-piridilmetilamino)pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin, 8-bróm-2-(1R-izopropil-2-hidroxiethylamino)-4-(3-fluorfenilmetilamino)-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin, 1-(2-(1-((4-ciano)fenilmetil)-imidazol-4-il)-1-oxoetil-2,5-dihidro-4-(2-metoxifenil)-imidazo[1,2c][1,4]benzodiazepin, 4-(2-brómfenil)-1-(2-(1-((4-ciano-3-metoxi)fenilmetil)-imidazo-5-il)-1-oxoetil)-1,2-dihidro-8-fluor-imidazo[1,2a][1,4]-benzodiazepin, valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói. Még előnyösebben a kombinációban felhasználásra kerülő rákellenes szer 7-(2-amino-1-oxo-3-tiopropil)-8-(ciklohexilmetil)-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2a]pirazin vagy ciszplatin.

Előnyösen továbbá a találmány szerinti termékkel kezelhető rákos betegségek közé tartoznak a következők daganatai: nyelőcső, gyomor, belek, végbél, szájüreg, torok, gége, tüdő, vastagbél, emlő, méhnyak, corpus endometrium, petefészek, prosztata, here, húgyhólyag, vese, máj, hasnyálmirigy, csontok, kötőszövetek, bőr, így például melanomák, szem, agy, központi idegrendszer, továbbá a pajzsmirigy daganatai, leukémia, Hodgkin-féle betegség, a Hodgkin betegségtől eltérő más limfómák és többszörös myelomák.

Különösen előnyösen a találmány szerinti termékkel kezelhető daganatok közé tartoznak az emésztőrendszer daganatai, különösen a szájüregi, légcső, gyomor, bél, vastagbél és végbél daganatok.

A találmány oltalmi körébe tartoznak továbbá a gyógyszerkészítmények, amelyek legalább egy találmány szerinti terméket tartalmaznak, más szavakkal, amelyek hatóanyagként

mikanolidot, dihidromikanolidot vagy ezek analógját tartalmazó kombinációban egy másik rákellenes szerrel.

A fentiekben a találmány szerinti termékekkel megadott előnyös kiviteli formák a szükséges változtatásokkal alkalmazhatók a találmány szerinti gyógyszerkészítményekre is.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények lehetnek szilárdak, így például porok, granulátumok, tabletták, zselatin kapszulák, liposzómák vagy kúpok. Ezekhez alkalmas szilárd hordozók például a kalcium-foszfát, magnézium-sztearát, talkum, cukrok, lakóz, dextrin, keményítő, zselatin, cellulóz, metil-cellulóz, nátrium-karboximetil-cellulóz, poli(vinil-pirrolidon) vagy viaszok.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények lehetnek továbbá folyadékok, így például lehetnek oldatok, emulziók, szuszpenziók vagy szirupok. Ezekhez alkalmas folyékony hordozók például a víz, szerves oldószerek, például glicerín vagy glikolok, valamint ezek keverékei különböző arányokban vízzel.

A találmány szerinti gyógyszerek adagolását végezhetjük topikálisan, orálisan, parenterálisan, injekcióval (intramuszkulárisan, szubkután, intravénásan, intraperitoneálisan, stb.). Az adagolás módja függ a kezelni kívánt betegségtől.

A találmány szerinti termékek dózisa a fentiekben említett betegségek kezelésénél függhet az adagolás módjától, a kezelni kívánt beteg korától, testtömegétől, állapotától, a végső döntés a kezelőorvos vagy állatorvos megítélésére van bízva. A kezelőorvos vagy állatorvos által meghatározott mennyiséget "hatásos terápiás mennyiségnek" nevezzük.

Tájékoztató információképpen például a következő dózissokat (hacsak másképpen nem jelöljük, napi dózisok) alkalmazhatjuk a különböző találmány szerinti hatóanyagok esetében:

- (I) általános képletnek megfelelő mikanolid, dihidromikanolid vagy ezek analógja: 1 - 100 mg/kg intraperitoneális adagolásnál;

- (II) általános képletű vegyület: 50 - 200 mg/m² intraperitoneális adagolással;

- ciszplatin: 50 - 80 mg/m²;

- taxol: 1 - 20 mg/kg (intraperitoneális úton) vagy 1 - 3 mg/kg (intravénás úton).

A találmány szerinti termékek alkotóit jelentő vegyületek előállítását az alábbiakban mutatjuk be.

A találmány szerinti termékek előállítása

(I) általános képletű vegyületek előállítása

Az (I) általános képletű vegyületek előállítását a következőképpen végezzük (ezek ismertette vannak a PCT/FR02/00092 számú, még nem publikált szabadalmi leírásban).

Az (I₁) általános képletű vegyületek előállítása

1. eset R₁=H

Az ilyen típusú vegyületek előállítását az 1 reakcióvázlaton mutatjuk be. Dihidromikanolidhoz nukleofilt, így HNR₆R₇ általános képletű primer vagy szekunder amint vagy R₆SH általános képletű tiolt adagolunk bázis jelenlétében inert oldószerben, így például tetrahidrofuranban vagy acetonban, előnyösen

0-50°C közötti hőmérsékleten, különösen előnyösen környezeti hőmérsékleten.

Olyan esetben, ha R_3 jelentése OH csoporttól eltérő, a kapott intermediert $R_{14}(\text{CO})\text{-Hal}$ általános képletnek megfelelő reagenssel (vagy ezzel ekvivalens vegyülettel, például $(R_{14}(\text{CO}))_2\text{O}$) képletű anhidriddel, $R_{18}\text{O}(\text{CO})\text{-Hal}$, Hal-Si $R_{15}R_{16}R_{17}$ általános képletű vegyülettel, a képletben Hal jelentése halogénatom) vagy $R_{18}\text{-NCO}$ általános képletnek megfelelő reagenssel reagáltatjuk a kívánt végtermék előállítására. Általában ezt a reakciót aprotikus oldószerben (például diklórmétán, triklóretán, acetonitril, tetrahidrofurán vagy toluol) előnyösen 0-110°C közötti hőmérsékleten, adott esetben egy bázis, például trietilamin vagy 4-dimetilaminopiridin jelenlétében végezzük. Az ilyen típusú reakciók a szakterületen jól ismertek (például a következő szakirodalmi hely alapján: Greene és mtsai, "Protective groups in Organic Synthesis", 2. kiadás, Wiley, New-York, 1991), mivel igen gyakran alkalmazzák az alkohol vagy amin funkciós csoportok védelmére. Így például a szililezési reakciót általában úgy végzik, hogy egy alkoholos vegyületet szilil-kloriddal reagáltatnak egy bázis jelenlétében aprotikus oldószerben 0-50°C közötti hőmérsékleten. Az említett reakciókat az A.1 reakcióvázlaton szemléltetjük.

Egy további előállítási eljárásnál az olyan vegyületek előállítására, ahol $R_3 = \text{OCOR}_{14}$, az intermediert alkoholt $R_{14}\text{-COOH}$ általános képletű savval reagáltatjuk bázis, például dimetilaminopiridin és egy kapcsolószer, például 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid (EDC.HCl) jelenlétében.

2. eset $R_1=R_2\neq\text{H}$

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében $R_1=R_2 \neq H$ és R_3 jelentése hidroxilcsoport, mikanolid és egy nukleofil vegyület, például egy HNR_4R_5 általános képletű primer vagy szekunder amin vagy egy R_4SH általános képletű tiol reagáltatásával állítjuk elő, a reakciót bázis és inert oldószer, például tetrahidrofurán vagy aceton jelenlétében végezzük, a hőmérséklet előnyösen $0-50^\circ C$, különösen környezeti hőmérséklet.

Olyan esetben, ha R_3 nem OH csoport, egy második reakciót végzünk $R_{14}(CO)-Hal$ általános képletű vegyülettel (vagy ezzel ekvivalens reagenssel, ilyen például az $(R_{14}(CO))_2O$) általános képletű anhidrid, $R_{18}O(CO)-Hal$, $Hal-SiR_{15}R_{16}R_{17}$ általános képletű vegyületek (ahol Hal jelentése halogénatom) vagy egy $R_{18}-NCO$ általános képletű vegyülettel a kívánt végtermék előállítására. Ezt a reakciót az 1. esetről leírtakkal analóg módon végezzük. A reakciókat az A.2 reakcióvázlaton szemléltetjük.

Egy további módszernél az olyan vegyületek előállítására, amelyek képletében $R_3 = OCOR_{14}$, az intermediér alkoholt egy $R_{14}-COOH$ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk bázis, például dimetilaminopiridin és egy kapcsolószer, például 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid-hidroklorid (EDC.HCl) jelenlétében.

3. eset

$R_1 \neq H$ és $R_1 \neq R_2$

Ilyen esetben az (I₂) általános képletű vegyületet hasonlóképpen reagáltatjuk, mint az 1. esetben, így nyerjük az olyan végterméket, amelynek képletében $R_1 \neq R_2$ (A.3 reakcióvázlat).

Az (I₂) általános képletű vegyületek előállítása

Az (I₂) általános képletű vegyületeket az A.4 reakcióvázlat szerint állítjuk elő úgy, hogy mikanolidot egy nukleofil vegyülettel, így egy HNR₆R₇ általános képletű primer vagy szekunder aminnal vagy R₆SH általános képletű tiollal reagáltatjuk egy bázis jelenlétében inert oldószerben, így például tetrahidrofuranban vagy acetonban, előnyösen 0-50°C közötti hőmérsékleten, különösen környezeti hőmérsékleten.

Az (I) általános képletű vegyületek sói

Bizonyos találmány szerinti vegyületeket gyógyszerészeti-
leg elfogadható sók formájában állítjuk elő ismert módon. Ilyen sók a szakterületen jártas szakember számára ismertek például a következő publikációból: Gould és társai, "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

B. (II) általános képletű vegyületek előállítása

A (II) általános képletű vegyületeket a szakember előállíthatja a WO 97/30053 és WO 00/02881 számú publikációkban leírtak alapján.

C. (III) általános képletű vegyületek előállítása

Az alábbiakban ismertetünk előállítási eljárásokat, amelyek alapján a szakember a megfelelőt ki tudja választani, mind a reagenseket, mint az eljárási körülményeket és a reakció kivitelezését illetően.

Általános módszer

Általánosságban a (III) általános képletű vegyületeket a C.1 reakcióvázlat szerint állítjuk elő. E szerint a (III) általános képletű vegyületeket - a képletben R¹, R², R³, R⁴ és W jelentése a fenti - úgy nyerjük, hogy egy (A) általános képletű vegyületet

- a képletben L jelentése metoxicsoport, halogénatom vagy hidrogénatom és R^3 , R^4 és W jelentése a (III) általános képletnél megadottakkal azonos, egy NR^1R^2H általános képletű aminnal reagáltatjuk egy protikus oldószerben, például metanolban vagy etanolban 0-50°C közötti hőmérsékleten, adott esetben bázis, például diizopropiltilamin jelenlétében (Yasuyuki Kita és mtársai, J. Org. Chem. (1996), 61,223-227).

Abban az esetben, ha az (A) általános képletű vegyületben L és R^3 mindegyike halogénatom, a (III) általános képletű vegyületet a két helyzeti izomer keverékének formájában nyerjük, de ezeket kromatográfiával szilikagél oszlopon megfelelő eluenssel szétválaszthatjuk.

Egy másik eljárásnál, ha R^3 jelentése halogénatom, a (III) általános képletű vegyületeket a C.1a reakcióvázlat szerint olyan (III) általános képletű vegyületből kiindulva nyerjük, amelynek képletében R^3 jelentése hidrogénatom, N-klórszukcímimiddel vagy N-brómszukcinimiddel végzett reakcióval aprotikus oldószerben, például diklórometánban vagy tetrahidrofuránban (Paquette és Farley, J. Org. Chem. (1967), 32, 2725-2731), vizes nátrium-hipoklorit (Javel víz) hatására oldószerben, például ecetsavban (Jagadeesh és mtársai, Synth Commun. (1998), 28, 3827-3833), Cu(II) hatására ($CuCl_2/HgCl_2$ keverék) katalitikus mennyiségű jód és oldószer, például meleg ecetsav jelenlétében (Thapliyal, Synth. Commun. (1998), 28,1123-1126), benziltrimetilammónium-diklórjódát hatására $NaHCO_3$ jelenlétében oldószerben, például diklórometán/metanol keverékben (Kordik és Reitz, J. Org. Chem. (1996), 61, 5644-5645), vagy klór, bróm vagy jód al-

kalmazásával oldószerben, például diklórometánban (J. Renault, S. Giorgi-Renault és mtársai, J. Med. Chem. (1983), 26, 1715-1719).

(A) általános képletű intermedierek előállítása

Az (A) általános képletű vegyületeket - a képletben L , R^3 , R^4 és W jelentése a fenti - a C.2 reakcióvázlat szerint állítjuk elő (B) általános képletű vegyületekből kiindulva - a képletben L , R^3 , R^4 és W jelentése a fenti - és:

- Q és Q' jelentése egyikének jelentése amino- vagy hidroxilcsoport, a másik jelentése hidrogénatom; vagy
- Q és Q' mindegyikének jelentése aminocsoport; vagy
- Q és Q' mindegyikének jelentése hidroxilcsoport; vagy
- Q és Q' mindegyikének jelentése metoxicssoport.

Abban az esetben, ha a (B) általános képletben Q és Q' jelentése metoxicssoport, az (A) általános képletű vegyületet cérium(IV)nitráttal ammóniummal való kezeléssel nyerjük (Beneteau és mtársai, Eur. J. Med. Chem. (1999), 34(12), 1053-1060). A többi esetben az (A) általános képletű vegyületet a (B) általános képletű vegyület oxidálásával nyerjük, ehhez például $FeCl_3$ vegyületet alkalmazunk savas közegben (Antonini és mtársai, Heterocycles (1982), 19(12), 2313-2317) vagy Fremy sót (kálium-nitrozodiszulfonát) (Ryu és mtársai, Bioorg. Med. Chem. Lett. (2000), 10, 461-464) vagy egy többértékű jóddal vegyületet (például [bisz(acetoxi)jód]benzol vagy [bisz(trifluoracetoxi)jód]benzol) alkalmazunk vizes acetonitrilben, előnyösen $-20^\circ C$ és környezeti hőmérséklet (kb. $25^\circ C$ közötti hőmérsékleten, előnyösen kb. $-5^\circ C$ hőmérsékleten) ((Kinugawa és mtársai, Synthesis, (1996), 5, 633-636).

Abban az esetben, ha L és R^3 jelentése halogénatom, az (A) általános képletű vegyületet a C.3 reakcióvázlat szerint nyerjük a (B) általános képletű vegyület - a képletben L és R^3 jelentése hidrogénatom és Q és/vagy Q' jelentése aminocsoport vagy hidroxilcsoport - például kálium- vagy nátrium-perkloráttal végzett reakcióval savas közegben (Ryu és mtársai, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1999), 9, 1075-1080).

A (B) általános képletű intermedierek előállítása

Bizonyos (B) általános képletű vegyületek, amelyek képletében L, R^3 , R^4 , Q, Q' és W jelentése a fenti, ismertek és a megfelelő cégektől beszerezhetők.

Amennyiben a vegyület nem kereskedelmi termék és különösen ha Q vagy Q' jelentése aminocsoport, a (B) általános képletű vegyületeket a (B.ii) általános képletnek megfelelő nitro-származékokból - a képletben Q vagy Q' jelentése nitrocsoport - nyerjük redukálással, amely reakció szakember számára ismert, például hidrogénezést végzünk palládium katalizátor jelenlétében vagy ón-kloridot alkalmazunk sósav jelenlétében. Ha a vegyület nem kereskedelmi termék, a (B.ii) általános képletű vegyületet a (B.i) általános képletű vegyületből nyerjük, amely vegyületben a Q és Q' csoportoknak megfelelő helyeken hidrogénatom van, ezeket a vegyületek nitráljuk ismert módon, például salétromsav és kénsav keverékével (lásd C.4 reakcióvázlat, amelyben csak azt az esetet mutatjuk be, ahol általános képletben $Q=NH_2$ és $Q' = H$).

Abban az esetben, ha a vegyület nem kereskedelmi termék, és ha R^4 jelentése $-CH_2-NR^{21}R^{22}$ csoport, a (B) általános képletű vegyületeket a C.5 reakcióvázlat szerint állítjuk elő (B.iii)

képletű vegyületből kiindulva - a képletben R^4 jelentése metilcsoport, ezt először gyökös reakciónak vetjük alá N-brómszukcinimid alkalmazásával iniciátor, így például 2,2'-azobisz(2-metilpropionitril) vagy dibenzoilperoxid jelenlétében aprotikus oldószerben, például szén-tetrakloridban, a hőmérséklet előnyösen környezeti hőmérséklet (azaz kb. 25°C és 80°C közötti érték), a reakciót UV lámpás besugárzással végezzük (Mylari és mtársai, J. Med. Chem. (1991), 34, 108-122), majd a (B.iv) általános képletű vegyületbe a $HNR^{21}R^{22}$ általános képletű aminnal végzett szubsztitúciós reakcióval bevisszük az R^{21} és R^{22} csoportokat.

Amennyiben nem kereskedelmi termék, és különösen azin vegyületnél, ha R^4 jelentése $-CH_2-CO-NR^{19}R^{20}$ csoport, a (B) általános képletű vegyületet előállíthatjuk olyan (B) általános képletű vegyületből amelynek képletében R^4 jelentése $-CH_2-COOH$ csoport, ismert peptid szintézises módszerrel (M. Bodansky, The Practice of Peptide Synthesis, 145 (Springer-Verlag, 1984)), tetrahydrofurán, metilén-klorid vagy dimetilformamid oldószerben, kapcsolószer, így például ciklohexilkarbodiimid (DCC), 1,1'-karbonildiimidazol (CDI) (J. Med. Chem. (1992), 35(23), 4464-4472) vagy benzotriazol-1-il-oxi-trisz-pirrolidino-foszfonium-hexafluorofoszfát (PyBOP) (Coste és mtársai, Tetrahedron Lett. (1990), 31, 205) jelenlétében.

Az olyan (B) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^4 jelentése $-CH_2-COOH$ előállíthatjuk olyan (B) általános képletű vegyületből, amelynek képletében R^4 jelentése

-CH₂-COOR¹⁸, ahol R¹⁸ jelentése alkilcsoport, az észtercsoport hidrolízisével a szakterületen ismert körülmények között.

Másik esetben a (B) általános képletű vegyület előállítását a C.6 reakcióvázlat szerint (C) általános képletű vegyületből kiindulva végezzük - a képletben L, R³, Q, Q' és W jelentése a fenti, úgy, hogy a kiindulási vegyületet egy R⁴C(OR)₃ általános képletű - a képletben R jelentése alkilcsoport - orto-észterrel végzet kondenzálással, például katalitikus mennyiségű sav, például para-toluolszulfonsav jelenlétében környezeti hőmérséklet és 200°C közötti hőmérsékleten, előnyösen 110°C körüli hőmérsékleten (Jenkins és mtársai, J. Org. Chem. (1961), 26, 274) vagy protikus oldószerben, például etanolban, környezeti hőmérséklet kb. 25 °C és 80 °C között, előnyösen kb. 60°C-on (Scott és mtársai, Synth. Commun. (1989), 19, 2921). Bizonyos orto-észterek kereskedelmi forgalomban beszerezhetők. Az orto-észterek előállítása különböző nitril vegyületek sósavgázzal alkoholban végzett kezelésével a szakterületen jól ismert.

A (B) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében L, R³, R⁴, Q, Q' és W jelentése a fenti, előállíthatunk (C) általános képletű vegyületekből - a képletben L, R³, Q, Q' és W jelentése a fenti -, ez utóbbit egy R⁴-COC1 általános képletű sav-kloriddal kondenzálva inert atmoszférában és egy poláros és enyhén bázikus oldószerben, ez lehet például N-metil-2-pirrolidinon (Brembilla és mtársai, Synth. Commun (1990), 20, 3379-3384).

(B) általános képletű vegyületeket - a képletben L, R³, R⁴, Q, Q' és W jelentése a fenti - előállíthatunk (C) általános képle-

tű vegyületekből - a képletben L , R^3 , Q , Q' és W jelentése a fenti - R^4 -CHO általános képletű aldehiddel végzett kondenzálással, majd Schiff bázissal való kezeléssel, amelyet oxidálószerrel, így [bisz(acetoxi)jódo]benzollal, ferri-kloriddal vagy dimetilszulfoxiddal nyerünk (Racane és társai, Monatsh Chem. (1995), 126(12), 1375-1381) vagy jégecettel végzett dehidratálással környezeti hőmérséklet (kb. 25 °C) és 100 °C között (Katritzky és Fan, J. Heterocyclic Chem. (1988), 25, 901-906).

A (B) általános képletű vegyületeket - a képletben L , R^3 , R^4 , Q , Q' és W jelentése a fenti - előállíthatunk (C) általános képletű vegyületekből kiindulva - a képletben L , R^3 , Q , Q' és W jelentése a fenti - úgy is, hogy a vegyületet egy R^4 -CN általános képletű nitrillel kondenzáljuk metanol/jégecet keverék oldószerben környezeti hőmérséklet, kb. 25 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten (Nawwar és Shafik, Collect. Czech Chem. Commun. (1995), 60(12), 2200-2208).

(C) általános képletű intermedierek előállítása

Bizonyos (C) általános képletű vegyületek - a képletben L , R^3 , Q , Q' és W jelentése a fenti - kereskedelmi forgalomban beszerezhetők.

Bizonyos (C) általános képletű vegyületeket (D) általános képletű vegyületből - a képletben L , R^3 , Q és Q' jelentése a fenti - kiindulva állíthatunk elő abban az esetben, ha W jelentése S , nátrium-szulfiddal környezeti hőmérséklet (kb. 25 °C) és 100 °C közötti hőmérsékleten (Katritzky és Fan, J. Heterocyclic Chem. (1988), 25, 901-906).

Végül, abban az esetben, ha W jelentése O, a (C) általános képletnek megfelelő vegyület kereskedelmi termékként beszerezhető vagy ismert módon előállítható.

D. (IV) általános képletű vegyületek előállítása

Bizonyos (IV) általános képletű triazolopirazin vegyületeket könnyen előállíthatunk az US 4 565 815 számú szabadalmi leírásban leírtak szerint.

Más (IV) általános képletű találmány szerinti vegyületeket több lépésben a D.1 reakcióvázlat szerint állíthatunk elő (IV₁) általános képletű vegyületből kiindulva - a képletben A' jelentése hidrogén- vagy halogénatom és X' jelentése hidrogénatom vagy alkiltiocsoport. A (III) általános képletű vegyület előállítását az US 4 565 815 számú szabadalmi leírásban vagy a következő publikációban ismertetik: Kobe és mtársai, J. Het. Chem. (1974), 11(2), 199.

Különböző eseteket különböztetünk meg az A, X és Y-Z-Ar szubsztituensek természetének megfelelő a (IV) általános képletben.

(IV) általános képletű vegyületek előállítása, amelyek

képletében A jelentése hidrogénatom vagy halogénatom

(IV) általános képletű vegyületek előállítása, amelyek képletében X jelentése hidrogénatom vagy alkiltiocsoport.

Ebben az esetben a (IV₁) általános képletű kiindulási vegyület képletében X jelentése H vagy alkiltio- és A jelentése H vagy halogénatom (Hal). Az előállítási módszert a D.2 reakcióvázlaton mutatjuk be.

A (IV₁) általános képletű vegyületet nukleofil szubsztitúciós reakciónak vetjük alá a (IV₂) általános képletű

vegyülettel, így nyerjük a (IV) általános képletű vegyületet. Kívánt esetben a reakciót oldószerben, például kloroformban is végezhetjük.

(IV) általános képletű vegyületek előállítása, amelyek képletében X jelentése NR^4R^5 csoport

Ebben az esetben a (IV₁) általános képletben X' jelentése aliltio- vagy előnyösen metiltio-csoport. Az előállítási eljárást a D.3 reakcióvázlaton mutatjuk be.

A (IV₁) általános képletű vegyületet először egy szubsztitúciós reakciónak vetjük alá a (IV₂) általános képletű alkohol vagy amin vegyülettel, így nyerjük a (IV₃) vegyületet, majd ezt meta-klóroperbenzoesavval kezeljük, majd egy R^4NHR^5 általános képletű aminnal reagáltatjuk, így nyerjük a (IV) általános képletű végterméket. A reakciót előnyösen oldószerben, így kloroformban végezzük.

(IV) általános képletű vegyületek előállítása, amelyek képletében X jelentése alkiltioxo-csoport

A reakciót hasonlóképpen végezzük, mint a D.3 reakcióvázlat szerintit, azzal a különbséggel, hogy a tioxo-származékot a második lépésben elválasztjuk ahelyett, hogy az R^4NHR^5 általános képletű aminnal reagáltatnánk (lásd D.3a diagramm).

(I) általános képletű vegyületek előállítása, amelyek képletében A jelentése hidrogénatomtól vagy halogénatomtól eltérő

(I) általános képletű vegyületek előállítása, amelyek képletében A jelentése $-\text{CH}_2-\text{NR}^1\text{R}^2$ csoport

Ha A jelentése $-\text{L}-\text{NR}^1\text{R}^2$ csoport, ahol L jelentése $-\text{CH}_2-$ csoport, a D.4. diagramm szerinti (IV₄) általános képletű ve-

gyületet alkalmazzuk kiindulási vegyületként. Ez megfelel egy olyan (IV) általános képletű vegyületnek, ahol A jelentése H és ennek előállítását már az előzőekben ismertettük. A (IV₄) általános képletű vegyületet először feleslegben (klórometilén)-dimetilammónium-kloriddal reagáltatjuk aprotikus poláros oldószerben, például acetonitril-dimetilformamid elegyben. Így olyan (IV) általános képletű vegyületet nyerünk, amelynek képletében A jelentése formilcsoport. Ily módon a szakember számára ismert módon olyan (IV) általános képletű vegyületeket lehet előállítani, amelyekben A jelentése különböző csoport.

Abban az esetben, ha A jelentése $-L-NR^1R^2$ csoport, ahol L jelentése $-CH_2-$ és R^1 és R^2 jelentése metilcsoport, a (IV) általános képletű vegyületet közvetlenül a (IV₄) általános képletű vegyületből nyerjük feleslegben alkalmazott (klórometilén)-dimetilammónium-kloriddal, majd $NaBH_4$ vegyülettel végzett reakcióval.

(IV) általános képletű vegyületek előállítása, amelyek képletében A jelentése $-L-1-NR^1R^2$ csoport

Ezeket a vegyületeket ismert módon állítjuk elő a (IV₄) általános képletű vegyületből kiindulva például a D.5 reakcióvázlat szerint. A (IV₄) általános képletű vegyületet például alacsony hőmérsékleten (például $-78^\circ C$ -on) egymást követően butillítiummal (aprotikus, poláros oldószerben, így etil-éterben vagy tetrahidrofuránban), majd (IV₅) általános képletű vegyülettel (a képletben Hal jelentése halogénatom) reagáltatjuk, majd enyhén savas vízzel hidrolizáljuk, így nyerjük az olyan (IV) általános képletű vegyületet, amelynek képletében A jelentése $-L-NR^1R^2$ csoport.

(IV) általános képletű vegyületek előállítása, a képletben A jelentése alkilkarbonil-, aralkilkarbonil-, heteroaralkilkarbonil-csoport

Az olyan (IV) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében A jelentése $\text{-CO-}\Delta$ csoport, ahol Δ jelentése alkil-, aralkil- vagy heteroaralkil-csoport, egy (IV₄) általános képletű vegyületet reagáltatunk ΔCOC1 általános képletű vegyülettel AlCl_3 jelenlétében alkalmas oldószerben, például diklórometánban (D.6 reakcióvázlat).

(IV) általános képletű vegyületek előállítása, a képletben A jelentése guanidinoaminometilenil- vagy (1,3-dihidro-2-oxoindol)-3-ilidénmetil-csoport

A (IV) általános képletű vegyületet, amelynek képletében A jelentése formilcsoport, olyan (IV) általános képletű vegyületté alakítunk, amelyben A jelentése guanidinoaminometilenil-csoport a D.7 reakcióvázlat szerint úgy, hogy a kiindulási vegyületet aminoguanidin-hidrogén-karbonáttal reagáltatjuk oldószerben, például etanolban katalitikus mennyiségű bázis, például piridin jelenlétében. A (IV) általános képletű vegyületet, ahol A jelentése formilcsoport, hasonlóképpen alakítunk olyan vegyületté, ahol A jelentése (1,3-dihidro-2-oxoindol)-3-ilidénmetil-csoport úgy, hogy az aminoguanidin-hidrogén-karbonátot oxoindolsavval helyettesítjük.

(IV) általános képletű vegyületek előállítása, a képletben A jelentése cianocsoport

Az olyan (IV) általános képletű vegyületet, ahol A jelentése formilcsoport, (IV) általános képletű vegyületté alakíthatunk, ahol A jelentése cianocsoport a D.8 reakcióvázlat szerint

úgy, hogy a vegyületet hidroxilaminnal reagáltatjuk nátriumformát és hangyasav keverékének jelenlétében. A reakciót előnyösen melegítés közben végezzük.

(IV) általános képletű vegyület előállítása, a képletben

A jelentése nitrocsoport

Az ilyen vegyületeket könnyen előállíthatjuk olyan (IV) általános képletű vegyületből, ahol A jelentése hidrogénatom, különböző nitrálási módszerekkel, például úgy, hogy a kiindulási vegyületet salétromsav és kénsav keverékével vagy szervetlen nitrát sókkal reagáltatjuk sav, így például kénsav jelenlétében (Cao és mtsai, Synthesis (1998), 1724). Más csoportok (X és Y-Z-Ar) bevitelét előnyösen ezután végezzük az előzőekben leírt módszerekhez hasonlóan.

E. (V) általános képletű vegyületek előállítása

Ezeket a vegyületeket a WO 00/39130 számú szabadalmi leírásban leírtak szerint állítjuk elő.

F. Egyéb vegyületek

Ezen vegyületek előállítását, ha nem kereskedelmi termékek, az előzőekben említett szabadalmi leírások és szabadalmi bejelentések és/vagy irodalmi publikációk szerint állítjuk elő a szakember számára ismert módon.

Hacsak másképpen nem említjük, a különböző műszaki és tudományos kifejezések a szokásos értelműek, amelyek a szakterületen jártas szakember számára ismertek. Hasonlóképpen minden említett publikáció, szabadalmi bejelentés és szabadalmi leírás referenciaként szolgál.

A következő példákban a találmány szerinti megoldást mutatjuk be közelebbről a korlátozás szándéka nélkül.

α) 1-52. példák

Az 1-52. példák szerinti vegyületek (I) általános képletnek felelnek meg. A vegyületek elnevezése megfelel a IUPAC előírásoknak. Az elnevezést az ACD/Name® szoftver (verzió 4.53) alkalmazásával végeztük az 1-36. példáknál és az ACD/Name® szoftver (verzió 5.0) alkalmazásával a 37-52. példák esetében.

Az (I₁/1) és az (I₂/1) képleteknek megfelelő számozást alkalmaztunk az 1-36. példák szerinti vegyületek esetében a -CH₂-R₁, R₂ és R₃ szubsztituensek pozícióinak megadásához.

1. példa

12-Diizopropilaminometil-7-metil-3,6,10,15-tetra-oxapentaciklo[12.2.1.0^{2,4}.0^{5,7}.0^{9,13}]heptadec-1(17)-én-11,16-dion

500 μmol (70 μl) diizopropilamint adagolunk 1 ml acetonban oldott 100 μmol (29 mg) mikanolidhoz. A keveréket 30 percig környezeti hőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot éterben felvesszük, szűrjük és vákuumban szárítjuk. Így 10 mg terméket nyerünk fehér por formájában.

NMR ¹H (DMSO): 0,90-1,30 (m, 15H); 1,85 (m, 2H); 2,15 (t, 2H); 2,3,15-3,50 (m, 4H); 3,95 (s, 1H); 4,75 (m, 1H); 5,50 (s, 1H); 6,00 (s, 1H); 6,25 (s, 1H); 7,60 (s, 1H).

2. példa

12-Dimetilamino-3-dimetilaminometil-11-hidroxi-8-metil-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-4,14-dion



160 μmol (80 μl , 2M/THF) dimetilamin oldatot adagolunk 0,3 ml acetonban oldott 30 μmol (9 mg) mikanolidhoz. A kapott anyagot 30 percig környezeti hőmérsékleten keverjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyagot éterben felvesszük, szűrjük, vákuumban szárítjuk. Így 6 mg kívánt terméket nyerünk fehér por formájában.

NMR ^1H (DMSO): 1,11 (s, 3H); 1,94-1,97 (m, 2H); 2,20 (a, 6H); 2,47 (s, 6H); 2,67 (m, 2H); 2,85 (t, 1H); 3,07 (d, 1H); 3,15 (m, 1H); 3,52 (d, 1H); 3,63 (m, 1H); 4,62 (m, 1H); 5,36 (s, 1H); 5,47 (s, 1H); 8,00 (s, 1H).

NMR- ^{13}C (DMSO): 20,68; 42,85; 43,37; 44, 71; 45,92; 49,95; 57,84; 58,24; 61,61; 62,97; 67,94; 77,09; 80,67; 131,46; 151,01; 172,03; 174,98.

3. példa

12-Benzil(metil)amino-3-benzil(metil)aminometil-11-hidroxi-8-metil-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-4,14-dion

A cím szerinti vegyületet a 2. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ^1H (DMSO): 1,12 (s, 3H); 1,96 (m, 2H); 2,10 (m, 1H); 2,15 (s, 3H); 2,47 (m, 2H); 2,83 (d, 2H); 2,89 (d, 1H); 3,22 (d, 1H); 3,26 (m, 1H); 3,58 (dd, 2H); 3,69 (m, 1H); 3,89 (d, 1H); 3,93 (s, 2H); 4,73 (m, 1H); 5,47 (d, 1H); 5,52 (s, 1H); 7,23-7,40 (m, 10H); 8,10 (s, 1H).

NMR- ^{13}C (DMSO) : 20,65; 39,08; 40,54; 42,09; 43,09; 43,52; 50,18; 56,57; 57,85; 60,17; 61,14; 62,21; 62,33; 68,37;

77,22; 81,01; 126,07; 128,30; 131,48; 138,88; 139,67; 150,35;
172,16; 175,18.

4. példa

11-Hidroxi-8-metil-12-morfolino-3-morfolinometil- -5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)- -én-4,14-dion

A cím szerinti vegyületet a 2. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ¹H (DMSO): 1,13 (s, 3H); 1,85-2,10 (m, 2H); 2,36 (m, 2H); 2,40 (m, 2H); 2,74 (m, 4H); 2,88 (t, 1H); 2,95 (m, 2H); 3,10 (d, 1H); 3,24 (m, 1H); 3,50-3,70 (m, 10H); 4,64 (m, 1H); 5,49 (s, 1H); 5,50 (d, 1H); 8,01 (s, 1H).

5. példa

12-Dimetilamino-11-hidroxi-3,8-dimetil-5,9,15- -trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én- -4,14-dion

500 μmol (250 μl, 2M/THF) dimetilamin oldatot adagolunk 1 ml acetonban oldott 100 μmol (29 mg) dihidromikanolidhoz. Az anyagot 2 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot éterben felvesszük, szűrjük, vákuumban szárítjuk, így 25 mg kívánt terméket nyerünk fehér por formájában.

NMR-¹H (DMSO): 1,10 (s, 3H); 1,25 (d, 3H), 1,90 (dd, 1H); 1,99 (t, 1H); 2,49 (s, 6H); 2,58 (t, 1H); 2,94 (m, 1H); 3,06 (d, 1H); 3,51 (m, 1H); 3,63 (m, 1H); 4,62 (m, 1H); 5,34 (s, 1H); 5,37 (d, 1H); 8,00 (s, 1H).

6. példa

11-Hidroxi-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-12-il(dimetil)ammónium-maleát

0,1 mmól (11,6 mg) maleinsavat feloldunk 0,5 ml acetonban és 0,5 ml acetonban oldott 0,1 mmól (34 mg) 5. példa szerinti vegyületénz adagoljuk. A kiváló csapadékot szűrjük, acetonnal mossuk, csökkentett nyomáson szárítjuk. Így 24 mg kívánt terméket nyerünk fehér por formájában, o.p.: 178,5 °C.

NMR ¹H (DMSO): 1,09 (s, 3H); 1,28 (d, 3H); 1,94 (dd, 1H); 2,05 (m, 1H); 2,63 (t, 1H); 2,70-3,70 (m, 9H); 3,79 (t, 1H); 4,38 (s, 1H); 4,68 (m, 1H); 5,45 (s, 1H); 6,07 (s, 2H); 8,31 (s, 1H).

7. példa

11-Hidroxi-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-12-il(dimetil)ammónium-fumarát

0,1 mmól (11,6 mg) fumársavat feloldunk 3 ml acetonban, és 0,5 ml acetonban oldott 0,1 mmól (34 mg) 5. példa szerinti vegyületénz adagoljuk. A kiváló csapadékot szűrjük, acetonnal mossuk, csökkentett nyomáson szárítjuk. Így 15 mg terméket nyerünk fehér por formájában, o.p.: 159 °C.

NMR ¹H (DMSO): 1,11 (s, 3H); 1,25 (d, 3H); 1,92 (dd, 1H); 2,02 (m, 1H); 2,58 (t, 1H); 2,80-4,00 (m, 11H); 4,64 (m, 1H); 5,34 (s, 1H); 6,61 (s, 2H); 8,01 (s, 1H).

8. példa

11-Hidroxi-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-12-il(dimetil)ammónium-metánszulfonát

0,1 mmól (1 ml; 0,1/N/acetone) metánszulfonsav oldathoz 0,1 mmól (34 mg) 5. példa szerinti vegyületet adunk 2 ml acetoneban oldva. A kiváló csapadékot szűrjük, acetonnal mossuk, csökkentett nyomáson szárítjuk. Így 24 mg kívánt terméket nyerünk fehér por formájában, o.p.: 220 °C.

NMR ¹H (DMSO): 1,09 (s, 3H); 1,29 (d, 3H); 1,97 (dd, 1H); 2,07 (m, 1H); 2,30 (s, 3H); 2,65 (t, 1H); 2,80-3,15 (m, 7H); 3,28 (d, 1H); 3,85 (t, 1H); 4,66-4,72 (m, 2H); 5,49 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 10,04 (s, 1H).

9. példa

11-Hidroxi-3,8-dimetil-12-(4-metilpiperidino)-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-4,14-dion

A cím szerinti vegyületet az 5. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por, o.p.: 210 °C.

NMR ¹H (DMSO): 0,80-3,50 (m, 23H); 3,60-3,75 (m, 2H); 4,62 (m, 1H); 5,32 (s, 2H); 8,01 (s, 1H).

10. példa

11-Hidroxi-3,8-dimetil-12-pirrolidino-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-4,14-dion

A cím szerinti vegyületet az 5. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ¹H (DMSO) : 1,12 (s, 3H); 1,25 (d, 3H); 1,69 (m, 4H); 1,91 (dd, 1H); 2,00 (m, 1H); 2,60 (t, 1H); 2,80 (m, 4H); 2,95 (m, 1H); 3,02 (d, 1H); 3,45 (s, 1H); 3,63 (m, 1H); 4,61 (m, 1H); 5,34 (s, 1H); 5,42 (d, 1H); 7,97 (s, 1H).

11. példa



Etil-1-[11-hidroxi-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-12-il]-4-piperidinkarboxilát

A cím szerinti vegyületet az 5. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ¹H (DMSO): 1,00-4,00 (m, 25H); 4,04 (q, 2H); 4,64 (m, 1H); 5,35 (s, 1H); 5,48 (d, 1H); 8,07 (s, 1H).

12. példa

12-(4-Benzilpiperidino)-11-hidroxi-3,8-dimetil-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-4,14-dion

A cím szerinti vegyületet az 5. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ¹H (DMSO) : 1,00-1,80 (m, 12H); 1,85-2,10 (m, 2H); 2,35-4,00 (m, 6H); 4,63 (m, 1H); 5,33 (m, 2H); 7,00-7,20 (m, 5H); 8,03 (s, 1H).

13. példa

11-Hidroxi-3,8-dimetil-12-piperidino-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-4,14-dion

A cím szerinti vegyületet az 5. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ¹H (DMSO) : 1,11 (s, 3H); 1,26 (d, 3H); 1,35-1,70 (m, 6H); 1,85-2,14 (m, 2H); 2,57-3,18 (m, 7H); 3,50-3,75 (m, 2H); 4,64 (m, 1H); 5,34 (m, 2H); 8,04 (s, 1H).

14. példa

12-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)-11-hidroxi-3,8-dimetil-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-4,14-dion

A cím szerinti vegyületet az 5. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ¹H (DMSO) : 1,11 (s, 3H); 1,26 (d, 3H); 1,40-1,80 (m, 6H); 1,85-2,05 (m, 2H); 2,58-4,00 (m, 17H); 4,67 (m, 1H); 5,37 (s, 1H); 5,44 (d, 1H); 8,08 (s, 1H).

15. példa

11-Hidroxi-3,8-dimetil-12-morfolino-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-4,14-dion

A cím szerinti vegyületet az 5. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ¹H (DMSO): 1,10 (s, 3H); 1,25 (d, 3H); 1,89 (dd, 1H); 2,01 (m, 1H); 2,61 (t, 1H); 2,75 (m, 2H); 3,95 (m, 3H); 3,08 (d, 1H); 3,55-3,75 (m, 5H); 4,63 (1H); 5,33 (s, 1H); 5,54 (d, 1H); 8,04 (s, 1H).

16. példa

11-(terc-Butildimetilsziloxi)-12-dimetilamino-3,8-dimetil-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-4,14-dion

80 µmol (12 mg) terc-butil-dimetilszilil-kloridot adagolunk 0,5 ml DMF-ben oldott 80 µmol (27 mg) 5. példa szerinti vegyületénz és 160 µmol (11 mg) imidazolhoz. A kapott oldatot 20 órán át keverjük, majd vízbe öntjük. A vizes fázist kétszer etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízzel, majd nátrium-klorid oldattal mossuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és betöményítjük. A visszamaradó

anyagot szilikagélen tisztítjuk (izopropil-acetát/diklórometán 20/80). Így 20 mg terméket nyerünk fehér por formájában.

NMR ^1H (DMSO): 0,04 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 1,14 (s, 3H); 1,25 (d, 3H); 1,90 (dd, 1H); 1,99 (dd, 1H); 2,48 (s, 6H); 2,63 (t, 1H); 2,93-2,98 (m, 1H); 3,12 (d, 1H); 3,43 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 4,61 (m, 1H); 5,36 (s, 1H); 8,03 (s, 1H).

17. példa

3,8-Dimetil-12-(4-metilpiperidino)-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-acetát

150 μmol (15 μl) ecetsavanhidridet adagolunk 0,5 ml piridinben oldott 100 μmol (40 mg) 9. példa szerinti vegyületénz. A kapott oldatot 20 órán át keverjük, majd vízbe öntjük, a vizes fázist kétszer etil-acetáttal extraháljuk, majd a szerves fázist vízzel, majd nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk izopropil-acetát/diklórometán 20/80). Így 16 mg terméket nyerünk fehér por formájában.

NMR ^1H (DMSO): 0,90 (d, 3H); 1,11 (s, 3H); 1,26 (d, 3H); 1,35 (m, 1H); 1,60 (m, 2H); 1,94 (dd, 1H); 2,03 (d, 1H); 2,09 (s, 3H); 2,43 (t, 1H); 2,60 (t, 1H); 2,98 (d, 1H); 2,94-3,05 (m, 2H); 3,36-3,45 (m, 4H); 4,07 (d, 1H); 4,64 (dd, 1H); 4,70 (m, 1H); 5,38 (s, 1H); 8,12 (s, 1H).

18. példa

3,8-Dimetil-12-(4-metilpiperidino)-4,14-dioxo-11-fenil-karboniloxi-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]-hexadec-13(16)-én

400 μmol (46 μl) benzoil-kloridot adagolunk 0,5 ml piri-
dinben oldott 100 μmol (40 mg) 9. példa szerinti vegyületénz.
A kapott anyagot 2 órán át keverjük, majd a 17. példában leír-
tak szerint járunk el. Így 25 mg terméket nyerünk fehér por
formájában, o.p.: 234 °C.

NMR ^1H (DMSO): 0,73 (d, 3H); 1,18 (s, 3H); 1,25 (m,
1H); 1,27 (d, 3H); 1,45-1,60 (m, 2H); 2,00 (dd, 1H); 2,10 (m,
1H); 2,65 (t, 1H); 2,92-3,15 (m, 3H); 3,45 (m, 2H); 3,54 (d,
1H); 4,18 (d, 1H); 4,36 (t, 1H); 4,74 (m, 1H); 4,95 (t, 1H); 5,41
(s, 1H); 7,58 (t, 2H); 7,70 (t, 1H); 8,01 (d, 2H); 8,19 (s, 1H).

19. példa

**Etil-3,8-dimetil-12-(4-metilpiperidino)-4,14-dioxo-
5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-
én-11-ilkarbonát**

300 μmol (28 μl) etil-klórformátot adagolunk 0,5 ml piri-
dinben oldott 100 μmol (40 mg) 9. példa szerinti vegyületénz.
A kapott anyagot 2 órán át keverjük, majd a 10. példában leír-
tak szerint járunk el. Így 20 mg terméket nyerünk fehér por
formájában.

NMR ^1H (DMSO) : 0,88 (d, 3H); 1,10-1,40 (m, 12H); 1,59
(m, 2H); 2,90-2,10 (m, 2H); 2,35-2,50 (m, 2H); 2,58 (t, 1H);
2,80 (d, 1H); 2,95-3,07 (m, 2H); 3,40 (d, 1H); 4,11-4,25 (m,
3H); 4,43 (dd, 1H); 4,70 (m, 1H); 5,39 (s, 1H); 8,13 (s, 1H).

20. példa

**11-Hidroxi-12-izobutilszulfanil-3-izobutilszulfanilmetil-
-8-metil-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-
13(16)-én-4,14-dion**

500 μmol (54 μl) 2-metil-1-propántiolt adagolunk 1 ml acetonban oldott 100 μmol (30 mg) mikanolidhoz és 10 μmol (1,2 mg) metilaminopiridinhez. A kapott anyagot 2 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot éterben felvesszük, a csapadékot szűrjük, éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk. Így 35 mg terméket nyerünk fehér por formájában.

NMR ^1H (DMSO) : 0,96 (m, 12H); 1,15 (s, 3H); 1,77 (m, 2H); 1,93 (d, 2H); 2,50 (m, 4H); 2,80-2,98 (m, 4H); 3,39 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 4,07 (d, 1H); 4,62 (q, 1H); 5,52 (s, 1H); 5,62 (s, 1H); 8,06 (s, 1H).

21. példa

11-Hidroxi-12-izobutilszulfanil-3,8-dimetil-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-4,14-dion

500 μmol (54 μl) 2-metil-1-propántiolt adagolunk 1 ml acetonban oldott 100 μmol (30 mg) dihidromikanolidhoz és 10 μmol (1,2 mg) dimetilaminopiridinhez. A kapott anyagot 2 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot éterben felvesszük, a kiváló csapadékot szűrjük, éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk. Így 25 mg terméket nyerünk fehér por formájában.

NMR ^1H (DMSO): 0,96 (t, 6H); 1,13 (s, 3H); 1,25 (d, 3H); 1,78 (m, 1H); 1,89 (dd, 1H); 2,00 (t, 1H); 2,48 (m, 2H); 2,62 (t, 1H); 2,82 (d, 1H), 2,98 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 4,07 (d, 1H); 4,57 (m, 1H); 5,40 (s, 1H); 5,61 (d, 1H); 8,06 (s, 1H).

22. példa

12-(Dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-benzoát

A cím szerinti vegyületet a 18. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ¹H (DMSO): 1,21 (s, 3H); 1,28 (d, 3H); 1,98 (dd, 1H); 2,08 (t, 1H); 2,48 (s, 6H); 2,66 (t, 1H); 3,01 (m, 1H); 3,51 (d, 1H); 4,04 (d, 1H); 4,71 (m, 1H); 5,06 (dd, 1H); 4,43 (s, 1H); 7,58 (m, 2H); 7,70 (t, 1H); 8,01 (d, 2H); 8,20 (s, 1H).

23. példa

12-(Dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-acetát

A cím szerinti vegyületet a 18. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ¹H (DMSO): 1,14 (s, 3H); 1,26 (d, 3H); 1,94 (dd, 1H); 2,05 (t, 1H); 2,08 (s, 3H); 2,45 (s, 6H); 2,62 (t, 1H); 3,97 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,90 (d, 1H); 4,68 (m, 1H); 4,78 (m, 1H); 5,39 (s, 1H); 8,12 (s, 1H).

24. példa

12-(Dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-ciklohexánkarboxilát

A cím szerinti vegyületet a 18. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ¹H (DMSO): 1,14 (s, 3H); 1,26 (d, 3H); 1,08-1,48 (m, 5H); 1,58 (m, 1H); 1,68 (m, 2H); 1,84 (t, 2H); 1,93 (dd, 1H); 2,03 (t, 1H); 2,37 (m, 1H); 2,44 (s, 6H); 2,61 (t, 1H); 2,98

(m, 1H); 3,32 (t, 1H); 3,87 (d, 1H); 4,66 (m, 1H); 4,77 (dd, 1H); 5,40 (s, 1H); 8,12 (s, 1H).

25. példa

12-(Dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-4-fluorbenzoát

A cím szerinti vegyületet a 18. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ¹H (DMSO): 1,20 (s, 3H); 1,28 (d, 3H); 1,97 (dd, 1H); 2,08 (t, 1H); 2,46 (s, 6H); 2,65 (t, 1H); 3,00 (m, 1H); 3,50 (d, 1H); 4,04 (d, 1H); 4,71 (m, 1H); 5,04 (dd, 1H); 5,43 (s, 1H); 7,41 (t, 2H); 8,06 (dd, 2H); 8,20 (s, 1H).

26. példa

11-{{terc-Butil(dimetil)szilil}oxi}-12-(dimetilamino)-3,8-dimetil-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-4,14-dion-hidroklorid

0,3 mmól (0,3 ml, 1 N/éter) sósav oldatot adagolunk 2 ml acetonban oldott 0,22 mmól (100 mg) 16. példa szerinti vegyületénz. A kiváló csapadékot szűrjük, kevés acetonnal, majd éterrel mossuk, csökkentett nyomáson szárítjuk. Így 70 mg terméket nyerünk fehér por formájában.

NMR ¹H (DMSO): 0,14 (d, 6H); 0,90 (s, 9H); 1,15 (s, 3H); 1,27 (d, 3H); 1,85 (dd, 1H); 2,05 (t, 1H); 2,72 (t, 1H); 2,90-3,25 (m, 7H); 3,72 (m, 1H); 3,93 (m, 1H); 4,76 (m, 2H); 5,46 (s, 1H); 8,70 (d, 1H); 11,64 (s, 1H).

27. példa

12-(Dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-heptanoát

A cím szerinti vegyületet a 18. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ¹H (DMSO): 0,86 (t, 3H); 1,14 (s, 3H); 1,20-1,35 (m, 9H); 1,55 (m, 2H); 1,95 (dd, 1H); 2,02 (t, 1H); 2,35 (t, 2H); 2,44 (s, 6H); 2,61 (t, 1H); 2,96 (m, 1H); 3,33 (t, 1H); 3,89 (d, 1H); 4,68 (m, 1H); 4,77 (dd, 1H); 5,40 (s, 1H); 8,12 (s, 1H).

28. példa

12-(Dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.O^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-4-(trifluormetil)benzoát

A cím szerinti vegyületet a 18. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ¹H (DMSO): 1,21 (s, 3H); 1,28 (d, 3H); 2,01 (dd, 1H); 2,06 (t, 1H); 2,48 (s, 6H); 2,66 (t, 1H); 3,00 (m, 1H); 3,55 (d, 1H); 4,09 (d, 1H); 4,73 (m, 1H); 5,04 (dd, 1H); 5,44 (s, 1H); 7,96 (d, 2H); 8,19 (d, 2H); 8,21 (s, 1H).

29. példa

12-(Dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-2-tiofénkarboxilát

A cím szerinti vegyületet a 18. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ¹H (DMSO): 1,20 (s, 3H); 1,27 (d, 3H); 1,99 (m, 1H); 2,07 (t, 1H); 2,49 (s, 6H); 2,65 (t, 1H); 3,00 (m, 1H); 3,47

(d, 1H); 4,00 (d, 1H); 4,70 (m, 1H); 5,01 (dd, 1H); 5,43 (s, 1H); 7,26 (t, 1H); 7,87 (d, 1H); 8,01 (dd, 1H); 8,18 (s, 1H).

30. példa

12-(Dimetilamino)-3,8-dimetil- 4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-3,3-dimetilbutanoát

A cím szerinti vegyületet a 18. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ¹H (DMSO): 1,00 (s, 9H); 1,15 (s, 3H); 1,26 (d, 3H); 1,94 (dd, 1H); 2,03 (t, 1H); 2,24 (dd, 2H); 2,45 (s, 6H); 2,62 (t, 1H); 2,98 (m, 1H); 3,32 (d, 1H); 3,86 (d, 1H); 4,65 (m, 1H); 4,81 (dd, 1H); 5,40 (s, 1H); 8,12 (s, 1H).

31. példa

12-(Dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-1-benzotiofén-2-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 18. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ¹H (DMSO) : 1,22 (s, 3H); 1,28 (d, 3H); 2,01 (dd, 1H); 2,08 (m, 1H); 2,50 (s, 6H); 2,66 (t, 1H); 3,00 (m, 1H); 3,52 (d, 1H); 4,05 (d, 1H); 4,71 (m, 1H); 5,06 (dd, 1H); 5,44 (s, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,56 (t, 1H); 8,09 (t, 2H); 8,21 (s, 1H); 8,27 (s, 1H).

32. példa

12-(Dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-2-furoát

A cím szerinti vegyületet a 18. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ^1H (DMSO): 1,19 (s, 3H); 1,27 (d, 3H); 1,97 (dd, 1H); 2,07 (t, 1H); 2,47 (s, 6H); 2,64 (t, 1H); 3,00 (m, 1H); 3,46 (d, 1H); 4,00 (d, 1H); 4,70 (m, 1H); 4,98 (dd, 1H); 5,43 (s, 1H); 6,72 (d, 1H); 7,36 (d, 1H); 8,03 (s, 1H); 8,18 (s, 1H).

33. példa

12-(Dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-5-nitro-2-furoát

A cím szerinti vegyületet a 18. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ^1H (DMSO) : 1,19 (s, 3H); 1,28 (d, 3H); 1,98 (dd, 1H); 2,08 (t, 1H); 2,45 (s, 6H); 2,64 (t, 1H); 3,00 (m, 1H); 3,53 (d, 1H); 4,08 (d, 1H); 4,72 (m, 1H); 4,97 (dd, 1H); 5,44 (s, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 8,21 (s, 1H).

34. példa

12-(Dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-2-tiofénkarboxilát-hidroklorid

0,8 mmól (0,8 ml, 1N/éter) sósav oldatot adagolunk 4 ml acetonban oldott 0,44 mmól (196 mg) 29. példa szerinti vegyületénz. A kiváló csapadékot szűrjük, kevés acetonnal, majd éterrel mossuk, csökkentett nyomáson szárítjuk. Így 180 mg kívánt terméket nyerünk fehér por formájában.

NMR ^1H (DMSO): 1,23 (s, 3H); 1,29 (d, 3H); 1,90 (dd, 1H); 2,13 (t, 1H); 2,76 (t, 1H); 2,85-3,25 (m, 7H); 3,95 (m, 1H); 4,78 (m, 1H); 5,02 (m, 1H); 5,38 (m, 1H); 5,51 (s, 1H);

7,29 (t, 1H); 7,97 (s, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,86 (s, 1H); 12,12 (s, 1H).

35. példa

12-(Dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-2-tienilacetát

A cím szerinti vegyületet a 18. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ¹H (DMSO) : 1,14 (s, 3H); 1,26 (d, 3H); 1,94 (dd, 1H); 2,04 (m, 1H); 2,38 (s, 6H); 2,61 (t, 1H); 2,97 (m, 1H); 3,37 (d, 1H); 3,88 (d, 1H); 4,00 (d, 2H); 4,68 (m, 1H); 4,78 (dd, 1H); 5,39 (s, 1H); 6,98 (m, 2H); 7,43 (d, 1H); 8,12 (s, 1H).

36. példa

12-(Dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-fenoxiacetát

A cím szerinti vegyületet a 18. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ¹H (DMSO): 1,23 (s, 3H); 1,35 (d, 3H); 2,04 (dd, 1H); 2,13 (t, 1H); 2,58 (s, 6H); 2,67 (t, 1H); 3,06 (m, 1H); 3,48 (d, 1H); 4,08 (d, 1H); 4,77 (m, 1H); 4,86 (m, 1H); 4,96 (dd, 2H); 5,50 (s, 1H); 7,05 (m, 3H); 7,38 (m, 2H); 8,23 (s, 1H).

37. példa

8-(Dimetilamino)-3,10a-dimetil-2,6-dioxodekahidro-4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-4-tert-butilfenilkarbamát

250 μmól (44 mg) 4-terc-butil-fenilizocianátot adagolunk 10 ml 1,2-diklóretánban oldott 200 μmól (67 mg) 5. példa sze-

rinti vegyületénz. A kapott oldatot 20 órán át 60 °C -on keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk aceton/diklórmetán 20/80), a kapott anyagot éterben felvesszük, szűrjük, csökkentett nyomáson szárítjuk. Így 36 mg terméket nyerünk fehér por formájában.

NMR ¹H (DMSO): 1,18 (s, 3H); 1,25 (s, 9H); 1,27 (d, 3H); 1,95 (dd, 1H); 2,08 (t, 1H); 2,48 (s, 6H); 2,64 (t, 1H); 2,98 (m, 1H); 3,37 (m, 1H); 3,91 (d, 1H); 4,69 (m, 1H); 4,80 (dd, 1H); 5,40 (s, 1H); 7,29 (d, 2H); 7,38 (d, 2H); 8,12 (s, 1H); 9,67 (s, 1H).

38. példa

8-(Dimetilamino)-3,10a-dimetil-2,6-dioxodekahidro-4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-tién-2-ilkarbamát

A cím szerinti vegyületet a 18. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ¹H (DMSO): 1,18 (s, 3H); 1,26 (d, 3H); 1,95 (m, 1H); 2,06 (m, 1H); 2,48 (s, 6H); 2,64 (t, 1H); 2,97 (m, 1H); 3,36 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 4,68 (m, 1H); 4,79 (m, 1H); 5,40 (s, 1H); 6,61 (s, 1H); 6,82 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 10,78 (s, 1H).

39. példa

8-(Dimetilamino)-3,10a-dimetil-2,6-dioxodekahidro-4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-2-metoxifenilkarbamát

A cím szerinti vegyületet a 18. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ^1H (DMSO): 1,17 (s, 3H); 1,27 (d, 3H); 1,94 (dd, 1H); 2,05 (t, 1H); 2,48 (s, 6H); 2,63 (t, 1H); 2,98 (m, 1H); 3,37 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,87 (d, 1H); 4,68 (m, 1H); 4,80 (dd, 1H); 5,40 (s, 1H); 6,90 (t, 1H); 7,02 (d, 1H); 7,09 (t, 1H); 7,59 (d, 1H); 8,12 (s, 1H); 8,59 (s, 1H).

40. példa

8-(Dimetilamino)-3,10a-dimetil-2,6-dioxodekahidro-4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-2-(metiltio)fenilkarbamát

A cím szerinti vegyületet a 18. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ^1H (DMSO): 1,17 (s, 3H); 1,27 (d, 3H); 1,95 (dd, 1H); 2,08 (t, 1H); 2,40 (s, 3H); 2,48 (s, 6H); 2,63 (t, 1H); 2,98 (m, 1H); 3,37 (s, 1H); 3,84 (d, 1H); 4,67 (m, 1H); 4,80 (dd, 1H); 5,39 (s, 1H); 7,15-7,25 (m, 3H); 7,32 (t, 1H); 8,10(s, 1H); 8,90 (s, 1H).

41. példa

8-(Dimetilamino)-3,10a-dimetil- 2,6-dioxodekahidro-4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[$^{\circ}\text{C}$]oxacikloundecin-9-il-2-etoxifenilkarbamát

A cím szerinti vegyületet a 18. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ^1H (DMSO): 1,17 (s, 3H); 1,27 (d, 3H); 1,35 (t, 3H); 1,95 (dd, 1H); 2,05 (t, 1H); 2,48 (s, 6H); 2,63 (t, 1H); 2,98 (m, 1H); 3,34 (m, 1H); 3,90 (d, 1H); 4,07 (q, 2H); 4,67 (m, 1H); 4,79 (dd, 1H); 5,40 (s, 1H); 6,90 (t, 1H); 7,01 (d, 1H); 7,07 (t, 1H); 7,58 (d, 1H); 8,12 (s, 1H); 8,46 (s, 1H).

42. példa

8-(Dimetilamino)-3,10a-dimetil-2,6-dioxodekahidro-4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-tién-3-ilkarbamát

A cím szerinti vegyületet a 18. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ^1H (DMSO): 1,18 (s, 3H); 1,27 (d, 3H); 1,95 (dd, 1H); 2,05 (m, 1H); 2,48 (s, 6H); 2,64 (t, 1H); 2,98 (m, 1H); 3,36 (m, 1H); 3,90 (d, 1H); 4,68 (m, 1H); 4,80 (dd, 1H); 5,40 (s, 1H); 7,04 (d, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,43 (t, 1H); 8,12 (s, 1H); 10,08 (s, 1H).

43. példa

8-(Dimetilamino)-3,10a-dimetil-2,6-dioxodekahidro-4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-1-benzotién-3-ilkarbamát

A cím szerinti vegyületet a 18. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ^1H (DMSO): 1,20 (s, 3H); 1,28 (d, 3H); 1,98 (dd, 1H); 2,07 (m, 1H); 2,48 (s, 6H); 2,65 (t, 1H); 2,98 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,97 (d, 1H); 4,70 (m, 1H); 4,82 (dd, 1H); 5,40 (s, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,65 (s, 1H); 7,95 (d, 1H); 8,14 (m, 2H); 10,00 (s, 1H).

44. példa

8-(Dimetilamino)-3,10a-dimetil-2,6-dioxodekahidro-4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-N-(terc-butoxikarbonil)glicinát

200 μmol (38 mg) l-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid-hidrokloridot, 200 μmol (35 mg) N-terc-butiloxikarbonilglicint, 200 μmol (28 μl) trietilamint és 10 μmol (3 mg)

dimetilaminopiridint adagolunk 5 ml diklórmétánban oldott 200 μmol (60 mg) 5. példa szerinti vegyülethez. A kapott oldatot 3 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük, majd NaHCO_3 oldatba öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízzel, majd telített nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük. Az oldószert desztillációval csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk (aceton/diklórmétán 40/60). A visszamaradó anyagot éterben felvesszük, szűrjük, vákuumban szárítjuk. Így 25 mg terméket nyerünk fehér por formájában.

NMR ^1H (DMSO) : 1,15 (s, 3H); 1,26 (d, 3H); 1,39 (s, 9H); 1,92 (dd, 1H); 2,05 (t, 1H); 2,43 (s, 6H); 2,62 (t, 1H); 2,98 (m, 1H); 3,35 (t, 1H); 3,75 (t, 2H); 3,84 (d, 1H); 4,67 (m, 1H); 4,81 (dd, 1H); 5,40 (s, 1H); 7,25 (t, 1H); 8,13 (s, 1H).

45. példa

8-(Dimetilamino)-3,10a-dimetil- 2,6-dioxodekahidro-4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-tién-3-ilacetát

A cím szerinti vegyületet a 44. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ^1H (DMSO): 1,14 (s, 3H); 1,26 (d, 3H); 1,94 (dd, 1H); 2,05 (m, 1H); 2,37 (s, 6H); 2,61 (t, 1H); 2,97 (m, 1H); 3,33 (t, 1H); 3,77 (s, 2H); 3,88 (d, 1H); 4,67 (m, 1H); 4,78 (dd, 1H); 5,39 (s, 1H); 7,04 (d, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,50 (t, 1H);

46. példa

8-(Dimetilamino)-3,10a-dimetil- 2,6-dioxodekahidro-4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-1-benzotién-3-ilacetát

A cím szerinti vegyületet a 44. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ^1H (DMSO) : 1,13 (s, 3H); 1,25 (d, 3H); 1,94 (dd, 1H); 2,04 (t, 1H); 2,26 (s, 6H); 2,60 (t, 1H); 2,96 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,88 (d, 1H); 4,04 (s, 2H); 4,67 (m, 1H); 4,74 (dd, 1H); 5,38 (s, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,64 (s, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,99 (d, 1H); 8,09 (s, 1H).

47. példa

8-(Dimetilamino)-3,10a-dimetil-2,6-dioxodekahidro-4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-tiofén-3-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 44. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ^1H (DMSO): 1,19 (s, 3H); 1,27 (d, 3H); 1,97 (dd, 1H); 2,07 (t, 1H); 2,48 (s, 6H); 2,65 (t, 1H); 2,99 (m, 1H); 3,46 (d, 1H); 3,98 (s, 1H); 4,70 (m, 1H); 5,02 (m, 1H); 5,43 (s, 1H); 7,49 (s, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,40 (s, 1H).

48. példa

8-(Dimetilamino)-3,10a-dimetil- 2,6-dioxodekahidro-4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-5-feniltién-2-ilkarbamát

A cím szerinti vegyületet a 37. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ^1H (DMSO) : 1,20 (s, 3H); 1,27 (d, 3H); 1,97 (dd, 1H); 2,03 (t, 1H); 2,38 (s, 6H); 2,67 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 3,37 (d, 1H); 3,94 (m, 1H); 4,69 (m, 1H); 4,81 (m, 1H); 5,41 (s, 1H); 6,60 (s, 1H); 7,22 (m, 2H); 7,36 (t, 2H); 7,55 (d, 2H); 8,14 (s, 1H); 10,93 (s, 1H).

49. példa

**8-(Dimetilamino)-3,10a-dimetil- 2,6-dioxodekahidro-
4,7-metlienofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-
-1-adamantilkarbamát**

A cím szerinti vegyületet a 37. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ¹H (DMSO) : 1,14 (s, 3H); 1,26 (d, 3H); 1,60 (s, 6H); 1,80-1,94 (m, 6H); 1,94-2,09 (m, 4H); 2,47 (s, 6H); 2,62 (t, 1H); 2,96 (m, 1H); 3,21 (d, 1H); 3,38 (s, 1H); 3,76 (s, 1H); 4,64 (m, 2H); 5,37 (s, 1H); 6,96 (s, 1H); 8,05 (s, 1H).

50. példa

**8-(Dimetilamino)-3,10a-dimetil- 2,6-dioxodekahidro-
4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-2-
naftilkarbamát**

A cím szerinti vegyületet a 37. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ¹H (DMSO): 1,20 (s, 3H); 1,28 (d, 3H); 1,96 (dd, 1H); 2,07 (t, 1H); 2,48 (s, 6H); 2,66 (t, 1H); 3,01 (m, 1H); 3,37 (m, 1H); 3,95 (d, 1H); 4,70 (m, 1H); 4,87 (dd, 1H); 5,42 (s, 1H); 7,38 (t, 1H); 7,46 (t, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,82 (m, 3H); 8,10 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 10,01 (s, 1H).

51. példa

**8-(Dimetilamino)-3,10a-dimetil-2,6-dioxodekahidro-4,7-
metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-2-terc-
butil-6-metilfenilkarbamát**

A cím szerinti vegyületet a 37. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.



NMR ^1H (DMSO): 1,14 (s, 3H); 1,20-1,42 (m, 12H); 1,92 (dd, 1H); 2,05 (m, 1H); 2,25 (s, 3H); 2,52 (s, 6H); 2,62 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 3,36 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 4,80-4,95 (m, 2H); 5,40 (s, 1H); 7,13 (m, 2H); 7,22 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,69 (s, 1H).

52. példa

8-(Dimetilamino)-3,10a-dimetil-2,6-dioxodekahidro-4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxa-cikloundecin-9-il-2,5-dimetoxifenilkarbamát

A cím szerinti vegyületet a 37. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék fehér por.

NMR ^1H (DMSO): 1,17 (s, 3H); 1,27 (d, 3H); 1,94 (dd, 1H); 2,06 (m, 1H); 2,48 (s, 6H); 2,64 (t, 1H); 2,98 (m, 1H); 3,33 (m, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 3,89 (d, 1H); 4,68 (m, 1H); 4,80 (dd, 1H); 5,40 (s, 1H); 6,63 (d, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,32 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 8,58 (s, 1H).

β) 53-69. példák

Az 53-69. példák szerinti vegyületek (III) általános képletnek megfelelő vegyületek. Ezeket a vegyületeket a retenciós időikkel és a molekulatömeg csúcs értékekkel (MH⁺) jellemezzük.

A vegyületeket a retenciós idejükkel (r.t.) jellemezzük, ezt percben fejezzük ki és folyadékkromatográfiával határozzuk meg, továbbá a molekulatömeg csúcs értékekkel jellemezzük (MH⁺), ezt tömegspektrometriával (MS) határozzuk meg egyszeres, négy pólusú spektrométer (Micromass, Platform model) felhasználásával, amely electrospray forrással felszerelt, a felbontóképessége 0,8 da - 50% hullámvölgy.



A következő 53-69. példákban az eluálási körülmények, amelyekkel a megadott eredményeket kaptuk a következők: acetonitril/víz/trifluorecetsav= 50/950/0,2 (A) váltása acetonitril/víz= 950/50 keverékre (B) lineáris gradienssel, idő 8,5 perc, majd eluálás tiszta B oldószerrel 10,5 percig.

53. példa

2-Metil-5-{{2-(4-morfolinil)etil}amino}-1,3-benzotiazol-4,7-dion

51,2 µl (0,39 mmól, 3 ekvivalens) 4-(2-aminoetil)-morfolint adagolunk 2 ml vízmentes etanolban oldott 27 mg (0,129 mmól) 5-metoxi-2-metil-4,7-dioxobenzotiazolhoz. A kapott anyagot visszafolyatás közben 18 órán át melegítjük, majd az oldószer csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk (5% metanol/diklórmetán). A kívánt vegyületet vörös színű por formájában nyerjük.

NMR ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7,45 (t, 1H, NH); 5,49 (s, 1H, CH); 3,58-3,55 (m, 4H, 2 CH₂); 3,26 (t, 2H, CH₂); 2,75 (s, 3H, CH₃); 2,54 (t, 2H, CH₂); 2,42-2,40 (m, 4H, 2 CH₂). LC-MS: MH⁺ = 308,25; r.t. = 6,89 perc.

Az 54-66. példa szerinti vegyületeket az 53. példában leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő.

54. példa

5-{{2-(Dimetilamino)etil}amino}-2-metil-1,3-benzotiazol-4,7-dion

NMR ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7,34 (t, 1H, NH); 5,48 (s, 1H, CH); 3,24-3,20 (m, H, CH₂); 2,77 (s, 3H, CH₃); 2,47 (m,

2H, CH₂); 2,18 (s, 6H, 2 CH₃). LC-MS: MH⁺ = 266,27; r.t. = 6,83 perc.

55. példa

5-{{6-(Dimetilamino)hexil}amino}-2-metil-1,3-benzotiazol-4,7-dion

LC-MS: MH⁺ = 322,33; r.t. = 7,36 perc.

56. példa

5-{{3-(Dimetilamino)-2,2-dimetilpropil}amino}-2-metil-1,3-benzotiazol-4,7-dion

NMR ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 8,62 (t, 1H, NH); 5,45 (s, 1H, CH); 3,07-3,06 (m, 2H, CH₂); 2,74 (s, 3H, CH₃); 2,29-2,30 (m, 2H, CH₂); 2,27 (s, 6H, 2CH₃); 0,93 (s, 6H, 2CH₃). LC-MS : MH⁺ = 308,32; r.t. = 7,16 perc.

57. példa

2-Metil-5-{{3-(4-metil-1-piperazinil)propil}amino}-1,3-benzotiazol-4,7-dion

NMR ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 8,14 (t, 1H, NH); 5,46 (s, 1H, CH); 3,25-3,26 (m, 2H, CH₂); 3,21-3,19 (m, 2H, CH₂); 2,74 (s, 3H, CH₃); 2,49-2,48 (m, 2H, CH₂); 2,37-2,32 (m, 6H, 3CH₂); 2,16 (s, 3H, CH₃); 1,72(t,2H,CH₂). LC-MS: MH⁺ = 335,34; r.t. = 6,87 perc.

58. példa

5-[(1-Etilhexil)amino]-2-metil-1,3-benzotiazol-4,7-dion

LC-MS: MH⁺ = 307,32; r.t. = 11,45 perc.

59. példa

5-[(1-Adamantilmetil)amino]-2-metil-1,3-benzotiazol-4,7-dion

LC-MS: MH⁺ = 343,31; r.t. = 11,73 perc.

60. példa

2-Metil-5-[(2-tienilmetil)amino]-1,3-benzotiazol-4,7-dion

LC-MS: $MH^+ = 291,16$; r.t. = 9,24 perc.

61. példa

5-[(3-Klórbenzil)amino]-2-metil-1,3-benzotiazol-4,7-dion

LC-MS: $MH^+ = 319,24$; r.t. = 9,95 perc.

62. példa

2-Metil-5-[(4-piridinilmetil)amino]-1,3-benzotiazol-4,7-dion

LC-MS: $MH^+ = 286,13$; r.t. = 6,97 perc.

63. példa

2-Metil-5-(propilamino)-1,3-benzotiazol-4,7-dion

LC-MS: $MH^+ = 237,16$; r.t. = 8,74 perc.

64. példa

5-{[3-(1H-Imidazol-1-il)propil]amino}-2-metil-1,3-benzotiazol-4,7-dion

LC-MS: $MH^+ = 303,17$; r.t. = 7,07 perc.

65. példa

4-{2-[(2-Metil-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-5-il)amino]etil}benzolszulfonamid

LC-MS: $MH^+ = 378,10$; r.t. = 8,31 perc.

66. példa

5-(4-Benzil-1-piperazinil)-2-metil-1,3-benzotiazol-4,7-dion

LC-MS: $MH^+ = 354,19$; r.t. = 7,53 perc.

67. példa

5-Anilino-2-etil-4,7-dihidrobenzo[d][1,3]oxazol-4,7-dion

67.1) 2-Etil-4-nitrobenzo[d][1,3]oxazol

1 ekvivalens 2-amino-3-nitrofenol, 2 ekvivalens trietil-ortopropionát és katalitikus mennyiségű p-toluolszulfonsav keverékét 110°C-on addig keverjük, amíg az aminofenil elfogy, ezt vékonyréteg-kromatográval igazoljuk (kb. 2 óra). Ezután a keveréket lehűtjük, toluolban felvesszük, csökkentett nyomáson betöményítjük, majd izopropanollal kezeljük. A kapott csapadékot szűrőssel elválasztjuk, izopropanollal és izopentánnal mossuk, csökkentett nyomáson szárítjuk, így barnáslila színű szilárd anyagot nyerünk.

NMR ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz, 5) : 8,15 (dd, 2H); 7,58 (t, 1H); 3,06 (q, 2H); 1,38 (t, 3H).

LC-MS: $\text{MH}^+ = 193,02$; r.t. = 9,23 perc.

67.2) 2-Etilbenzo[d][1,3]oxazol-4-amin

2-Etil-4-nitrobenzo[d][1,3]oxazolt hidrogénezünk 8 bar nyomáson 10% palládium/szén 0,01 ekvivalens katalizátor jelenlétében, oldószerként metanolt alkalmazunk. A katalizátort szűrőssel elválasztjuk, a metanolt csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot etil-éterben felvesszük, így egy halványlila, szilárd anyagot nyerünk, ezt szűrjük, szárítjuk.

O.p.: 46 °C.

NMR ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz, δ): 6,97 (t, 1H); 6,72 (d, 1H); 6,47, d, 1H); 5,45 (s, 2H); 2,87 (q, 2H); 1,32 (t, 3H). LC-MS: $\text{MH}^+ = 162,99$; r.t. = 8,72 perc.

67.3) 2-Etil-4,7-dihidrobenzo[d][1,3]oxazol-4,7-dion

2,2 ekvivalens [bisz(trifluoracetoxi)jód]benzolt feloldunk acetonitril/víz 80/20 keverékében és cseppenként 1 ekvivalens

2-etilbenzo[d][1,3]oxazol-4-aminhoz adagoljuk, amelyet ugyanezen acetonitril/víz keverékben oldottunk, miközben a hőmérsékletet -5°C -on tartjuk. A közeget ezután vízzel hígítjuk, diklórmétánnal extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, betöményítjük, így egy barnaszínű pasztát nyerünk. Ezt kromatografáljuk közepes nyomáson szilikagélen, majd a kapott anyagot diizopropil-éterben felveszük, így egy sárga, kristályos anyagot nyerünk, o.p.: 99°C .

NMR ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 6,75 (dd, 2H); 2,99 (q, 2H); 1,45 (t, 3H). LC-MS: $\text{MH}^+ = 177,83$; r.t. = 8,29 perc.

67.4) 5-Anilino-2-etil-4,7-dihidrobenzo[d][1,3]oxazol-4,7-dion

2-Etil-4,7-dihidrobenzo[d][1,3]oxazol-4,7-dion és 1,1 ekvivalens anilin keverékét metanolban 1 órán át keverjük, amikor is az anyag sötétlila színre vált. Az anyagot betöményítjük, a maradékot közepes nyomású szilikagél oszlopon kromatografáljuk, így egy lila színű poranyagot nyerünk, o.p.: 200°C .

NMR ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 9,38 (s, 1H); 7,44 (t, 2H); 7,36 (d, 2H); 7,22 (t, 1H); 5,69 (s, 1H); 2,94 (q, 2H); 1,29 (t, 3H). LC-MS: $\text{MH}^+ = 269,11$; r.t. = 9,76 perc.

68. példa

5-Anilino-6-klór-2-etil-4,7-dihidrobenzo[d][1,3]oxazol-4,7-dion

1 ekvivalens 5-anilino-2-etil-4,7-dihidrobenzo[d][1,3]oxazol-4,7-diont ecetsavban 1,1 ekvivalens N-klórszuccinimiddal kezelünk környezeti hőmérsékleten. A reakciókeveréket 2 órán át keverjük, majd betöményítjük, etanolban felveszük és ismét betöményítjük. A visszamaradó anyagot

vesszük és ismét betöményítjük. A visszamaradó anyagot közepes nyomású szilikagél oszlopon kromatografáljuk, így egy lila poranyagot nyerünk, o.p.: 159 °C.

NMR ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 9,39 (s, 1H); 7,30 (t, 2H); 7,11 (m, 3H); 2,96 (q, 2H); 1,30 (t, 3H). LC-MS: $\text{MH}^+ = 303,01$; r.t. = 10,28 perc.

69. példa

2-Etil-5-(4-fluoranilino)-4,7-dihidrobenzo[d][1,3]-oxazol-4,7-dion

A 67. példa szerint járunk el, de 4-fluoranilinnal helyettesítjük az anilint a 4. és az 5. lépésben. O.p.: 232 °C.

NMR ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ) : 9,38 (s, 1H); 7,37 (t, 2H); 7,26 (t, 2H); 5,57 (s, 1H); 2,93 (q, 2H); 1,30 (t, 3H). LC-MS: $\text{MH}^+ = 287,09$; r.t. = 9,88 perc.

γ) 70-102. példák

A 70-102. példák szerinti vegyületek a (IV) általános képletnek felelnek meg.

70. példa

8-Bróm-4-[2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)-etilamino]-2-metiltiopirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin

A cím szerinti vegyületet az US 4 565 815 számú szabadalmi leírás szerint állítjuk elő. MS (Electrospray): 416,0.

71. példa

8-Bróm-4-{2-[[5-(dimetilamino)metil-2-furanil]-metiltio]etilamino-2-metiltiopirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin

A cím szerinti vegyületet az US 4 565 815 számú szabadalmi leírás szerint állítjuk elő. MS (Electrospray): 459,1.

72. példa

8-Bróm-4-(3-(1-imidazolil-propilamino)-2-metiltio-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin

60 µl 1-(3-aminopropil)imidazolt adagolunk 2 ml kloroform és 2 ml metanol keverékében oldott 50 g 8-bróm-4-klór-2-metiltiopirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinhoz és a kapott keveréket 1 éjszakán át környezeti hőmérsékleten keverjük. Az oldószert ezután elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot kloroform és víz között megosztjuk, a szerves fázist MgSO₄ felett szárítjuk, majd az oldószert elpárologtatjuk, és a visszamaradó anyagot szilikagélen preparatív kromatográfiának vetjük alá kloroform/metanol=4/1 eluens alkalmazásával. A megfelelő frakciót elválasztjuk, kloroform/metanol keverékkel extraháljuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Így egy fehér, szilárd anyagot nyerünk. Vékonyréteg-kromatográfia (szilikagél, kloroform/metanol 4/1): R_f = 0,32. MS (Electrospray) : 368,4; 370,1.

A 73-80. példák szerinti vegyületet a 72. példában leírtak szerint állítjuk elő .

73. példa

8-Bróm-4-[(3-piridil)metilamino]-2-metiltio-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin

MS (Electrospray) : 351,0; 353,0.

74. példa

8-Bróm-4-(3-klóranilino)-2-metiltio-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin

MS (Electrospray) : 369,9; 371,9.

75. példa

**8-Bróm-2-metiltio-4-(4-piridilmetilamino)pirazolo-
[1,5-a]-1,3,5-triazin**

MS (Electrospray) : 351,0; 352,9.

76. példa

**8-Bróm-2-metiltio-4-(2-piridiltilamino)pirazolo[1,5-a]-
-1,3,5-triazin**

MS (Electrospray): 365,0; 366,9.

77. példa

**8-Bróm-2-metiltio-4-(2-piridilmetilamino)pirazolo-
[1,5-a]-1,3,5-triazin**

Fehér, szilárd anyag. MS (Electrospray): 351,0; 352,9.

78. példa

**8-Bróm-2-metiltio-4-(4-fluorfenilmetilamino)-
-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin**

Fehér, szilárd anyag. MS (Electrospray): 367,9; 369,9.

79. példa

**8-Bróm-2-metiltio-4-(3-fluorfenilmetilamino)-pirazolo-
[1,5-a]-1,3,5-triazin**

Fehér, szilárd anyag. MS (Electrospray) : 367,9; 369,8.

80. példa

**8-Bróm-2-metiltio-4-[4-N-metilpiperazinil)amino]-
pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin**

Fehér por, o.p.: 223-224 °C.

81. példa

**8-Bróm-2-(1R-izopropil-2-hidroxietilamino)-4-(3-
klóranilino)-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin**

**81.1) 8-Bróm-4-(3-klóranilino)-2-metiltioxo-pirazolo-
[1,5-a]-1,3,5-triazin**

280 mg m-klórperbenzoesavat adagolunk 5 ml kloroformban oldott 200 mg 8-bróm-4-(3-klóranilino)-2-metiltiopirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinhoz (előállítás a 72-74. példánál alkalmazott vegyületekéhez hasonló módon 8-bróm-4-klór-2-metiltiopirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinból és 3-klóranilinből kiindulva). A kapott anyagot 1 éjszakán át környezeti hőmérsékleten keverjük, majd a reakcióközeget 10 ml kloroformmal hígítjuk, vizes NaHSO₃ oldattal, majd NaHCO₃ oldattal mossuk, a szerves fázist MgSO₄ felett szárítjuk, az oldószert elpárologtatjuk, és az anyagot vákuumban szárazra pároljuk. Így 200 mg barna, szilárd anyagot nyerünk. MS (Electrospray): 402,0; 404,0.

81.2) 8-Bróm-2-(1R-izopropil-2-hidroxietilamino)-4-(3-klóranilino)-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin

2 ml R-valinol/propanol oldatot (50 mg/ml) adagolunk 5 ml kloroformban szuszpendált 130 mg 81.1 példa szerinti intermedierhez. A kapott keveréket 1 éjszakán át környezeti hőmérsékleten keverjük, majd az oldószert elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot preparatív kromatográfiának vetjük alá szilikagélen (kloroform/aceton 9/1). A megfelelő frakciót elválasztjuk, kloroform/aceton keverékkel elválasztjuk az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, így egy barna, szilárd anyagot nyerünk. TLC (szilikagél; kloroform/aceton 9/1): R_f = 0,28. MS (Electrospray): 425,1; 427,0.

A 82-86. példák szerinti vegyületeket a 81. példában leírtak szerint állítjuk elő

82. példa

**8-Bróm-2-(2-aminociklohexilamino)-4-(3-klóranilino)-
-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin**

Világossárga, szilárd anyag. MS (Electrospray): 436,1;
438,1.

83. példa

**8-Bróm-2-(1R-izopropil-2-hidroxietilamino)-4-(3-oxido-
-piridilmetilamino)-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin**

Világossárgás-barna folyékony anyag. MS = 422,1.

84. példa

**8-Bróm-2-(1R-izopropil-2-hidroxietilamino)-4-(3-
fluorfenilmetilamino)-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin**

MS (Electrospray) : 424,9.

85. példa

**8-Bróm-2-(4'-hidroxietilpiperazinil)-4-(3-oxido-piridil-
metilamino)-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin**

MS (Electrospray) : 451,0.

86. példa

**8-Bróm-2-(4'-hidroxietilpiperazinil)-4-(3-piridilmetil-
amino)-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin**

MS (Electrospray) : 435,0.

87. példa

**2,4-bisz(3-Piridilmetilamino)-8-bróm-pirazolo[1,5-a]-
-1,3,5-triazin**

430 mg m-klórperbenzoesevet adagolunk 10 ml kloro-
formban oldott 270 mg 8-bróm-4-klór-2-metiltio-pirazolo-
[1,5-a]-1,3,5-triazinhoz. A kapott keveréket 1 órán át környeze-
ti hőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 4 ekvivalens 3-
aminometilpiridint és 1 éjszakán át környezeti hőmérsékleten

keverjük. Ezután 20 ml kloroformmal hígítjuk, vízzel mossuk, a szerves fázist MgSO_4 felett szárítjuk, az oldószert elpárologtatjuk és a visszamaradó anyagot preparatív kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (kloroform/metanol 95/5). A megfelelő frakciókat elválasztjuk, kloroform/metanol keverékkel extraháljuk, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Így egy sárga, szilárd anyagot nyerünk. TLC (szilikagél; kloroform/metanol 9/1): $R_f = 0,33$. MS (Electrospray): 411,2; 413,2.

88. példa

2,4-bisz(2-Piridilmetilamino)-8-bróm-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin

A cím szerinti vegyületet a 48. példában leírtak szerint állítjuk elő. A kapott termék sárga, szilárd anyag. MS (Electrospray) : 383,1; 385,1.

89. példa

8-Acetil-4-(3-piridilmetilamino)-2-metiltiopirazolo-[1,5-a]-1,3,5-triazin

213 mg AlCl_3 -mat, majd 90 μl acetyl-kloridot adagolunk egymást követően 15 ml diklórmétánban oldott 110 mg 2-metiltio-4-(3-piridilmetilamino)-pirazolo-[1,5-a]-1,3,5-triazinhoz. A kapott keveréket visszafolyatás közben 4 órán át melegítjük, majd 20 ml kloroformmal hígítjuk, híg sósavval megsavanyítjuk, majd vizes NaHCO_3 oldattal meglúgosítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, MgSO_4 felett szárítjuk, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot preparatív kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (kloroform/aceton 9:1). A megfelelő frakciókat elválasztjuk, kloroform/metanol keve-



rékkel extraháljuk, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. Így 65 mg fehér, szilárd anyagot nyerünk.

TLC (szilikagél; kloroform / aceton 9/1): $R_f = 0,18$. MS (Electrospray): 315,1.

90. példa

8-Dimetilaminometil-4-(3-piridilmetilamino)-2-metiltiopirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin

50 mg 2-metiltio-4-(3-piridilmetilamino)-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin és 2 ekvivalens (klórmetilén)-dimetilammónium-kloridot feloldunk 10 ml acetonitril/dimetilformamid =4/1 elegyben, majd visszafolyatás közben 2 órán át melegítjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot 20 ml etanolban oldjuk és NaBH_4 felesleggel kezeljük. Az anyagot 2 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük, majd ecetsavat adagolunk hozzá a fölös reagens megbontására. Ezután az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot CHCl_3 és víz között megosztjuk, a szerves fázist MgSO_4 felett szárítjuk, majd az oldószert eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot preparatív kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (kloroform/methanol 3/1). A megfelelő frakciókat elválasztjuk, kloroform-metanol eleggyel extraháljuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. 19 mg világosbarna poranyagot nyerünk.

TLC (szilikagél; 5 kloroform/metanol 3/1): $R_f = 0,19$. MS (Electrospray): 330,1.

91. példa

8-Formil-4-(3-piridilmetilamino)-2-metiltiopirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin

100 mg 2-metiltio-4-(3-piridinmetilamino)-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazint és 4 ekvivalens (klórmetylén)-dimetilammónium-kloridot 50 ml acetonitril/dimetilformamid=4/1 keverékben visszafolyatás közben 2 órán át melegítünk, majd az oldószert elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot 5 ml tetrahidrofuránban és 25 ml 0,5 M vizes nátrium-acetátban oldjuk. 4 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük, majd a tetrahidrofurán nagyobb részét vákuumban eltávolítjuk. A koncentrátumot kloroform és víz között megosztjuk, a szerves fázist elválasztjuk, MgSO_4 felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Így nyerjük a 8-formil-2-metiltio-4-(3-piridilmetilamino)-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazint.

TLC (szilikagél; kloroform/metanol = 9/1) : R_f = 0,5. MS (Electrospray): 301,0.

92. példa

8-Morfolinometil-4-(3-piridilmetilamino)-2-metiltio-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin

0,5 g 3 Å molekulaszitát és 134 mg $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ -t adagolunk 1% ecetsavat tartalmazó 40 ml diklóretilénben oldott 90 mg 8-formil-4-(3-piridilmetilamino)-2-metiltiopirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinhoz és 52 mg morfolinhoz. A kapott keveréket 1 éjszakán át környezeti hőmérsékleten keverjük, majd szűrjük, a szűrletet 50 ml kloroformmal hígítjuk. A kapott oldatot ezután vizes NaHCO_3 oldattal vagy NaCl oldattal mossuk, majd MgSO_4 felett szárítjuk. Az oldószert ezután elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot preparatív kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (kloroform/metanol 9/1). A megfelelő frakciókat elválasztjuk, kloroform/metanol eleggyel extraháljuk, az oldószert

csökkentett nyomáson eltávolítjuk. Így 26 mg fehéres, szilárd anyagot nyerünk.

TLC (szilikagél; kloroform/metanol = 9/1): $R_f = 0,19$. MS (Electrospray): 372,2.

93. példa

8-[(1,3-Dihidro-2-oxoindol)-3-ilidénmetil]-2-metiltio-4-(3-piridilmetilamino)pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin

70 mg 8-formil-2-metiltio-4-(3-piridilmetilamino)-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazint, 64 mg oxoindolt és néhány csepp piperidint 50 ml metanolban visszafolyatás közben 7 órán át melegítünk, majd hagyjuk környezeti hőmérsékletre hűlni és a kiváló szilárd anyagot szűréssel elválasztjuk és szárítjuk.

TLC (szilikagél; kloroform/metanol = 9/1 : $R_f = 0,49$). MS (Electrospray): 416,2.

94. példa

8-(Guanidinoaminometilén)-2-metiltio-4-(3-piridilmetilamino)pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin

A cím szerinti vegyületet a 93. példában leírtak szerint állítjuk elő, de az oxoindol helyett aminoguanidin-bikarbonátot alkalmazunk. A kapott termék barna, szilárd anyag. MS (Electrospray): 359,2.

95. példa

8-Bróm-2-metiltioxo-4-(3-piridilmetilamino)pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin

A vegyületet a 81.1. példa szerint állítjuk elő. A termék sötétsárga poranyag. O.p.: 70-71 °C.

96. példa

**8-Bróm-2-metiltio-4-(3-klóranilino)pirazolo[1,5-a]-
1,3,5-triazin**

Ez a 81.1. példa szerinti intermedier.

97. példa

**8-[(1,3-Dihidro-2-oxoindol)-3-ilidénmetil]-2-metiltio-4-
[3-(1-imidazolil)propilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-
triazin**

A cím szerinti vegyületet a 93. példában leírtak szerint állítjuk elő, de a 8-formil-2-metiltio-4-(3-piridilmetilamino)-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin helyett 8-formil-2-metiltio-4-(3-(1-imidazolil)propilamino)pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazint alkalmazunk. A termék sárga, szilárd anyag.

MS (Electrospray): 433,2.

98. példa

**8-Ciano-2-metiltio-4-(3-piridilmetilamino)pirazolo-
[1,5-a]-1,3,5-triazin**

A cím szerinti vegyületet úgy nyerjük, hogy 1 ekvivalens 91. példa szerinti vegyületet 2 ekvivalens hidroxilamin-hidroklorid, 10 ekvivalens nátrium-formát és 100 ekvivalens hangyasav keverékét visszafolyatás közben melegítjük (Chem. Soc. (1965), 1564). A termék sárga, szilárd anyag.

MS (Electrospray) : 298,2.

99. példa

**8-(N-Metilpiperazinometil)-2-metiltio-4-(3-piridilmetil-
amino)pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin**

A cím szerinti vegyületet a 92. példában leírtak szerint állítjuk elő, a morfolint N-metilpiperazinnal helyettesítjük. A kapott termék barna, szilárd anyag.

MS (Electrospray): 385,4; 386,4.

100. példa

2-Metiltio-4-(3-piridilmetilamino)pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin

3 g 3-aminometilpiridint adagolunk 40 ml kloroformban és 14 ml metanolban oldott 2 g 4-klór-2-metiltiopirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinhoz. A kapott anyagot 1 éjszakán át környezeti hőmérsékleten keverjük, majd az oldószert elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot kloroform és víz között megosztjuk. A szerves fázist MgSO_4 felett szárítjuk és az anyagot vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk (kloroform/metanol 19/1). A megfelelő frakciókat elválasztjuk, az oldószert vákuumban szárazra pároljuk, így 1,47 g fehér, szilárd anyagot nyerünk.

TLC (szilikagél; kloroform/metanol = 19/1) : $R_f = 0,58$.

MS (Electrospray) : 273,1.

101. példa

2-Metiltio-8-nitro-4-(3-piridilmetilamino)pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin

70 mg réz(II)-nitrátot adagolunk 6 ml ecetsavanhidridben szuszpendált 50 mg 2-metiltio-4-(3-piridilmetilamino)pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinhoz (100. példa szerinti vegyület). A kapott keveréket környezeti hőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük, majd kloroform és telített vizes NaHCO_3 oldat között megosztjuk, a szerves fázist MgSO_4 felett szárítjuk és az anyagot vákuumban szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot preparatív kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (kloroform/metanol 15/1). A megfelelő frakciókat elválasztjuk, kloro-

form/metanol keverékkel extraháljuk, majd az oldószert ismét vákuumban eltávolítjuk. A kapott termék fehéres szilárd anyag.

Vékonyrétegkromatográfia (szilikagél; kloroform/metanol 9:1) : $R_f = 0,46$. MS (Electrospray) : 318,1.

102. példa

8-Bróm-2-(1R-izopropil-2-hidroxiethylamino)-4-(3-piridilmetilamino)pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin

102.1) 8-Bróm-2-metiltio-4-(3-piridilmetilamino)-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin

100 mg oxont adagolunk 50 ml etanol/víz 1/1 elegyben oldott 100 g 8-bróm-2-metiltio-4-(3-piridilmetilamino)-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-hidrokloridhoz. 15 perc elteltével a keveréket 20 ml vízzel hígítjuk, NaHCO_3 adagolásával meglúgosítjuk, és kloroform/metanol 9/1) eleggyel extraháljuk. A szerves fázist MgSO_4 felett szárítjuk, az oldószert eltávolítjuk, így 100 mg kívánt terméket nyerünk világossárga, szilárd anyag formájában.

MS (Electrospray): 367,2; 369,2.

102.2) 8-Bróm-2-(1R-izopropil-2-hidroxiethylamino)-4-(3-piridilmetilamino)-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin

100 mg 33.1 példa szerinti intermedier és 60 mg 2 ekvivalens R-valinol keverékét 3 ml CH_3CN -ben visszafolyatás közben 3 órán át melegítünk, majd az oldószert elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot 30 ml kloroform/metanol 9/1 elegyben felvesszük, telített vizes NaCl oldattal mossuk, MgSO_4 felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot preparatív kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (kloroform/metanol 9/1). A megfelelő frakciókat elválasztjuk,

kloroform/metanol eleggyel extraháljuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A kívánt termék 50 mg fehéres színű amorf, szilárd anyag. Vékonyrétegkromatográfia: (szilikagél, kloroform/metanol 9/1): $R_f = 0,32$. MS (Electrospray) : 406,2; 408,2.

Farmakológiai vizsgálatok

A találmány szerinti megoldás hasznosságának igazolására humán HT29 vastagbél sejtek tumoros vonalát kezeltük dihidromikanolid (A_1) vagy 8-(dimetilamino)-3,10a-dimetil-2,6-dioxodekahidro-4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]-oxacikloundecin-9-il-2-naftilkarbamát-hidroklorid (A_2) és a következő rákellenes szerek kombinációval:

- ciszplantin (B vegyület);
- 7-(2-amino-1-oxo-3-tiopropil)-8-(ciklohexilmetil)-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2a]pirazin (B_2 vegyület);
- 8-bróm-2-(1R-izopropil-2-hidroxietilamino)-4-(3-piridilmetilamino)-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin (B_3 vegyület);
- 4-(2-brómfenil)-1-(2-(1-((4-ciano-3-metoxi)fenilmetil)-imidazo-5-il)-1-oxoetil)-1,2-dihidro-8-fluorimidazol-[1,2a][1,4]-benzodiazepin (B_4 vegyület); és
- 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-metil-1,3-benzotiazol-4,7-dion-hidroklorid (B_5 vegyület).

1) Eljárások

Sejtvonal

A HT-29 sejtvonalat (humán vastagbél rák sejtek) az American Tissue Culture Collection (Rockville, Mariland, USA) helyről szereztük be.

A celluláris proliferáció mérése in vitro

A HT-29 sejteket (4000 sejt/lyuk mennyiségben) 96-lyukú lemezekben tenyésztettük. A 0. napon a sejteket a következőket tartalmazó közegbe ojtottuk: 90 µl Dulbecco-féle módosított Eagle tápközeg (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, Franciaország) melegítéssel inaktivált 10% borjú magzati szérummal kiegészítve (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, Franciaország), 50000 egység/1 penicillin és 50 mg/1 streptomycin (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, Franciaország), és 2 mM glutamin (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, Franciaország).

A sejteket egyidejűleg a vizsgálandó vegyületek koncentrációival kezeltük önmagukban vagy kombinációkban 120 órán át.

Ezen időtartam eltelte után a celluláris proliferáció mennyiségi meghatározást kolorimetriás méréssel végeztük, ami az élő sejtekben a mitokondriális hidrogenázok hatására lehasadó tetrazolium só WST1 mérésén alapszik, ami lehasadás formázán kialakulásához vezet (Boehringer Mannheim, Meilan, Franciaország). Ezt a vizsgálatot négyszer ismételtük meg, minden egyedi termék és minden kombináció esetén hat meghatározással. Így meghatároztuk a kezelés végén az élő sejtek számát.

2) Eredmények

A kapott eredményeket az I-VI. táblázatokban foglaljuk össze.

A kapott eredményekből kitűnik, hogy a dihidromikanolid és B₁ vagy B₂ vegyület kombinációját tartalmazó termékek képesek a HT29 humán daganatos sejtek proliferációját in vitro gátolni és ez a gátlás szignifikáns mértékben nagyobb, mint a

termékek hatása külön-külön. Ugyanez a helyzet a dihidromikanolid analógok esetében is, amelyeket B_3 , B_3 , B_4 és B_5 vegyületekkel kombinációban vizsgáltunk.

I. táblázat

	A_1 (5 $\mu\text{g/ml}$)	B_1 (6,25 μM)	A_1 5 $\mu\text{g/ml}$ + B_1 (6,25 μM)
élős sejtek %-os mennyisége	61	48	22

II. táblázat

	A_1 (5 $\mu\text{g/ml}$)	B_2 (25 μM)	A_1 5 $\mu\text{g/ml}$ + B_2 (25 μM)
élős sejtek %-os mennyisége	64	37	13

III. táblázat

	A_2 (5 μM)	B_2 (25 μM)	A_2 (5 μM) + B_2 (25 μM)
élős sejtek %-os mennyisége	67	64	16,9

IV. táblázat

	A_2 (5 μM)	B_3 (100 nM)	A_2 (5 μM) + B_3 (100 nM)
élős sejtek %-os mennyisége	72	104	34

V. táblázat

	A ₂ (5 μM)	B ₄ (5 μM)	A ₂ (5 μM) + B ₄ (5 μM)
élős sejtek %-os mennyisége	55	93	33

VI. táblázat

	A ₂ (5 μM)	B ₄ (5 μM)	A ₂ (5 μM) + B ₄ (5 μM)
élős sejtek %-os mennyisége	55	78	8

Szabadalmi igénypontok

1. Termék, amely legalább egy mikanolidot, dihidromikanolidot vagy ezek valamely analógját tartalmazza adott esetben gyógyszerészetileg elfogadható só formájában, legalább egy másik rákellenes hatású terápiás hatású szerrel kombinációban egyidejű, külön-külön vagy időben eltoltt módon rák kezelésénél történő felhasználásra.

2. Az 1. igénypont szerinti termék, amelyben a mikanoliddal, dihidromikanoliddal vagy ezek valamely analógjával kombinált rákellenes szer hatásmechanizmusa eltérő a mikanolid, dihidromikanolid vagy valamely analógjuk hatásmechanizmusától.

3. Az 1. igénypont szerinti termék, amelynél a másik rákellenes hatású szer valamely enzimatis inhibitor, apoptosist indukáló anyag, alkilezőszer, antimetabolikus szer, differenciáló szer, sejt orsó mérge, angiogenesis inhibitor, antihormonok vagy szteroid receptorok antagonisták, antioxidáns, antiszenz szer, anti-p53 szer, chemoprevenziós szer, antibiotikus vagy vírusellenes szer, immuno-terápiás szer vagy antitest.

4. A 3. igénypont szerinti termék, amelynél a másik rákellenes szer valamely enzimatis inhibitor vagy alkilezőszer.

5. A 4. igénypont szerinti termék, amelyben a másik rákellenes szer az enzimatis inhibitorok körébe tartozó valamely topoizomeráz inhibitor.

6. Az 5. igénypont szerinti termék, amelyben a topoizomerát inhibitor valamely kamptotecin analóg.

7. A 6. igénypont szerinti termék, amelyben a kamptotecin analóg valamely következő vegyület:

- (5R)-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinoline-3,15-dion;

- (5R)-1-[9-klór-5-etil-5-hidroxi-10-metil-3,15-dioxo-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolin-12-ilmetil]-4-metil-hexahidropiridin;

vagy ez utóbbi valamely gyógyszerészetileg elfogadható sója.

8. A 7. igénypont szerinti termék, amelyben a kamptotecin analóg (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolin-3,15-dion vagy valamely gyógyszerészetileg elfogadható sója.

9. A 7. igénypont szerinti termék, amelyben a kamptotecin analóg (5R)-1-[9-klór-5-etil-5-hidroxi-10-metil-3,15-dioxo-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolin-12-ilmetil]-4-metil-hexahidropiridin.

10. A 4. igénypont szerinti termék, amelyben az enzimatisz inhibitor a (II) általános képletnek megfelelő valamely heterotrimer G protein transzdukciós inhibitor, amely vegyület a (II₁) vagy (II₂) alképletnek felel meg - a képletekben

X jelentése R₁₂ és Y jelentése R₈, vagy X és Y együttesen egy 6-tagú gyűrűt alkotnak, az X-Y csoportok együttesen -CH(R₈)-CH(R₉)- csoportot jelentenek;

R₁ jelentése H vagy alkil vagy rövid szénláncú alkiltio-csoport;

R₂ és R₃ jelentése egymástól függetlenül H vagy rövid szénláncú alkil-;

R₄ jelentése H₂ vagy O;



R_5 jelentése H, vagy valamely következő csoport: rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú cikloalkilalkil-, rövid szénláncú alkenil-, rövid szénláncú alkinil-, aril-, rövid szénláncú arilalkil-, heterociklusos vagy rövid szénláncú alkil-heterociklusos-csoport, amely csoportok adott esetben valamely következő csoporttal szubsztituálva lehetnek: rövid szénláncú alkil-, $-O-R_{10}$, $-S(O)_m R_{10}$ (m értéke 0, 1, vagy 2), $-N(R_{10})(R_{11})$; $-N-C(O)-R_{10}$, $-NH-(SO_2)-R_{10}$, $-CO_2-R_{10}$, $C(O)-N(R_{10})(R_{11})$, vagy $-(SO_2)-N(R_{10})(R_{11})$ csoport;

R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül H, $-C(O)-NH-CHR_{13}-CO_2R_{14}$ csoport vagy valamely következő csoport: rövid szénláncú alkil-, aril-, rövid szénláncú arilalkil-, heterociklusos vagy rövid szénláncú alkil-heterociklusos-csoport, amelyek adott esetben valamely következő csoporttal szubsztituálva lehetnek: OH, alkil- vagy rövid szénláncú alkoxi-, $N(R_{10})(R_{11})$, COOH, $CON(R_{10})(R_{11})$ csoport vagy halogénatom, vagy

R_6 és R_7 jelentése együttesen arilcsoport vagy egy heterociklusos csoport;

R_8 és R_9 jelentése egymástól függetlenül H, vagy valamely következő csoport: rövid szénláncú alkil-, aril-, rövid szénláncú arilalkil-, heterociklusos vagy rövid szénláncú alkil-heterociklusos-csoport, amelyek adott esetben valamely következő csoporttal szubsztituálva lehetnek: OH, alkil- vagy rövid szénláncú alkoxi-, $N(R_{10})(R_{11})$, COOH, $CON(R_{10})(R_{11})$ vagy halogéncsoport, vagy

R_8 és R_9 jelentése együttesen egy arilcsoport vagy egy heterociklusos csoport;



R_{10} és R_{11} jelentése egymástól függetlenül H, aril- vagy heterociklusos csoport, vagy egy rövid szénláncú alkil-, arilalkil- vagy rövid szénláncú alkil-heterociklusos-csoport;

R_{12} jelentése NR_9 , S, vagy O;

R_{13} jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben valamely következő csoporttal szubsztituálva lehet: rövid szénláncú alkil-, $-OR_{10}$, $-S(O)_mR_{10}$ (m értéke 0, 1, vagy 2) vagy $-N(R_{10})(R_{11})$ csoport;

R_{14} jelentése H vagy rövid szénláncú alkilcsoport; vagy a (II) általános képletű vegyületek valamely gyógyszerészetileg elfogadható sója.

11. A 10. igénypont szerinti termék, amelyben a heterotrimer G protein transzdukciós inhibitor valamely következő vegyület:

- 7-(2-amino-1-oxo-3-tiopropil)-8-(ciklohexilmetil)-2-(2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2a]pirazin;
- 7-(2-amino-1-oxo-3-tiopropil)-8-(ciklohexilmetil)-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2a]pirazin;
- 7-(2-amino-1-oxo-3-tiopropil)-2-(2-metoxifenil)-8-(fenilmetoxi)metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2a]pirazin;
- 7-(2-amino-1-oxo-3-tiopropil)-2-(2-metoxifenil)-8-(1-fenilmetoxi)etil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2a]pirazin;
- 7-(2-amino-1-oxo-3-tiopropil)-2-(2-metoxifenil)-8-(fenoxietil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2a]pirazin;
- 7-(2-amino-1-oxo-3-tiopropil)-2-(2-metoxifenil)-8-(fenoxietil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2a]pirazin;

- 7-(2-amino-1-oxo-3-tiopropil)-2-(2-metoxifenil)-8-(fenilszulfoniletil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2a]pirazin
vagy a fenti vegyületek valamely gyógyszerészetileg elfogadható sója.

12. A 4. igénypont szerinti termék, amelyben a rákellenes szer egy (III) általános képletű Cdc25 foszfatáz inhibitor, annak racém formája, valamely enantiomer formája vagy ezek kombinációja, a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy alkil-, cikloalkil-, $-(CH_2)-X-Y$ vagy $-(CH_2)-Z-NR^5R^6$ csoport,

R^1 jelentése lehet továbbá, ha W jelentése O, karbociklusos arilcsoport, amely adott esetben 1-3-szorosan valamely következő csoporttal szubsztituálva van: halogénatom, alkil-, halogénalkil- vagy alkoxics csoport,

X jelentése vegyértékkötés vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénatomos alkilénecs csoport,

Y jelentése egy telített széntartalmú ciklusos rendszer, amely 1-3 kondenzált gyűrűt tartalmaz, amelyek mindegyike egymástól függetlenül 3-7-tagú vagy Y jelentése egy telített heterociklusos gyűrű, amely 1-2 heteroatomot tartalmaz az O, N és S atomok közül, és amely az X csoporthoz N vagy CH tagján keresztül kapcsolódik, és amely telített heterociklusos csoport 2-6 további tagot tartalmaz egymástól függetlenül a $-CHR^7-$, $-CO-$, $-NR^8-$, $-O-$ és $-S-$ csoportok közül, R^7 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport és R^8 jelentése hidrogénatom vagy alkil- vagy aralkilcsoport, vagy Y jelentése lehet egy karbociklusos vagy heterociklusos arilcsoport, amely adott esetben 1-3-szorosan valamely

- következő csoporttal szubsztituálva van: halogénatom, alkil-, halogénalkil-, alkoxi-, halogénalkoxi-, hidroxil-, nitro-, ciano-, fenil-, SO_2NHR^9 vagy $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ csoport, R^9 jelentése hidrogénatom vagy alkil- vagy fenilcsoport, és R^{10} és R^{11} jelentése egymástól függetlenül alkilcsoport,
- Z jelentése vegyértékkötés vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénatomos alkilén-csoport,
- R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aralkil- vagy $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ csoport, ahol n értéke 1-6, vagy R^5 és R^6 jelentése együttesen a nitrogénatommal egy 4-7-tagú heterociklusos csoport, amely 1-2 heteroatomot tartalmaz és a gyűrű tag, amely a heterociklusos csoport kialakításához szükséges, jelentése egymástól függetlenül $-\text{CR}^{12}\text{R}^{13}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ és $-\text{NR}^{14}-$ csoport, R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, és R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkil- vagy aralkilcsoport, vagy R^{14} jelentése lehet még fenilcsoport, amely adott esetben 1-3-szorosan halogénatommal, alkil- vagy alkoxycsoporttal szubsztituálva van,
- R^2 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport; vagy
- R^1 és R^2 együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal egy 4-7-tagú heterociklusos gyűrű, amely 1-2 heteroatomot tartalmaz, a heterociklusos gyűrű kialakítására a csoportok jelentése egymástól függetlenül $-\text{CR}^{15}\text{R}^{16}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ vagy $-\text{NR}^{17}-$ csoport, R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, és R^{17} jelentése hidrogénatom vagy alkil- vagy aralkilcsoport;

- R^3 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil-, halogénalkil- vagy alkoxicsoport;
- R^4 jelentése alkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, ciano-, amino-, $-\text{CH}_2\text{-COOR}^{18}$, $-\text{CH}_2\text{-CO-NR}^{19}\text{R}^{20}$ vagy $-\text{CH}_2\text{-NR}^{21}\text{R}^{22}$ csoport vagy lehet még egy heterociklusos arilcsoport, amely adott esetben 1-3-szorosan valamely következő csoporttal szubsztituálva van: halogénatom vagy alkil-, halogénalkil- vagy alkoxicsoport
- R^{18} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,
- R^{19} jelentése hidrogénatom, alkil- vagy aralkilcsoport, amelyben az arilcsoport adott esetben 1-3-szorosan valamely következő csoporttal szubsztituálva lehet: halogénatom, alkil-, halogénalkil-, alkoxi-, halogénalkoxi-, hidrox-, nitro-, ciano-, fenil-, $\text{SO}_2\text{NHR}^{23}$ vagy $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ csoport, R^{23} jelentése hidrogénatom vagy alkil- vagy fenilcsoport, és R^{24} és R^{25} jelentése egymástól függetlenül alkilcsoport,
- R^{20} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy
- R^{19} és R^{20} együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal egy 4-7-tagú heterociklusos gyűrűt alkotnak, amely 1-2 heteroatomot tartalmaz és a heterociklusos gyűrű kialakításához szükséges csoport jelentése $-\text{CR}^{26}\text{R}^{27}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ vagy $-\text{NR}^{28}-$ csoport, R^{26} és R^{27} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, és R^{28} jelentése hidrogénatom alkil- vagy aralkilcsoport, vagy R^{28} jelentése lehet fenilcsoport, amely adott esetben 1-3-szorosan halogénatommal, alkil- vagy alkoxicsoporttal szubsztituálva lehet,

R^{21} jelentése hidrogénatom, alkil- vagy aralkilcsoport, amelyben az arilcsoport adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva lehet: halogénatom, alkil-, halogénalkil-, alkoxi-, halogénalkoxi-, hidroxil-, nitro-, ciano-, fenil-, SO_2NHR^{29} vagy $NR^{30}R^{31}$ csoport, R^{29} jelentése hidrogénatom vagy alkil- vagy fenilcsoport, és R^{30} és R^{31} jelentése egymástól függetlenül alkilcsoport,

R^{22} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

R^{21} és R^{22} jelentése együttesen a nitrogénatommal egy 4-7-tagú 1-2 heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoport, ahol a heterociklus kialakításához szükséges csoport jelentése egymástól függetlenül $-CR^{32}R^{33}-$, $-O-$, $-S-$ és $-NR^{34}-$, R^{32} és R^{33} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, és R^{34} jelentése hidrogénatom, alkil- vagy aralkilcsoport, vagy R^{34} jelentése lehet fenilcsoport, amely adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül halogénatommal vagy alkil- vagy alkoxycsoporttal szubsztituálva van; és

W jelentése O vagy S

vagy a (III) általános képletű vegyületek valamely gyógyszerészetileg elfogadható sója.

13. A 12. igénypont szerinti termék, amelyben a Cdc25 foszfatáz inhibitor 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-metil-1,3-benzotiazol-4,7-dion vagy valamely gyógyszerészetileg elfogadható sója.

14. A 4. igénypont szerinti termék, amelyben a másik rák-ellenes szer egy ciklin-függő kináz (CDK) inhibitor és/vagy

egy glikogén szintáz kináz-3 (GSK-3) inhibitor, amely a (IV) általános képletnek felel meg, ezek racém formái, enantiomer formái vagy ezek bármilyen kombinációi - a képletben

- A jelentése hidrogén- vagy halogénatom, formil-, ciano-, nitro-, guanidinoaminometil-, (1,3-dihidro-2-oxo-indol)-3-ilidénmetil-, alkilkarbonil-, aralkilkarbonil- vagy heteroaralkilkarbonil-csoport, vagy lehet egy $-L-NR^1R^2$ csoport, ahol L jelentése alkiléncsoport és R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport vagy R^1 és R^2 a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy 5-7-tagú heterociklusos gyűrű, és a heterociklusos gyűrű kiegészítő tagjai egymástól függetlenül $-CH_2-$, $-NR^3-$, $-S-$ vagy $-O-$, R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- X jelentése hidrogénatom-, alkiltio-, aralkiltio-, alkiltioxo- vagy aralkiltioxo-csoport, vagy egy NR^4R^5 csoport, ahol R^4 jelentése alkil-, hidroxialkil-, cikloalkilcsoport, adott esetben egy vagy több valamely következő csoporttal szubsztituálva: alkil-, hidroxil- vagy aminocsoport vagy aralkilcsoport, ahol az arilcsoport adott esetben egy vagy többszörösen valamely következő csoporttal szubsztituálva van: halogénatom, ciano-, nitro- vagy alkil- vagy alkoxics csoport, vagy R^4 jelentése heteroaril- vagy heteroarilalkil-csoport, ahol a heteroaril- vagy a heteroarilalkil-csoportban a heteroarilcsoport adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituálva van és R^5 jelentése hidrogénatom, vagy R^4 és R^5 jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal egy 5-7-tagú hete-

rociklusos gyűrű, amelyben a kiegészítő tagok jelentése egymástól függetlenül $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^6-$, $-\text{S}-$ vagy $-\text{O}-$ csoport, R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil- vagy hidroxialkil-csoport;

Y jelentése NH vagy oxigénatom;

Z jelentése vegyértékkötés vagy alkil- vagy alkiltioalkil-csoport és

Ar jelentése egy karbociklusos arilcsoport, amely adott esetben 1-3-szorosan valamely következő csoporttal szubsztituálva van: halogénatom, ciano-, nitro-, alkil- vagy alkoxics csoport vagy NR^7R^8 csoport, ahol R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport vagy R^7 és R^8 jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy 5-7-tagú heterociklusos gyűrű, ahol a kiegészítő tagok jelentése egymástól függetlenül $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^9-$, $-\text{S}-$ vagy $-\text{O}-$, R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy

Ar jelentése lehet még egy heterociklusos arilcsoport, amely 5- vagy 6-tagú és amelyben a heteroatom vagy heteroatomok nitrogén-, oxigén- vagy kénatom és a heteroatomok adott esetben oxidálva lehetnek és az említett heterociklusos arilcsoport adott esetben egy vagy többszörösen alkil-, aminoalkil-, alkilaminoalkil- vagy dialkilaminoalkil-csoporttal szubsztituálva lehet, vagy a fenti vegyületek valamely gyógyszerészetileg elfogadható sója.

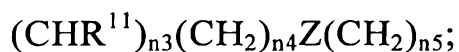
15. A 14. igénypont szerinti termék, amelyben a CDK és/vagy GSK-3 inhibitor valamely következő vegyület 8-bróm-2-(1R-izopropil-2-hidroxiethylamino)-4-(3-fluorfenilmetilamino)-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin, 8-bróm-2-(1R-izopropil-2-hidroxiethylamino)-4-(3-piridilmetilamino)pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin

vagy ez utóbbi vegyület valamely gyógyszerészetileg elfogadható sója.

16. A 4. igénypont szerinti termék, amelyben a másik rák-ellenes szer egy (V) általános képletnek megfelelő farnezil-transzferáz inhibitor - a képletben

n_1 jelentése 0 vagy 1;

X jelentése egymástól függetlenül



Z jelentése O, $\text{N}(\text{R}^{12})$, S, vagy vegyértékkötés;

n_3 értéke 0 vagy 1;

n_4 és n_5 értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2, vagy 3;

Y jelentése CO, CH_2 , CS vagy vegyértékkötés;

R^1 jelentése az $(a_1) - (a_{10})$ általános képletű csoportok valamelyike vagy $\text{N}(\text{R}^{24}\text{R}^{25})$ képletű csoport,

R^2 , R^{11} , és R^{12} jelentése egymástól függetlenül H vagy egy adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy egy arilcsoport, ahol az adott esetben jelenlévő szubsztituens jelentése legalább egy R^8 vagy R^{30} csoport, amelyeket egymástól függetlenül választunk meg;

R^3 jelentése, egymástól függetlenül H vagy egy adott esetben szubsztituált valamely következő csoport 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-,

3-6 szénatomos cikloalkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-1-6 szénatomos alkil-, 5-7 szénatomos cikloalkenil-, 5-7 szénatomos cikloalkenil-1-6 szénatomos alkil-, aril-, aril-1-6 szénatomos alkil-, heterociklil- vagy heterociklil-1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol az adott esetben jelenlévő szubsztituens legalább egy R^{30} csoport, amelyet egymástól függetlenül választunk meg;

R^4 és R^5 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül H vagy adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, aril- vagy egy heterociklusos csoport, ahol az adott esetben jelenlévő szubsztituens legalább egy R^{30} csoport, amelyeket egymástól függetlenül választunk meg vagy R^4 és R^5 jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó szénatommal egy arilcsoport;

R^6 jelentése egymástól függetlenül H vagy adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-1-6 szénatomos alkil-, 5-7 szénatomos cikloalkenil-, 5-7 szénatomos cikloalkenil-1-6 szénatomos alkil-, aril-, aril-1-6 szénatomos alkil-, heterociklil- vagy heterociklil-1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol a szubsztituens jelentése legalább egy-, valamely következő csoport: OH-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, $-N(R^8R^9)$, $-COOH$, $-CON(R^8R^9)$ vagy halogénatom, amelyeket egymástól függetlenül választunk meg;

R^7 jelentése egymástól függetlenül H, =O, =S, H vagy adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 3-6 szénatomos

cikloalkil-1-6 szénatomos alkil-, 5-7 szénatomos cikloalkenil-, 5-7 szénatomos cikloalkenil-1-6- szénatomos alkil-, aril-, aril-1-6 szénatomos alkil-, heterociklil- vagy heterociklil-1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol az adott esetben jelenlévő szubsztituens legalább egy valamely következő csoport: OH, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, $-N(R^8R^9)$, $-COOH$, $-CON(R^8R^9)$ vagy halogénatom, amelyeket egymástól függetlenül választunk meg;

R^8 és R^9 mindegyikének jelentése: H, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, aril- vagy aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^{10} jelentése C; vagy

ha $n_1 = 0$, R^6 és R^7 jelentése együttesen a szénatommal lehet egy aril- vagy ciklohexilcsoport;

R^{21} jelentése egymástól függetlenül H vagy adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkil- vagy aril-1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol az adott esetben jelenlévő szubsztituens legalább egy R^8 vagy R^{30} csoport, amelyeket egymástól függetlenül választunk meg;

R_{22} jelentése H, 1-6 szénatomos alkiltio-, 3-6 szénatomos cikloalkiltio-, R^8-CO- , vagy egy (V/1) általános képletű csoport;

R^{24} és R^{25} mindegyikének jelentése egymástól függetlenül H, 1-6 szénatomos alkil- vagy aril-1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^{30} jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, $-O-R^8$, $-S(O)_{n_6}R^8$, $-S(O)_{n_7}N(R^8R^9)$, $-N(R^8R^9)$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R^8$, $-CON(R^8R^9)$, $-NCO-R^8$, vagy halogénatom,

n_6 és n_7 értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2;

az említett heterociklusos csoport jelentése azepinil-, benzimidazolil-, benzizoxazolil-, benzofurazanil-, benzopiranyl-, benzotiopiranyl-, benzofuril-, benzotiazolil-, benzotienil-, benzoxazolil-, kromanil-, cinnolinil-, dihidrobenzofuril-, dihidrobenzotienil-, dihidrobenzotiopiranyl-, dihidrobenzotiopiranyl szulfon-, furil-, imidazolidinil-, imidazolinil-, imidazolil-, indolinil-, indolil-, izokromanil-, izoindolinil-, izokinolinil-, izotiazolidinil-, izotiazolil-, izotiazolidinil-, morfolinil-, naftiridinil-, oxadiazolil-, 2-oxoazepinil-, 2-oxopiperazinil-, 2-oxopiperidinil-, 2-oxopirrolidinil-, piperidil-, piperazinil-, piridil-, piridil-N-oxid-, kinoxalinil-, tetrahydrofuril-, tetrahydroizokinolinil-, tetrahydrokinolinil-, tiamorfolinil-, tiamorfolinil szulfoxid-, tiazolil-, tiazolinil-, tiénofuril-, tiénotienilcsoport vagy tienil;

az arilcsoport jelentése fenil- vagy naftilcsoport;

azzal a megkötéssel, hogy:

ha $n_1 = 1$, R^{10} jelentése C és R^6 jelentése H, akkor R^{10} és R^7 jelentése együttesen lehet egy (b) általános képletű csoport, vagy

ha $n_1 = 1$, R^{10} jelentése C és R^7 jelentése =O, -H, vagy =S, akkor R^{10} és R^6 együttesen alkothat egy (c) általános képletű csoportot, amely képletekben X^1 , X^2 és X^3 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül, H, halogénatom, -NO₂, -NCO-R⁸, -CO₂R⁸, -CN vagy -CON(R⁸R⁹); és

ha R^1 jelentése N(R²⁴R²⁵), akkor n_3 értéke 1, n_4 és n_5 mindegyikének értéke 0, Z jelentése vegyértékkötés, és R^3 és R^{11} együttesen egy (d) általános képletű csoportot alkothat,

ahol n_2 értéke 1-6, és X^4 és X^5 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül, H, 1-6 szénatomos alkil- vagy aril-, vagy X^4 és X^5 jelentése együttesen egy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport

vagy a fenti vegyületek valamely gyógyszerészetileg elfogadható sója.

17. A 16. igénypont szerinti termék, amelyben a farneziltranszferáz inhibitor valamely következő vegyület: 1-(2-(1-((4-ciano)fenilmetil)imidazol-4-il)-1-oxoetil-2,5-dihidro-4-(2-metoxifenil)imidazo[1,2c][1,4]benzodiazepin és 4-(2-brómfenil)-1-(2-(1-((4-ciano-3-metoxi)fenilmetil)-imidazo-5-il)-1-oxoetil)-1,2-dihidro-8-fluor-imidazo[1,2a][1,4]-benzodiazepin vagy ezen vegyületek valamely gyógyszerészetileg elfogadható sója.

18. A 4. igénypont szerinti termék, amelyben a rákellenes szer valamely következő vegyület: 7-(2-amino-1-oxo-3-tiopropil)-8-(ciklohexilmetil)-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2a]pirazin, ciszplatin, 8-bróm-2-(1R-izopropil-2-hidroxiethylamino)-4-(3-piridylhetilamino)pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin, 8-bróm-2-(1R-izopropil-2-hidroxiethylamino)-4-(3-fluorfenylmetilamino)-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin, 1-(2-(1-((4-ciano)fenilmetil)imidazol-4-il)-1-oxoetil-2,5-dihidro-4-(2-metoxifenil)imidazo[1,2c][1,4]benzodiazepin, 4-(2-brómfenil)-1-(2-(1-((4-ciano-3-metoxi)fenilmetil)-imidazo-5-il)-1-oxoetil)-1,2-dihidro-8-fluor-imidazo[1,2a][1,4]-benzodiazepin vagy ezen vegyületek valamely gyógyszerészetileg elfogadható sója.

19. A 18. igénypont szerinti termék, amelyben a rákellenes szer valamely következő vegyület: 7-(2-amino-1-oxo-3-tiopropil-

pil)-8-(ciklohexilmetil)-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2a]-pirazin vagy ciszplatin.

20. Az 1-19. igénypontok bármelyike szerinti termék, amelyben a mikanolid vagy dihidromikanolid analóg az (I) általános képletnek felel meg, amely az (I₁) és (I₂) általános képleteket foglalja magában - a képletekben

R₁ jelentése hidrogénatom vagy SR₄ vagy NR₄R₅ csoport;

R₂ jelentése SR₆ vagy NR₆R₇;

R₃ jelentése OH, O(CO)R₁₄, OSiR₁₅R₁₆R₁₇, O(CO)OR₁₈ vagy O(CO)NHR₁₈;

R₄ és R₆ jelentése egymástól függetlenül alkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, hidroxialkil-csoport vagy lehet aril- vagy aralkilcsoport, amelyek adott esetben az arilcsoporton egy vagy többszörösen alkil-, hidroxil- vagy alkoxycsoporttal szubsztituálva lehetnek,

R₅ és R₇ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, hidroxialkil-csoport vagy lehet aril- vagy aralkilcsoport, amelyek adott esetben az arilcsoporton egy vagy többszörösen alkil-, hidroxil- vagy alkoxycsoporttal szubsztituáltak,

R₄ és R₅ jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogén-atommal egy 5-7-tagú heterociklusos gyűrűt alkotnak, amelyek még további tagként CR₈R₉-, -NR₁₀-, -O- vagy -S- csoportot tartalmaznak, azzal a megkötéssel, hogy az O vagy S tagok közül a heterociklusos csoport csak egyet tartalmazhat, és

R₆ és R₇ jelentése a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy 5-7-tagú heterociklusos csoport, amely további

- tagként $-\text{CR}_{11}\text{R}_{12}-$, $-\text{NR}_{13}-$, $-\text{O}-$ vagy $-\text{S}-$, csoportokat tartalmaz, azzal a megkötéssel, hogy a heterociklusos csoport az $-\text{O}-$ vagy $-\text{S}-$ atomok közül csak egyet tartalmazhat, R_8 , R_{10} , R_{11} és R_{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil-, alkoxikarbonil- vagy aralkilcsoport, R_9 és R_{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy R_9 és R_{12} mindegyike az R_8 illetve R_{11} csoportokkal együtt $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ csoportot alkot, amely mindkét oldalán ahhoz a szénatomhoz kapcsolódik, amely hordozza, ilyen csoport azonban legfeljebb csak egy lehet, vagy az NR_4R_5 vagy az NR_6R_7 csoportban, vagy jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- R_{14} jelentése alkil-, cikloalkil- vagy adamantilcsoport vagy aril-, heteroaril-, aralkil- vagy heteroaralkil-csoport, amelyek adott esetben az aril- vagy heteroarilcsoporton halogén-, alkil-, halogénalkil-, nitro-, hidroxil-, alkoxil-, alkiltio- vagy fenilcsoporttal adott esetben szubsztituálva vannak vagy az R_{14} olyan, hogy az $\text{R}_{14}-\text{COOH}$ csoport együttesen egy természetes aminosavat vagy az aminosav optikai enantiomerjét alkotja;
- R_{15} , R_{16} és R_{17} jelentése egymástól függetlenül alkil- vagy fenilcsoport;
- R_{18} jelentése alkil-, cikloalkil- vagy adamantilcsoport, vagy aril-, heteroaril-, aralkil- vagy heteroaralkil-csoport, amelyek az aril- vagy heteroaril-csoporton adott esetben egy vagy többszörösen halogén-, alkil-, halogénalkil-, nitro-,

hidroxi-, alkoxi-, alkiltio- vagy fenilcsoporttal
szubsztituálva vannak

azzal a megkötéssel, hogy ha a vegyület az (I₂) általános
képletnek felel meg, akkor R₁ jelentése hidrogénatomtól eltérő,
vagy a fenti (I) általános képletű gyógyszerészetileg elfo-
gadható sói.

21. A 20. igénypont szerinti termék, amelyben a
mikanolid vagy dihidromikanolid valamely következő vegyület:

- 12-diizopropilaminometil-7-metil-3,6,10,15-tetraoxa-
pentaciklo[12.2.1.0^{2,4}.0^{5,7}.0^{9,13}]heptadec-1(17)-én-11,16-dion;

- 12-dimetilamino-3-dimetilaminometil-11-hidroxi-8-
metil-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-
én-4,14-dion;

- 12-benzil(metil)amino-3-benzil(metil)aminometil-11-
hidroxi-8-metil-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]-
hexadec-13(16)-én-4,14-dion;

- 11-hidroxi-8-metil-12-morfolino-3-morfolinometil-
5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-4,14-
dion;

- 12-dimetilamino-11-hidroxi-3,8-dimetil-5,9,15-trioxa-
tetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-4,14-dion;

- 11-hidroxi-3,8-dimetil-12-(4-metilpiperidino)-5,9,15-
trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-4,14-dion;

- 11-hidroxi-3,8-dimetil-12-pirrolidino-5,9,15-trioxatetra-
ciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-4,14-dion;

- etil-1-[11-hidroxi-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-
trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-12-il]-4-
piperidinkarboxilát;

- 12-(4-benzilpiperidino)-11-hidroxi-3,8-dimetil-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-4,14-dion;
- 11-hidroxi-3,8-dimetil-12-piperidino-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-4,14-dion;
- 12-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)-11-hidroxi-3,8-dimetil-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-4,14-dion;
- 11-hidroxi-3,8-dimetil-12-morfolino-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-4,14-dion;
- 11-(terc-butildimetilsziloxi)-12-dimetilamino-3,8-dimetil-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-4,14-dion;
- 3,8-dimetil-12-(4-metilpiperidino)-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-acetát;
- 3,8-dimetil-12-(4-metilpiperidino)-4,14-dioxo-11-fenil-karboniloxi-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én;
- etil-3,8-dimetil-12-(4-metilpiperidino)-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-ilkarbonát;
- 11-hidroxi-12-izobutilszulfanil-3-izobutilszulfanilmetil-8-metil-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-4,14-dion;
- 11-hidroxi-12-izobutilszulfanil-3,8-dimetil-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-4,14-dion;
- 12-(dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-ilbenzoát;



- 12-(dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-acetát;
- 12-(dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-ciklohexanekarboxilát;
- 12-(dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-4-fluorbenzoát;
- 12-(dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-heptanoát;
- 12-(dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-4-(trifluormetil)benzoát;
- 12-(dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-2-tiofénkarboxilát;
- 3,12-(dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-3,3-dimetilbutanoát;
- 12-(dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-1-benzotiofén-2-karboxilát;
- 12-(dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-2-furoát;

- 12-(dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo- 5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-5-nitro-2-furoát;

- 12-(dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo- 5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-2-tienilacetát;

- 12-(dimetilamino)-3,8-dimetil-4,14-dioxo- 5,9,15-trioxatetraciklo[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]hexadec-13(16)-én-11-il-fenoxiacetát;

- 8-(dimetilamino)-3,10a-dimetil-2,6-dioxodekahidro-4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-4-terc-butilfenilkarbamát;

- 8-(dimetilamino)-3,10a-dimetil-2,6-dioxodekahidro- 4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-tién-2-ilkarbamát;

- 8-(dimetilamino)-3,10a-dimetil-2,6-dioxodekahidro-4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-2-metoxifenilkarbamát;

- 8-(dimetilamino)-3,10a-dimetil- 2,6-dioxodekahidro-4,7-metanofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-2-(metiltio)-fenilkarbamát;

- 8-(dimetilamino)-3,10a-dimetil-2,6-dioxodekahidro- 4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-2-etoxifenilkarbamát;

- 8-(dimetilamino)-3,10a-dimetil- 2,6-dioxodekahidro-4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il- tién-3-ilkarbamát;

- 8-(dimetilamino)-3,10a-dimetil-2,6-dioxodekahidro-4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-1-benzotién-3-ilkarbamát;

- 8-(dimetilamino)-3,10a-dimetil-2,6-dioxodekahidro-4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-N-(terc-butoxikarbonil)glicinát;

- 8-(dimetilamino)-3,10a-dimetil-2,6-dioxodekahidro- 4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il- tién-3-ilacetát;

- 8-(dimetilamino)-3,10a-dimetil-2,6-dioxodekahidro- 4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxaciklound6cin-9-il-1-benzotién-3-ilacetát;

- 8-(dimetilamino)-3,10a-dimetil-2,6-dioxodekahidro- 4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-tiofén-3-karboxilát;

- 8-(dimetilamino)-3,10a-dimetil-2,6-dioxodekahidro-4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-5-feniltién-2-ilkarbamát;

- 8-(dimetilamino)-3,10a-dimetil-2,6-dioxodekahidro- 4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-1-adamantilkarbamát;

- 8-(dimetilamino)-3,10a-dimetil-2,6-dioxodekahidro- 4,7-meténofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-2-naftilkarbamát;

- 8-(dimetilamino)-3,10a-dimetil- 2,6-dioxodekahidro-4,7-meténofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-2-terc-butil-6-metilfenilkarbamát;

- 8-(dimetilamino)-3,10a-dimetil- 2,6-dioxodekahidro-4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloundecin-9-il-2,5-dimetoxifenilkarbamát;

vagy az utóbbi vegyület valamely gyógyszerészetileg elfogadható sója.

22. A 21. igénypont szerinti termék, amelyben a mikanolid vagy dihidromikanolid analóg 8-(dimetilamino)-3,10a-dimetil-2,6-dioxodekahidro-4,7-metenofuro[3,2-c]oxireno[f]oxacikloindecin-9-il-2-naftilkarbamát vagy ennek valamely gyógyszerészetileg elfogadható sója.

23. Az 1-19. igénypontok bármelyike szerinti termék, amely dihidromikanolidot tartalmaz.

24. Az 1-23. igénypontok bármelyike szerinti termék a következő rákos betegségek kezelésénél tröténő alkalmazásra: nyelőcső, gyomor, belek, végbél, szájüreg, torok, gége, tüdő, vastagbél, emlő, méhnyak, corpus endometrium, petefészek, prosztata, here, húgyhólyag, vese, máj, hasnyálmirigy, csontok, kötőszövetek, bőr, így például melanomák, szem, agy, központi idegrendszer, továbbá a pajzsmirigy daganatai, leukémia, Hodgkin-féle betegség, a Hodgkin betegségtől eltérő más limfómák és többszörös myelomák.

25. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként valamely az 1-24. igénypontok bármelyike szerinti terméket tartalmaz.

11 lsg rajzol
[Signature]

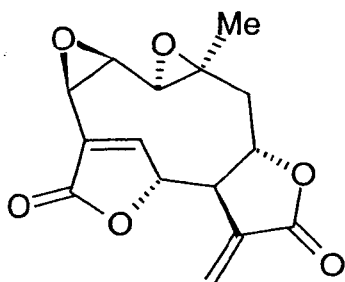
2007 Máj 22

A meghatalmazott:
DANUBIA

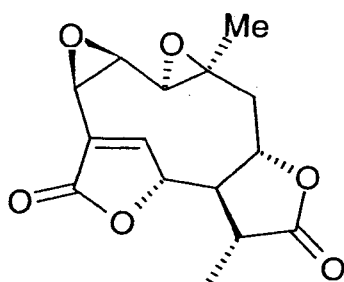
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

[Signature]
Olchváry Gézáné
szabadalmi ügyvivő

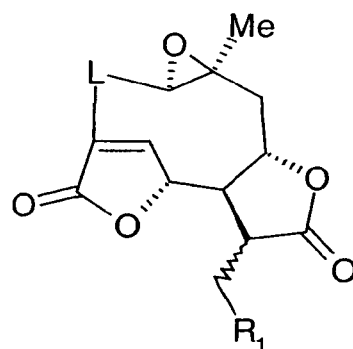
A2



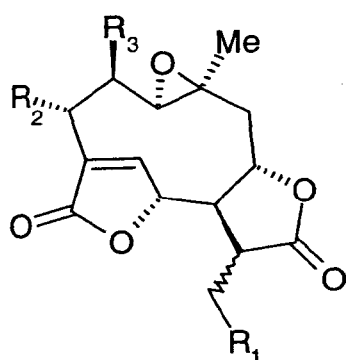
(M)



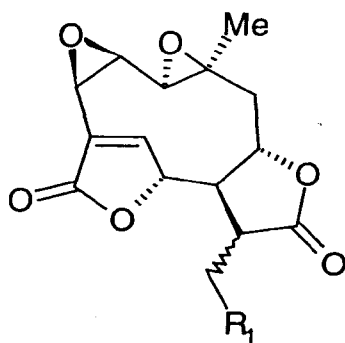
(DM)



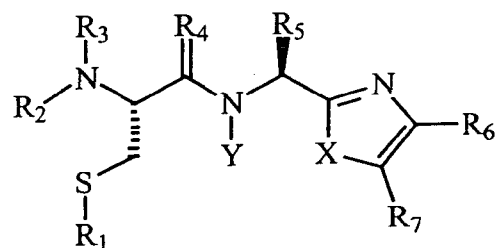
(I)



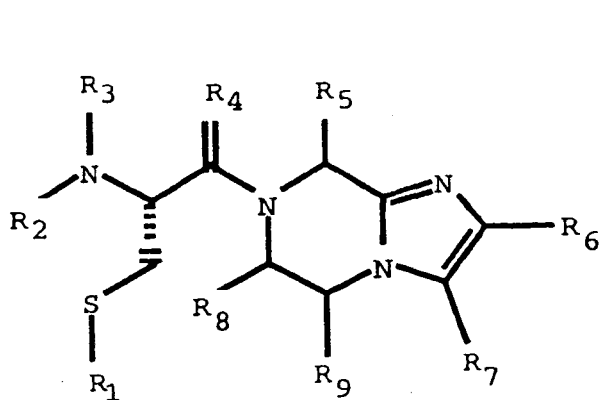
(I₁)



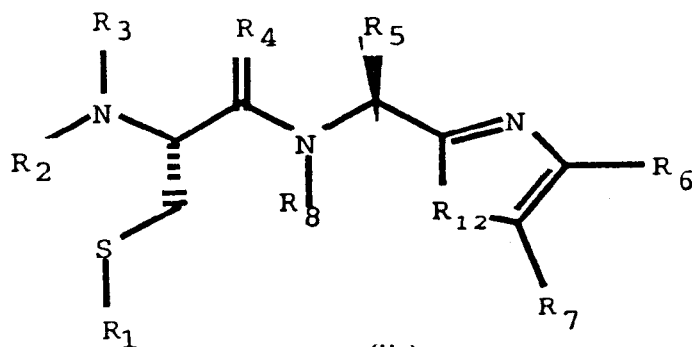
(I₂)



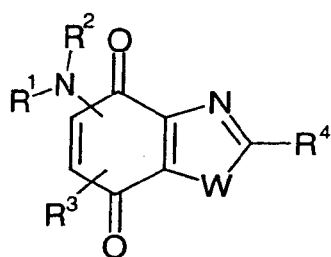
(II)



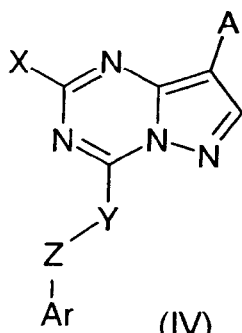
(II₁)



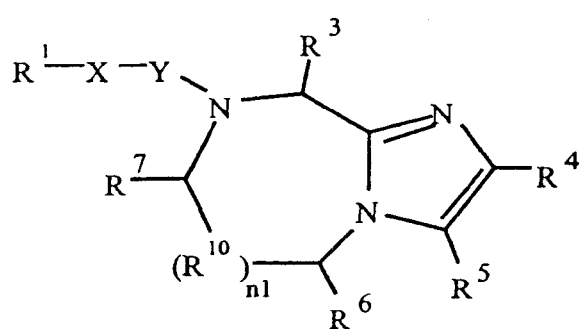
(II₂)



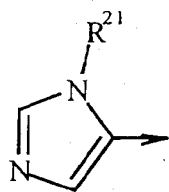
(III)



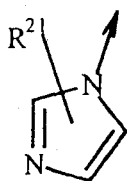
(IV)



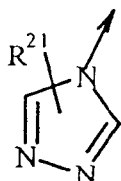
(V)



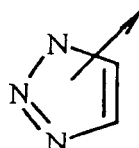
(a1)



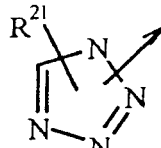
(a2)



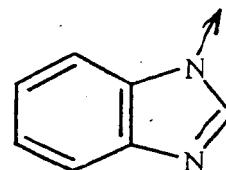
(a3)



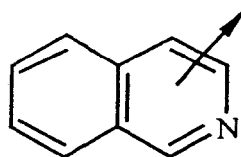
(a4)



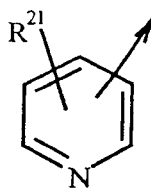
(a5)



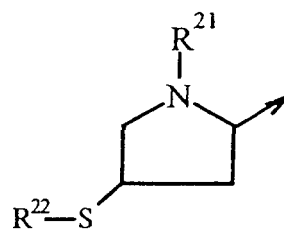
(a6)



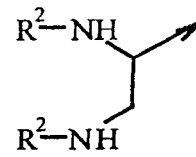
(a7)



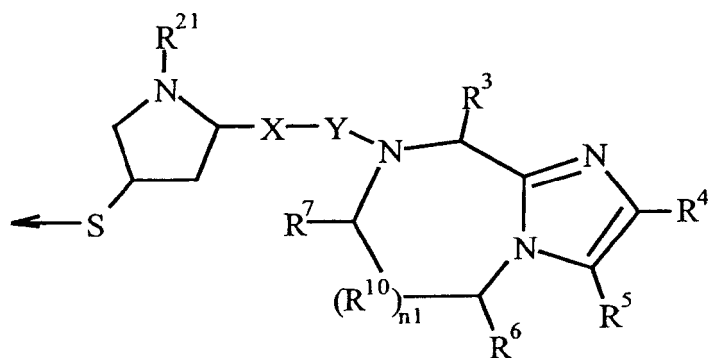
(a8)



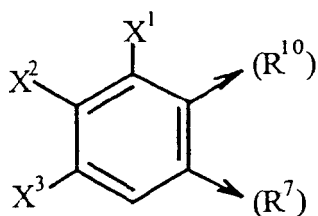
(a9)



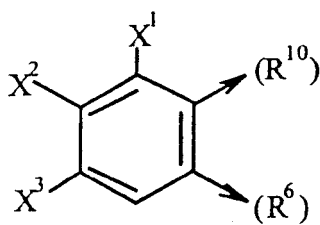
(a10)



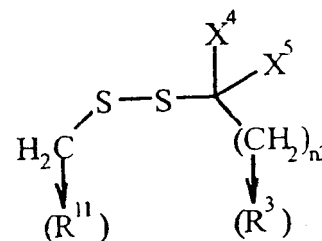
(V/1)



(b)

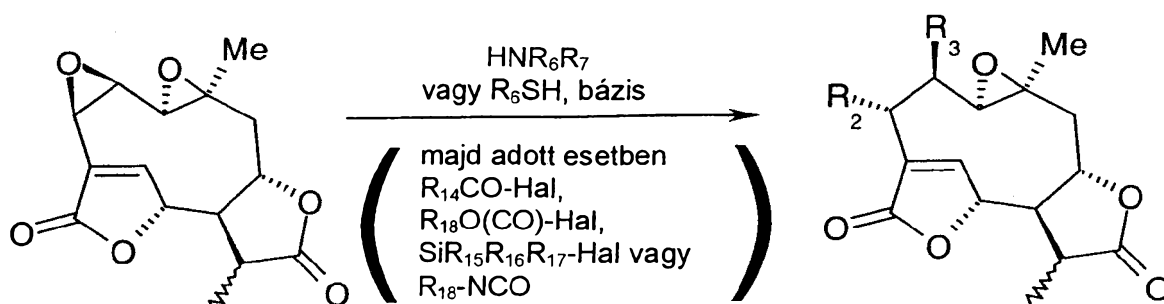


(c)

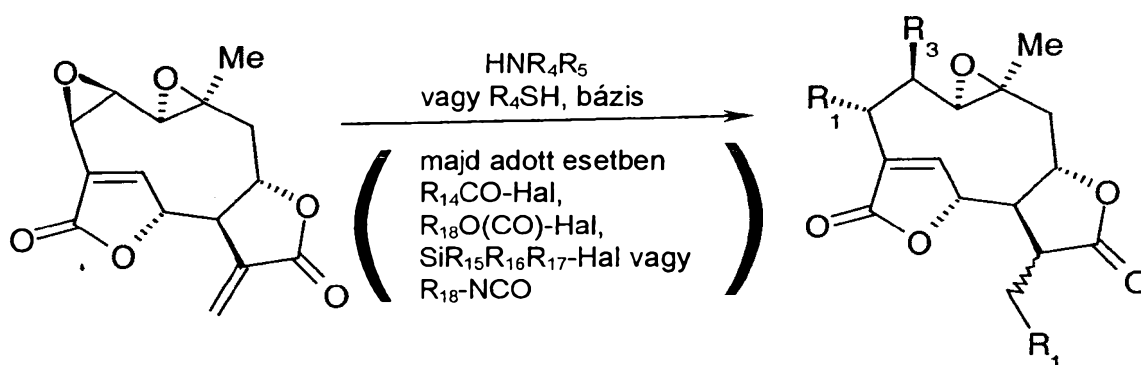


(d)

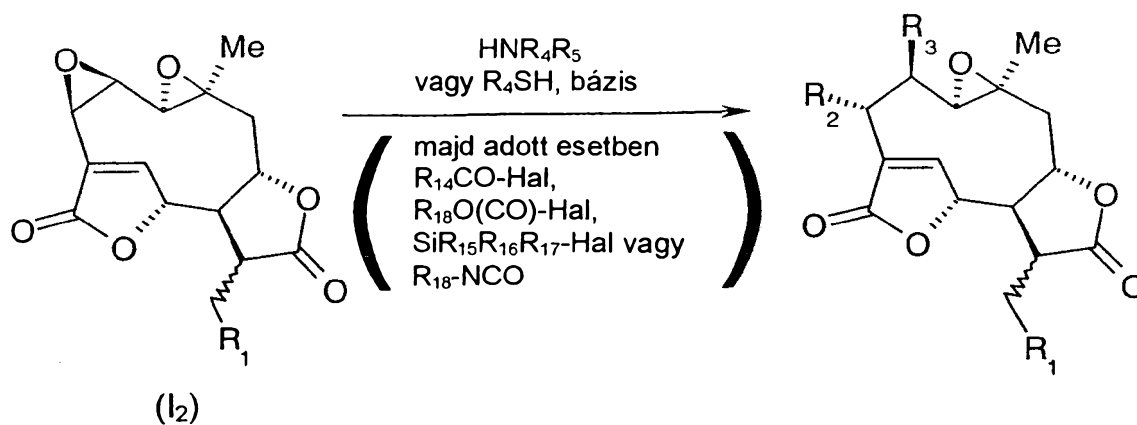
A.1 reakcióvázlat



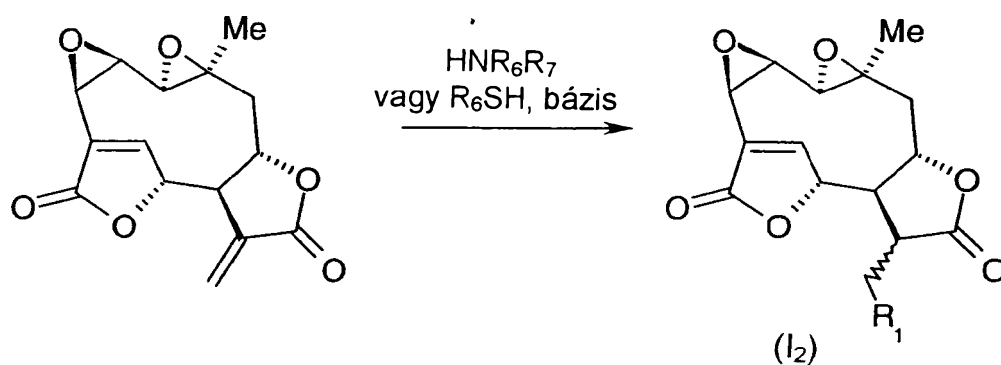
A.2 reakcióvázlat



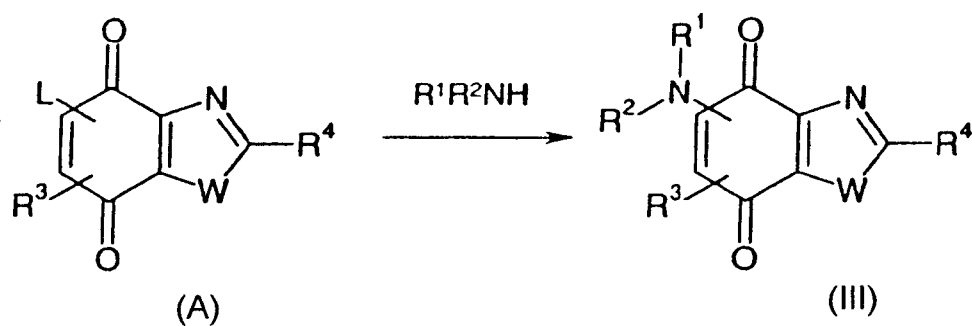
A.3 reakcióvázlat



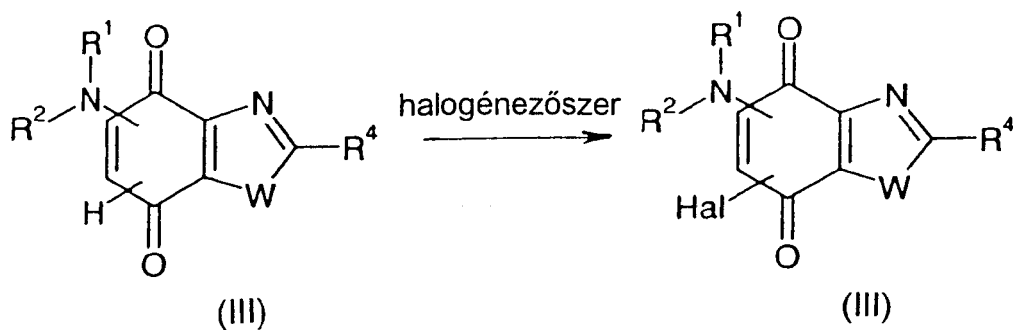
A.4 reakcióvázlat



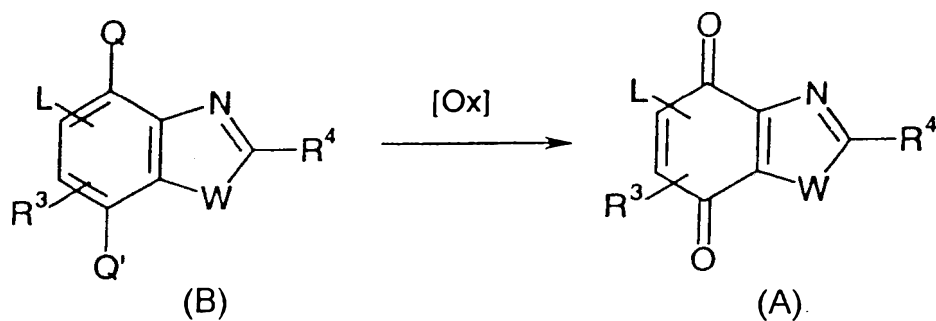
C.1 reakcióvázlat



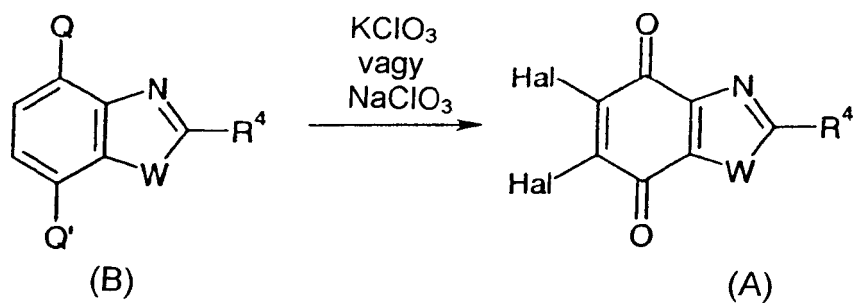
C.1a reakcióvázlat



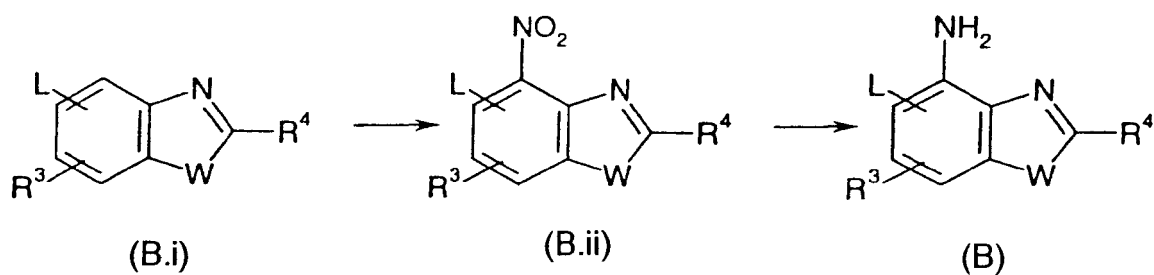
C.2 reakcióvázlat



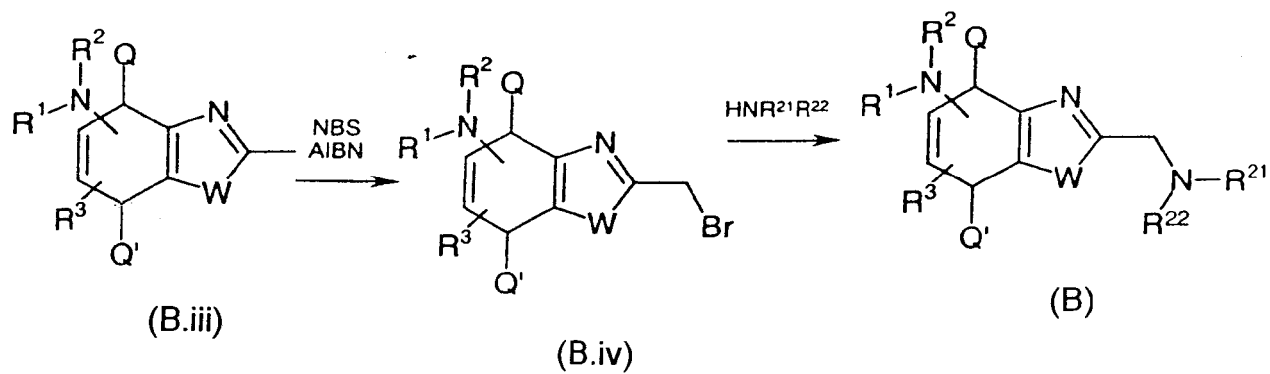
C.3 reakcióvázlat



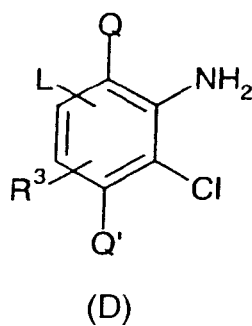
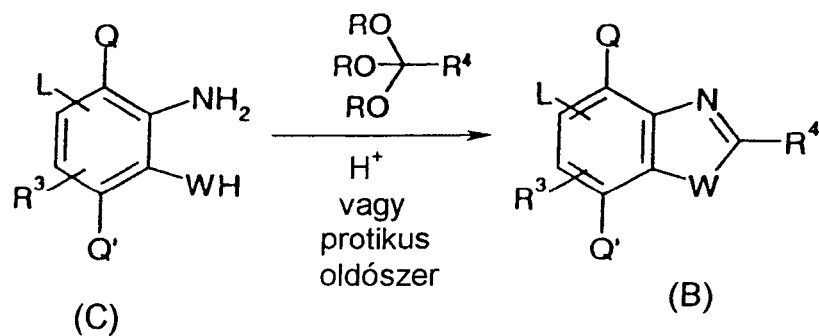
C.4 reakcióvázlat



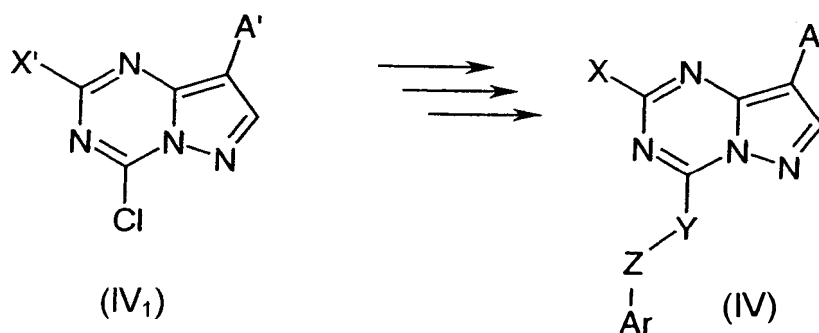
C.5 reakcióvázlat



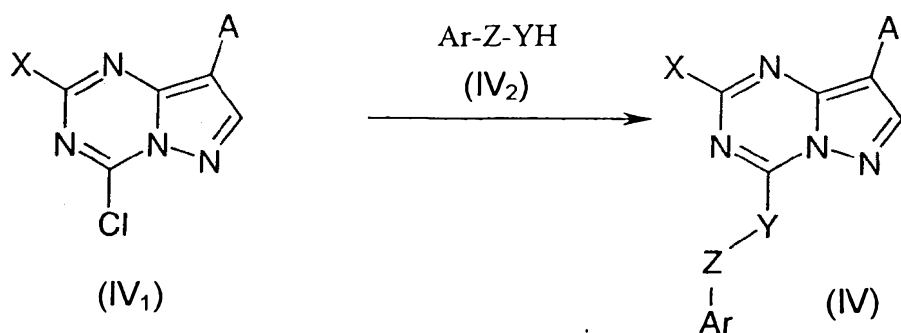
C.6 reakcióvázlat



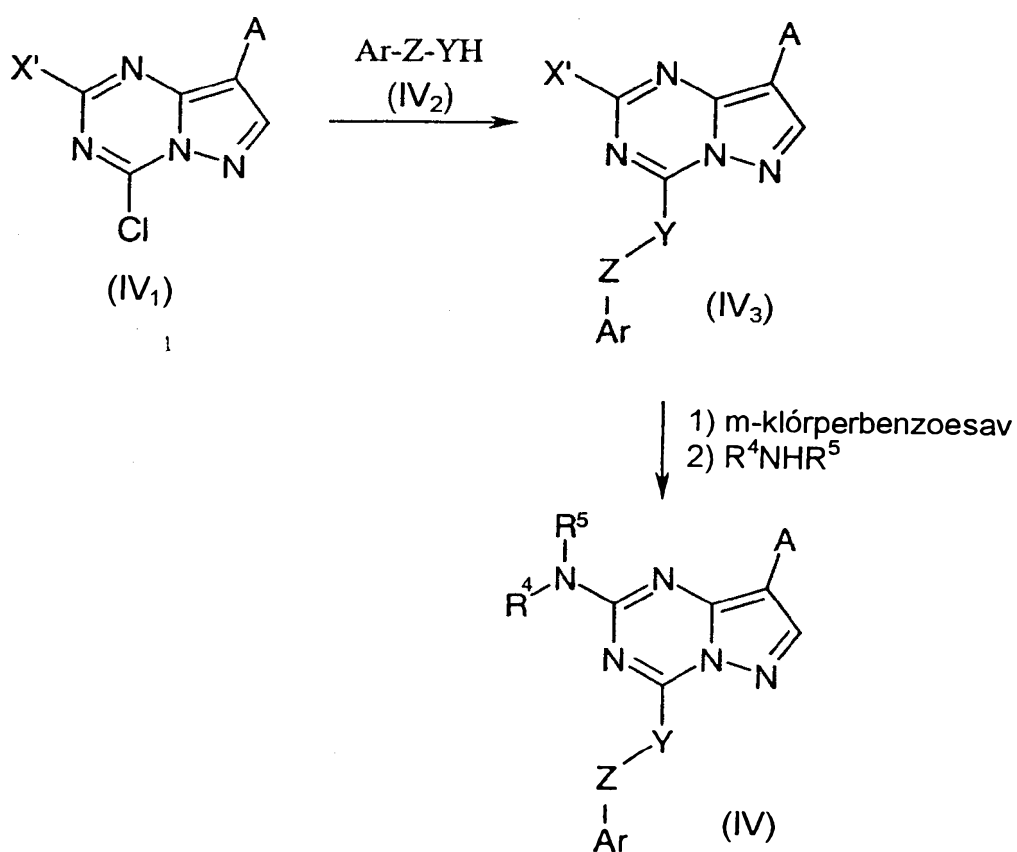
D.1 reakcióvázlat



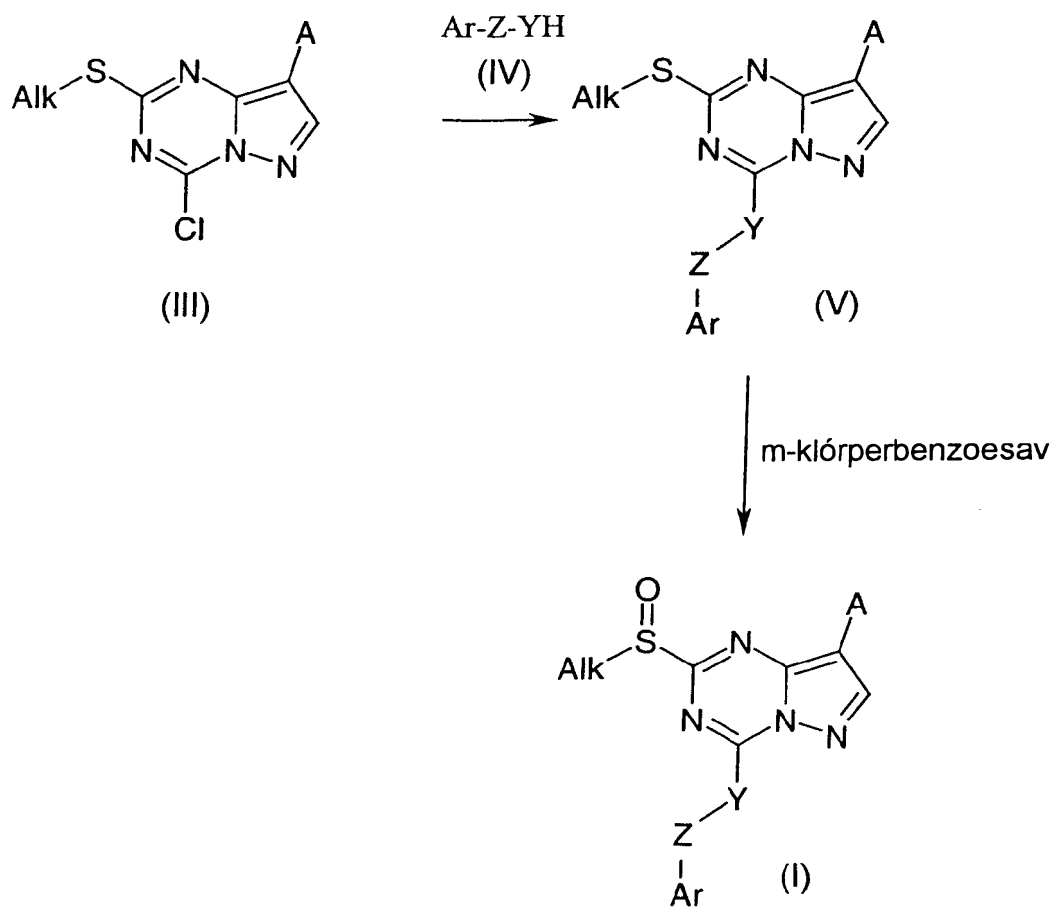
D.2 reakcióvázlat



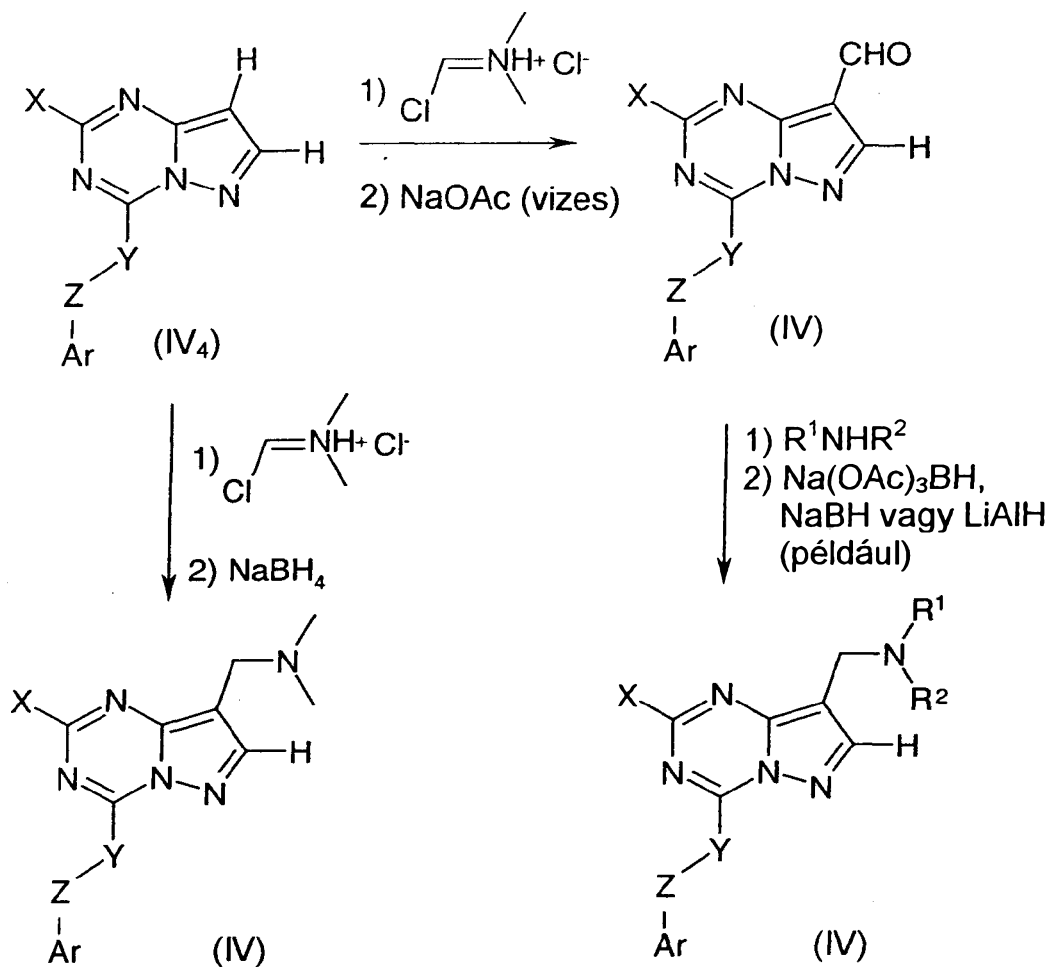
D.3 reakcióvázlat



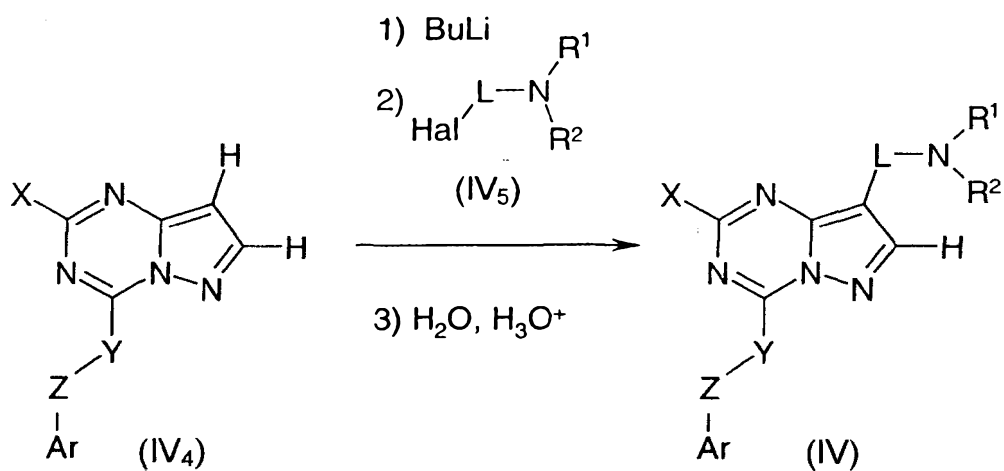
D.3a reakcióvázlat



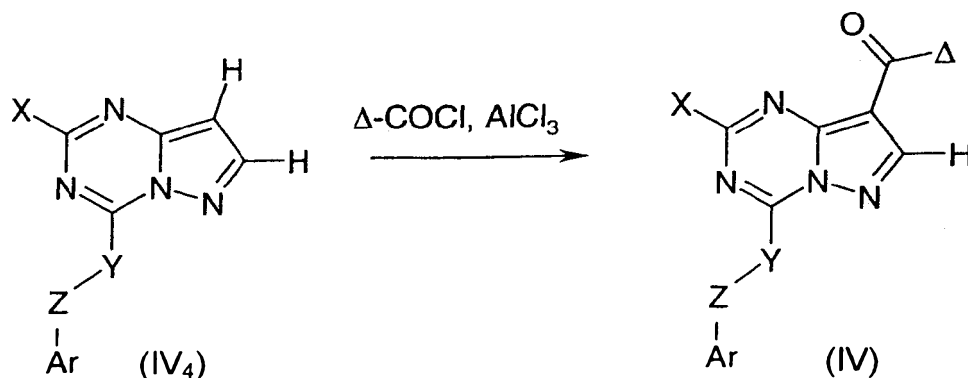
D.4 reakcióvázlat



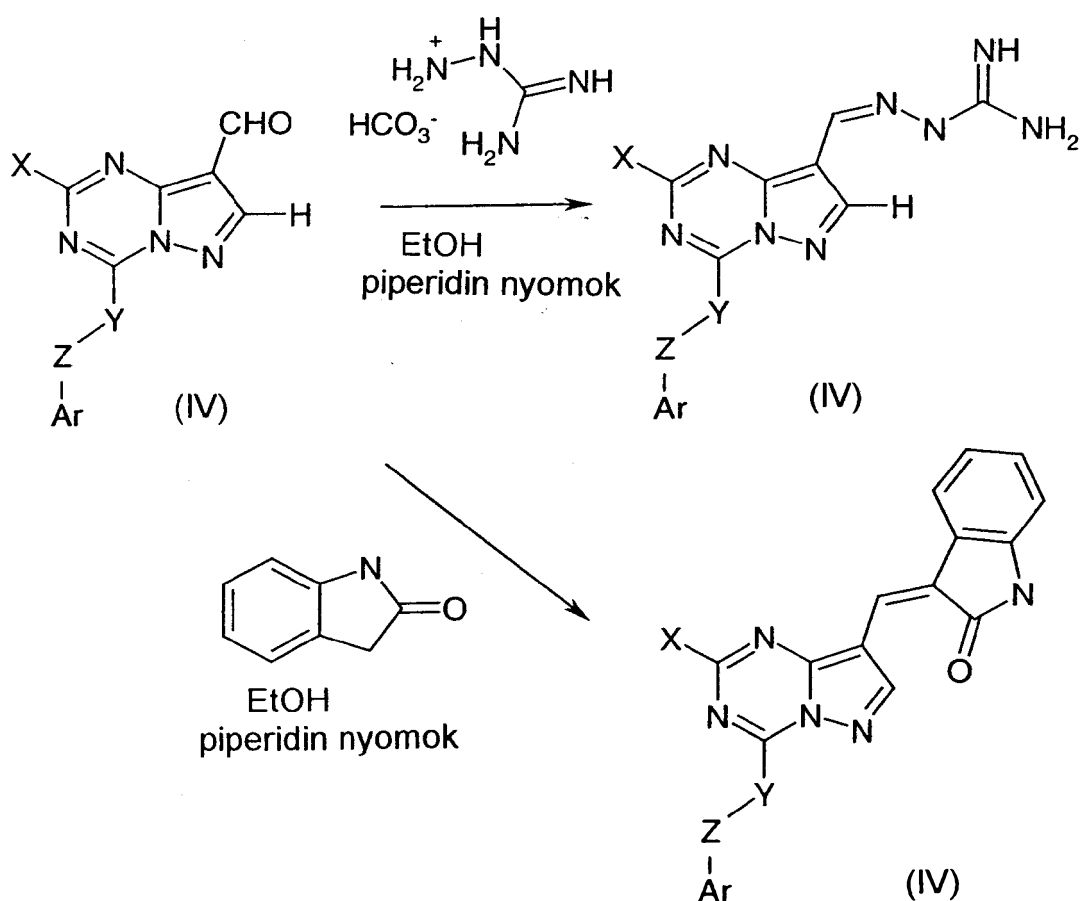
D.5 reakcióvázlat



D.6 reakcióvázlat



D.7 reakcióvázlat



D.8 reakcióvázlat

